I655185

(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 I655185 B

(45)公告日： 中華民國 108 (2019) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：103137304 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D207/16 (2006.01)	*C07D401/02 (2006.01)*
C07D403/02 (2006.01)	*C07D405/12 (2006.01)*
C07D405/14 (2006.01)	*C07D409/10 (2006.01)*
C07D409/14 (2006.01)	*C07D417/14 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01)	*A61K31/402 (2006.01)*
A61K31/4025 (2006.01)	*A61K31/416 (2006.01)*
A61K31/425 (2006.01)	*A61K31/4375 (2006.01)*
A61K31/4439 (2006.01)	*A61K31/454 (2006.01)*
A61K31/4709 (2006.01)	*A61K31/4725 (2006.01)*
A61K31/498 (2006.01)	*A61K31/5377 (2006.01)*

(30)優先權：2013/10/29 美國 61/897,110

(71)申請人：拜奧馬林製藥公司 (美國) BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. (US)
美國

(72)發明人：王 彬 WANG, BING (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2013/0095089A1 WO 2008/150486A2

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 343 頁

(54)名稱

用於治療疾病之葡萄糖腦醯胺合成酶抑制劑

GLUCOSYLCERAMIDE SYNTHASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF DISEASES

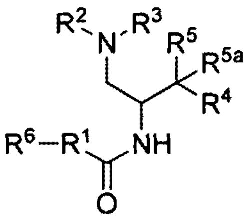
(57)摘要

本發明描述式 I 化合物、製造此類化合物之方法、含有此類化合物之醫藥組合物及藥劑及使用此類化合物治療或預防與葡萄糖腦醯胺合成酶(GCS)有關之疾病或病狀之方法。

Described herein are compounds of Formula I, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions and medicaments containing such compounds, and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or conditions associated with the enzyme glucosylceramide synthase (GCS).

特徵化學式：

TW I655185 B



式I

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

用於治療疾病之葡萄糖腦醯胺合成酶抑制劑

GLUCOSYLCERAMIDE SYNTHASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF DISEASES

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2013年10月29日申請之美國臨時申請案第61/897,110號之優先權，其內容以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明描述化合物、製造此類化合物之方法、含有此類化合物之醫藥組合物及藥劑及使用此類化合物治療或預防與葡萄糖腦醯胺合成酶(GCS)有關之疾病或病狀之方法。

【先前技術】

葡萄糖腦醯胺合成酶(GCS)為催化基於葡萄糖腦醯胺之鞘醣脂(GSLs)之生物合成中之最初糖基化步驟的關鍵酶，亦即經由使葡萄糖由UDP-葡萄糖(UDP-Glc)轉移至腦醯胺以形成葡萄糖腦醯胺。GCS為位於高爾基體順面/中間囊膜(cis/medial golgi)中之III型跨膜完整蛋白質。咸信鞘醣脂(GSLs)在包括細胞相互作用、信號傳導及運輸之許多細胞膜事件中為完整的。已展示GSL結構之合成(*Proc. Natl. Acad. Sci CJSA* **1999,** *96(16),* 9142-9147)對於胚胎發育及一些組織之分化必不可少。腦醯胺在鞘脂代謝中起主要作用，且已展示在鞘醣脂表現降低下GCS活性下調對鞘脂形態效果顯著。鞘脂對生理以及病理性心臟血管病狀有作用。詳言之，在新生大鼠中鞘脂及其調節酶似乎在對慢性低氧之適應性反應中起作用(*Prostaglandins & Other Lipid Mediators*

2005, *78(1-4),* 249-263)。

已提出用GCS抑制劑治療多種疾病(參見例如WO2005068426)。此類疾病包括醣脂儲存疾病(例如泰-薩克斯病(Tay Sachs disease)、山多夫氏病(Sandhoffs disease)、GM1神經節苷脂貯積病(GM1 gangliosidosis disease)、尼曼-匹克二氏病(Niemanns-Pick)及法布瑞氏症(Fabry disease))、與醣脂積聚有關之疾病(例如戈謝病(Gaucher disease))、導致腎肥大或增生之疾病(諸如糖尿病性腎病)、導致高血糖症或高胰島素血症之疾病、醣脂合成異常之癌症、由使用細胞表面醣脂作為受體之有機體所引起之感染性疾病、葡萄糖腦醯胺之合成必要或至關重要之感染性疾病、發生過量醣脂合成之疾病(例如動脈粥樣硬化、多囊性腎病及腎肥大)、神經元病症、神經元損傷、與巨噬細胞募集及活化有關之發炎性疾病或病症(例如類風濕性關節炎、克隆氏病(Crohn's disease)、哮喘及敗血症)、疼痛(參見WO2008011483,神經痛、發炎性疼痛、頭痛、軀體疼痛、內臟疼痛、牽涉性疼痛)、認知障礙(參見WO2008/109286,認知障礙症;健忘症;失語;失用症;譫妄;癡呆,包括AIDS癡呆複征、賓斯萬格氏病(Binswanger's disease)、路易體癡呆、額顳葉型癡呆、輕度認知障礙、多梗塞性癡呆、皮克氏病(Pick's disease)、語義性癡呆、老年癡呆症及血管性癡呆;及學習障礙,包括埃斯伯格氏症候群(Asperger's syndrome)、注意力不足症、注意力不足過動症、自閉症、兒童崩解症及瑞特氏症候群(Rett syndrome))、神經退化性病症(諸如阿耳滋海默症(Alzheimer's disease)、皮質基底核退化症、克-亞二氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、額顳葉退化症、亨廷頓氏病(Huntington disease)、多發性硬化、正常壓力腦積水、慢性器質性腦症候群、帕金森氏病(Parkinson's disease)、匹克氏病(Pick disease)、進行性核上麻痺及老年癡呆症(阿茲海默型))、腎絲球病及糖尿病及肥

胖(參見WO 2006053043)。糖尿病誘發之腎肥大與積聚於大鼠腎臟中之鞘醣脂(諸如葡萄糖腦醯胺及神經節苷脂GM_3)的合成增強有關(*J. Clin. Invest.* **1993,** *91(3),* 797)。

已展示GCS之過度表現涉及多重抗藥性且干擾腦醯胺誘發之細胞凋亡。舉例而言，Turzanski等人(*Experimental Hematology* **2005,** *33(1),* 62-72)已展示腦醯胺會引起急性骨髓性白血病(AML)細胞之細胞凋亡且P-醣蛋白(p-gp)會賦予腦醯胺誘發之細胞凋亡抗性，其中調節腦醯胺-葡萄糖腦醯胺路徑顯著有助於TF-I細胞中之此抗性。因此，GCS抑制劑可適用於藉由誘導患病細胞中之細胞凋亡治療增生性病症(諸如癌症)。

山多夫氏病(或2型GM2神經節苷脂貯積病)由β-己醣胺酶A及B活性缺乏所引起，其會導致神經節苷脂GM_2及對中樞神經系統造成損害且最終致死之其他醣脂積聚(*PLoS One* **2011,** *6(6),* e21758)。泰-薩克斯病(或GM_2神經節苷脂貯積病)由β-己醣胺酶A缺乏所引起，其會導致神經節苷脂積聚於腦神經細胞中，最終導致其過早死亡。缺失酶之靜脈內注射並非可行的選項，因為該等酶類不會穿過血腦屏障(*Genetics in Medicine* **2009,** *1(6),* 425)。葡萄糖腦醯胺合成酶為葡萄糖腦醯胺及其他鞘醣脂合成中之關鍵酶。其抑制作用可減少山多夫氏病中積聚之鞘醣脂的量。

法布瑞氏症由溶酶體水解酶α-半乳糖酶之活性損失所引起，其會導致引起疼痛、腎病及衰竭、大腦血管疾病及心肌梗塞之鞘醣脂的積聚(尤其三己糖苷基腦醯胺(globotriaosylceramide)) (*Kidney International* **2000,** *57,* 446)。一種治療策略為向患者提供缺陷酶；然而，酶替代療法僅可減緩疾病之進展且並不能治癒。替代或補充策略為用小分子抑制葡萄糖腦醯胺合成酶(一種鞘醣脂合成中之關鍵酶)，由此減少需要藉由水解酶α-半乳糖酶分解之基於三己糖苷基腦醯胺及

其他葡萄糖腦醯胺之脂質的量。

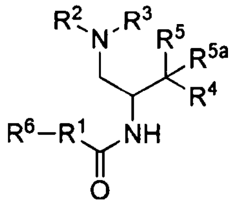
戈謝病由缺乏溶酶體葡糖腦苷脂酶所引起，其引起催化接著累積於被感染人之組織中的葡萄糖腦醯胺之分解(*J. Org. Chem.* **2007,** *72(4),* 1088)，從而引起肝功能不全、骨骼病、疼痛性骨骼病變、脾功能亢進症、全部血球減少症及神經症狀(抽搐、張力亢進、智力遲鈍、呼吸暫停、癡呆及眼部肌肉失用症)。一種治療策略為向患者提供缺陷酶；然而，酶替代療法不適用於所有患者且不能解決患有2型及3型之患者的疾病之神經表現。替代或補充策略為用小分子抑制葡萄糖腦醯胺合成酶，由此減少需要藉由葡糖腦苷脂酶分解之葡萄糖腦醯胺的量。

非酒精性脂肪肝病(NALD)為脂肪累積於極少或不飲用酒精之人的肝中但引起肝發炎及結疤且可進展為肝衰竭的疾病。在ob/ob小鼠中抑制葡萄糖腦醯胺合成酶會使葡萄糖含量降低、肝/體重比率降低、甘油三酯之積聚減少且預防及逆轉脂肪變性(*Hepatology* **2009,** *50(1),* 85-93)。因此，GCS抑制劑適用於預防及治療NALD。

多囊性腎病(PKD)為特徵為充滿液體且致使腎增大之良性囊腫之基因疾病，其可致使生活品質降低(例如頭痛、高血壓、背部及側面疼痛、結腸問題、二尖瓣脫垂及腎臟結石)且可危及生命(例如腎臟衰竭、大腦動脈瘤及可導致心臟病及中風之高血壓)。PKD亦可損害肝、脾、胰腺、脈管、睪丸、儲精囊及腸。腎臟中之葡萄糖腦醯胺及神經節苷脂GM_3含量高於正常組織(*Nat Med* **2010,** *16(7),* 788)。因此，用GCS之抑制劑阻斷葡萄糖腦醯胺之合成可適用於治療PKD以降低新的囊腫形成(部分或完全抑制囊腫生成)、降低囊腫質量、降低囊腫之尺寸及數目及/或降低相關症狀之嚴重程度。PKD之所有當前治療可對症狀加以處理但不能治療疾病之基本病因(*Nat Med* **2010,** *16(7),* 788)。

【發明內容】

在一個態樣中，提供一種式I化合物：



式I

其中

R^1為環烷基或雜環烷基；其中該雜環烷基利用碳原子連接至C(O)基團且視情況經羥基取代；

R^2為氫、羥基或烷基；且R^3為烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或二烷基胺基烷基；或R^2及R^3與其所連接之氮一起形成3至10員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；且其中$-NR^2R^3$雜環烷基不為嗎啉基；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1、2或3個R^9基團取代；

R^5為鹵基、羥基、$-N_3$、$-NH_2$、$-NHC(O)CH_3$、$-NH(OCH_3)$或$-NHC(O)H$且R^{5a}為氫、鹵基、烷基或氘；或R^5及R^{5a}與其所連接之碳一起形成C(O)或C(NOH)；

R^6為烷基、烷氧基羰基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或$-C(O)NR^{6a}R^{6b}$；其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的各芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的各雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

R^{6a}為氫或烷基且R^{6b}為芳基或雜芳基，其各自視情況經1或2個鹵基取代；或R^{6a}及R^{6b}與其所連接之氮一起形成視情況經烷基、羥基、

烷基羰基或烷氧基羰基取代之雜環烷基；

各R^8若存在則獨立地為氘、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基或環烷基；

各R^9若存在則獨立地為氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵基、鹵烷基、烷基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、雜環烷基、雜環烷氧基、雜環烷基烷氧基或苯基；其中該苯基視情況經1或2個R^{9a}取代；其中單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

各R^{9a}若存在則獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷氧基羰基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基；

各R^{10}若存在則獨立地為氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵基、鹵烷基、烷基、烯基、炔基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、環烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、芳基、芳基烷基、芳氧基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各芳基或雜芳基獨立地視情況經1、2或3個R^{10a}取代；且單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

各R^{10a}若存在則獨立地選自氰基、鹵基、烷基、烯基、鹵烷基、羥基烷基及環烷基；且

R^{11}、R^{11a}及R^{11b}獨立地為氫、烷基或環烷基；

其限制條件為當R^1為環烷基且R^6為苯基時，則苯基經1或2個獨立地選自以下各者之基團取代：氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基

胺基、鹵烷基、烷基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、鹵烷氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、視情況經1或2個烷基取代之雜環烷基、視情況經1或2個烷基取代之雜環烷氧基或視情況經1或2個羥基取代之雜環烷基烷氧基；及

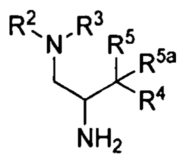
視情況存在之其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物及另外視情況存在之其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含1)式I化合物，視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式，且另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，及2)醫藥學上可接受之賦形劑或醫藥學上可接受之載劑。

在另一態樣中，提供一種一種疾病或病症之方法，其包含投與式I化合物，視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式且另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，或另外包含醫藥學上可接受之賦形劑或醫藥學上可接受之載劑的其醫藥組合物。

在另一態樣中，提供一種製造式I化合物之方法，其包含

a)將式**100**之中間物



100

或其鹽，其中R^2、R^3、R^4、R^5及R^{5a}及所有其他基團係如發明內容中所定義或如同本文所述之任何實施例中一般；使用標準醯胺偶合條件用式R^6-$R^1C(O)OH$之中間物進行處理，得到式I化合物，其中R^1及R^6係如發明內容中所定義或如同本文所述之任何實施例中一般；及

b)視情況分離個別異構體。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

縮寫

縮寫	含義
ACN	乙腈
aq	水性
Boc	第三丁氧羰基
CBz	苯甲氧羰基
conc	濃的
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DCM	二氯甲烷
DIBAL	氫化二異丁基鋁
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMP	戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)
DMSO	二甲基亞碸
DPPA	二苯基磷醯基疊氮化物
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
h	小時
HATU	六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基錁
HOBt	羥基苯并三唑
LDA	二異丙胺基鋰
mg	毫克
mHz	兆赫
mL	毫升
μL	微升
MCPBA	間氯過氧苯甲酸
Ms	甲磺醯基
NBS	N-溴代丁二醯亞胺
NMP	N-甲基吡咯啶酮
NMR	核磁共振
PE	石油醚
rt或RT	室溫
sat	飽和
TBAF	氟化四正丁基銨
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷基
TEA	三乙胺
TES	三乙基矽烷
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析

定義

為便於理解本文所述之本發明，下文定義多個術語。一般而言，本文所使用之命名法及本文所述之有機化學、醫藥化學及藥理學中之實驗室程序係熟知的且通常用於此項技術中。除非另外規定，否則本文所用之所有技術及科學術語一般具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。

如本申請案及隨附申請專利範圍中通篇所使用，下列術語具有下列含義：

數值前之「約」係指值±指定值之10%的範圍。

如本文所用之關於調配物、組合物或成分之「可接受」意謂對所治療之個體的整體健康狀況不具有持續有害作用。

「烯基」意謂具有2至8個碳原子及至少一個雙鍵的直鏈或分支鏈烴基，且包括乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基及其類似基團。「低碳烯基」意謂具有一至六個碳原子之烯基。

「烯基氧基」意謂-OR基團，其中R為如本文所定義之烯基。

「烷氧基」意謂-OR基團，其中R為如本文所定義之烷基。說明性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。

「烷氧基羰基」意謂-C(O)R基團，其中R為如本文所定義之烷氧基。

「烷基」意謂含有1至10個碳原子，在另一實例中1至6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基。說明性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、正庚基、正辛基、正壬基及正癸基。

「烷基胺基」意謂-NHR基團，其中R為如本文所定義之烷基，或其N-氧化物衍生物，例如，甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、正丁胺基、異丁胺基、第三丁胺基或甲胺基-N-氧化物及其類似基團。

「烷基胺基烷基」意謂經一或兩個如本文所定義之烷基胺基取代之烷基。

「烷基胺基羰基」意謂-C(O)R基團，其中R為如本文所定義之烷基胺基。

「烷基羰基」意謂-C(O)R基團，其中R為如本文所定義之烷基。

「炔基」意謂具有2至8個碳原子及至少一個參鍵的直鏈或分支鏈烴基，且包括乙炔基、丙炔基、1-丁-3-炔基、1-戊-3-炔基、1-己-5-炔基及其類似基團。「低碳炔基」意謂具有一至六個碳原子之炔基。

「胺基」意謂$-NH_2$基團。

「胺基烷基」意謂經至少一個，例如一、二或三個胺基取代之烷基。

「胺基羰基」意謂-C(O)R基團，其中R為如本文所定義之胺基。

「芳基」意謂單價六至十四員單或雙碳環，其中該單環為芳族環且雙環中之環中之至少一者為芳族環。代表性實例包括苯基、萘基及茚滿基及其類似基團。

「芳基烷基」意謂經1或2個如本文所定義之芳基取代之如本文所定義之烷基。

「芳基羰基」意謂-C(O)R基團，其中R為如本文所定義之芳基。

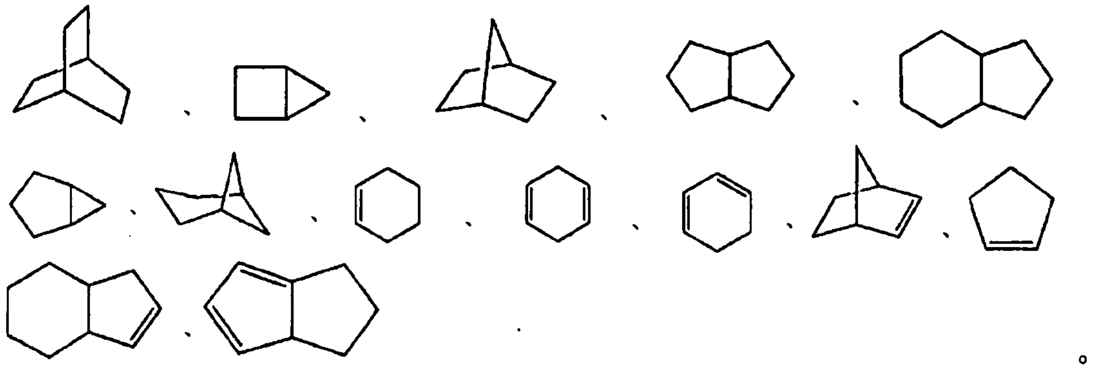
「芳氧基」意謂-OR基團，其中R為如本文所定義之芳基。

「羧基」意謂-C(O)OH基團。

「環烷基」意謂具有3至10個碳環原子之單環或稠合雙環(但非芳

族的)烴基。稠合雙環烴基包括橋連環。環烷基包括螺環烷基環。除非另有說明，否則基團之原子價可位於基團內之任何環之任何原子上，只要原子價規則允許即可。一或兩個環碳原子可經-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基團置換。

在一些實施例中，環烷基包括(但不限於)：



「環烷基烷基」意謂經至少一個，在另一實例中1或2個如本文所定義之環烷基取代之如本文所定義之烷基。

「環烷基烷氧基」意謂-OR基團，其中R為如本文所定義之環烷基烷基。

「環烷氧基」意謂-OR基團，其中R為如本文所定義之環烷基。

「環烷基硫基」意謂-SR基團，其中R為如本文所定義之環烷基。

「二烷基胺基」意謂-NRR'基團，其中R及R'獨立地為如本文所定義之烷基，或其N-氧化物衍生物或經保護之衍生物，例如二甲胺基、二乙胺基、*N,N*-甲基丙胺基或*N,N*-甲基乙胺基及其類似基團。

「二烷基胺基烷基」意謂經至少一個，例如一或兩個如本文所定義之二烷基胺基取代之烷基。

「二烷基胺基羰基」意謂-C(O)R基團，其中R為如本文所定義之二烷基胺基。

「鹵基」意謂氟、氯、溴或碘基團。

「鹵烷氧基」意謂經一或多個鹵原子，在另一實例中經1、2或3個鹵原子取代之如本文所定義之烷氧基。

「鹵烷基」意謂經一或多個鹵原子，在另一實例中經1、2、3、4、5或6個鹵原子，在另一實例中經1、2或3個鹵原子取代之烷基。實例包括(但不限於)三氟甲基、氯甲基及其類似基團。

「雜芳基」意謂含有一或多個，在另一實例中1、2、3或4個獨立地選自-O-、-S(O)$_n$-(n為0、1或2)、-N-、-N(H)-及N-氧化物基之環雜原子且其餘環原子為碳之具有5至14個環原子之單環、稠合雙環或稠合三環基團，其中包含單環基團之環為芳族環，且其中包含雙環或三環基團之稠合環中之至少一者為芳族環(但不一定為含有雜原子之環，例如2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)。包含雙環或三環基團之任何非芳族環之一或兩個環碳原子可經-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基團置換。稠合雙環基團包括橋連環系統。除非另有說明，否則原子價可位於雜芳基之任何環之任何原子上，只要原子價規則允許即可。

在一些實施例中，雜芳基包括(但不限於)三唑基、四唑基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吲哚基、2,3-二氫-1*H*-吲哚基(包括例如2,3-二氫-1*H*-吲哚-2-基或2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基及其類似基團)、吲唑基、鄰苯二甲醯亞胺基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并哌喃基、苯并噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基(包括例如四氫異喹啉-4-基或四氫異喹啉-6-基及其類似基團)、吡咯并[3,2-c]吡啶基(包括例如吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基或吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基及其類似基團)、吡咯并[1,2-*b*]噠嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑基、苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯基、呋喃并[2,3-*d*]噻唑基、噻

吩并[2,3-*d*]噁唑基、噻吩并[3,2-*b*]呋喃基、呋喃并[2,3-*d*]嘧啶基、呋喃并[3,2-*b*]吡啶基、呋喃并[3,2-*c*]吡啶基、6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶基及7,8-二氫-6*H*-環戊[g]喹喏啉基；及其衍生物、N-氧化物及經保護之衍生物。

「雜芳基烷基」意謂經1或2個如本文所定義之雜芳基取代之如本文所定義之烷基。

「雜芳氧基」意謂-OR基團，其中R為如本文所定義之雜芳基。

「雜環烷基」意謂具有3至9個環原子之飽和或部分不飽和(但非芳族的)單價單環基團或具有5至12個環原子之飽和或部分不飽和(但非芳族的)單價稠合雙環基團，其中一或多個雜原子，例如1、2、3或4個環雜原子獨立地選自-O-、-S(O)$_n$-(n為0、1或2)、-N=、-NH-及N-氧化物基，其餘環原子為碳。一或兩個環碳原子可經-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基團置換。稠合雙環基團包括橋連環系統。除非另外陳述，否則基團之原子價可位於基團內之任何環之任何原子上，只要原子價規則允許即可。

在一些實施例中，雜環烷基包括(但不限於)氮雜環丁烷基、吡咯啶基、2-側氧基吡咯啶基、2,5-二氫-1*H*-吡咯啉基、2,5-二側氧基-1*H*-吡咯基、2,5-二側氧基-吡咯啶基、2,5-二氫-1*H*-吡咯基、哌啶基、2-側氧基哌啶基、4-哌啶酮基、嗎啉基、哌嗪基、2-側氧基哌嗪基、二側氧基哌嗪基、哌喃基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、1,3-二氧雜環己烯基、1,3-二氧雜環己烷基、1,4-二氧雜環己烯基、1,4-二氧雜環己烷基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、全氫氮雜卓基、吡唑啶基、咪唑啉基、四氫咪唑基、2,4-二側氧基-四氫咪唑基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、噁唑啉基、噁唑啶基、異噁唑啶基、噻唑啉基、噻唑啶基、𠯤啶基、異噻唑啶基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、十氫異喹啉基、四氫呋喃基、2-氮雜螺[3.3]庚基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚基及8-氮雜雙環

[3.2.1]辛基及其衍生物及其N-氧化物(例如1-氧離子基至吡咯啶-1-基)或經保護衍生物。

「雜環烷基烷基」意謂經至少一個，在另一實例中1或2個如本文所定義之雜環烷基取代之烷基。

「雜環烷基烷氧基」意謂-OR基團，其中R為如本文所定義之雜環烷基烷基。

「雜環烷氧基」意謂-OR基團，其中R為如本文所定義之雜環烷基。

「羥基烷氧基」意謂經至少一個、在其他實施例中1、2或3個羥基取代之如本文所定義之烷氧基。

術語「保護基」係指在合成程序期間改變官能基(例如羥基、酮或胺)之反應性以對抗不合需要的反應且隨後移除之可移除基團。羥基之保護基之實例包括(但不限於)甲硫基甲基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、醚(諸如甲氧基甲基醚)及酯(包括乙醯酯、苯甲醯酯)及其類似基團。酮之保護基之實例包括(但不限於)縮酮、肟、經O取代之肟(例如O-苯甲基肟、O-苯硫基甲基肟、1-亦丙氧基環己基肟)及其類似基團。胺之保護基之實例包括(但不限於)第三丁氧基羰基(Boc)及苯甲氧羰基(Cbz)。

「立體異構體」包括(但不限於)幾何異構體、對映異構體、非對映異構體及幾何異構體、對映異構體或非對映異構體之混合物。在一些實施例中，化合物之個別立體異構體以合成方式由含有不對稱或對掌性中心之市售起始物質或藉由製備外消旋混合物隨後進行解析來製備。此等解析方法例示為：(1)使對映異構體之混合物與對掌性助劑連接，由再結晶或層析法將所得非對映體混合物分離，及自助劑釋放光學純產物或(2)經對掌性層析管柱直接分離光學對映異構體之混合物。

如本文所用，藉由投與特定化合物或醫藥組合物「改善」特定病症之症狀係指可歸因於投與化合物或組合物或與投與化合物或組合物有關之永久或暫時、持續或短暫地實現嚴重程度之任何減輕、發作延遲、進展減緩或持續時間縮短。

術語「載劑」包括用於產生醫藥組合物之醫藥學上惰性之無機或有機載劑。舉例而言，乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽及其類似物可用作錠劑、包衣錠劑、糖衣丸劑及硬質明膠膠囊之此類載劑。適用於軟明膠膠囊之載劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇及其類似物。然而，視活性成分之性質而定，在軟明膠膠囊之情況下，除軟明膠本身之外通常不需要載劑。適用於產生溶液及糖漿之載劑為例如水、多元醇、甘油、植物油及其類似物。適用於栓劑之載劑為例如天然油或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇及其類似物。

術語「稀釋劑」係指用以將所關注化合物在傳遞之前稀釋之化合物。稀釋劑包括用以使化合物穩定之化學製品，因為其會提供更穩定之環境。在一些或任何實施例中，將溶解於緩衝溶液(其亦可提供pH控制或維持)中之鹽用作稀釋劑，其包括(但不限於)磷酸鹽緩衝鹽水溶液。

如本文所用之術語「有效量」或「治療有效量」係指足以在一定程度上減輕所治療之疾病或病狀之一或多種症狀的所投與之藥劑或化合物的量。結果包括減輕及/或緩解疾病之病徵、症狀或病因或發生生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」為使疾病症狀臨床上顯著減少所需之包含如本文所揭示之化合物之組合物的量。可使用諸如劑量遞增研究之任何合適技術測定任何個別情況下之適當「有效」量。

「賦形劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂醫藥學上可接

受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封物質。在一個實施例中，各組分在以下意義上為「醫藥學上可接受的」：與醫藥調配物之其他成分相容且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配。*參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；*Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版*; Rowe等人編; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；*Handbook of Pharmaceutical Additives, 第3版*; Ash及Ash編; Gower Publishing Company: 2007；*Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 第2版*; Gibson編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指不對其所投與之有機體產生顯著刺激且不消除化合物之生物活性及特性之化合物的調配物。在某些情況下，醫藥學上可接受之鹽藉由使本文所述之化合物與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及其類似物之酸反應獲得。在一些情況下，醫藥學上可接受之鹽藉由使本文所述之具有酸性基團之化合物與鹼反應以形成鹽或藉由預先確定之其他方法來獲得，該鹽為諸如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣或鎂鹽)、有機鹼之鹽(諸如二環己胺)、*N*-甲基-D-還原葡糖胺、參(羥基甲基)甲胺及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸)鹽及其類似物。藥理學上可接受之鹽不受特定限制，只要其可用於藥劑即可。本發明化合物與鹼形成之鹽的實例包括以下：其與諸如鈉、鉀、鎂、鈣及鋁之無機鹼之鹽；其與諸如甲胺、乙胺及乙醇胺之有機鹼之鹽；其與諸如離胺酸及鳥胺酸之鹼性胺基酸之鹽；及銨鹽。鹽可為酸加成鹽，其特定例示為與以下酸之加成鹽：無機酸，諸

如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸及乙烷磺酸；酸性胺基酸，諸如天冬胺酸及麩胺酸。

術語「醫藥組合物」係指本文所述之化合物與諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑之其他化學組分之混合物。醫藥組合物有助於向有機體投與化合物。此項技術中存在多種化合物投與技術，其包括(但不限於)：靜脈內、經口、氣霧劑、非經腸、經眼、經肺及表面投與。

「個體」係指動物，包括(但不限於)靈長類(例如人類)、猴、牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中關於例如哺乳動物個體(諸如人類)時可互換使用。

在治療疾病或病症之情況下，「治療(Treat/treating/treatment)」意謂包括緩解或去除病症、疾病或病狀或與該病症、疾病或病狀有關之症狀中之一或多者；或減緩疾病、病症或病狀或一或多種其症狀之進展、擴散或惡化。通常，個體由治療劑獲得之有益效應並不會使疾病、病症或病狀完全治癒。

實施例

以下段落呈現本文所揭示之化合物之許多實施例。在各情況下，實施例包括所述化合物以及其單一立體異構體或立體異構體之混合物兩者以及其醫藥學上可接受之鹽。化合物包括*N*-氧化物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些情況下，化合物可以互變異構體形式存在。所有互變異構體均包括於本文所呈現之化合物的範疇內。

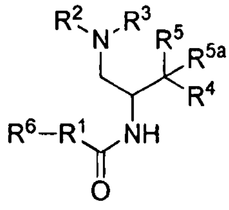
本文所述之化合物以及其對應其醫藥學上可接受之鹽可以經同位素標記之形式存在，其中化合物之一或多個原子經具有相同原子數

但原子質量不同於自然界中常見之原子質量的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。經同位素標記之本發明化合物以及其醫藥學上可接受之鹽一般可藉由用容易得到的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑進行本文之流程及/或實例及製備中所揭示的程序來製備。

在本發明化合物中，除非另外陳述，否則不特定命名為具體同位素之任何原子意謂表示處於其天然豐度之彼原子的任何穩定同位素。當位置命名為「H」或「氫」時，將該位置理解具有處於其天然豐度同位素組成的氫，其中應瞭解，視用於合成之化學物質之來源而定，天然同位素豐度之一定變化存在於合成化合物中。當將特定位置命名為「D」或「氘」時，應瞭解，處於彼位置之氘的豐度實質上大於氘之天然豐度，其為0.015%，且通常有至少50%氘併入彼位置。

本文所揭示之方法亦包括藉由將氘化本發明化合物或其他經同位素標記之本發明化合物單獨或以醫藥組合物形式投與來治療疾病之方法。在一些此等情況下，用較重同位素(諸如氘)取代氫原子可獲得由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢(例如增加活體內半衰期或減少劑量需求)。此外，某些經同位素標記之化合物，例如併入有放射性同位素(諸如^{3}H及^{14}C)之彼等化合物適用於藥物及/或基質組織分佈分析，諸如正電子發射斷層攝影法(PET)。氚化(^{3}H)及碳-14(^{14}C)同位素適用於此等實施例。

在實施例中，提供一種式I化合物：



式I

其中

R^1為環烷基或R^1為雜環烷基；其中該雜環烷基利用碳原子連接至C(O)基團且視情況經羥基取代；

R^2為氫、羥基或烷基；且R^3為烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或二烷基胺基烷基；或R^2及R^3與其所連接之氮一起形成3至10員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；且其中$-NR^2R^3$雜環烷基不為嗎啉基；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1、2或3個R^9基團取代；

R^5為鹵基、-OH、$-N_3$、$-NH_2$、$-NHC(O)CH_3$、$-NH(OCH_3)$或-NHC(O)H且R^{5a}為氫、鹵基、烷基或氘；或R^5及R^{5a}與其所連接之碳一起形成C(O)或C(NOH)；

R^6為烷基、烷氧基羰基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或-$C(O)NR^{6a}R^{6b}$；其中無論單獨還是作為芳基烷基或雜芳基烷基之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為環烷基烷基或雜環烷基烷基之一部分的雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

R^{6a}為氫或烷基且R^{6b}為芳基或雜芳基，其各自視情況經1或2個鹵基取代；或R^{6a}及R^{6b}與其所連接之氮一起形成視情況經烷基、羥基、烷基羰基或烷氧基羰基取代之雜環烷基；

各R^8若存在則獨立地為氘、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基或環烷基；

各R^9若存在則獨立地為氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵基、鹵烷基、烷基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、羥基、烷氧基、鹵

烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

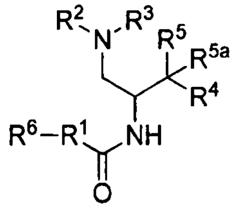
各R^{10}若存在則獨立地為氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵基、鹵烷基、烷基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、芳基、芳氧基、雜芳氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各芳基或雜芳基獨立地視情況經1或2個鹵基或烷基取代；且單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

R^{11}、R^{11a}及R^{11b}獨立地為氫、烷基或環烷基；

其限制條件為當R^1為環烷基且R^6為苯基時，則苯基經1或2個獨立地選自以下各者之基團取代：氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵烷基、烷基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、鹵烷氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、視情況經1或2個烷基取代之雜環烷基、視情況經1或2個烷基取代之雜環烷氧基或視情況經1或2個羥基取代之雜環烷基烷氧基；及

視情況存在之其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物及另外視情況存在之其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供一種式I化合物：



式I

其中

R^1為環烷基或R^1為利用碳原子連接至C(O)基團之雜環烷基；

R^2為氫、羥基或烷基；且R^3為烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或二烷基胺基烷基；或R^2及R^3與其所連接之氮一起形成3至10員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；且其中$-NR^2R^3$雜環烷基不為嗎啉基；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1、2或3個R^9基團取代；

R^5為鹵基、-OH、$-N_3$、$-NH_2$、$-NHC(O)CH_3$、$-NH(OCH_3)$或-NHC(O)H且R^{5a}為氫、鹵基、烷基或氘；或R^5及R^{5a}與其所連接之碳一起形成C(O)或C(NOH)；

R^6為烷氧基羰基、芳基、芳基烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或$-C(O)NR^{6a}R^{6b}$；其中無論單獨還是作為芳基烷基或雜芳基烷基之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為環烷基烷基或雜環烷基烷基之一部分的雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

R^{6a}為氫或烷基且R^{6b}為芳基或雜芳基，其各自視情況經1或2個鹵基取代；或R^{6a}及R^{6b}與其所連接之氮一起形成視情況經烷基、羥基、烷基羰基或烷氧基羰基取代之雜環烷基；

各R^8若存在則獨立地為氘、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基或環烷基；

各R^9若存在則獨立地為氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵基、鹵烷基、烷基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

各R^{10}若存在則獨立地為R^9；且

R^{11}、R^{11a}及R^{11b}獨立地為氫、烷基或環烷基；

其限制條件為當R^1為環烷基且R^6為苯基時，則苯基經1或2個獨立地選自以下各者之基團取代：氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵烷基、烷基、-$NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、鹵烷氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、視情況經1或2個烷基取代之雜環烷基、視情況經1或2個烷基取代之雜環烷氧基或視情況經1或2個羥基取代之雜環烷基烷氧基；及

視情況存在之其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物及另外視情況存在之其醫藥學上可接受之鹽。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：

R^1為N-(R^6)-氮雜環丁烷基、N-(R^6)-吡咯啶基或N-(R^6)-哌啶基，其各自利用碳原子連接至C(O)，且視情況經羥基取代；

R^2及R^3與其所連接之氮一起形成具有1或2個氮原子之4至6員雜環烷基環，其視情況經1或2個R^8取代；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1或2個R^9基團取代；

R^5為-OH且R^{5a}為氫；

R^6為烷基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基及烷基之基團取代；

各R^8若存在則獨立地為氫、烷基、羥基、烷氧基、鹵基或鹵烷基；

各R^9若存在則獨立地為氰基、硝基、鹵基、鹵烷基、烷基、羥

基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

各R^{10}若存在則獨立地為氰基、鹵基、鹵烷基、烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、芳基、芳氧基、雜芳氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各芳基或雜芳基獨立地視情況經1或2個鹵基或烷基取代；且單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基及羥基之基團取代；及

視情況存在之其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物及另外視情況存在之其醫藥學上可接受之鹽。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：

R^1為利用碳原子連接至C(O)之*N*-(R^6)-吡咯啶基且視情況經羥基取代；

R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基環；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1或2個R^9基團取代；

R^5為-OH且R^{5a}為氫；

R^6為烷基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基或雜芳基；其中無論單獨還是作為芳基烷基或雜芳基烷基之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中雜環烷基視情況經羥基取代；

各R^9若存在則獨立地為鹵基、鹵烷基、烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基硫基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各雜

環烷基視情況經烷基取代；

各R^{10}若存在則獨立地為氰基、鹵基、鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、環烷氧基、芳基、芳氧基或雜芳氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各芳基或雜芳基獨立地視情況經1或2個鹵基或烷基取代；及視情況存在之其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物及另外視情況存在之其醫藥學上可接受之鹽。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：

R^1為環烷基或R^1為利用碳原子連接至C(O)基團之雜環烷基；

R^2及R^3與其所連接之氮一起形成4至7員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1、2或3個R^9基團取代；

R^5為-OH且R^{5a}為氫；

R^6為烷氧基羰基、芳基、芳基烷基；環烷基；雜環烷基；視情況經1或2個羥基取代之雜環烷基烷基；雜芳基；或-C(O)N$R^{6a}R^{6b}$；其中無論單獨還是作為芳基烷基或雜芳基烷基之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中雜環烷基、雜環烷基烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基及烷基之基團取代；

R^{6a}為氫或烷基且R^{6b}為視情況經鹵基取代之芳基；

各R^8若存在則獨立地為氘或烷基；

各R^9若存在則獨立地為鹵基、烷基、烷氧基、環烷氧基、視情況經1或2個烷基取代之雜環烷基、視情況經1或2個烷基取代之雜環烷氧基或視情況經1或2個羥基取代之雜環烷基烷氧基；

各R^{10}若存在則獨立地為R^9；且

其限制條件為當R^1為環烷基且R^6為芳基時，則芳基經1或2個獨立地選自鹵烷基、鹵烷氧基、環烷氧基之基團取代；及

視情況存在之其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之

混合物及另外視情況存在之其醫藥學上可接受之鹽。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^1為環烷基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^1為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或雙環[1.1.1]戊基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^1為利用碳原子連接至C(O)基團之雜環烷基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^1為利用碳原子連接至C(O)基團且經由氮原子連接至R^6之雜環烷基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^1為氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基，其各自利用碳原子連接至C(O)；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^1為*N*-(R^6)-氮雜環丁烷基、*N*-(R^6)-吡咯啶基或*N*-(R^6)-哌啶基，其各自利用碳原子連接至C(O)；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^1為利用碳原子連接至C(O)之*N*-(R^6)-吡咯啶基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^1為*N*-(R^6)-氮雜環丁烷-3-基、*N*-(R^6)-吡咯啶-3-基或*N*-(R^6)-哌啶-3-基，其各自利用碳原子連接至C(O)；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有

以下特徵之化合物：R^1為利用碳原子連接至C(O)之*N*-(R^6)-氮雜環丁烷-3-基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^2及R^3與其所連接之氮一起形成3至10員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^2及R^3與其所連接之氮一起形成4至7員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基，其各自視情況經1、2、3或4個R^8取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基或吡咯啶基，其各自視情況經1、2、3或4個R^8取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為視情況獨立地經1或2個鹵基、烷氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、羥烷氧基、雜環烷基或雜環烷基烷氧基取代之芳基；或視情況獨立地經鹵基或鹵烷基取代之雜芳基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為視情況獨立地經1或2個鹵基、環烷氧基或雜環烷氧基取代之芳基；或視情況獨立地經鹵基取代之雜芳基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為苯基或2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基，其中苯基視情況獨立地經1或2個鹵基、烷氧基、環烷氧基、雜環烷氧基、羥烷氧基、雜環烷基或雜環烷基烷氧基取代，且2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基視情況經鹵基或鹵烷基取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為苯基或2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基，其中苯基視情況獨立地經1或2個鹵基、環烷氧基或雜環烷氧基取代，且2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基視情況經鹵基取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為視情況經1、2或3個R^9基團取代之芳基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為視情況經1、2或3個R^9基團取代之苯基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為視情況經1、2或3個R^9基團取代之苯基，其中各R^9若存在則獨立地為鹵基、烷氧基、環烷氧基、雜環烷基、視情況經烷基取代之雜環烷氧基、視情況經羥基取代之雜環烷基烷氧基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為視情況經1、2或3個R^9基團取代之雜芳基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為吡啶基或2,3-二氫

苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基，其視情況經1或2個R^9基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為吡啶基或2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基，其視情況經1或2個R^9基團取代，其中各R^9若存在則獨立地選自鹵基、烷基、烷氧基、環烷氧基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^5及R^{5a}為鹵基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^5為-OH且R^{5a}為氫；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為烷基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基及烷基之基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為芳基、芳基烷基、芳基羰基、雜環烷基、雜環烷基烷基或雜芳基；其中無論單獨還是作為芳基烷基或雜芳基烷基之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中雜環烷基視情況經羥基取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之

化合物：R^6為芳基或雜芳基，其中芳基視情況獨立地經1或2個鹵基、烷基、環烷氧基或雜環烷氧基取代；且雜芳基視情況獨立地經1或2個鹵基、烷基或環烷氧基取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為烷氧基羰基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為第三丁氧基羰基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為視情況經1或2個R^{10}基團取代之芳基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為視情況經1或2個R^{10}基團取代之苯基或萘基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為視情況經1或2個R^{10}基團取代之苯基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為視情況經1或2個R^{10}基團取代之苯基，其中各R^{10}若存在則獨立地選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基及環烷氧基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為視情況經1或2個鹵基取代之萘基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為視情況經1或2個R^{10}基團取代之雜芳基；且所有基團係如發明內

容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為吡啶基、噻唑基、苯并噻唑基或4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑基，其各自視情況經1或2個R^{10}基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為吡啶基、噻唑基、苯并噻唑基或4,5,6,7-四氫苯并[*d*]噻唑基，其各自視情況經1或2個鹵基取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為芳基烷基，其中芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為苯基烷基，其中苯基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為苯基烷基，其中苯基視情況經1或2個鹵基取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為萘甲基、苯基甲基或苯乙基，其中苯基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為苯基甲基，其中苯基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為雜芳基烷基，其中雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在

一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為吡啶基烷基，其中雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為吡啶基甲基，其中雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為環烷基，其中環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為環戊基或環己基，其各自視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為未經取代之環丙基、未經取代之環丁基、未經取代之環戊基或未經取代之環己基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為未經取代之環戊基或未經取代之環己基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為環烷基烷基，其中環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵

基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為環烷基甲基，其中環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為未經取代之環丙基甲基、未經取代之環丁基甲基、未經取代之環戊基甲基或未經取代之環己基甲基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為未經取代之環戊基甲基或未經取代之環己基甲基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

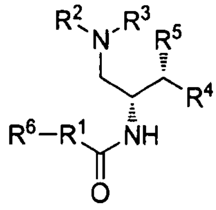
在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為雜環烷基，其中雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為未經取代之四氫哌喃基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為雜環烷基烷基，其中雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為雜環烷基甲基，其中雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、

鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為四氫哌喃基甲基，其視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為視情況經1或2個羥基取代之四氫哌喃基甲基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為$-C(O)NR^{6a}R^{6b}$；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為$-C(O)NR^{6a}R^{6b}$，其中R^{6a}為氫；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為$-C(O)NR^{6a}R^{6b}$，其中R^{6a}為氫且R^{6b}為芳基或雜芳基，其各自視情況經鹵基取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為具有以下特徵之化合物：R^6為$-C(O)NR^{6a}R^{6b}$，其中R^{6a}為氫且R^{6b}為視情況經1或2個鹵基取代之苯基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(a)化合物：

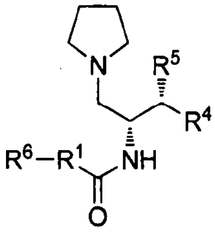


式I(a)

5

其中所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

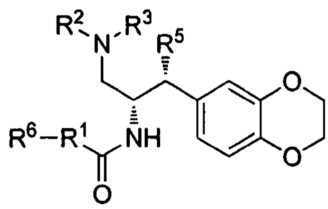
在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(b)化合物：



式I(b)

其中所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(c)化合物：



式I(c)

其中所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(c)化合物，其中：

R^1為利用碳原子連接至C(O)之吡咯啶基且視情況經羥基取代；

R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基環，其視情況經1或2個R^8取代；

R^5為-OH且R^{5a}為氫；

R^6為芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基及烷基之基團取代；

或R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基或吡咯啶基環；且R^6為視情況經氯或氟取代之苯基或萘基。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(a)或I(c)之化合物，且R^2及R^3與其所連接之氮一起形成視情況經1、2、3或4個R^8取代之3至10員雜環烷基環；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(a)、I(b)或I(c)之化合物，且R^5為羥基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(a)、I(b)或I(c)之化合物，且R^1為環烷基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(a)、I(b)或I(c)之化合物，且R^1為利用碳原子連接至C(O)之雜環烷基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(a)或I(c)之化合物，且R^2及R^3與其所連接之氮一起形成視情況經1、2、3或4個R^8取代之3至10員雜環烷基環；R^1為利用碳原子連接至C(O)之雜環烷基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(a)或I(c)之化合物，且R^2及R^3與其所連接之氮一起形成視情況經1、2、3或4個R^8取代之3至10員雜環烷基環；R^1為利用碳原子連接至C(O)之雜環烷基；R^5為羥基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

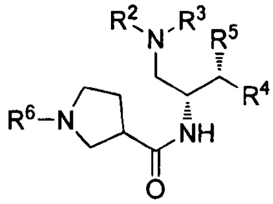
在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(b)化合物，且R^5為羥基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中

所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(b)化合物，且R^1為利用碳原子連接至C(O)之雜環烷基，R^5為羥基，且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(a)或I(c)之化合物，且R^2及R^3與其所連接之氮一起形成視情況經1、2、3或4個R^8取代之3至10員雜環烷基環；R^5為羥基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(d)化合物：



式I(d)

其中所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(d)化合物，其中：

R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基環；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1或2個R^9基團取代；

R^5為-OH且R^{5a}為氫；

R^6為烷基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基或雜芳基；其中無論單獨還是作為芳基烷基或雜芳基烷基之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中雜環烷基視情況經羥基取代；

各R^9若存在則獨立地為鹵基、鹵烷基、烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基硫基、雜環烷基、雜環

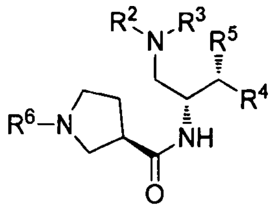
烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經烷基取代；

各R^{10}若存在則獨立地為氰基、鹵基、鹵烷基、烷基、鹵烷氧基、環烷氧基、芳基、芳氧基或雜芳氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各芳基或雜芳基獨立地視情況經1或2個鹵基或烷基取代；及視情況存在之其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物及另外視情況存在之其醫藥學上可接受之鹽。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(d)化合物，其中R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基或吡咯啶基環；R^4為苯基或2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基，其中苯基視情況獨立地經1或2個鹵基、環烷氧基或雜環烷氧基取代，且2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基視情況經鹵基取代；且R^6為芳基或雜芳基，其各自視情況經氯、氟或烷基取代；或R^6為視情況獨立地經氯或氟取代之苯基或萘基。

在一些或任何實施例中，式I(d)化合物為具有以下特徵之化合物：R^2及R^3與其所連接之氮一起形成3至10員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I(d)化合物為具有以下特徵之化合物：R^5為羥基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I(d)化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

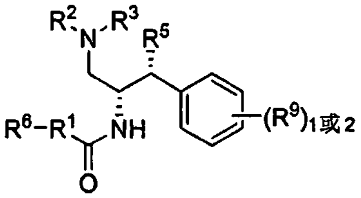
在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(d1)化合物：



式I(d1)

其中所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I(d1)化合物為具有以下特徵之化合物：R^2及R^3與其所連接之氮一起形成3至10員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I(d1)化合物為具有以下特徵之化合物：R^5為羥基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I(d1)化合物為具有以下特徵之化合物：R^4為2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基；且所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(d2)化合物：



式I(d2)

其中所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I(d2)化合物為具有以下特徵之化合物：R^1為利用碳原子連接至C(O)之吡咯啶基且視情況經羥基取代；R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基或吡咯啶基；R^5為-OH且R^{5a}為氫；且各R^9獨立地為鹵基、羥烷氧基、環烷氧基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；且R^6為芳基或雜芳基，其各自視情況經氯、氟或烷基取代；或R^6為視情況獨立地經氯或氟取代之苯基。在一些或

任何實施例中，式I(d2)化合物為具有以下特徵之化合物：

R^1為N-(R^6)-氮雜環丁烷基、N-(R^6)-吡咯啶基或N-(R^6)-哌啶基，其各自利用碳原子連接至C(O)，且視情況經羥基取代；

R^2及R^3與其所連接之氮一起形成具有1或2個氮原子之4至6員雜環烷基環；

R^5為-OH且R^{5a}為氫；

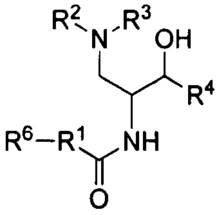
R^6為烷基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基及烷基之基團取代；

各R^9若存在則獨立地為氰基、硝基、鹵基、鹵烷基、烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

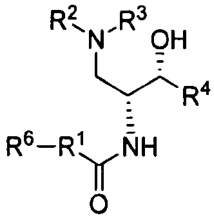
各R^{10}若存在則獨立地為氰基、鹵基、鹵烷基、烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、芳基、芳氧基、雜芳氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各芳基或雜芳基獨立地視情況經1或2個鹵基或烷基取代；且單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基及羥基之基團取代；及視情況存在之其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物及另外視情況存在之其醫藥學上可接受之鹽。

在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(e)、式I(e1)或式I(e2)之

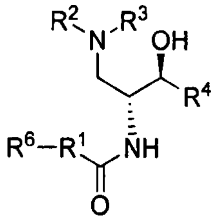
化合物：



式I(e)



式I(e1)



式I(e2)

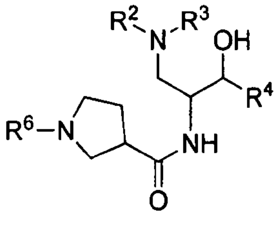
其中所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(c)化合物，其中：

R^1為利用碳原子連接至C(O)之吡咯啶基且視情況經羥基取代；

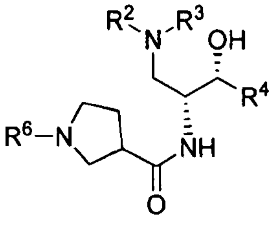
R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基、吡咯啶基或哌啶基環，其視情況經1或2個R^8取代；

R^6為芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基及烷基之基團取代；或R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基或吡咯啶基環；且R^6為視情況經氯或氟取代之苯基或萘基。

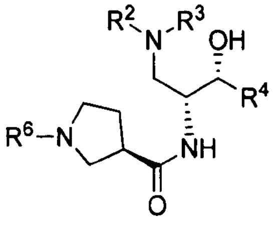
在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(f)、式I(f1)或式I(f2)之化合物：



式I(f)



式I(f1)

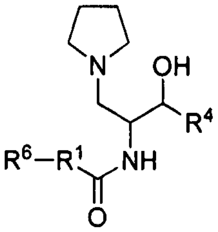


式I(f2)

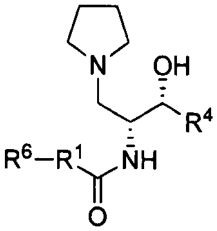
其中所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施

例中所定義。

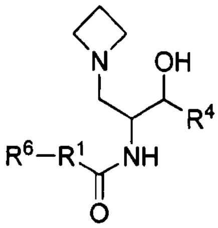
在一些或任何實施例中，式I化合物為式I(g)、式I(g1)、式I(h)或式I(h1)之化合物：



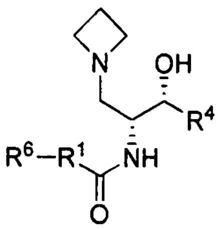
式I(g)



式I(g1)



式I(h)

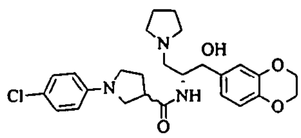
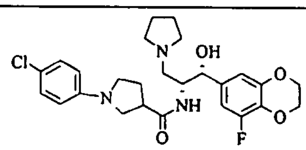
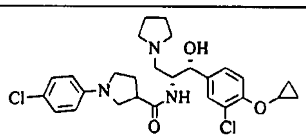
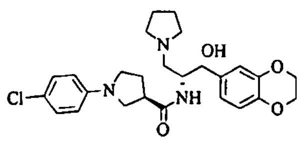
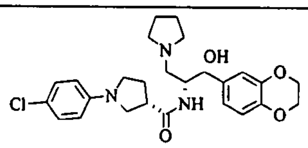
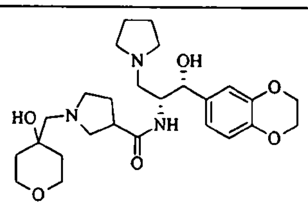


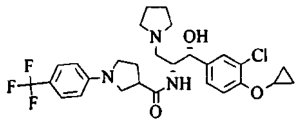
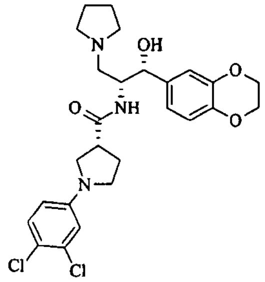
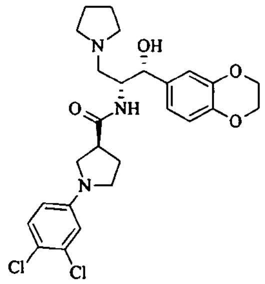
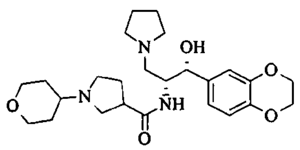
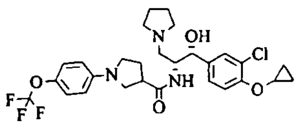
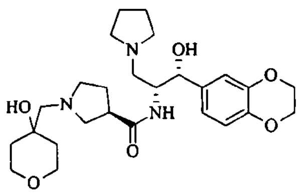
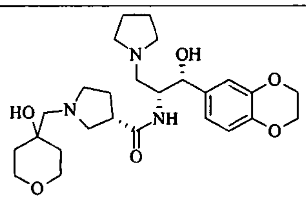
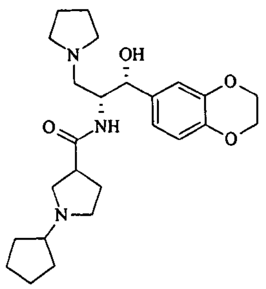
式I(h1)

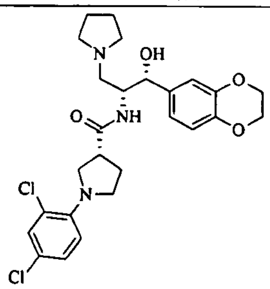
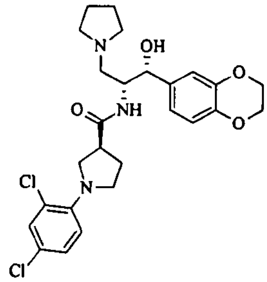
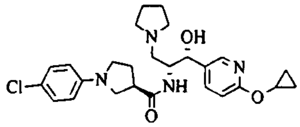
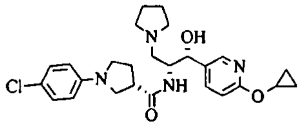
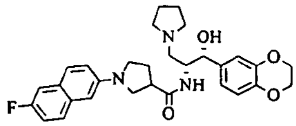
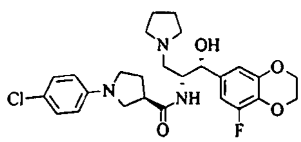
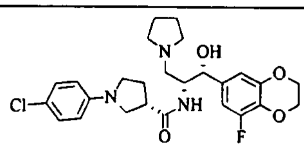
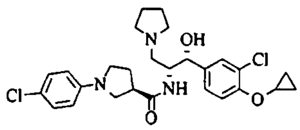
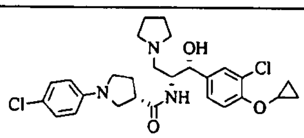
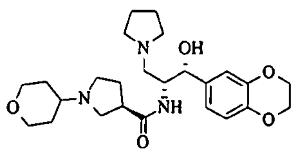
其中所有基團係如發明內容中所定義或如任何本文所述之實施例中所定義。

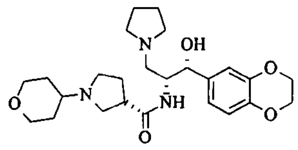
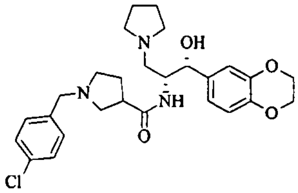
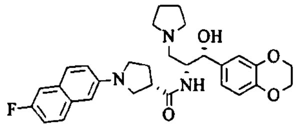
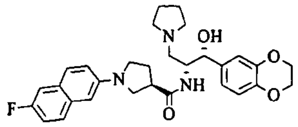
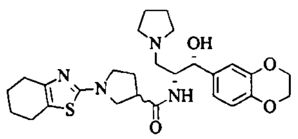
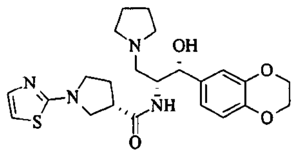
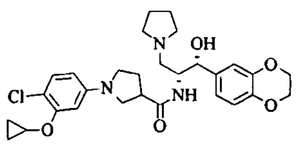
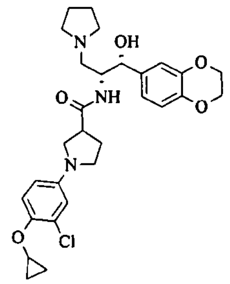
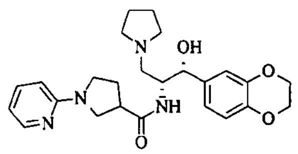
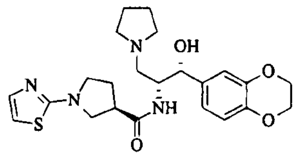
在一些或任何實施例中，式I化合物係根據表1中之化合物：

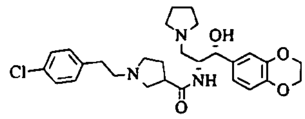
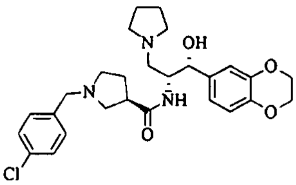
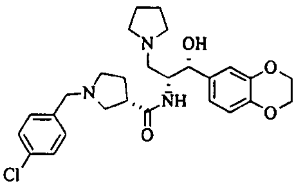
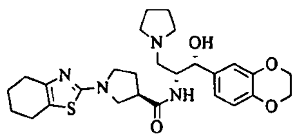
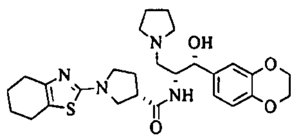
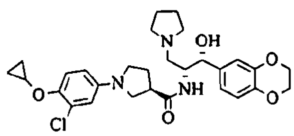
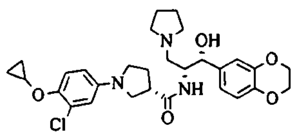
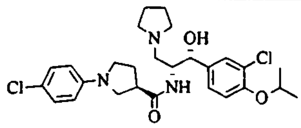
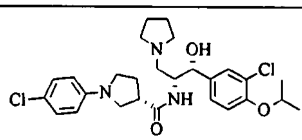
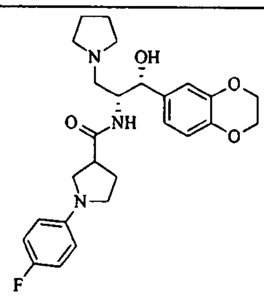
表1.

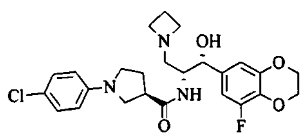
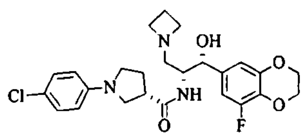
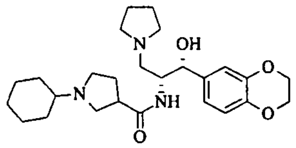
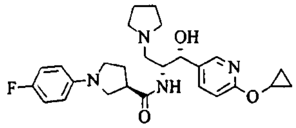
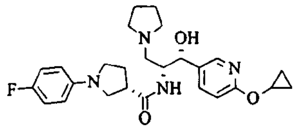
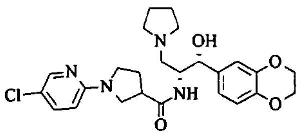
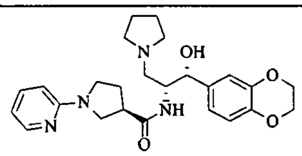
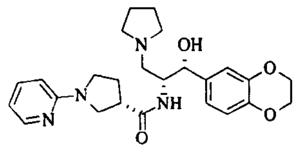
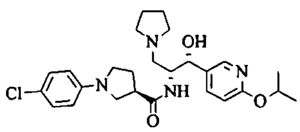
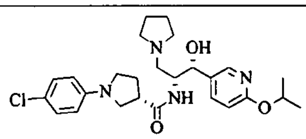
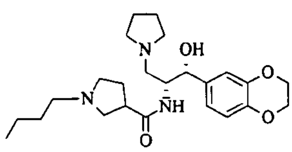
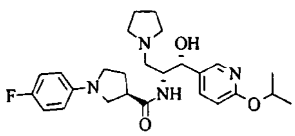
實例編號	名稱	結構
1C	1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
2A	1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
3A	N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
1	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
1D	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
5D	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-((4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺	

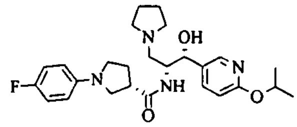
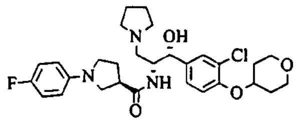
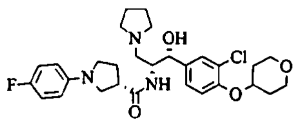
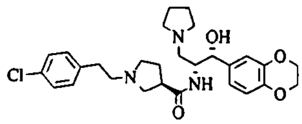
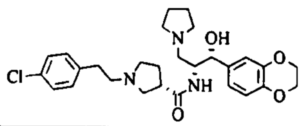
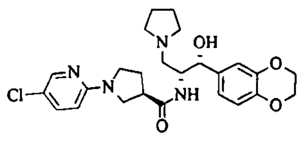
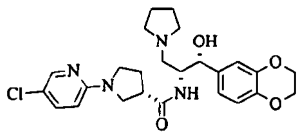
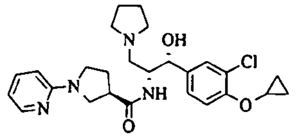
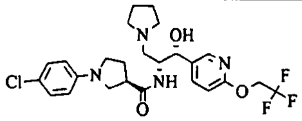
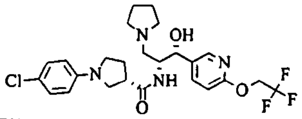
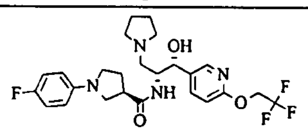
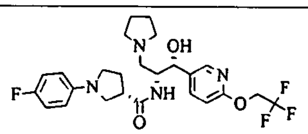
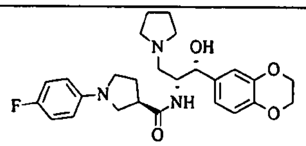
實例編號	名稱	結構
6	N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
8D	(S)-1-(3,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
8	(R)-1-(3,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
9D	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
10	N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
5	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-((4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺	
5E	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-((4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺	
11	1-環戊基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

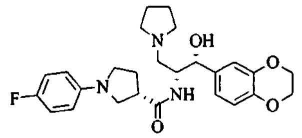
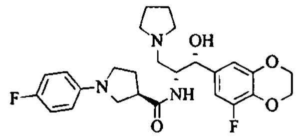
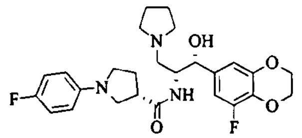
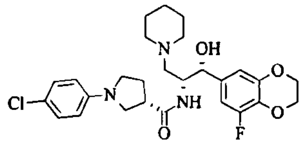
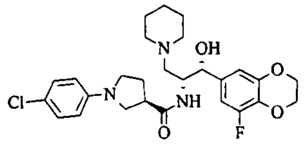
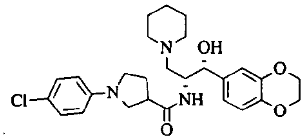
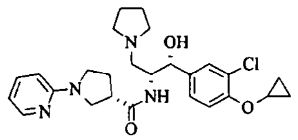
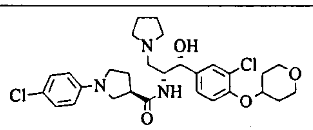
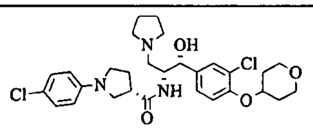
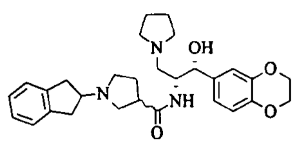
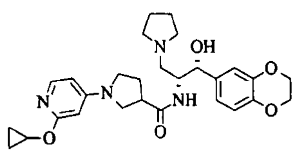
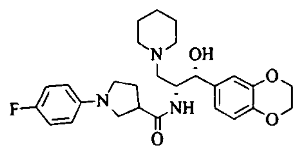
實例編號	名稱	結構
12D	(S)-1-(2,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
12	(R)-1-(2,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
13	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
13C	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
14C	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
2	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
2B	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
3	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
3B	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
9	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

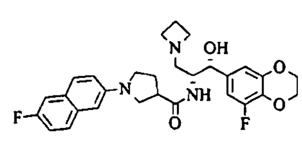
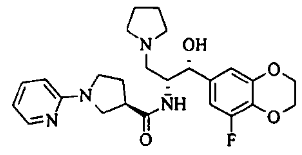
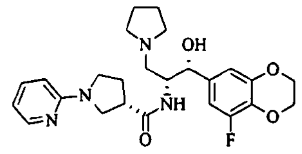
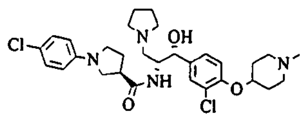
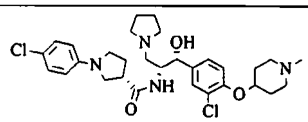
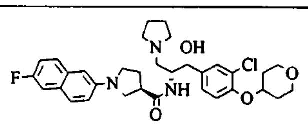
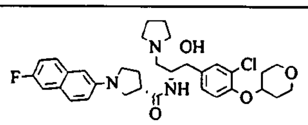
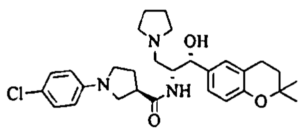
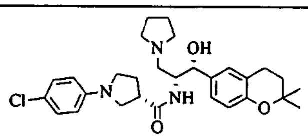
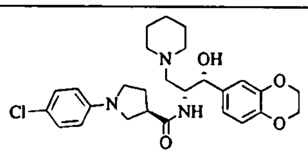
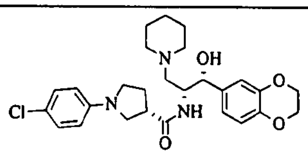
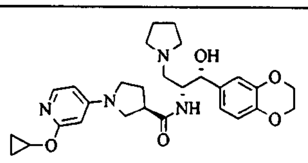
實例編號	名稱	結構
9E	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
15C	1-(4-氯苯甲基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
14D	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
14	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
36F	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
17D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
19	1-(4-氯-3-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
20D	1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
22C	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
17	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

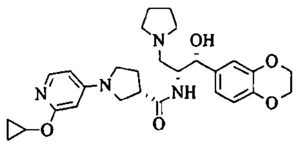
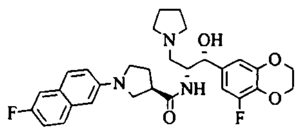
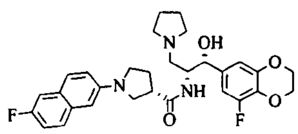
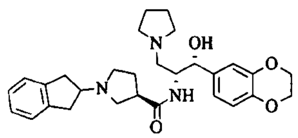
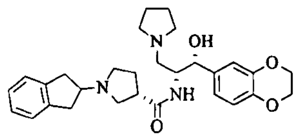
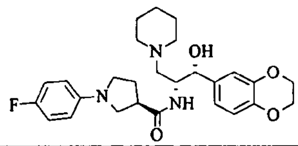
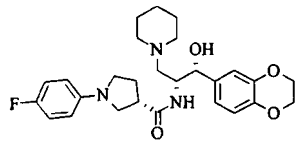
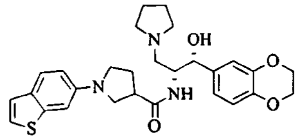
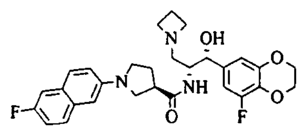
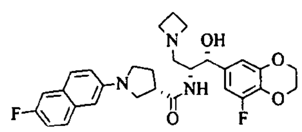
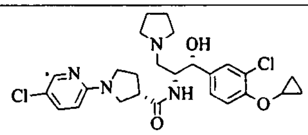
實例編號	名稱	結構
21E	1-(4-氯苯乙基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
15	(R)-1-(4-氯苯甲基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
15D	(S)-1-(4-氯苯甲基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
36	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
36G	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
20	(R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
20E	(S)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
23	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
23B	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
24B	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	

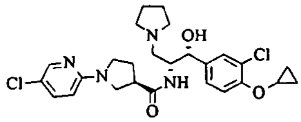
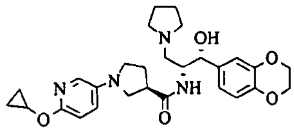
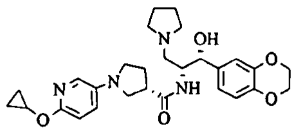
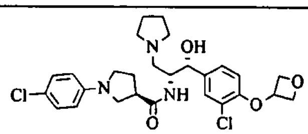
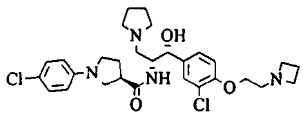
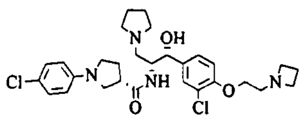
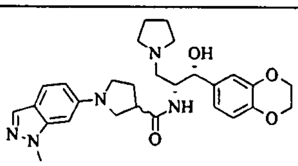
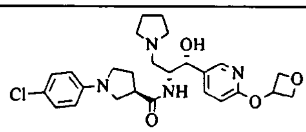
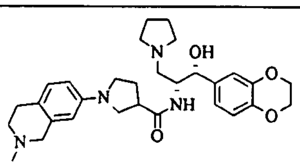
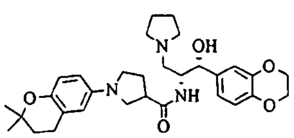
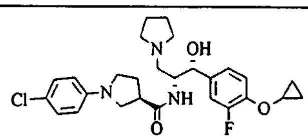
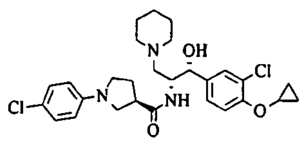
實例編號	名稱	結構
25	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
25B	(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
26	1-環己基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
27	(R)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
27C	(S)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
28C	1-(5-氯吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
22	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
22D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
29	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
29B	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
30	1-丁基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
31	(R)-1-(4-氟苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

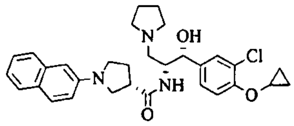
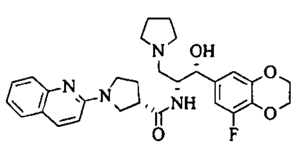
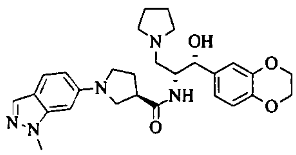
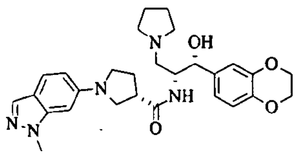
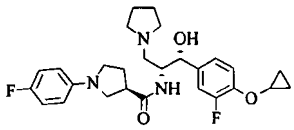
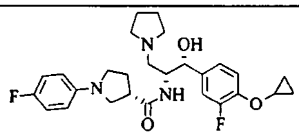
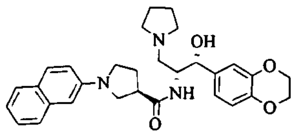
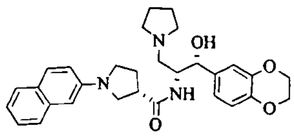
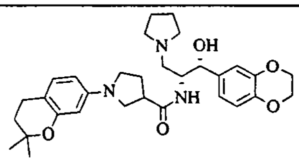
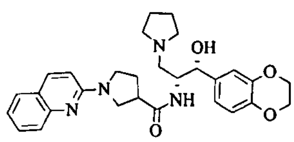
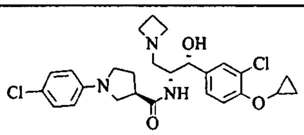
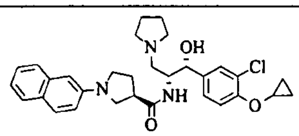
實例編號	名稱	結構
31B	(S)-1-(4-氟苯基)-N-((1S,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
32	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
32A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
21	(R)-1-(4-氯苯乙基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
21F	(S)-1-(4-氯苯乙基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
28	(R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
28D	(S)-1-(5-氯吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
54	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
33	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
33A	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
34	(R)-1-(4-氟苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
34A	(S)-1-(4-氟苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
24	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	

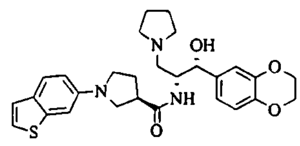
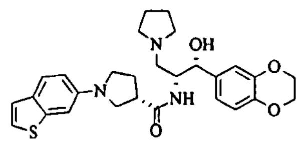
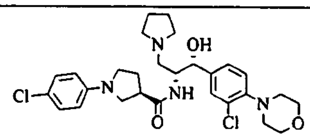
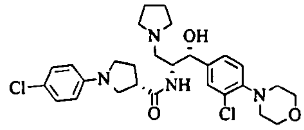
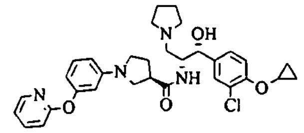
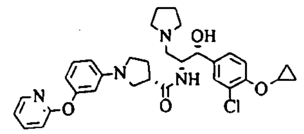
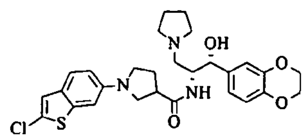
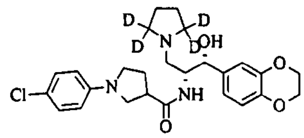
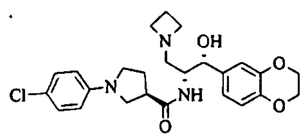
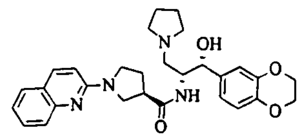
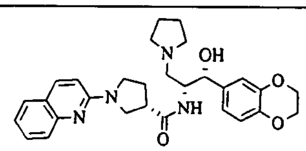
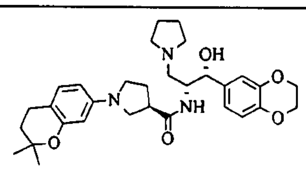
實例編號	名稱	結構
24C	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
35	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
35A	(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
44C	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
44	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
43D	1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
54A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
45	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
45A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
55A	1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
56D	1-(2-環丙氧基吡啶-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
46A	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	

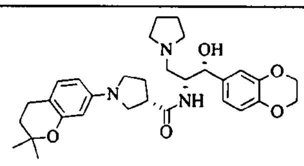
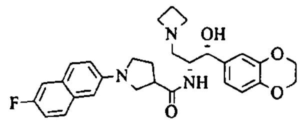
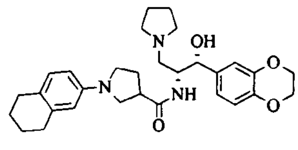
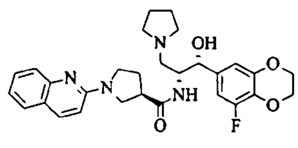
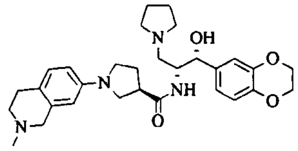
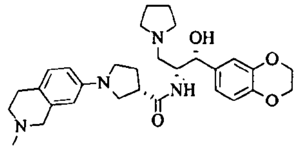
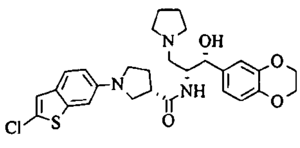
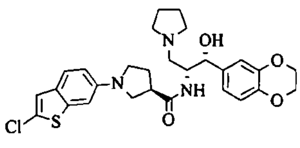
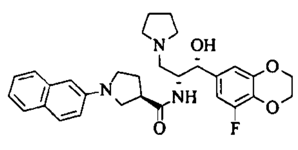
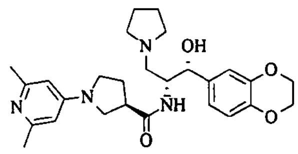
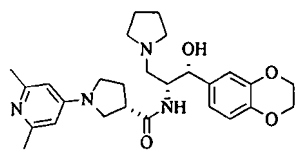
實例編號	名稱	結構
47A	N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
48	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
48A	(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
49	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
49A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
50	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
50A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
51	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,2-二甲基吭烷-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
51A	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,2-二甲基吭烷-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
43	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
43E	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
56	(R)-1-(2-環丙氧基吡啶-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

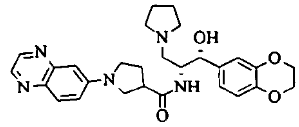
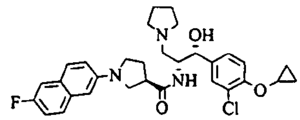
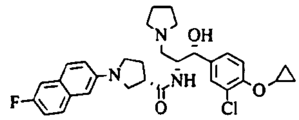
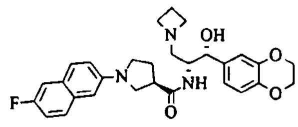
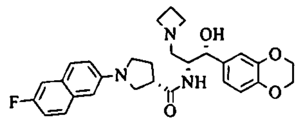
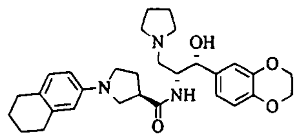
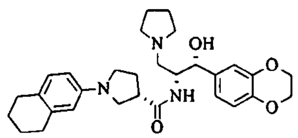
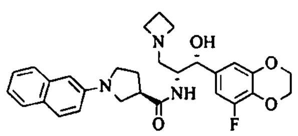
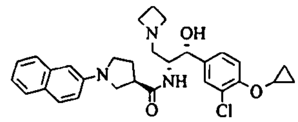
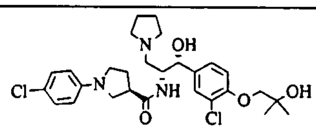
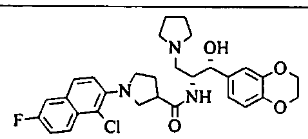
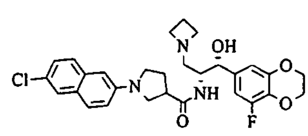
實例編號	名稱	結構
56E	(S)-1-(2-環丙氧基吡啶-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
52	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
52A	(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
55	(R)-1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
55B	(S)-1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
46	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
46B	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
53C	1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
47	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
47B	(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
57A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

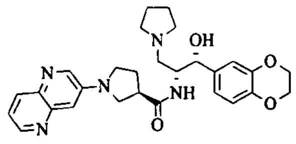
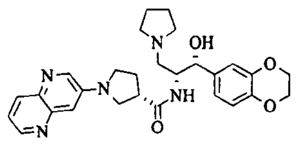
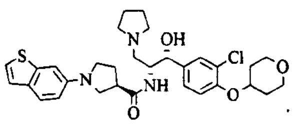
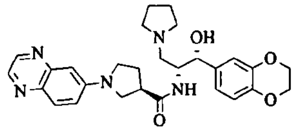
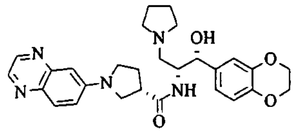
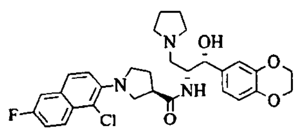
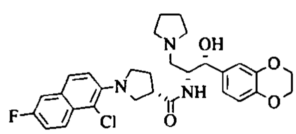
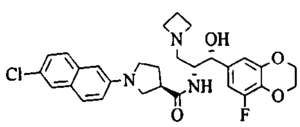
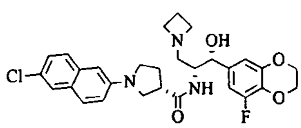
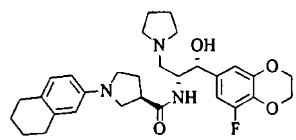
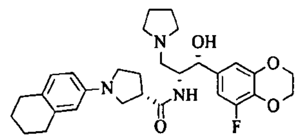
實例編號	名稱	結構
57	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
58	(R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
58D	(S)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
59	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
60	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
60A	(S)-N-((1R,2R)-1-(4-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
61C	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
62	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
63C	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
64	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基𠳭烷-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
65	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
66	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	

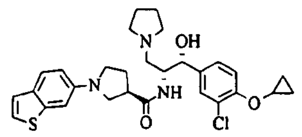
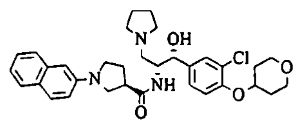
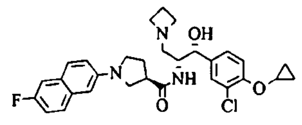
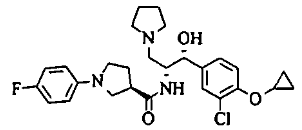
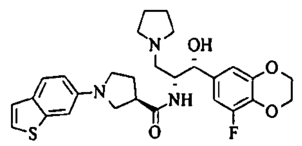
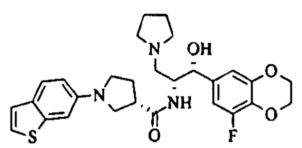
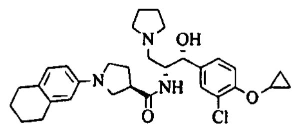
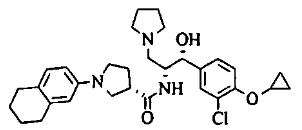
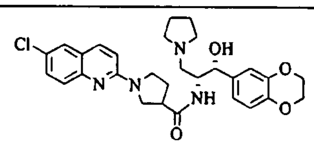
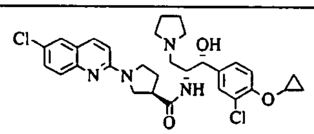
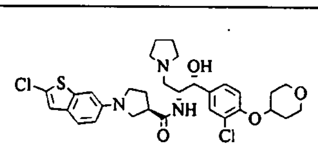
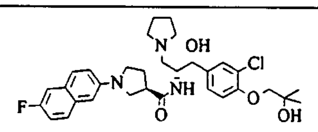
實例編號	名稱	結構
67C	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
68C	(S)-N-((1R,2S)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
61	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
61D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
69	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
69A	(S)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
70	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
70A	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
71E	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基𠳭烷-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
72A	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
73	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
67	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

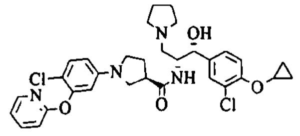
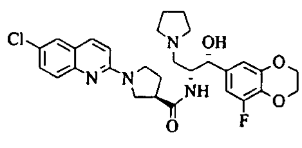
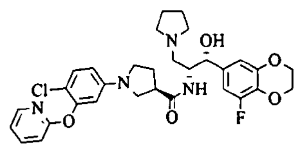
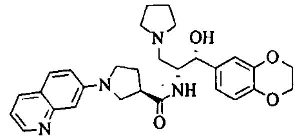
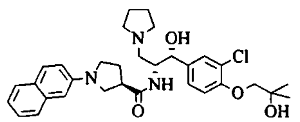
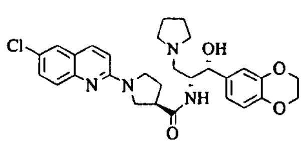
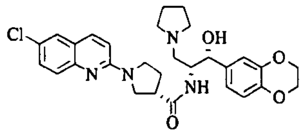
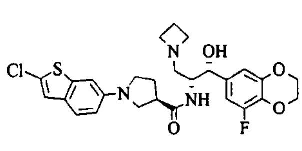
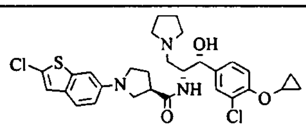
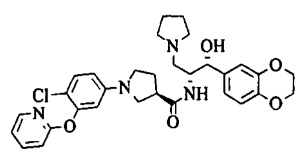
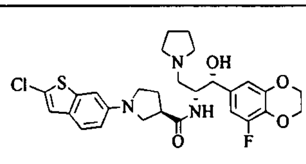
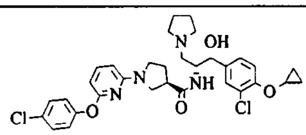
實例編號	名稱	結構
53	(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
53D	(S)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
74	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-N-嗎啉基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
74C	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-N-嗎啉基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
75	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(3-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
75E	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(3-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
76D	1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
77	N-[2-(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基)(1R,2R)-2-羥基-1-(吡咯啶基甲基)乙基][1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-基]甲醯胺	
78	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
72	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
72B	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
71	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基𠳭烷-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

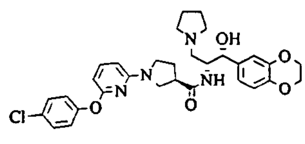
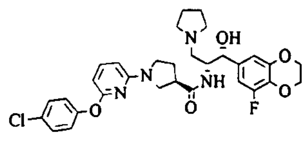
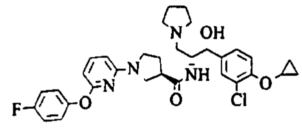
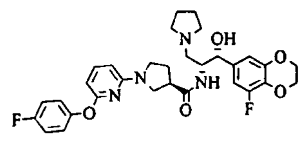
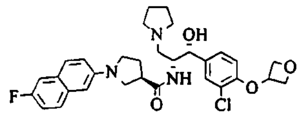
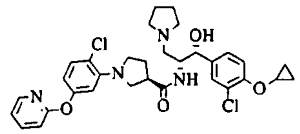
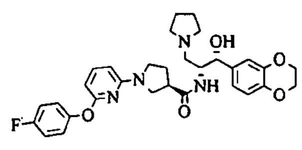
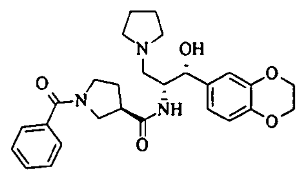
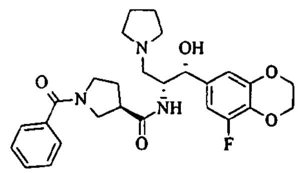
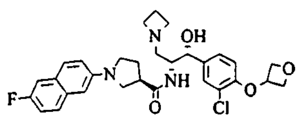
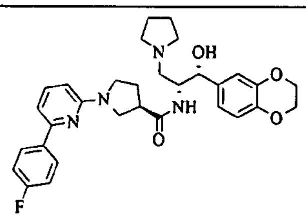
實例編號	名稱	結構
71F	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基𠳭烷-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
79A	N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
80G	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
68	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
63	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
63D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
76E	(S)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
76	(R)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
81	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
82	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
82E	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

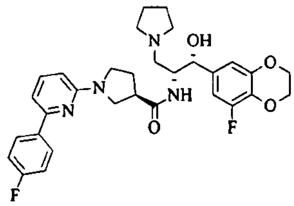
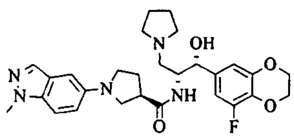
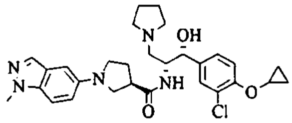
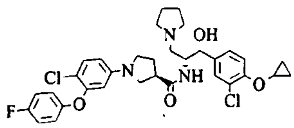
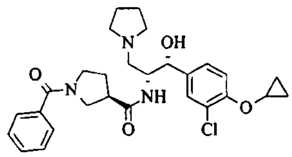
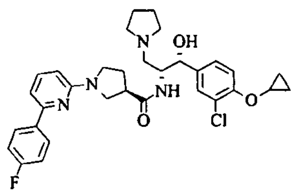
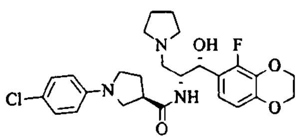
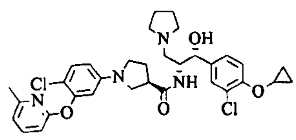
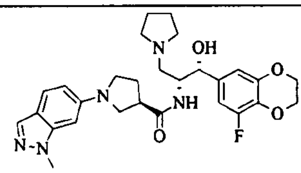
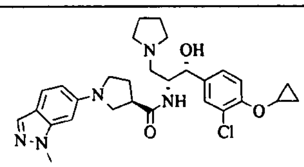
實例編號	名稱	結構
83C	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹喏啉-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
84	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
84A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
79	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
79B	(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
80	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
80H	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
85	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
86	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
87	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
88C	1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
89F	N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

實例編號	名稱	結構
90	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1,5-㖠啶-3-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
90D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1,5-㖠啶-3-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
92	(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
83	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹喏啉-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
83D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹喏啉-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
88	(R)-1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
88D	(S)-1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
89	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
89G	(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
93	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
93A	(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

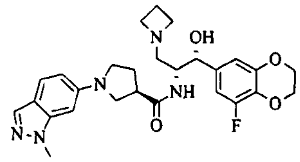
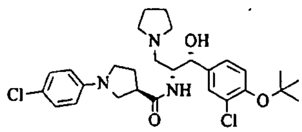
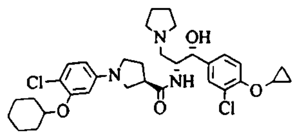
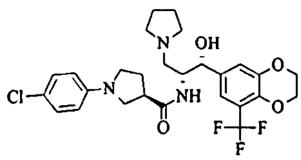
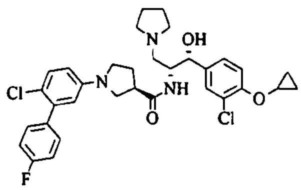
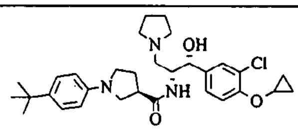
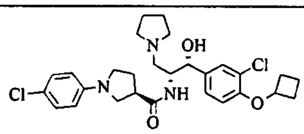
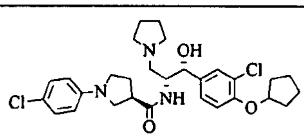
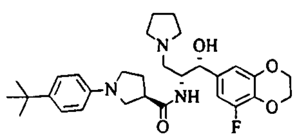
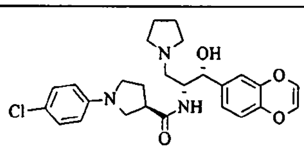
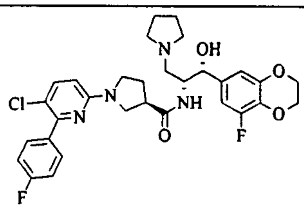
實例編號	名稱	結構
91	(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
94	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
95	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
96	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
97	(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
97C	(S)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
98	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
98A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
99C	1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
100	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氯喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
101	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
102	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

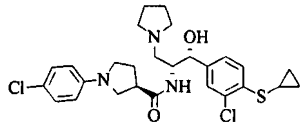
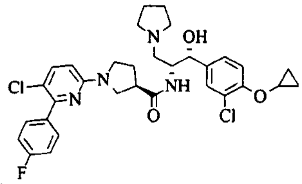
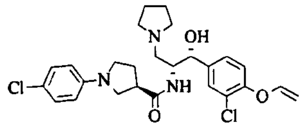
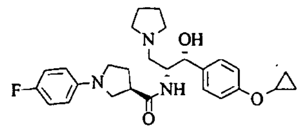
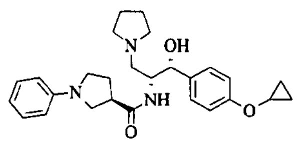
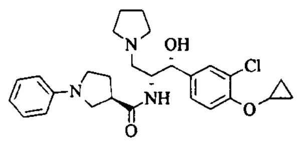
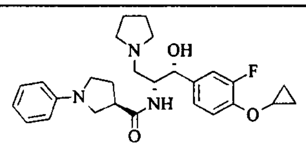
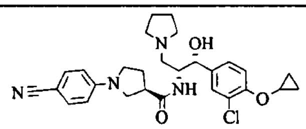
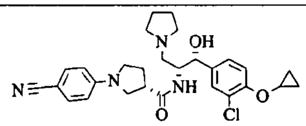
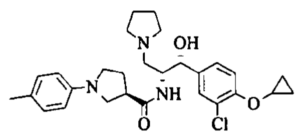
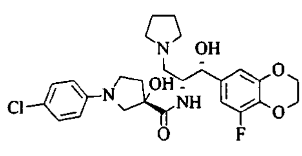
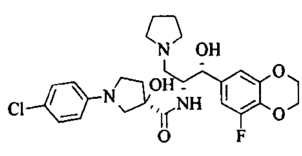
實例編號	名稱	結構
103	(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
104	(R)-1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
105	(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
106	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
107	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
99	(R)-1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
99D	(S)-1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
108	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
109	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
110	(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
111	(R)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
112	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

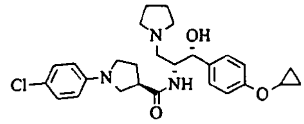
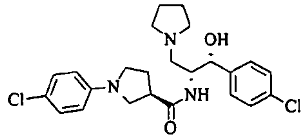
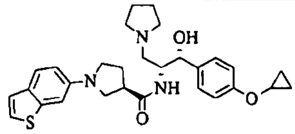
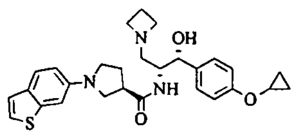
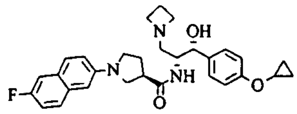
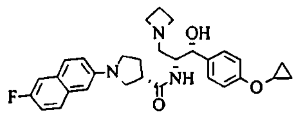
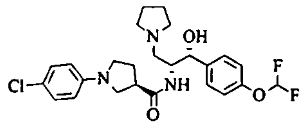
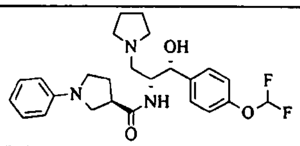
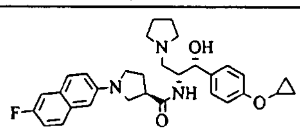
實例編號	名稱	結構
113	(R)-1-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
114	(R)-1-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
115	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
116	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
117	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
118	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-氯-5-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
119	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
121	(R)-1-苯甲醯基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
120	(R)-1-苯甲醯基-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
122	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
123	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

實例編號	名稱	結構
124	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
125	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
127	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
128	(R)-1-(4-氯-3-(4-氟苯氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
129	(R)-1-苯甲醯基-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
126	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
130	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(5-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
131	(R)-1-(4-氯-3-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
132	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
133	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

S

實例編號	名稱	結構
134	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
135	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(第三丁氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
136	(R)-1-(4-氯-3-(環己氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
137	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(8-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
138	(R)-1-(6-氯-4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
139	(R)-1-(4-(第三丁基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
140	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丁氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
141	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(環戊氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
142	(R)-1-(4-(第三丁基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
143	(R)-N-((1R,2R)-1-(苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
144	(R)-1-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

實例編號	名稱	結構
145	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(環丙基硫基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
146	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
147	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(乙烯氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
148	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
149	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺	
150	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺	
151	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺	
152	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氰基苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
152C	(R)-N-((1S,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氰基苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
153	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(對甲苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	
154	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-3-羥基吡咯啶-3-甲醯胺	
154C	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-3-羥基吡咯啶-3-甲醯胺	

實例編號	名稱	結構
155	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
156	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
157	(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
158	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
159	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
159C	(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
160	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
161	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺	
162	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	

在一些或任何實施例中，化合物係選自表1。

在一些或任何實施例中，化合物係選自由以下組成之群：實例1、1C、1D、2、2A、2B、5、5D、5E、8、8C、8D、9、9D、9E、11、12、12D、14、14C、14D、15、15C、15D、17、17D、19、20、20D、20E、21、21E、21F、22、22C、22D、24、24B、24C、25、25B、26、28、28C、28D、30、35、35A、36、36F、36G、43、43D、43E、44、44C、46、46A、46B、47、47A、47B、48、48A、 52、52A、53、53C、53D、55、55A、55B、56、56D、56E、58、58D、61、61C、61D、63、63C、63D、64、68、68C、70、70A、71、71E、71F、72、72A、72B、76、76D、76E、77、78、79、79A、79B、80、80G、80H、81、82、82E、83、83C、83D、85、88、88C、88D、89、89F、89G、90、90D、93、93A、97、97C、99、99C、99D、104、105、106、108、110、111、113、114、116、119、120、121、123、124、125、130、132、134、137、142、144、154及154C之化合物。

在一些或任何實施例中，化合物係選自由以下組成之群：實例3、3A、3B、6、10、23、23B、32、32A、45、45A、49、49A、50、50A、54、54A、57、57A、59、60、60A、65、66、67、67C、69、69A、73、74、74C、75、75E、84、84A、86、87、91、92、94、95、96、98、98A、100、101、102、103、107、109、112、115、117、118、122、126、127、128、129、131、133、135、136、138、139、140、141、145、146、147、148、149、150、151、152、152C、153、155、156、157、158、159、159A、160、161及162之化合物。

在一些或任何實施例中，化合物係選自由以下組成之群：實例1、1C、1D、2、2A、2B、3、3A、3B、6、8、8C、8D、10、12、12D、13、13C、14、14C、14D、19、20、20D、20E、23、23B、24、24B、24C、25、25B、27、27C、29、29B、31、31B、32、32A、33、33A、34、34A、35、35A、43、43D、43E、44、44C、45、45A、46、46A、46B、47、47A、47B、49、49A、50、50A、51、51A、52、52A、59、60、60A、62、65、66、67、67C、69、69A、70、70A、73、74、74C、75、75E、77、78、79、79A、79B、81、84、84A、85、86、87、88、88C、88D、89、89F、89G、94、 95、96、102、103、105、107、110、117、118、122、128、130、131、135、136、137、138、139、140、141、142、143、145、147、148、149、150、151、152、152C、153、154、154C、155、156、159、159A、160、161及162之化合物。

在一些或任何實施例中，化合物係選自由以下組成之群：實例17、17D、22、22C、22D、28、28C、28D、48、48A、53、53C、53D、54、54A、56、56D、56E、57、57A、58、58D、61、61C、61D、68、68C、72、72A、72B、76、76D、76E、82、82E、83、83C、83D、90、90D、91、92、97、97C、99、99C、99D、100、101、104、106、108、109、111、112、113、114、115、116、119、123、124、125、126、127、132、133、134、144、146、157及158之化合物。

在一些或任何實施例中，化合物係選自由以下組成之群：實例5、5D、5E、9、9D、9E、11、26、30、36、36F、36G、55、55A、55B、63、63C、63D、64、71、71E、71F、80、80G、80H、93、93A、98及98A之化合物。

在一些或任何實施例中，化合物係選自由以下組成之群：實例13、13C、27、27C、29、29B、31、31B、33、33A、34、34A及62之化合物。

在一些或任何實施例中，化合物係選自由以下組成之群：實例15、15C、15D、21、21E、21F、120、121及129.4之化合物。

在一些或任何實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含1)式I、(b)、I(c)之化合物，或表1之化合物，視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式且另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，及2)醫藥學上可接受之賦形劑或醫藥學上可接受之載劑。

醫藥組合物/調配物

在視情況與任何或所有上述各種實施例組合之一些或任何實施例中，本文所提一種醫藥組合物，其包含式I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(d1)、I(d2)、I(e)、I(e1)、I(e2)、I(f)、I(f1)、I(f2)、I(g)、I(g1)、I(h)、I(h1)之化合物或表1之化合物或立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、黏合劑或稀釋劑。另外，醫藥組合物可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味料、著色劑、調味劑、變化滲透壓之鹽、緩衝劑、塗佈劑或抗氧化劑。

在一些或任何實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，其包含化合物、任一本文所揭示之化合物之醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之*N*-氧化物、醫藥活性代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或黏合劑。

在一些或任何實施例中，醫藥組合物以任何方式進行調配，包括使用一或多種有助於將活性化合物加工成醫藥製劑之生理學上可接受之載劑，包含賦形劑及/或助劑。在一些實施例中，適當調配物視所選投藥途徑而定。在各種實施例中，使用任何適合的技術、載劑及賦形劑。

如本文所用，醫藥組合物係指本文所述之化合物與諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑之其他化學組分之混合物。在一些或任何實施例中，醫藥組合物有助於向有機體投與化合物。在一些實施例中，實踐本文所提供之治療或使用方法包括投與或使用包含治療有效量之本文所提供之化合物的醫藥組合物。在特定實施例中，本文提供之治療方法包括向患有待治療之疾病或病狀之哺乳動物投與此類醫藥組合物。在一個實施例中，哺乳動物為人

類。在一些實施例中，治療有效量視疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效能及其他因素而定有極大變化。在各種實施例中，本文所述之化合物單獨或與一或多種作為混合物之組分的治療劑組合使用。

在一些或任何實施例中，提供一種形成組合物之方法，其包含提供化合物及形成組合物。在一些實施例中，組合物進一步包含醫藥學上可接受之載劑。在視情況與任何或所有上述各種實施例組合之組合物之一些實施例中，將組合物調配於用於局部或全身傳遞之調配物中。此類調配物之實例為用於經口投與、注射、表面投與、經肺投與或植入之調配物。在一些或任何實施例中，化合物為各種上文或下文所述之實施例中之任一者之化合物。

在一些或任何實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配用於靜脈內注射。在某些態樣中，將本文所提供之靜脈內注射調配物調配成水溶液，且在一些實施例中，用諸如漢克氏溶液(Hank's solution)林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液之生理學上相容之緩衝劑進行調配。在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配用於經黏膜投與。在一些態樣中，經黏膜調配物包括適用於待滲透之障壁之滲透劑。在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配用於其他非經腸注射，適當調配物包括水性或非水性溶液，且在一個實施例中，用生理學上相容之緩衝劑或賦形劑進行調配。

在一些或任何實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配用於經口投與。在某些態樣中，本文所提供之經口調配物包含用醫藥學上可接受之載劑或賦形劑調配之本文所述之化合物。此類載劑可使得本文所述之化合物調配成用於待治療之患者經口攝取之錠劑、散劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿劑、酏劑、漿料、懸浮液及其類似物。

5

在一些或任何實施例中，用於經口用途之醫藥製劑藉由如下獲得：使一或多種固體賦形劑與本文所述之化合物中之一或多者混合、視情況研磨所得混合物及在添加適合助劑(必要時)之後對顆粒劑之混合物進行加工，獲得錠劑或糖衣藥丸核心。適合賦形劑尤其包括填充劑，諸如糖(包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇)；纖維素製劑，諸如：玉米澱粉、小麥澱粉、稻穀澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如：聚乙烯吡咯啶酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。若需要，視情況添加崩解劑，諸如交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或褐藻酸或其鹽(諸如褐藻酸鈉)。

在一些或任何實施例中，本文提供一種調配成具有適合包衣之糖衣藥丸核心之醫藥組合物。在一些或任何實施例中，使用濃糖溶液形成適合包衣，且視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適合有機溶劑或溶劑混合物。在一些實施例中，將染料及/或顏料添加至錠劑、糖衣藥丸及/或其包衣中以例如鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

在一些或任何實施例中，經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之適合推送的膠囊以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟密封膠囊。在一些實施例中，適合推送之膠囊含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石硬脂酸鎂之潤滑劑及視情況存在之穩定劑混合。在一些或任何實施例中，在軟膠囊中，將活性化合物溶解或懸浮於適合液體中，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。另外，視情況添加穩定劑。在一些或任何實施例中，用於經口投與之調配物呈適用於此類投與之劑量。

在一些或任何實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配用於

經頰或舌下投與。在一些或任何實施例中，經頰或舌下組合物呈以習知方式調配之錠劑、口含錠或凝膠的形式。在一些或任何實施例中，非經腸注射包括快速注射或持續輸注。在一些實施例中，用於注射之調配物與額外防腐劑呈單位劑型，例如安瓿或多劑量容器。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物呈適用於非經腸注射之形式，如於油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳液，且視情況含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。用於非經腸投與之醫藥調配物包括水可溶形式之活性化合物之水溶液。在一些實施例中，將活性化合物之懸浮液製備成適當油性注射懸浮液。適合親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或甘油三酯；或脂質體。在一些或任何實施例中，水性注射懸浮液含有使懸浮液之黏度增加的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況，懸浮液亦含有適當穩定劑或增加化合物溶解性以允許製備高濃度溶液之試劑。在替代實施例中，活性成分呈在使用之前用適合媒劑(例如無菌無熱原質水)構成之粉末形式。

在一些實施例中，本文所述之化合物表面投與。在特定實施例中，將本文所述之化合物調配於多種可表面投與之組合物中，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥棒、香膏、乳膏或軟膏。此類醫藥化合物視情況含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及/或防腐劑。

在一些或任何實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配用於將本文所述之化合物經皮投與。在一些實施例中，投與此類組合物採用經皮傳遞裝置及經皮傳遞貼片。在一些或任何實施例中，組合物為溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中之親脂性乳液或緩衝水溶液。此類貼片包括經構造持續、脈衝式或按需求傳遞醫藥劑之貼片。在一些實施例中，本文所述化合物之經皮傳遞藉由使用離子導入貼片及其類

似物來實現。在一些或任何實施例中，經皮貼片提供本文所提供之化合物(諸如式(I)之化合物)之控制傳遞。在一些或任何實施例中，吸收速率藉由使用速率控制膜或藉由在聚合物基質或凝膠內捕獲化合物而減緩。相反，視情況使用吸收增強劑以增加吸收。吸收增強劑及載劑包括有助於使化合物穿過皮膚之可吸收之醫藥學上可接受之溶劑。舉例而言，經皮裝置呈繃帶之形式，其包含襯底部件、含有化合物及視情況存在之載劑的儲集層、視情況存在之在較長時間段內以控制及預定速率將化合物遞送至宿主皮膚之速率控制障壁、及使裝置禁錮於皮膚之構件。

在一些或任何實施例中，本文所提供之醫藥組合物經調配用於吸入投與。在一些或任何實施例中，在經調配用於吸入之此類醫藥組合物中，本文所述之化合物呈氣霧劑、霧狀物或粉末之形式。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物宜以來自加壓包裝或噴霧器之氣霧劑噴霧表現形式之形式使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)來遞送。在加壓氣霧劑之某些態樣中，藉由提供傳遞計量數量的閥門來測定劑量單位。在一些或任何實施例中，用於吸入器或吹入器之諸如明膠之膠囊及藥筒經調配含有本文所述之化合物與適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

在一些實施例中，將本文所述之化合物調配於經直腸組合物中，諸如灌腸劑、經直腸凝膠、經直腸發泡體、經直腸氣霧劑、栓劑、膠狀栓劑或保留灌腸劑。在一些或任何實施例中，經直腸組合物視情況含有習知栓劑基質，諸如可可豆油或其他甘油酯，以及合成聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮、PEG及其類似物。在組合物之一些或任何栓劑形式中，首先熔融低熔點蠟，諸如(但不限於)視情況與可可豆油組合之脂肪酸甘油酯之混合物。

在本文所提供之各種實施例中，醫藥組合物以習知方式使用一或多種有助於將活性化合物加工成醫藥學上可接受之製劑的生理學上可接受之載劑(包含賦形劑及助劑)進行調配。在一些或任何實施例中，適當調配物視所選投藥途徑而定。在各種實施例中，使用任何適合的技術、載劑及賦形劑。在一些實施例中，包含本文所述化合物之醫藥組合物以習知方式來製造，諸如僅例如藉助於習知混合、溶解、成粒、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、包覆或壓縮過程。

在一些或任何實施例中，醫藥組合物包括至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑以及呈游離酸或游離鹼形式或醫藥學上可接受之鹽形式之本文中描述為活性成分之本文所述化合物。另外，本文所述之方法及醫藥組合物包括使用*N*-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)以及具有相同類型之活性之此等化合物的活性代謝物。在一些情況下，本文所述之化合物以互變異構體形式存在。所有互變異構體均包括於本文所呈現之化合物的範疇內。另外，本文包括本文所述化合物之溶劑化及非溶劑化形式。溶劑化化合物包括用醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)溶劑化之化合物。本文所呈現之化合物的溶劑化形式亦視為於本文中所揭示。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包括其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑，諸如保藏劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶液促進劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。在其他實施例中，本文所述之醫藥組合物亦含有其他治療上有價值之物質。

製備含有本文所述化合物之組合物的方法包括用一或多種惰性醫藥學上可接受之賦形劑或載劑對化合物進行調配以形成固體、半固體或液體。固體組合物包括(但不限於)散劑、錠劑、分散性顆粒劑、膠囊、扁囊劑及栓劑。液體組合物包括溶解有化合物之溶液、包含化合物之乳液或含有包含如本文所揭示之化合物的脂質體、微胞或奈米

5

粒子之溶液。半固體組合物包括(但不限於)凝膠、懸浮液及乳膏。在各種實施例中，組合物呈液體溶液或懸浮液形式、適用於在使用之前用液體得到溶液或懸浮液之固體形式，或呈乳液形式。此等組合物視情況含有少量無毒助劑物質，諸如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑等。

在一些實施例中，包含本文所述化合物之組合物呈液體形式，其中藥劑以溶液、懸浮液或兩種形式存在。在一些實施例中，當投與呈溶液或懸浮液形式之組合物時，藥劑之第一部分以溶液形式存在，且藥劑之第二部分以顆粒、於液體基質中之懸浮液形式存在。在一些實施例中，液體組合物包括凝膠調配物。在其他實施例中，液體組合物為水性的。

有用水性懸浮液視情況含有一或多種呈懸浮劑形式之聚合物。有用聚合物包括水溶性聚合物，諸如纖維素聚合物，例如羥丙基甲基纖維素，及水不溶性聚合物，諸如交聯含羧基聚合物。有用組合物視情況包含黏膜黏著聚合物，其係選自例如羧甲基纖維素、卡波姆(carbomer)(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、褐藻酸鈉及聚葡萄糖。

有用組合物視情況包括增溶劑以有助於本文所述化合物之可溶性。術語「增溶劑」一般包括使得形成微胞溶液或試劑之真溶液之試劑。增溶劑包括某些可接受之非離子界面活性劑(例如聚山梨醇酯80)及眼部可接受之二醇、聚乙二醇(例如聚乙二醇400)，及二醇醚。

有用組合物視情況包括一或多種pH調節劑或緩衝劑，其包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及參羥基甲胺基甲烷；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。包括保持組合物之pH在可接受範圍內所需之量的此類酸、鹼及緩衝劑。

有用組合物視情況包括使組合物之重量莫耳滲透濃度達可接受範圍所需之量的一或多種鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯離子、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之鹽；適合鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

某些有用組合物視情況包括一或多種防腐劑以抑制微生物活性。適合防腐劑包括含汞物質，諸如硝酸苯汞(merfen)及硫柳汞(thiomersal)；穩定之二氧化氯；及四級銨化合物，諸如氯化苯甲烴銨、溴化十六烷基三甲基銨及氯化十六烷基吡錠。

一些有用組合物視情況包括一或多種界面活性劑以增強物理穩定性或達到其他目的。適合非離子型界面活性劑包括聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，經例如聚氧化乙烯(60)氫化之蓖麻油；及聚氧化乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。

某些有用組合物視情況包括一或多種抗氧化劑以增強所需化學穩定性。適合抗氧化劑包括(僅例如)抗壞血酸及偏亞硫酸氫鈉。

在一些實施例中，將水性懸浮液組合物封裝於不可重新關閉之單次劑量容器中。在替代實施例中，使用可重新關閉之多次劑量容器，在此情況下，通常在組合物中包括防腐劑。

在各種實施例中，採用用於疏水性醫藥化合物之任何傳遞系統。脂質體及乳液為用於疏水性藥物之傳遞媒劑或載劑之實例。在一些或任何實施例中，採用某些有機溶劑，諸如*N*-甲基吡咯啶酮。在一些實施例中，使用諸如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半滲透基質的持續釋放系統來傳遞化合物。本文之實施例中利用各種持續釋放物質。在一些或任何實施例中，持續釋放膠囊釋放化合物持續幾週至100天以上。在一些實施例中，視治療劑之化學性質及生物穩定性而定，採用用於蛋白質穩定之其他策略。

在一些或任何實施例中，本文所述之調配物或組合物得益於及/或視情況包含抗氧化劑、金屬螯合劑、含硫醇化合物及其他通用穩定劑。此類穩定劑之實例包括(但不限於)：(a)約0.5%至約2% w/v甘油、(b)約0.1%至約1% w/v甲硫胺酸、(c)約0.1%至約2% w/v單硫代甘油、(d)約1 mM至約10 mM EDTA、(e)約0.01%至約2% w/v抗壞血酸、(f) 0.003%至約0.02% w/v聚山梨醇酯80、(g) 0.001%至約0.05% w/v聚山梨醇酯20、(h)精胺酸、(i)肝素、(j)硫酸葡聚糖、(k)環糊精、(l)戊聚糖聚硫酸鹽及其他類肝素、(m)二價陽離子，諸如鎂及鋅；或(n)其組合。

給藥方法及治療方案

在一些或任何實施例中，該方法可實施於哺乳動物活體中。在此情況下，可向哺乳動物投與化合物。

在一些或任何實施例中，使用本文所述化合物製備或製造用於治療藉由酶GCS介導或酶GCS之抑制會改善疾病或病狀之疾病或病狀的藥劑。在一些實施例中，治療需要此治療之個體之本文所述疾病或病狀之方法包括向該個體投與治療有效量之含有至少一種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之N-氧化物、醫藥活性代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物的醫藥組合物。

在一些或任何實施例中，提供一種治療或改善醫學病狀之方法，其包含向有需要個體投與本文所述之各種實施例中之任一者的化合物或本文所述之各種實施例中之任一者的醫藥組合物。

在一些或任何實施例中，本文提供一種治療或改善藉由GCS抑制來改善之疾病的方法，其包含向需要治療之個體投與治療有效量之式I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(d1)、I(d2)、I(e)、I(e1)、I(e2)、I(f)、I(f1)、I(f2)、I(g)、I(g1)、I(h)、I(h1)之化合物或表1之化合物，視情

況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物形式且另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽形式。在一些或任何實施例中，該疾病係選自醣脂儲存疾病(例如泰-薩克斯病、山多夫氏病、GM1神經節苷脂貯積病(包括類型、2型及3型)、尼曼-匹克二氏病及法布瑞氏症)；與醣脂積聚有關之疾病(例如戈謝病)；導致腎肥大或增生之疾病(諸如糖尿病性腎病)；導致高血糖症或高胰島素血症之疾病；醣脂合成異常之癌症；由使用細胞表面醣脂作為受體之有機體所引起或葡萄糖腦醯胺之合成必要或至關重要之感染性疾病；代謝病症，諸如動脈粥樣硬化、多囊性腎病、腎肥大、糖尿病及肥胖；癌症，諸如乳癌、腎腺癌、腦癌、神經母細胞瘤、肺癌、腸癌、胰臟癌及前列腺癌；神經元病症；神經元損傷；發炎性疾病或病症(例如類風濕性關節炎、克隆氏病、哮喘及敗血症)及糖尿病及肥胖。在另一個實施例中，疾病為涉及中樞神經系統之神經節苷脂貯積病，例如戈謝病2型、戈謝病3型、戈謝病1型，其中患者處於以下各者之較高風險中：周邊神經病變及帕金森氏病特徵、山多夫氏病、伴有周邊神經病變之嬰兒山多夫氏病、GM1神經節苷脂貯積病1型、GM1神經節苷脂貯積病2型、GM1神經節苷脂貯積病類型、泰-薩克斯病及GM2神經節苷脂貯積病、AB變體。在另一實施例中，視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物形式且另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽形式之式I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(d1)、I(d2)、I(e)、I(e1)、I(e2)、I(f)、I(f1)、I(f2)、I(g)、I(g1)、I(h)、I(h1)之化合物或表1之化合物為跨越血腦障壁之化合物。

前述實施例中之任一者為包括單次投與有效量之化合物之其他實施例，其包括向個體(i)投與化合物一次；(ii)在一天之跨度內投與化合物多次；(iii)頻繁地投與化合物；或(iv)連續地投與化合物之其他實施例。

5

前述實施例中之任一者為投與為腸內投與、非經腸投與或兩者且具有以下特徵之其他實施例：

(a)向個體全身投與有效量之化合物；

(b)向個體經口投與有效量之化合物；

(c)向個體靜脈內投與有效量之化合物；

(d)藉由吸入投與有效量之化合物；

(e)藉由經鼻投與投與有效量之化合物；

(f)藉由注射向個體投與有效量之化合物；

(g)向個體表面(經皮)投與有效量之化合物；

(h)藉由經眼投與來投與有效量之化合物；及/或

(i)向個體經直腸投與有效量之化合物。

在一些或任何實施例中，投與含有本文所述化合物之組合物以進行防治性及/或治療性治療。在一些或任何治療應用中，將組合物以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之症狀之量投與已患疾病或病狀之患者。在一些實施例中，此用途之有效量將視疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、重量及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。在某些情況下，認為照護者藉由常規實驗(包括(但不限於)劑量遞增臨床試驗)確定此類治療有效量為適合的。

在一些或任何預防性應用中，將含有本文所述化合物之組合物投與易患特定疾病、病症或病狀或以其他方式有特定疾病、病症或病狀風險之患者。在一些實施例中，將投與量界定為「預防有效量或劑量」。在此用途之一些或任何實施例中，所投與之化合物之精確量視患者之健康狀況、重量及其類似者而定。在一些實施例中，認為照護者藉由常規實驗(例如劑量遞增臨床試驗)確定此類預防有效量為適合的。在一些或任何實施例中，當用於患者時，此用途之有效量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對

藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。

一些或任何實施例為包括多次投與有效量之化合物的其他實施例，包括具有以下特徵之其他實施例：

(i)化合物以單次劑量投與；

(ii)多次投與之間的時間為每6小時；

(iii)每8小時向個體投與化合物。

在其他或替代實施例中，該方法包括藥物假期，其中將化合物之投與暫時暫停或將化合物之投與劑量暫時降低；在藥物假期結束時，恢復化合物之投與。在一些實施例中，藥物假期之長度在2天至1年間變化。

在某些情況下，在投與本文所述之化合物或組合物之後患者之病狀並未改良或並未顯著改良，且根據醫生之診斷，化合物之投與為視情況長期投與，亦即持續較長時段，包括貫穿患者生命之持續時間，以改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀之症狀。

在某些情況下，其中患者之狀態有所改良或實質上並未改良，根據醫生之診斷，視情況連續投與化合物；或者視情況將藥物之投與劑量暫時降低或暫時暫停一定時間長度(亦即「藥物假期」)。在一些或任何實施例中，藥物假期之長度在2天與1年之間變化，包括僅例如2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。藥物假期期間之劑量降低包括降低約10%至約100%，包括僅例如約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%或約100%。

在一些或任何實施例中，一旦出現患者之病狀改良，則視需要

5

投與維持劑量。在一些實施例中，例如維持劑量之劑量或投與頻率或兩者根據症狀而減少至使改良之疾病、病症或病狀得以保持之水準。然而，在一些或任何實施例中，視情況在症狀有任何復發時給與患者基於長期的間歇治療。

在一些或任何實施例中，與有效量對應之藥劑之給與量視諸如特定化合物、疾病或病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之特性(例如重量)之因素而變化。在一些實施例中，有效量仍然根據圍繞病例之特定情況來確定，該等特定情況包括例如所投與之特定藥劑、投藥途徑、所治療之病狀及所治療之個體或宿主。然而，在一些或任何實施例中，成年人治療所用之劑量在每天約0.02至約5000 mg之範圍內，在一特定實施例中，為每天約1至約1500 mg。在各種實施例中，所需劑量宜呈單次劑量或呈同時(或經短時段)或以適當時間間隔(例如以每天兩次、三次、四次或四次以上子劑量)投與之分次劑量。

在一些或任何實施例中，本文所述之醫藥組合物呈適用於單次投與精確劑量之單位劑型。在一些情況下，在單位劑型中，將調配物分成含有適當量之一或多種化合物之單位劑量。在一些或任何實施例中，單位劑量呈含有個別量之調配物的封裝形式。非限制性實例為封裝錠劑或膠囊及於小瓶或安瓿中之散劑。在一些實施例中，將水性懸浮液組合物封裝於不可重新關閉之單次劑量容器中。在替代實施例中，使用可重新關閉之多次劑量容器，在此情況下，通常在組合物中包括防腐劑。僅舉例而言，在一些實施例中，用於非經腸注射之調配物與額外防腐劑呈單位劑型，其包括(但不限於)安瓿或多次劑量容器。

在一些或任何實施例中，適合於本文所述化合物之日劑量為每公斤體重約0.01至約2.5 mg。在一些實施例中，較大個體(包括(但不限於)人類)中之所示日劑量在約0.5 mg至約100 mg之範圍內，宜以分

次劑量(包括(但不限於)至多一日四次)或以長期釋放形式投與。在一些或任何實施例中，適用於經口投與之單位劑形包含約1至約50 mg活性成分。前述範圍僅為建議範圍，因為關於個別治療方案之變數的數目較大，且與此等推薦值有相當大的偏移並不罕見。在一些或任何實施例中，劑量視許多變數而改變，該等變數不限於所用化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投藥模式、個別個體之需求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師之判斷。

在一些或任何實施例中，此類治療方案之毒性及治療功效在細胞培養物或實驗動物中藉由標準醫藥程序來確定，包括(但不限於)測定LD_{50}(群體之50%致死的劑量)及ED_{50}(群體之50%治療有效的劑量)。毒性與治療效應之間的劑量比為治療指數且其表示為LD_{50}與ED_{50}之間的比率。在一些或任何實施例中，較佳為顯示高治療指數之化合物。在一些實施例中，使用獲自細胞培養物分析及動物研究之資料調配用於人類之劑量範圍。在特定實施例中，此類化合物之劑量處於循環濃度之範圍內，其包括具有最小毒性之ED_{50}。在一些或任何實施例中，劑量視所用劑型及所用投藥途徑而定在此範圍內變化。

提供製品，其包含封裝材料、在封裝材料內之有效調節酶GCS之活性或治療、預防或改善GCS介導之疾病或病狀之一或多種症狀的本文所提供之化合物、及指示化合物或組合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之N-氧化物、醫藥活性代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物用於調節GCS之活性或治療、預防或改善GCS介導之疾病或病狀之一或多種症狀的標籤。

對於在本文所述之治療應用中之使用，本文亦描述套組及製品。在各種實施例中，此類套組包含載劑、封裝或經分隔以接收一或多個容器(諸如小瓶、管及其類似物)之容器，各容器包含一種待用於本文所述方法之各別要素。合適之容器包括例如瓶子、小瓶、注射器

及試管。在一些實施例中，容器由多種物質(諸如玻璃或塑膠)形成。

在一些實施例中，本文所提供之製品含有封裝材料。用於封裝醫藥產物之封裝材料包括(但不限於)泡殼包裝、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子及適合於所選調配物及預期投藥及治療模式的任何封裝材料。

在一些實施例中，本文所述容器包含視情況呈組合物形式或與如本文所揭示另一藥劑組合之一或多種本文所述化合物。容器視情況具有無菌入口埠(例如在一些實施例中，容器為具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子之靜脈內溶液袋或小瓶)。此類套組視情況包含化合物及識別描述或標籤或與其在本文所述方法中之用途相關之說明書。

在一些實施例中，套組將包含一或多個其他容器，各容器具有從商業及使用者之觀點來看使用本文所述化合物所需之各種物質中之一或多者(諸如視情況呈濃縮形式之試劑及/或裝置)。此類物質之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；載劑、封裝、容器、小瓶及/或管、列舉含量之標籤及/或使用說明書及具有使用說明書之封裝插頁。視情況包括一組說明書。

在一些或任何實施例中，標籤位於容器上或與容器關聯。在一些實施例中，當形成標籤之字母、編號或其他特徵附著、成型或蝕刻於容器本身中時，標籤可位於容器之上；當標籤存在於容器或亦固持容器之載體內，例如呈藥品說明書形式時，標籤可與容器關聯。在一些或任何實施例中，標籤指示待用於特定治療應用之含量。在一些實施例中，標籤指示含量之使用說明，諸如用於本文所述之方法中。

在一些或任何實施例中，醫藥組合物呈現於含有一或多個含有本文所提供化合物之單位劑形之封裝或分配器裝置中。在一些實施例中，封裝含有金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。封裝或分配器裝置視情況附有投與說明書。在一些實施例中，封裝或分配器附有與容器相關

之注意事項，其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投與。在一些或任何實施例中，此類注意事項為例如經美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准用於處方藥物之標記或經過批准之產品插頁。在一些實施例中，將含有本文所提供化合物之組合物調配於相容醫藥載劑中且置於標記為治療所示病狀之適當容器中。

上文針對各種變數所述之基團的任何組合涵蓋於本文中。

化合物之製備

以下為可如何製備及測試化合物之說明性實例。儘管實例可表示僅一些實施例，但應瞭解以下實例為例示性的而非限制性的。

在另一態樣中，提供一種製造化合物之方法，其包含合成如上文或下文所述之各種實施例中之任一者的化合物。該方法之實例進一步描述於實例中。

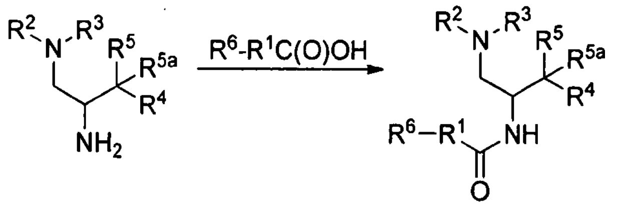
本文所揭示之化合物為市售的或可容易由市售之起始物質根據有機合成技術中之已確立之方法來製備。合成化合物之通用方法可見於例如Stuart Warren及Paul Wyatt, Workbook for Organic Synthesis: The Disconnection Approach, 第2版, Wiley, 2010。一些化合物之合成詳細例示於下文中。

在一些實施例中，化合物之個別立體異構體以合成方式由含有不對稱或對掌性中心之市售起始物質或藉由製備外消旋混合物隨後進行解析來製備。此等解析方法例示為(1)使對映異構體之混合物與對掌性助劑連接，由再結晶或層析法將所得非對映體混合物分離，及自助劑釋放光學純產物或(2)經對掌性層析管柱直接分離光學對映異構體之混合物。

物質獲自商業供應商且未經進一步純化即可使用。在氬氣氛圍

下使用烘箱乾燥之玻璃器皿及標準注射器/隔板技術進行空氣或水分敏感性反應。除非另有說明，否則在400 MHz下量測^{1}H NMR光譜，且資料如下以距內標物(TMS，0.0 ppm)之ppm(δ)來報導：化學位移(多重性、積分、偶合常數(以Hz計))。

通用流程1



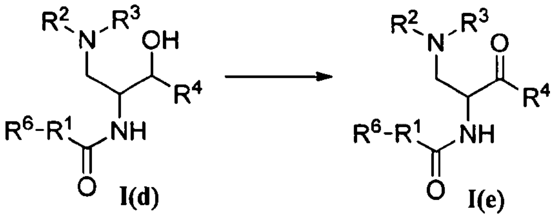
100　　　I

式**I**化合物(其中所有基團均如發明內容中針對式I化合物所定義或與本文所揭示之任何實施例相符)可根據通用流程1來製備。

式I化合物可使用標準醯胺偶合條件來製備。更特定言之，將可使用本文所揭示或一般熟習此項技術者已知之程序製備之式**100**之中間物在諸如DMF、DCM或THF之溶劑中、視情況在諸如DIPEA或TEA之鹼存在下及在諸如EDCI及/或HOBt之偶合劑存在下用R^6-R^1-C(O)OH處理，得到式I化合物。混合物可視情況使用一般熟習此項技術者已知之程序來純化。或者，式R^6-R^1C(O)OH之中間物可在諸如DMF之溶劑中用諸如乙二醯氯之氯化劑處理，隨後用式**100**之中間物處理，得到式**I**化合物。混合物可使用一般熟習此項技術者已知之程序視情況經純化(或個別異構體視情況經解析)。

當R^6為烷氧基羰基時，式I化合物可在諸如DCM之溶劑中用諸如TFA之酸處理。游離胺上之還原性烷基化可在諸如DCM和/或MeOH之溶劑中在諸如$NaBH(OAc)_3$之還原劑存在下進行。混合物可使用一般熟習此項技術者已知之程序視情況經純化(或個別異構體視情況經解析)。

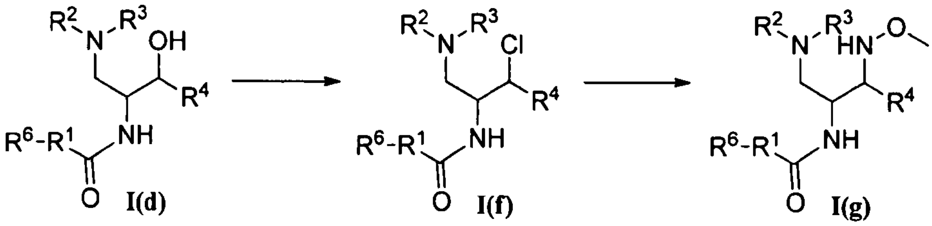
通用流程2



I(d) I(e)

式**I(e)**化合物(其中所有基團均如發明內容中針對式I化合物所定義或與本文所揭示之任何實施例相符)可根據通用流程2來製備。將式**I(d)**化合物在$NHCO_3$存在下及在諸如DCM之溶劑中用諸如NMP之鹼處理，得到式**I(e)**化合物。混合物可使用一般熟習此項技術者已知之程序視情況經純化(或個別異構體視情況經解析)。

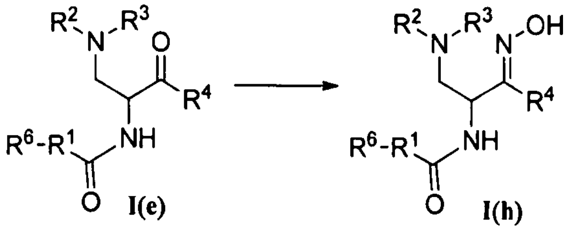
通用流程3



I(d) I(f) I(g)

式**I(f)**或**I(g)**之化合物(其中所有基團均如發明內容中針對式I化合物所定義或與本文所揭示之任何實施例相符)可根據通用流程3來製備。將式**I(d)**化合物在諸如DCM之溶劑中用諸如$SOCl_2$之氯化劑處理，得到式**I(f)**化合物。式**I(g)**化合物藉由在諸如MeOH之溶劑中用NH_2OCH_3處理式**I(f)**化合物來製備。混合物可使用一般熟習此項技術者已知之程序視情況經純化(或個別異構體視情況經解析)。

通用流程4

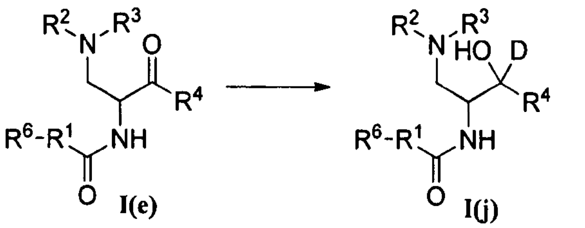


I(e) I(h)

式**I(h)**化合物(其中所有基團均如發明內容中針對式I化合物所定義或與本文所揭示之任何實施例相符)可根據通用流程4來製備。將式**I(e)**化合物在諸如MeOH之溶劑中用羥胺處理，得到式**I(h)**化合物。混

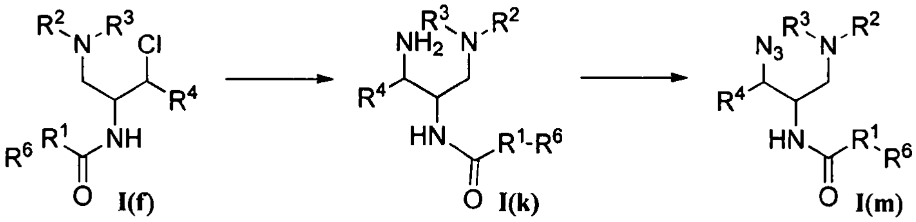
合物可使用一般熟習此項技術者已知之程序視情況經純化(或個別異構體視情況經解析)。

通用流程5



式**I(j)**化合物(其中所有基團均如發明內容中針對式I化合物所定義或與本文所揭示之任何實施例相符)可根據通用流程5來製備。將式**I(e)**化合物在諸如CD_3OD之氘化溶劑中用$NaBD_4$處理,得到式**I(j)**化合物。混合物可使用一般熟習此項技術者已知之程序視情況經純化(或個別異構體視情況經解析)。

通用流程6

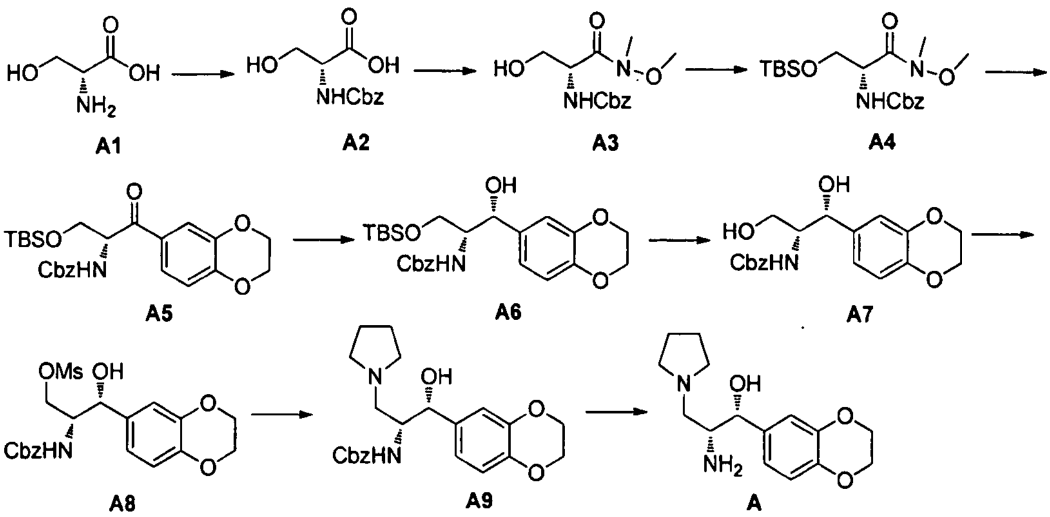


式**I(k)**或**I(m)**之化合物(其中所有基團均如發明內容中針對式I化合物所定義或與本文所揭示之任何實施例相符)可根據通用流程6來製備。將式**I(f)**化合物在諸如DMF之溶劑中用NaN_3處理且加熱至約50℃,得到式**I(k)**化合物,其可視情況在行進至下一步驟之前進行處理。接著將式**I(k)**化合物在諸如THF之溶劑中用PPh_3處理,得到式**I(m)**化合物。混合物可使用一般熟習此項技術者已知之程序視情況經純化(或個別異構體視情況經解析)。

在通用流程1至6之一些或任何實施例中,式**100**之中間物或式**I(d)**、**I(e)**或**I(f)**之化合物為R^2及R^3連同其所連接之氮一起形成視情況經1、2或3個R^8基團取代之3至10員環的彼物質。

合成實例

中間物A



氯甲酸苯甲酯(50 mL，50重量%甲苯溶液，148 mmol)添加至(*R*)-2-胺基-3-羥丙酸(**A1**，10.5 g，100 mmol)於$NaHCO_3$飽和水溶液(400 mL)中之溶液中。在20℃下劇烈攪拌混合物4 h，且用乙醚(400 mL×2)萃取水溶液。用濃鹽酸酸化水相至pH=2且用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物化合物**A2**。LC-MS (m/z): 240 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)峰：δ (ppm) 3.653 (m, 2H), 4.051 (m, 1H), 4.884 (m, 1H), 5.038 (s, 2H), 7.303-7.373 (m, 6H), 12.658 (s, 1H)。

向EDCI HCl(2.4 g，12.5 mmol)、HOBt(1.7 g，12.5 mmol)、DIPEA(2.7 g，20 mmol)於DCM(50 mL)中之混合物中添加化合物**A2**(1 g，4 mmol)及*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(1.2 g，12.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用鹽酸溶液(1 M，50 mL×2)、$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。粗產物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油，30% v/v)純化，得到化合物**A3**。LC-MS (m/z): 283 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)峰：δ (ppm) 3.113 (s, 3H), 3.673 (s, 3H), 3.743 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.766 (m, 1H), 4.959-5.044 (m, 2H), 6.046 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.200-7.254 (m 5H)。

5

將含TBDMS-Cl(800 mg，5.31 mmol)之THF(10 mL)在0℃下逐滴添加至化合物**A3**(500 mg，1.77 mmol)及咪唑(602 mg，8.86 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2 h，且隨後過濾。濾液用1 N HCl(50 mL×2)及鹽水(50 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。粗產物用矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油，13% v/v)純化，得到化合物**A4**。LC-MS (m/z): 396 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)峰：δ (ppm) 0.012 (s, 3H), 0.085 (s, 6H), 0.852 (s, 9H), 3.211 (s, 3H), 3.756 (s, 3H), 3.794-3.896 (m, 2H), 4.809 (m, 1H), 5.085 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 5.662 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.286-7.351 (m 5H)。

在-60℃下在N_2下向6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯(4.9 g，23 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中添加n-BuLi(1.6 M，15 mL)且攪拌0.5 h，隨後緩慢添加化合物**A4**(3 g，7.6 mmol)於THF(50 mL)中之溶液。將混合物在-60℃下攪拌1 h，且隨後添加NH_4Cl飽和溶液。混合物用乙酸乙酯(100 mL×2)、鹽水(100 mL)萃取，且隨後經Na_2SO_4乾燥。粗產物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油，10% v/v)純化，得到化合物**A5**。LC-MS (m/z): 472 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)峰：δ (ppm) 0.000 (s, 3H), 0.024(s, 3H), 0.892 (s, 9H), 4.024-4.116 (m, 1H), 4.402-4.465 (m, 4H), 5.262(s, 2H), 5.421 (m, 1H), 6.066 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.043 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.444-7.505 (m, 5H), 7.618-7.639 (m, 2H)。

向化合物**A5**(5 g，106 mmol)於THF(25 mL)及水(25 mL)中之溶液中添加乙酸(75 mL)。將所得混合物在35℃下攪拌16 h，用鹽水(150 mL)稀釋，用碳酸氫鈉飽和水溶液(75 mL)調節至pH 8，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油，20% v/v)純化，得到化合物**A6**。LC-MS (ESI) (m/z): 358 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.81 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 5.30-5.32 (m, 1H), 6.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 5H), 7.52-7.55 (m, 2H)。

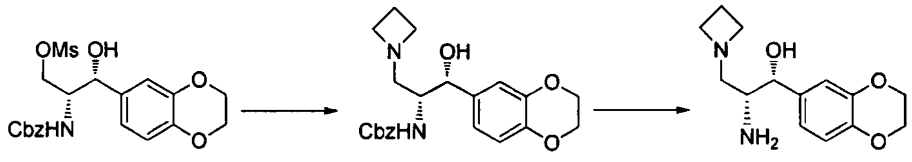
在-80℃下在氮氣下向化合物**A6**(714 mg，2 mmol)於無水THF(20 mL)中之溶液中逐滴添加DIBAL-H(1.5 *N*，2.7 mL，4 mmol)。將所得混合物在-80℃下攪拌30分鐘，且隨後再逐滴添加DIBAL-H(1.5 *N*，2.7 mL，4 mmol)。將混合物在-80℃下攪拌1 h，在-20℃下用HCl水溶液(2 *N*，12 mL)淬滅，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油，50% v/v)純化，得到化合物**A7**。LC-MS (ESI) (m/z): 342 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.76 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.72-3.83 (m, 3H), 4.21 (s, 4H), 4.86 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 5H)。

向所獲得之化合物**A7**(3.6 g，10 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中添加Et_3N(3 g，30 mmol)，接著將混合物冷卻至-15℃，隨後緩慢添加MsCl(0.8 mL)。在-15℃下攪拌混合物約半小時。反應混合物用水(30 mL)吸收，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且蒸發，得到化合物**A8**。向所得甲磺酸酯中間物(**A8**)於THF(50 mL)中之溶液中添加吡咯啶(5.7 g，80 mmol)、K_2CO_3(11 g，80 mmol)及NaI(3 g)。在50℃下加熱混合物隔夜。在過濾及蒸發之後，粗產物藉由矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷，5% v/v)純化，得到化合物**A9**。LC-MS (m/z): 413 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.756 (m, 4H), 2.534 (m, 1H), 2.660 (m, 4H), 2.877 (m, 1H), 4.019 (m, 1H), 4.236 (s, 4H), 4.924 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.043 (s, 2H), 5.079 (m, 1H), 6.7756-6.892 (m, 3H), 7.266-7.361 (m, 5H)。

向化合物**A9**(2.5 g，6.1 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加

$Pd(OH)_2$(250 mg)，隨後在H_2下在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物且使濾液蒸發至乾燥，得到中間物**A**。LC-MS (m/z): 279 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.70 (m, 4H), 2.53 (m, 6H), 3.05 (m, 1H), 4.18(s, 4H), 4.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.75 (m, 3H)。

中間物B



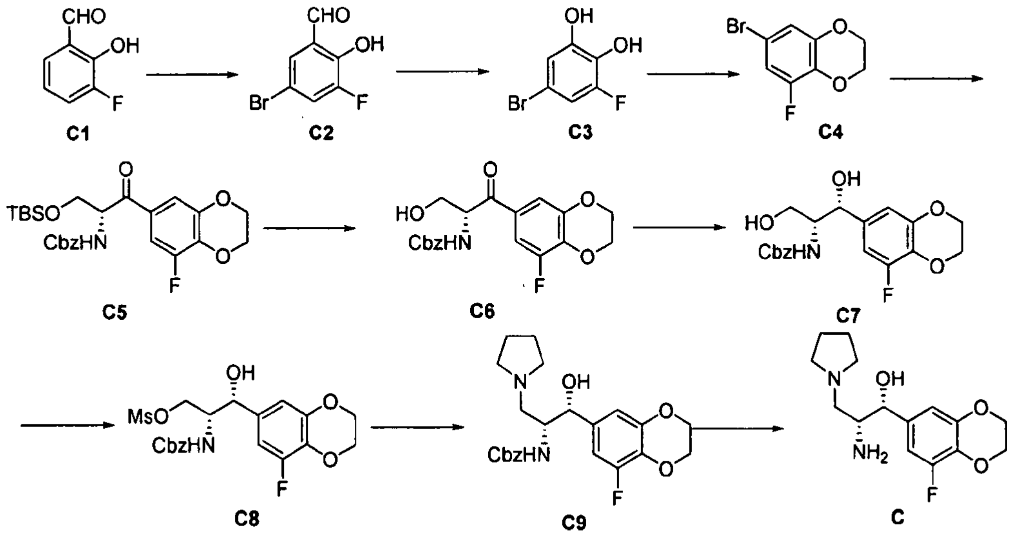
A8 B1 B

中間物**B1**及**B**藉由採用針對中間物**A9**及**A**所述之程序使用氮雜環丁烷及中間物**B1**代替吡咯啶及中間物**A9**來合成。

中間物**B1**. LC-MS (ESI) m/z: 399 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.09-2.16 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 1H), 2.97-3.00 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.81 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.92 (s, 1H), 4.98-5.20 (m, 3H), 6.80-6.82 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 5H)。

中間物**B**. LC-MS (ESI) m/z: 265 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.02-2.04 (m, 2H), 2.53-2.57 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 4H), 4.19 (s, 5H), 4.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.72-6.80 (m, 3H)。

中間物C



在室溫下向化合物**C1**(50 g，357 mmol)於MeCN(400 mL)中之溶

液中添加NBS(60.08 g，360 mmol)及$HCOONH_4$(2.47 mg，39 mmol)，且隨後在室溫下攪拌混合物2 h。在移除溶劑之後，混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，隨後用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到化合物**C2**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.48-7.23 (m, 2H), 9.87 (s, 1H), 10.89 (s, 1H)。

在0℃下向化合物**C2**(40 g，183 mmol)於THF(260 mL)中之溶液中依序逐滴添加NaOH水溶液(0.05 N，720 mL，37 mmol)、30% H_2O_2溶液(90 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h，且隨後添加第二部分之30% H_2O_2(90 mL)。在攪拌4 h之後，將其冷卻至0℃，且添加NaOH水溶液(2 N，112 mL)以達至pH 10至11。攪拌混合物0.5 h且在0℃下用濃HCl淬滅直至pH 2至3。其用二氯甲烷(250 mL×3)萃取且用鹽水(300 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到化合物**C3**。LC-MS (m/z): 205 $[M-1]^-$。

向化合物**C3**(30 g，146 mol)、K_2CO_3(60.3 g，437 mol)於DMF(450 mL)中之混合物中添加1,2-二溴乙烷(63 mL，730 mol)。在80℃下攪拌混合物4 h。冷卻至室溫後，將其過濾，且濾餅用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。用水(900 mL)稀釋濾液且用乙酸乙酯(400 mL×3)萃取。有機層用水(900 mL×5)及鹽水(900 ml×1)洗滌，乾燥，濃縮，且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油，5% v/v)純化，得到化合物**C4**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 4.35 (s, 4H), 6.91 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H)。

中間物**C5**、**C6**、**C7**、**C8**、**C9**及**C**藉由採用相應地針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**、**A9**及**A**所述之程序使用中間物**C4**、**C5**、**C6**、**C7**、**C8**及**C9**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**來合成。

中間物**C5**. LC-MS (m/z): 490 $[M+1]^+$。

中間物**C6**. LC-MS (ESI) m/z: 376 $[M+H]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.50-2.53 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.25-4.27 (m, 2H), 4.31-4.33 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.00 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 7H)。

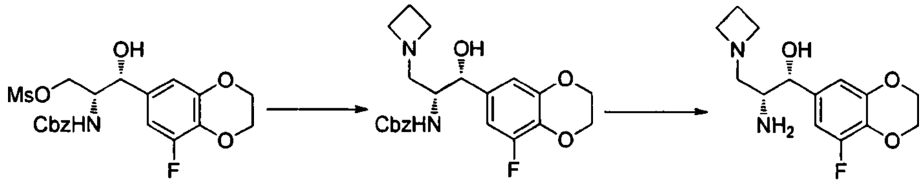
中間物**C7**. LC-MS (ESI) m/z: 360 $[M-OH]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 3.45-3.59 (m, 3H), 4.23-4.24 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H)。

中間物**C8**. LC-MS (m/z): 438 $[M+1-18]^+$。

中間物**C9**. LC-MS (m/z): 431 $[M+1]^+$。

中間物**C**. LC-MS (m/z): 297 $[M+1]^+$。

中間物D



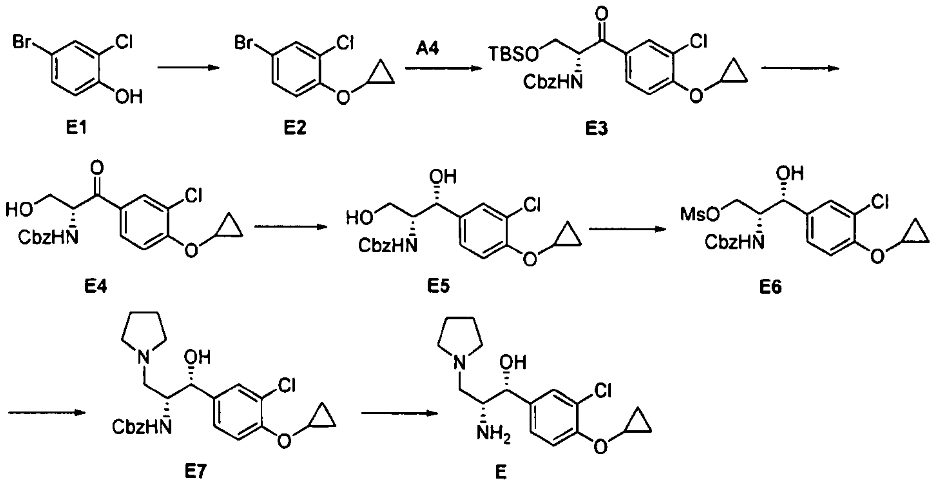
C8 D1 D

中間物**D1**及**D**藉由採用針對中間物**A9**所述之程序及採用氮雜環丁烷及中間物**D1**代替吡咯啶及中間物**A9**來合成。

中間物**D1**. LC-MS (ESI) m/z: 417 $[M+H]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.03-2.12 (m, 2H), 2.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.69-2.72 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.12-3.36 (m, 3H), 3.63-3.75 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.68-4.85 (m, 1H), 5.00-5.08 (m, 2H), 6.63-6.71 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 5H)。

中間物**D**，其直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 283 $[M+H]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 2.05-2.12 (m, 2H), 2.59-2.62 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 5H), 4.28 (s, 4H), 4.50 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.64-6.75 (m, 2H)。

中間物E



向化合物**E1**(20 g，96 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(300 mL)中之溶液中添加碳酸銫(62.8 g，193 mmol)及溴環丙烷(24 mL，289 mmol)。攪拌混合物24 h，同時使內部溫度保持在145℃與155℃之間。在反應物冷卻至環境溫度之後，深色溶液用水(400 mL)稀釋且用乙酸乙酯於石油醚中之混合物(15% v/v)(300 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(150 mL×4)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠急驟管柱層析(石油醚)純化，得到化合物**E2**。HPLC：Rt：1.96分鐘。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.80-0.88 (m, 4H), 3.67-3.82 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**E3**、**E4**、**E5**、**E6**及**E7**藉由採用針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**所述之程序使用中間物**E2**、**E3**、**E4**、**E5**及**E6**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**及**A8**來合成。

中間物**E3**. LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.01 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.02 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 1.36-1.40 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.42-5.44 (m, 1H), 6.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44-

7.50 (m, 6H), 8.00 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H)。

中間物**E4**. LC-MS (ESI) m/z: 390 $[M+H]^+$, 412 $[M+Na]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.89 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 2.78 (s, 1H), 3.81-3.92 (m, 2H), 4.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.08-5.17 (m, 2H), 5.26-5.38 (m, 1H), 6.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25-7.45 (m, 6H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)。

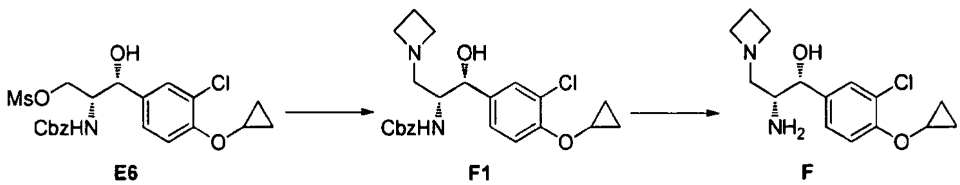
中間物**E5**. LC-MS (ESI) m/z: 374 $[M-OH]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.80-0.83 (m, 4H), 1.23-1.27 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 3.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.74-3.81 (m, 4H), 4.93-5.08 (m, 2H), 5.52-5.54 (m, 1H), 7.16-7.37 (m, 8H)。

中間物**E6**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 452 $[M-OH]^+$。

中間物**E7**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 311 $[M+H]^+$。

向化合物**E7**(520 mg，1.17 mmol)於乙醇(12 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加LiOH·H_2O(197 mg，4.68 mmol)。將混合物加熱至80℃且攪拌16 h。反應物用水(15 mL)稀釋且用二氯甲烷(50 mL×2)萃取。合併之有機相用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到化合物**E**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 311 $[M+H]^+$。

中間物F

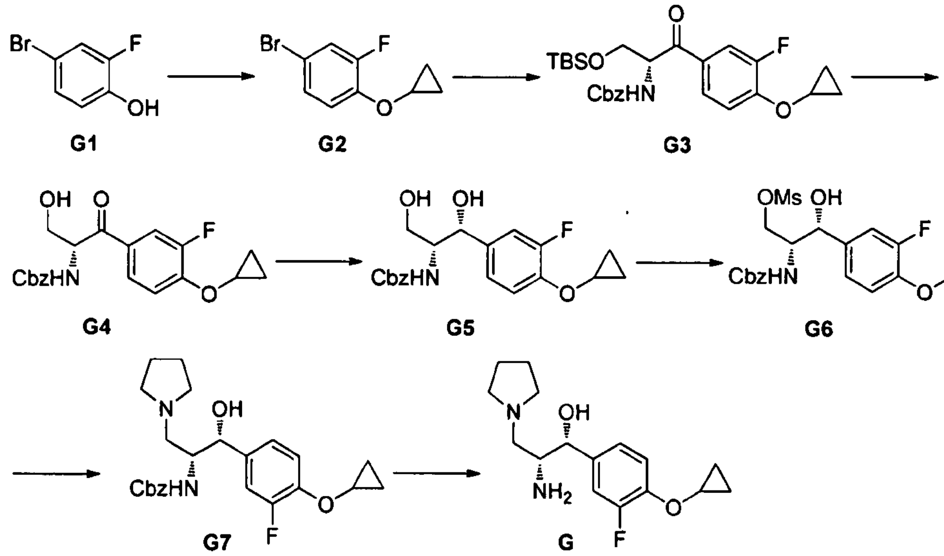


中間物**F1**及**F**藉由採用針對中間物**A9**及**A**所述之程序使用氮雜環丁烷、中間物**E6**及**F1**代替吡咯啶、中間物**A8**及**A9**來合成。

中間物**F1**. LC-MS (ESI) m/z: 431 [M+H]$^+$。

中間物**F**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 297 [M+H]$^+$。

中間物G



向化合物**G1**(20 g，105 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(300 mL)中之溶液中添加碳酸銫(68.4 g，210 mmol)及溴環丙烷(38 g，316 mmol)。攪拌混合物24 h，同時使內部溫度保持在145℃與155℃之間。使反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液用水(1500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取。合併之有機相用水(300 mL×5)及鹽水(300 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，獲得粗化合物。粗產物經矽膠急驟管柱層析(石油醚，100% v/v)純化，得到化合物**G2**。LC-MS (ESI) m/z: 無。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.79-0.84 (m, 4H), 3.78-3.80 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 3H)。

中間物**G3**、**G4**、**G5**、**G6**、**G7**及**G**藉由採用針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**、**A9**及**A**所述之程序使用中間物**G2**、**G3**、**G4**、**G5**、**G6**及**G7**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**來合成。

中間物**G3**. LC-MS (ESI) m/z: 488 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) -0.08 (s, 6H), 0.82 (m, 11H), 0.84-0.88 (m, 2H), 3.81-3.90 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.13-5.18 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

中間物**G4**. LC-MS (ESI) m/z: 374 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.75-0.89 (m, 4H), 3.62-3.78 (m, 2H), 4.07-4.09 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.10-5.14 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

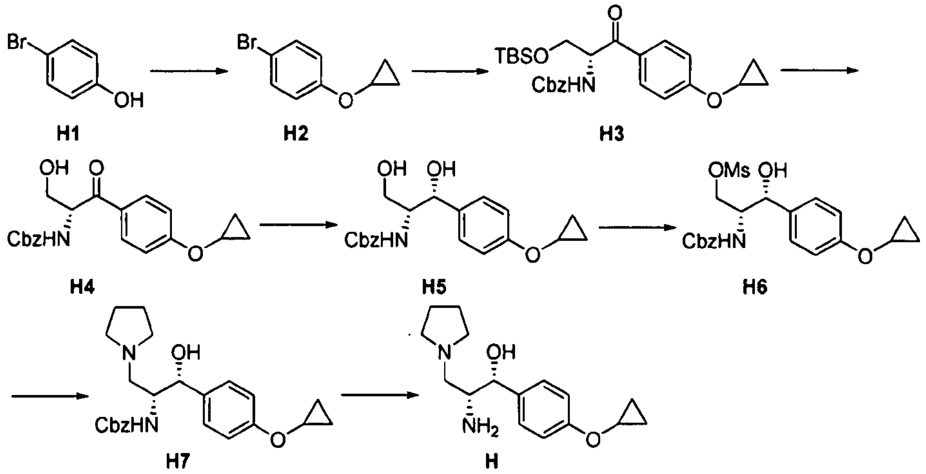
中間物**G5**. LC-MS (ESI) m/z: 376 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.38-0.81 (m, 4H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.64-3.65 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.72-4.77 (m, 2H), 4.87-5.01 (m, 2H), 5.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.05-7.34 (m, 8H)。

中間物**G6**，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 436 $[M-OH]^+$。

中間物**G7**. LC-MS (ESI) m/z: 429 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.68-0.81 (m, 4H), 1.66 (s, 4H), 2.24-2.50 (m, 5H), 2.59-2.64 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.87-5.00 (m, 2H), 5.52 (brs, 1H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.17-7.34 (m, 6H)。

中間物**G**. LC-MS (ESI) m/z: 295 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.67-0.79 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.65 (s, 4H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 6H), 2.86-2.89 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H)。

中間物H



向化合物**H1**(100 g，0.58 mol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(1.5 L)中之溶液中添加碳酸銫(377 g，1.169 mol)及溴環丙烷(93 mL，1.16 mol)。在140℃與150℃之間攪拌混合物24 h。在反應混合物冷卻至環境溫度之後，深色溶液用水(1 L)稀釋且用乙酸乙酯混合物(600 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(200 mL×4)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物**H2**。粗產物經矽膠急驟管柱層析(石油醚)純化，得到中間物**H2**。滯留時間：2.19分鐘；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.66-0.75 (m, 4H), 3.60-3.71 (m, 1H), 6.82-7.02 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 2H)。

中間物**H3**、**H4**、**H5**、**H6**及**H7**藉由採用針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**所述之程序使用中間物**H2**、**H3**、**H4**、**H5**及**H6**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**及**A8**來合成。

中間物**H3**. LC-MS (ESI) m/z: 470 $[M+H]^+$。

中間物**H4**. LC-MS (ESI) m/z: 356 $[M+H]^+$, 378 $[M+Na]^+$；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.65-0.72 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 2H), 3.58-3.71 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.94-3.99 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 5.16 (dd, J = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.7

Hz, 2H)。

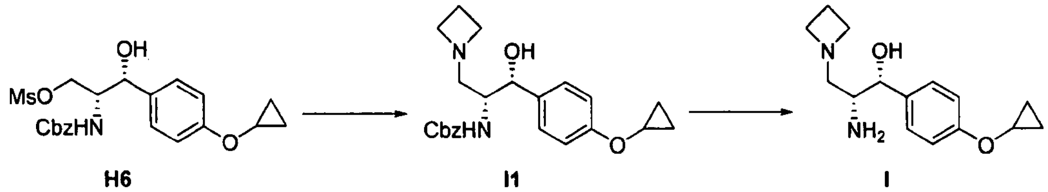
中間物**H5**. LC-MS (ESI) m/z: 340 [M-OH]$^+$。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.74-0.77 (m, 4H), 1.81 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.65-3.90 (m, 4H), 4.92-5.08 (m, 2H), 5.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.27-7.38 (m, 7H)。

中間物**H6**. LC-MS (ESI) m/z: 418 [M-OH]$^+$, 458 [M+Na]$^+$。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.66-0.84 (m, 4H), 1.76 (s, 1H), 2.92-2.96 (m, 3H), 3.69-3.74 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.34-4.39 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 5.00-5.03 (m, 2H), 5.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16-7.75 (m, 7H)。

中間物**H7**. LC-MS (ESI) m/z: 411 [M+H]$^+$。

中間物**H**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用中間物**H7**代替中間物**E7**來合成，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 277 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.60-0.64 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.65 (s, 4H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.28-2.49 (m, 6H), 2.87-2.90 (m, 1H), 3.77-3.82 (m, 1H), 4.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

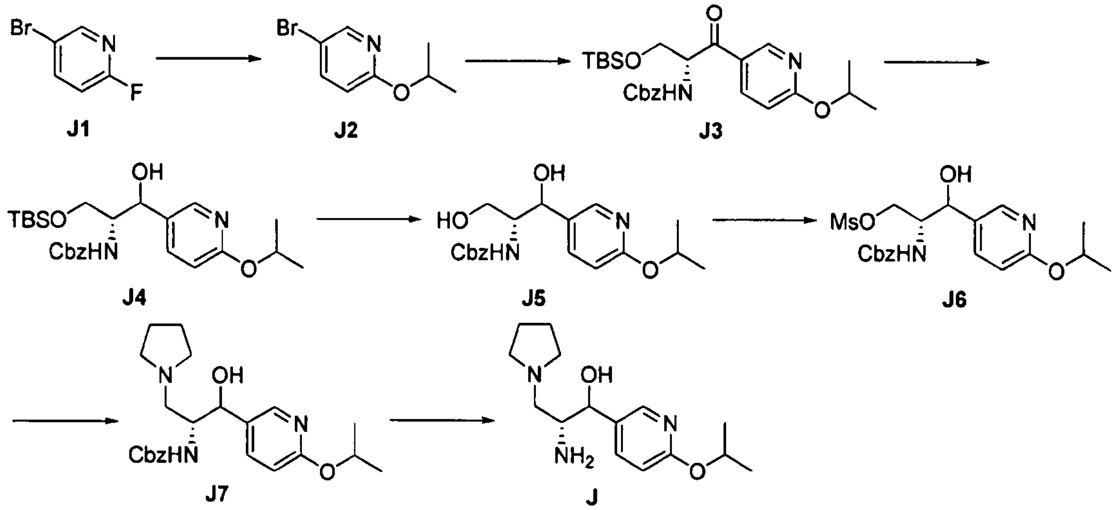
中間物I



中間物**I1**藉由採用針對中間物**A9**所述之程序使用氮雜環丁烷及中間物**H6**代替吡咯啶及中間物**A8**來合成，(產率56%)。LC-MS (ESI) m/z: 397 [M+H]$^+$。

中間物**I**藉由採用中間物**E**所述之程序使用中間物**I1**代替中間物**E7**來合成，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 263 $[M+H]^+$。

中間物J



在室溫(約30℃)下在N_2下將NaH(60%，10.4 g，0.26 mol)以兩份形式添加至異丙醇(300 mL)中。在60℃下攪拌混合物30分鐘。以兩份形式添加化合物**J1**(20.0 g，0.11 mol)，且在回流下攪拌混合物4 h，隨後在80℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶液。添加水(100 mL)及乙酸乙酯(200 mL)，且分離各層。水層用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併之有機層用水(10 mL×2)、鹽水(10 mL×2)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，在真空中移除溶劑。對粗產物進行急驟管柱層析法(矽膠，乙酸乙酯/石油，0至50% v/v)，得到化合物**J2**。LC-MS (m/z): 217 $[M+1]^+$, 219 $[M+3]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 5.23 (m, 1H), 5.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**J3**藉由採用針對中間物**A5**所述之程序使用**J2**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯來合成。LC-MS (m/z): 473 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) -0.11 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.75 (s, 9H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.29 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.38 (m, 5H), 8.11 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

將化合物**J3**(10.1 g，21.4 mmol)溶解於無水THF(200 mL)中，且在氮氣氛圍下冷卻至-70℃。逐滴添加*L*-Selectride(42.8 mL，1 *M* THF溶液，42.8 mmol)，同時使溫度保持在-70℃下。隨後在-70℃下攪拌反應物0.5 h。在如藉由TLC監測反應完全之後，反應物用NH_4Cl飽和溶液(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併之有機相用水(10 mL)及鹽水(10 mL×2)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。粗產物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油，20% v/v)純化，得到化合物**J4**。LC-MS (m/z): 475 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.70-3.81 (m, 3H), 5.01 (s, 1H), 5.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 5H), 7.56 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H)。

在0℃下向化合物**J4**(7.7 g，16.24 mmol)於THF(150 mL)中之溶液中添加TBAF(2.12 g，8.12 mmol)於THF(10 mL)中之溶液，隨後在30℃下攪拌混合物隔夜。在如藉由TLC及LC-MS監測反應完全之後，藉由蒸發將其濃縮。隨後殘餘物用水(50 mL)處理且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。粗產物經急驟管柱(矽膠，甲醇/二氯甲烷，8% v/v)純化，得到化合物**J5**。LC-MS (m/z): 361 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.29 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.71-4.96 (m, 3H), 5.22 (m, 1H), 5.33 (d, J = 4.8 Hz, 0.6H), 5.39 (d, J = 4.8 Hz, 0.4H), 5.60 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.13-7.28 (m, 5H), 7.59 (m, 1H), 8.03 (s, 1H)。

中間物**J6**、**J7**及**J**藉由採用針對中間物**A8**、**A9**及**A**所述之程序使

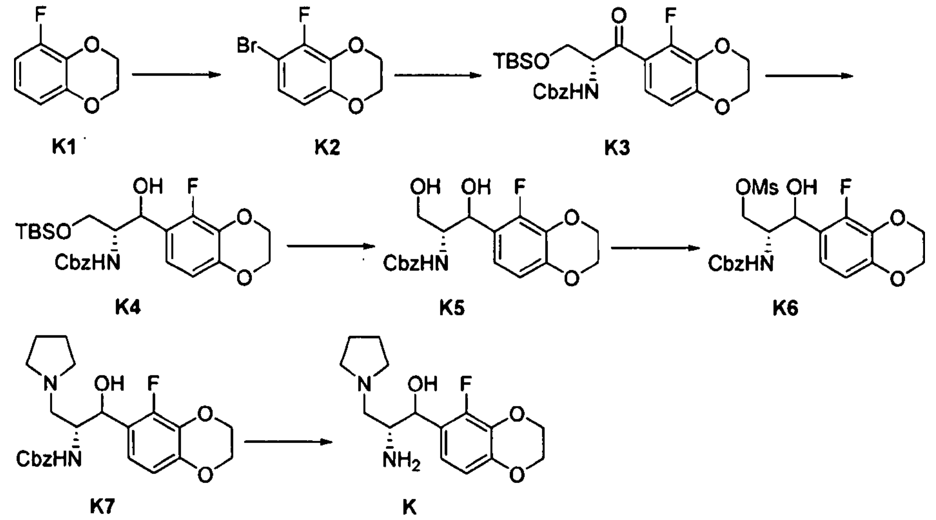
用中間物**J5**、**J6**及**J7**代替中間物**A7**、**A8**及**A9**來合成。

中間物**J6**. LC-MS (m/z): 439 $[M+1]^+$。

中間物**J7**. LC-MS (m/z): 414 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 主要特徵峰：δ (ppm) 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.71 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.72-2.76 (m, 2H), 4.96-5.02 (m, 3H), 5.22 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 5H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H)。

中間物**J**. LC-MS (m/z): 280 $[M+1]^+$。

中間物K



在-10℃下向化合物**K1**(3.35 g，21.73 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中逐滴添加溴(1.34 mL，26.10 mmol)。室溫攪拌混合物5 h。其用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液(100 mL)淬滅且過濾以移除固體。蒸發濾液，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，0%至3% v/v)純化，得到中間物**K2**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 4.26-4.33 (m, 4H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H)。

中間物**K3**、**K4**、**K5**、**K6**、**K7**及**K**藉由採用針對中間物**J3**、**J4**、**J5**、**J6**、**J7**及**J**所述之程序使用中間物**K2**、**K3**、**K4**、**K5**、**K6**及**K7**代替中間物**J2**、**J3**、**J4**、**J5**、**J6**及**J7**來合成。

中間物**K3**. LC-MS (ESI) m/z: 490 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400

MHz): δ (ppm) -0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.42-4.47 (m, 4H), 5.24 (m, 2H), 5.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 6H)。

中間物**K4**. LC-MS (ESI) m/z: 474 $[M-OH]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 3.76 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 4.95-5.21 (m, 3H), 5.46-5.56 (m, 2H), 6.61-6.71 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H)。

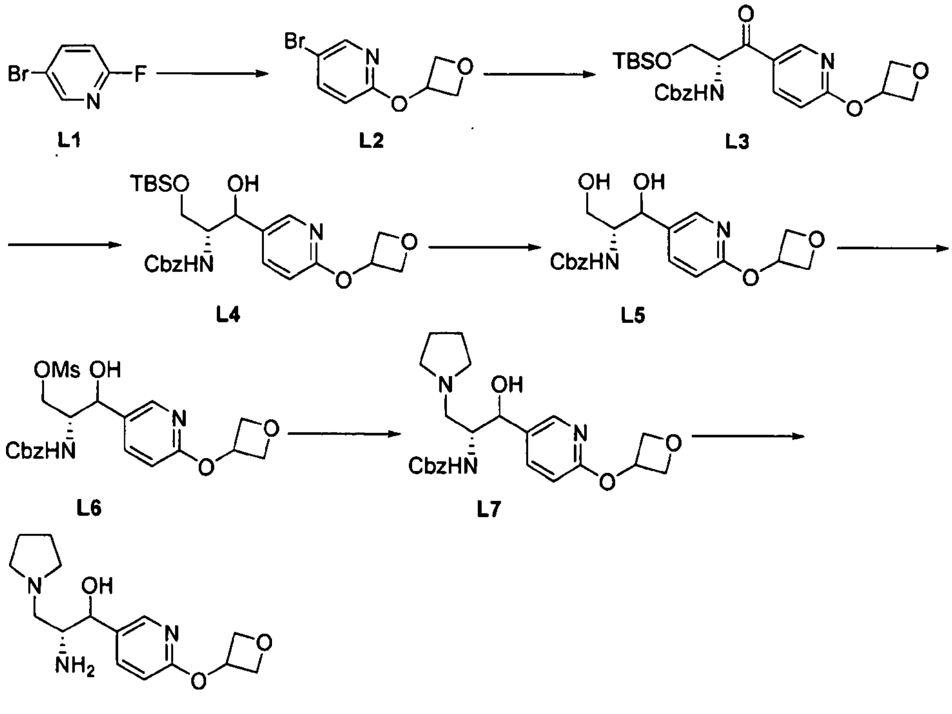
中間物**K5**. LC-MS (ESI) m/z: 360 $[M-OH]^+$；^1H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 3.33-3.57 (m, 1H), 3.66-3.94 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 4H), 4.68-4.98 (m, 3H), 5.28-5.46 (m, 1H), 6.63-6.78 (m, 2H), 7.14-7.32 (m, 5H)。

中間物**K6**. LC-MS (ESI) m/z: 438 $[M-OH]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.98 (s, 3H), 4.22-4.31 (m, 5H), 4.38 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 5.31 (s, 4H), 5.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.68 (d J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 5H)。

中間物**K7**. LC-MS (ESI) m/z: 431 $[M+H]^+$。

中間物**K**. LC-MS (ESI) m/z: 297 $[M+H]^+$；^1H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.71-1.81 (m, 4H), 2.56-2.68 (m, 4H), 3.08-3.17 (m, 2H), 4.17-4.21 (m, 5H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.59-6.66 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H)。

中間物L



將化合物5-溴-2-氟吡啶(**L1**，17.6 g，0.10 mol)及氧雜環丁-3-醇(11.1 g，0.15 mol)在0℃下溶解於NMP(100 mL)中且用第三丁醇鉀(150 mL，1 *M* THF溶液，0.15 mol)處理。溶液變成深色，混濁，且溫熱。30分鐘後，將反應混合物分配於乙酸乙酯:石油醚(1:1，400 mL)與水(400 mL)之間。分離有機層，用水及5% LiCl水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10% v/v)純化，得到化合物**L2**。LC-MS (ESI) m/z: 232 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 4.69-4.72 (m, 2H), 4.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.53-5.58 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**L3**、**L4**、**L5**、**L6**、**L7**及**L**藉由採用針對中間物**J3**、**J4**、**J5**、**J6**、**J7**及**J**所述之程序使用中間物**L2**、**L3**、**L4**、**L5**、**L6**及**L7**代替中間物**J2**、**J3**、**J4**、**J5**、**J6**及**J7**來合成。

中間物**L3**. LC-MS (ESI) m/z: 487 $[M+H]^+$；

中間物**L4**. LC-MS (ESI) m/z: 489 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400

MHz) δ (ppm) 0.00 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 3.62-3.81 (m, 4H), 4.64-4.67 (m, 2H), 4.89-5.02 (m, 5H), 5.36-5.38 (m, 1H), 5.51-5.54 (m, 1H), 6.66-6.72 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.79 (s, 1H)。

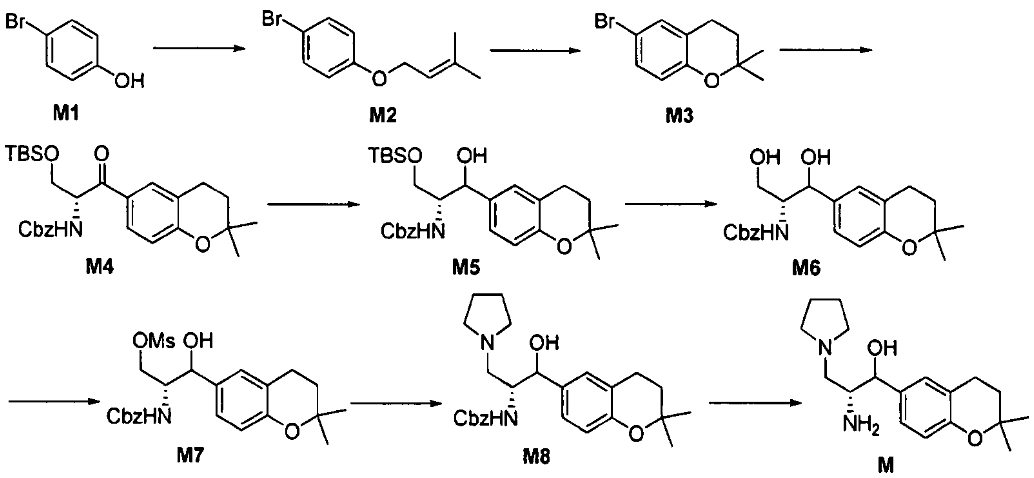
中間物**L5**. LC-MS (ESI) m/z: 375 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 3.81-3.87 (m, 3H), 4.70-4.73 (m, 2H), 4.96-5.03 (m, 4H), 5.48-5.51 (m, 1H), 5.57-5.61 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.61-7.64 (m, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H)。

中間物**L6**. LC-MS (ESI) m/z: 453 $[M+H]^+$。

中間物**L7**. LC-MS (ESI) m/z: 428 $[M+H]^+$。

中間物**L**. LC-MS (ESI) m/z: 293 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.26 (dd, J_1 = 11.6 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H), 2.44-2.62 (m, 5H), 3.07-3.12 (m, 1H), 4.08-4.11 (m, 1H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.69-4.72 (m, 2H), 4.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.53-5.58 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物M



在65℃下攪拌化合物**M1**(30.00 g，0.173 mol)、1-溴-3-甲基丁-2-烯(28.42 g，0.190 mol)、K_2CO_3(35.81 g，0.360 mol)及KI(500 mg)於丙酮(70 mL)中之懸浮液16 h。過濾混合物以移除固體。濾液經二氧化

矽層析(乙酸乙酯/石油醚，0%至2% v/v)純化，得到化合物**M2**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.73 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 4.46 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 2H)。

在-78℃下向化合物**M2**(20.00 g，0.083 mmol)於DCM(200 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸(7.4 mL)。添加後，在28℃下攪拌混合物10分鐘。隨後其用15% KOH(100 mL)淬滅，用水(50 mL×3)及鹽水(50 mL×2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且經二氧化矽層析(乙酸乙酯/石油醚，0%至8% v/v)純化，得到化合物**M3**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.32 (s, 6H), 1.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.74 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

中間物**M4**、**M5**、**M6**、**M7**及**M8**藉由採用針對中間物**J3**、**J4**、**J5**、**J6**及**J7**所述之程序使用化合物**M3**、**M4**、**M5**、**M6**及**M7**代替中間物**J2**、**J3**、**J4**、**J5**及**J6**來合成。

中間物**M4**. LC-MS (ESI) m/z: 498 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) -0.14 (s, 3H), -0.12 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 2.79-2.85 (m, 2H), 3.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86-3.95 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.29-5.34 (m, 1H), 5.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 6H), 7.70-7.74 (m, 2H)。

中間物**M5**. LC-MS (ESI) m/z: 482 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.90 (s, 15H), 1.32 (s, 6H), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.67-3.83 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.91-5.12 (m, 3H), 5.29-5.46 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 5H)。

中間物**M6**. LC-MS (ESI) m/z: 368 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.95 (s, 6H), 1.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.8

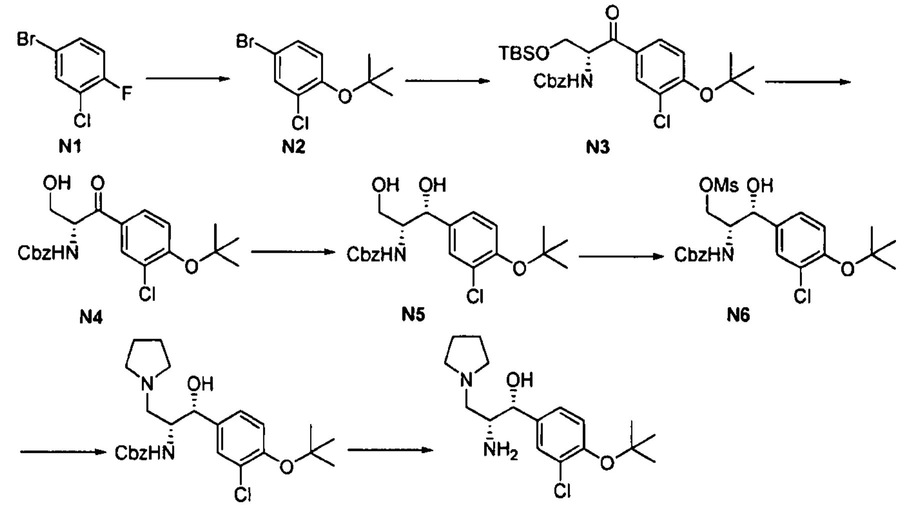
Hz, 2H), 3.76-4.26 (m, 4H), 4.62-5.18 (m, 4H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 5H)。

中間物**M7**. LC-MS (ESI) m/z: 446 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.02 (s, 6H), 1.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.80-4.20 (m, 4H), 4.80-5.10 (m, 4H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 5H)。

中間物**M8**. LC-MS (ESI) m/z: 439 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.32 (s, 6H), 1.71-1.80 (m, 6H), 2.42-2.56 (m, 2H), 2.66-2.79 (m, 6H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 5H)。

在80℃下攪拌化合物**M8**(2.10 g，4.79 mmol)及KOH(2.68 g，47.94 mmol)於EtOH/H_2O(50/5 mL)中之溶液16 h。且接著其用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且經逆相層析使用溶離劑(甲醇/水，0%至100% v/v)純化，得到中間物**M**。LC-MS (ESI) m/z: 305 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.32 (s, 6H), 1.76-1.81 (m, 8H), 2.47-2.68 (m, 6H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H)。

中間物N



在室溫下向化合物**N1**(10.00 g，47.85 mmol)於DMF(100 mL)中之溶液中添加*t*-BuOK(8.04 mL，71.77 mmol)。室溫攪拌混合物2 h且用水(100 mL)淬滅。混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，0%至5% v/v)純化，得到化合物**N2**。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.36 (s, 9H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H)。

中間物**N3**、**N4**、**N5**、**N6**及**N7**藉由採用針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**所述之程序使用中間物**N2**、**N3**、**N4**、**N5**及**N6**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**及**A8**來合成。

中間物**N3**. LC-MS (ESI) m/z: 520 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.12 (s, 6H), 0.73 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.29-5.34 (m, 1H), 5.88-5.90 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.78 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H)。

中間物**N4**. LC-MS (ESI) m/z: 388 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.50 (s, 9H), 2.57-2.62 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.97-

4.05 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)。

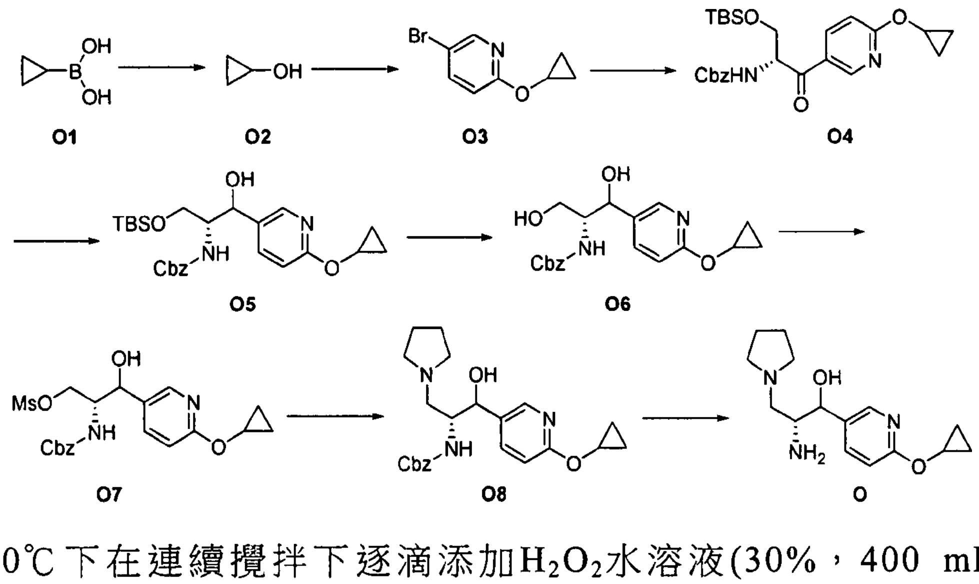
中間物**N5**. LC-MS (ESI) m/z: 390 $[M-OH]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.40 (s, 9H), 2.43-2.45 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.77-3.83 (m, 3H), 4.96-5.10 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.41 (s, 1H)。

中間物**N6**. 目標化合物未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 468 $[M-OH]^+$。

中間物**N7**. LC-MS (ESI) m/z: 461 $[M+H]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.40 (s, 9H), 1.76-1.81 (m, 4H), 2.65-2.89 (m, 6H), 4.01 (s, 1H), 4.98-5.06 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 6H)。, 7.41 (s, 1H)。

中間物**N**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用中間物**N7**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 327 $[M+H]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.41 (s, 9H), 1.76-1.80 (m, 4H), 2.47-2.62 (m, 6H), 3.14 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.38 (s, 1H)。

中間物O



在0℃下在連續攪拌下逐滴添加H_2O_2水溶液(30%，400 mL，4.00 mol)至環丙基硼酸化合物**O1**(62.0 g，0.721 mol)於10% NaOH水溶

液(500 mL)中之懸浮液中。在0℃下攪拌所得混合物1 h。反應混合物用$Na_2S_2O_3$飽和水溶液淬滅且用Et_2O萃取。合併之有機物經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並在0℃下真空濃縮。將混合物溶解於Et_2O(400 mL)中，添加4 Å分子篩，且其在室溫下靜置隔夜，得到化合物**O2**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.49-0.57 (m, 4H), 3.48-3.50 (m, 1H)。

在0℃下將化合物5-溴-2-氟吡啶(25.0 g，0.12 mol)及環丙醇(**O2**，10.4 g，0.18 mol)溶解於NMP(100 mL)中，且用第三丁醇鉀(180 mL，1 *M* THF溶液，0.18 mol)處理。溶液變成深色且混濁，且溫熱。30分鐘後，將反應混合物分配於乙酸乙酯及石油醚(500 mL，1/1 v/v)與水(500 mL)之間。分離有機層，用水及5% LiCl水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10% v/v)純化，得到化合物**O3**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.74-0.81 (m, 4H), 4.13-4.18 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**O4**、**O5**、**O6**、**O7**、**O8**及**O**藉由採用針對中間物**J3**、**J4**、**J5**、**J6**、**J7**及**J**所述之程序使用**O3**、**O4**、**O5**、**O6**、**O7**及**O8**代替**J2**、**J3**、**J4**、**J5**、**J6**及**J7**來合成。

中間物**O4**. LC-MS (m/z): 471 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.00 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.93-0.98 (m, 4H), 4.01-4.03 (m, 1H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.43-4.45 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.40-5.42 (m, 1H), 6.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.49 (m, 5H), 8.25 -8.28 (m, 1H), 8.97-8.98 (m, 1H)。

中間物**O5**. LC-MS (m/z): 473 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.04-0.07 (m, 6H), 0.74-0.80 (m, 4H), 0.91

(s, 9H), 3.78-3.87 (m, 2H), 4.15-4.17 (m, 1H), 5.03-5.08 (m, 3H), 5.45-5.46 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H), 7.59-7.61 (m, 1H), 8.18-8.19 (m, 1H)。

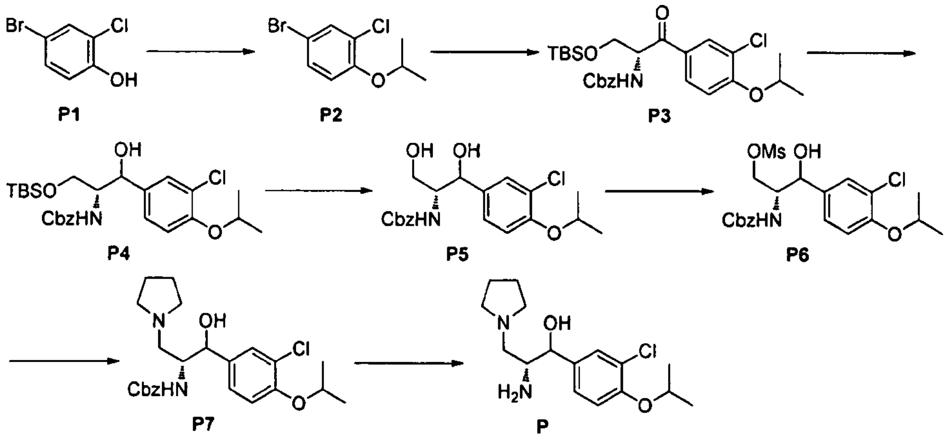
中間物**O6**. LC-MS (m/z): 359 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.67-0.71 (m, 4H), 3.68-3.79 (m, 4H), 4.01-4.05 (m, 1H), 4.93-4.98 (m, 2H), 5.53-5.57 (m, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 5H), 7.52-7.55 (m, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H)。

中間物**O7**. LC-MS (m/z): 437 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.63-0.76 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 4.17-4.18 (m, 1H), 4.34-4.36 (m, 1H), 4.78-4.79 (m, 1H), 4.95 (dd, J= 30.8, 12.8 Hz, 2H), 5.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.65 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**O8**. LC-MS (m/z): 412 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.70-0.82 (m, 4H), 1.81-1.83 (m, 4H), 2.60-2.68 (m, 4H), 2.75-2.77 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 4.87-4.88 (m, 1H), 4.96-5.04 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 5H), 7.65 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**O**. LC-MS (m/z): 278 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) 主要特徵峰：δ (ppm) 0.70-0.82 (m, 4H), 1.75-1.78 (m, 4H), 2.26 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 2.44-2.62 (m, 5H), 3.07-3.12 (m, 1H), 4.08-4.11 (m, 1H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J= 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物P



在25℃下在DMF(300 mL)中攪拌化合物**P1**(31.1 g，150 mmol)、K_2CO_3(31.1 g，225 mmol)及碘丙烷(18 mL，180 mmol)。18小時後，混合物用乙酸乙酯(600 mL)稀釋，用H_2O(300 mL×4)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發後，粗化合物經矽膠急驟管柱層析(石油醚，100% v/v)純化，得到化合物**P2**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 4.49-4.52 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**P3**、**P4**、**P5**、**P6**及**P7**藉由採用針對中間物**J3**、**J4**、**J5**、**J6**及**J7**所述之程序使用中間物**P2**、**P3**、**P4**、**P5**及**P6**代替中間物**J2**、**J3**、**J4**、**J5**及**J6**來合成。

中間物**P3**. LC-MS (m/z): 506 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) -0.11 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.98-4.01 (m, 2H), 4.78-4.85 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.39-5.42 (m, 1H), 5.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.49 (m, 5H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

中間物**P4**. LC-MS (m/z): 490 $[M-17]^+$。

中間物**P5**. LC-MS (m/z): 338 $[M-17]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.36-1.38 (m, 6H), 2.46-2.56 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.62-3.82 (m, 3H), 4.51-5.11 (m, 3H), 5.46-5.63 (m, 1H),

5

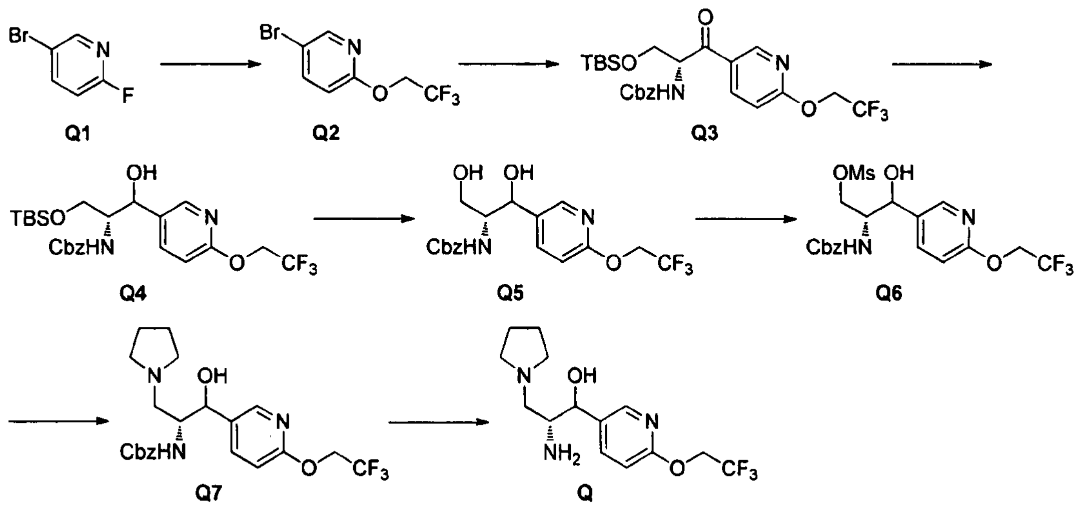
6.87-6.90 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H)。

中間物**P6**，其未經純化即用於下一步驟。LC-MS (m/z): 454 [M-17]$^+$。

中間物**P7**. LC-MS (m/z): 447 [M+1]$^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.35-1.39 (m, 6H), 1.94-2.00 (m, 4H), 2.82-3.32 (m, 5H), 3.49-3.58 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.08 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 7.23-7.33 (m, 5h), 7.35-7.45 (m, 1H)。

中間物**P**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用中間物**P7**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (m/z): 313 [M+1]$^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.77-1.83 (m, 4H), 2.48-2.99 (m, 6H), 3.09-3.14 (m, 1H), 4.35-4.57 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H)。

中間物Q



中間物**Q2**、**Q3**、**Q4**、**Q5**、**Q6**、**Q7**及**Q**藉由採用針對中間物**J2**、**J3**、**J4**、**J5**、**J6**、**J7**及**J**所述之程序使用中間物**Q1**、**Q2**、**Q3**、**Q4**、**Q5**、**Q6**及**Q7**代替中間物**J1**、**J2**、**J3**、**J4**、**J5**、**J6**及**J7**來合成。

中間物**Q2**. LC-MS (m/z): 257 [M+1]$^+$, 259 [M+3]$^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 4.73 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79

(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**Q3**. LC-MS (m/z): 413 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) -0.12 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.80 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.29 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.38 (m, 5H), 8.16 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

中間物**Q4**. LC-MS (m/z): 515 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 3.71-3.88 (m, 4H), 4.75 (m, 2H), 5.05-5.10 (m, 2H), 5.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 5H), 7.65 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H)。

中間物**Q5**. LC-MS (m/z): 401 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.78 (m, 1H), 3.56-3.67 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 4.72-4.74 (m, 2H), 5.01-5.07 (m, 3H), 5.56 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 5.62 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 7.32-7.34 (m, 5H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H)。

中間物**Q6**. LC-MS (m/z): 479 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 3.02 (s, 3H), 4.25-4.42 (m, 3H), 4.71-4.77 (m, 2H), 5.03 (m, 3H), 5.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 5H), 7.64 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

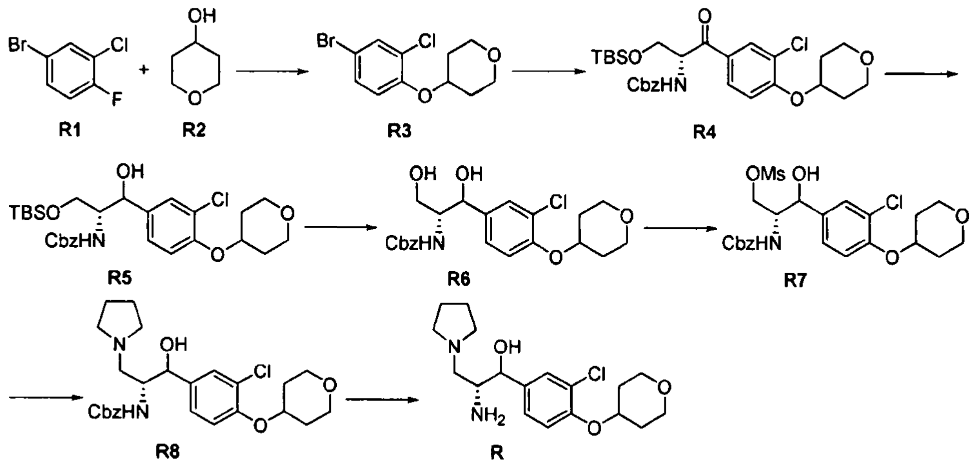
中間物**Q7**. LC-MS (m/z): 454 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.80 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.86-2.88 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.74-4.76 (m, 3H), 5.03-5.07 (m, 3H),

S

6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 5H), 7.60 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H)。

中間物**Q**. LC-MS (m/z): 320 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 主要特徵峰：δ (ppm) 1.80 (m, 4H), 2.48-2.53 (m, 4H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 4.66-4.70 (m, 3H), 4.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物R



中間物**R3**、**R4**、**R5**、**R6**、**R7**及**R8**藉由採用針對中間物**J2**、**J3**、**J4**、**J5**、**J6**及**J7**所述之程序使用中間物**R2**、**R3**、**R4**、**R5**、**R6**及**R7**代替中間物**J1**、**J2**、**J3**、**J4**、**J5**及**J6**來合成。

中間物**R3**. LC-MS (ESI) m/z: 291 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.79-1.87 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.97-4.02 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.31 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H)。

中間物**R4**. LC-MS (ESI) m/z: 548 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.12 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.75 (s, 9H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.94-4.04 (m, 3H), 4.69-4.72 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.28-5.32 (m, 1H), 5.90 (d, J =

8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.84 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

中間物**R5**. LC-MS (ESI) m/z: 532 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.08-0.04 (m, 6H), 0.89-0.91 (m, 9H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 2H), 4.49-4.54 (m, 1H), 4.98-5.12 (m, 3H), 5.41-5.54 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 6H)。

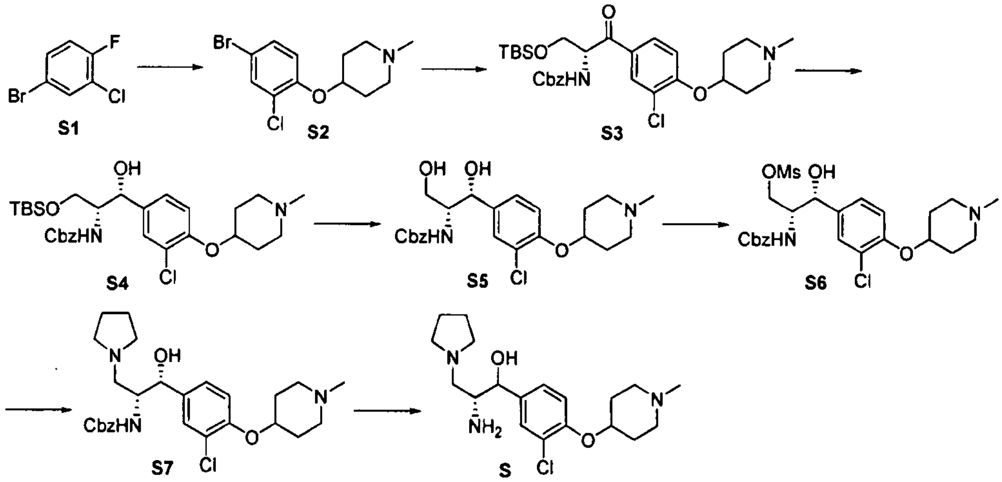
中間物**R6**. LC-MS (ESI) m/z: 418 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.80 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 3H), 3.98-4.03 (m, 2H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.96-5.11 (m, 3H), 5.46-5.66 (m, 1H), 6.88-6.94 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.31-7.44 (m, 6H)。

中間物**R7**. LC-MS (ESI) m/z: 496 $[M-OH]^+$；1.80-1.88 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.97-4.00 (m, 2H), 4.07-4.40 (m, 4H), 4.92-5.04 (m, 3H), 5.23-5.32 (m, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 6H)。

中間物**R8**. LC-MS (ESI) m/z: 489 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.79-1.89 (m, 6H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.65-2.85 (m, 6H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 3H), 4.45-4.54 (m, 1H), 5.01-5.11 (m, 4H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.29-7.42 (m, 6H)。

中間物**R**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用中間物**R8**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 355 $[M+H]^+$。

中間物S



中間物**S2**、**S3**、**S4**、**S5**、**S6**及**S7**藉由採用針對中間物**J2**、**J3**、**J4**、**J5**、**J6**及**J7**所述之程序使用中間物**S1**、**S2**、**S3**、**S4**、**S5**及**S6**代替中間物**J1**、**J2**、**J3**、**J4**、**J5**及**J6**來合成。

中間物**S2**. LC-MS (ESI) m/z: 304 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.85-2.04 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.25-2.34 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 4.33-4.35 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H)。

中間物**S3**. LC-MS (ESI) m/z: 561 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.13 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 1.88-2.04 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.37-4.39 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 5H), 7.82-7.84 (m, 1H), 8.01 (s, 1H)。

中間物**S4**. LC-MS (ESI) m/z: 563 $[M+H]^+$。

中間物**S5**. LC-MS (ESI) m/z: 449 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.81-1.94 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.27-2.29 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 3.58-3.83 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.00-5.09 (m, 2H), 5.55-5.78 (m, 1H), 6.84-6.90 (m, 1H), 7.15-7.45 (m, 7H)。

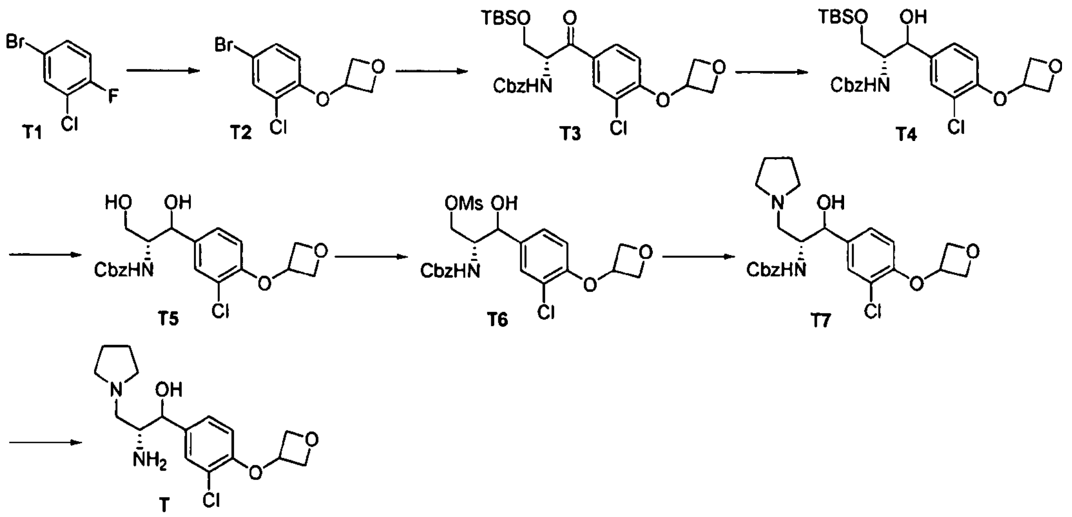
中間物**S6**. LC-MS (ESI) m/z: 527 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400

MHz): δ (ppm) 1.91-2.02 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.35-2.37 (m, 2H), 2.68-2.72 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 4.07-4.09 (m, 1H), 4.19-4.22 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 2H), 4.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.01-5.05 (m, 2H), 5.27-5.33 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 6H)。

中間物**S7**. LC-MS (ESI) m/z: 502 $[M+H]^+$。

中間物**S**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用中間物**S7**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 368 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.60-1.70 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 6H), 2.25-2.50 (m, 5H), 2.57 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H)。

中間物T



中間物**T2**、**T3**、**T4**、**T5**、**T6**及**T7**藉由採用針對中間物**J2**、**J3**、**J4**、**J5**、**J6**及**J7**所述之程序使用中間物**T1**、**T2**、**T3**、**T4**、**T5**及**T6**代替中間物**J1**、**J2**、**J3**、**J4**、**J5**及**J6**來合成。

中間物**T2**. LC-MS (ESI) m/z: 263 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 4.79-4.82 (m, 2H), 4.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.19 (q, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.52-7.53

(d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**T3**. LC-MS (ESI) m/z: 520 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.13 (s, 3H), -0.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.58-1.62 (m, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 4.19-4.24 (m, 2H), 4.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.79-6.87 (m, 4H), 7.24-7.25 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2 Hz, 1H)。

中間物**T4**. LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M-OH]^+$。

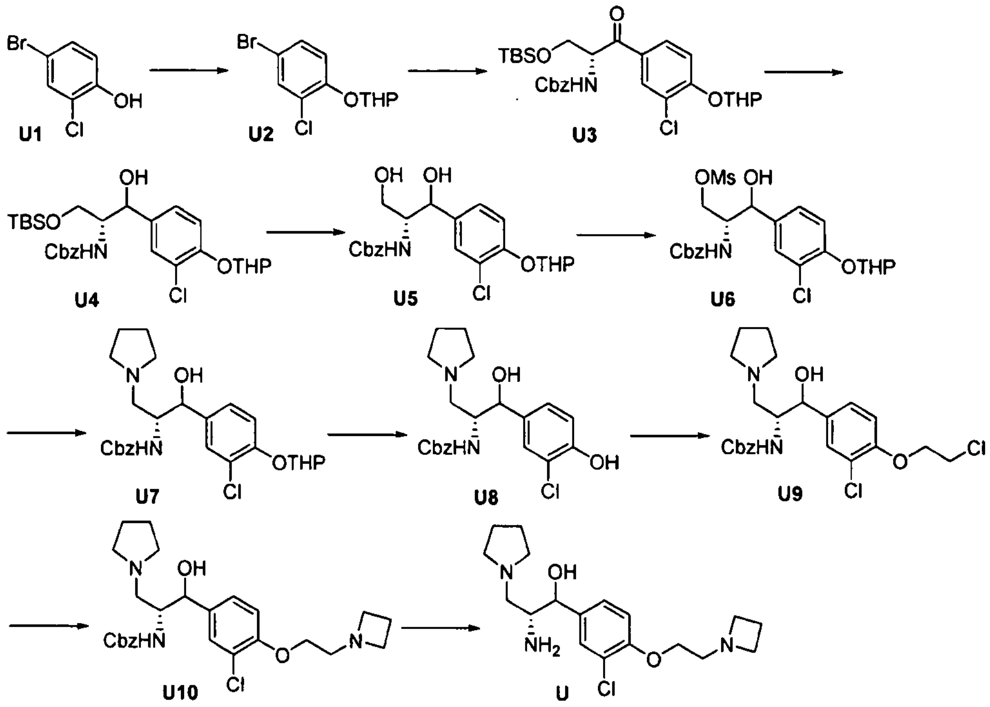
中間物**T5**. LC-MS (ESI) m/z: 390 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 3.70-3.81 (m, 2H), 4.75-4.98 (m, 7H), 5.12-5.18 (m, 1H), 5.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.40-7.43 (m, 1H)。

中間物**T6**. LC-MS (ESI) m/z: 468 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.98 (s, 3H), 3.57-3.67 (m, 2H), 4.79-5.04 (m, 7H), 5.16-5.18 (m, 1H), 5.37-5.38 (m, 1H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.30-7.44 (m, 6H)。

中間物**T7**. LC-MS (ESI) m/z: 461 $[M+H]^+$。

中間物**S**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用中間物**S7**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 327 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.05-2.28 (m, 6H), 2.45-2.65 (m, 5H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 4.95-4.97 (m, 2H), 5.12-5.13 (m, 1H), 6.38-6.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H)。

中間物U



在0℃下向化合物**U1**(20 g，96.2 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加3,4-二氫-2H-哌喃(16.2 g，192.4 mmol)以及HCl於二噁烷(4.0 *M*，1 mL)中之溶液。在25℃下攪拌混合物隔夜。添加碳酸氫鈉飽和溶液(20 mL)及二氯甲烷(200 mL)，且分離各層。水層用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合併之有機層用水(20 mL×3)及鹽水(10 mL×2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物。粗產物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10% v/v)純化，得到化合物**U2**。LC-MS (ESI) m/z: 無；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.71-1.88 (m, 3H), 2.05-2.13 (m, 3H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 5.47 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**U3**、**U4**、**U5**、**U6**及**U7**藉由採用相應地針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**所述之程序使用中間物**U2**、**U3**、**U4**、**U5**及**U6**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**及**A8**來合成。

中間物**U3**. LC-MS (ESI) m/z: 446 $[M-101]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.12 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.75 (s, 9H), 1.62-1.65 (m, 2H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.28-5.33 (m, 1H), 5.62-5.64 (m, 1H), 5.92-5.93 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 5H), 7.82 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

中間物**U4**. LC-MS (ESI) m/z: 448 $[M-101]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.21 (s, 3H), -0.19 (s, 3H), 0.67 (s, 9H), 1.47-1.49 (m, 2H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.71-3.98 (m, 3H), 4.74-4.76 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.21-5.25 (m, 1H), 5.55-5.57 (m, 1H), 5.83-5.85 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.75 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

中間物**U5**. LC-MS (ESI) m/z: 334 $[M-101]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.56-1.66 (m, 3H), 1.81-1.82 (m, 2H), 1.90-1.91 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 3.55-3.77 (m, 4H), 4.47-4.75 (m, 2H), 4.85-5.00 (m, 2H), 5.38-5.45 (m, 1H), 5.55-5.56 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.38 (m, 7H)。

中間物**U6**. LC-MS (ESI) m/z: 412 $[M-101]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.57-1.66 (m, 3H), 1.81-1.83 (m, 2H), 1.91-1.93 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 2H), 4.33-4.36 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.88-5.02 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.16-7.34 (m, 7H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H)。

中間物**U7**. LC-MS (ESI) m/z: 489 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.43-1.45 (m, 3H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.64-1.66 (m, 4H), 1.76-1.81 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.42-2.46 (m, 4H), 3.80-3.82

(m, 2H), 4.52-4.66 (m, 2H), 4.89-5.02 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 5H), 10.15 (s, 1H)。

向化合物**U7**(1.7 g，3.48 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中添加p-TsOH(600 mg，3.48 mmol)。在30℃下攪拌混合物隔夜。移除溶劑後，殘餘物用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物。粗產物經矽膠急驟管柱層析(甲醇/二氯甲烷，5% v/v)純化，得到化合物**U8**。LC-MS (ESI) m/z: 405 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.65-1.68 (m, 4H), 2.66-2.67 (m, 4H), 3.65-3.67 (m, 1H), 3.77-3.78 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 4.64-4.66 (m, 1H), 4.86-5.01 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 1H), 7.14-7.32 (m, 8H), 9.98 (brs, 1H)。

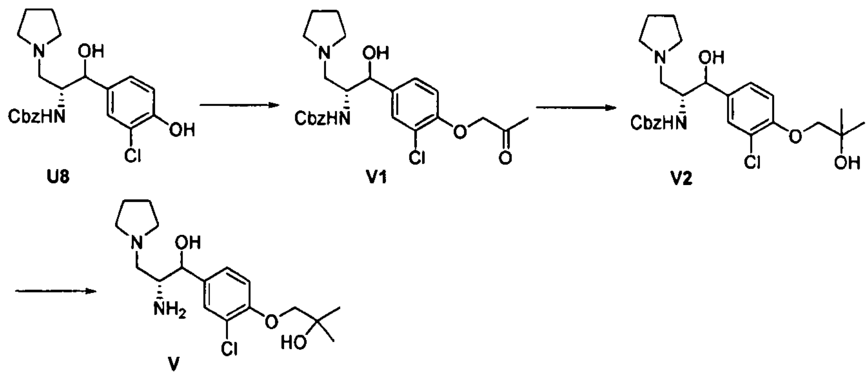
向化合物**U8**(1.16 g，2.87 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(1.2 g，8.61 mmol)及4-甲基苯磺酸2-氯乙酯(1.01 g，4.31 mmol)。在60℃下攪拌混合物兩小時。用TLC監測反應後，混合物用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。有機相用水(5 mL×3)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物經矽膠急驟管柱層析(甲醇/二氯甲烷，9% v/v)純化，得到化合物**U9**。LC-MS (ESI) m/z: 467 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.57-1.66 (m, 3H), 1.81-1.83 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 4.33-4.36 (m, 1H), 4.74-4.75 (m, 1H), 4.88-5.01 (m, 2H), 5.57-5.58 (m, 1H), 5.71-5.72 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 1H)。

在氮氣下向化合物**U9**(1.07 g，2.30 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加氮雜環丁烷(1.31 g，23 mmol)。在50℃下攪拌混合物隔夜。用LC-MS監測反應後，混合物用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL×3)

萃取，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物。粗產物經矽膠急驟管柱層析(甲醇/二氯甲烷，10% v/v)純化，得到化合物**U10**。LC-MS (ESI) m/z: 488 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.77-1.80 (m, 4H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.64-2.81 (m, 4H), 2.86-2.89 (m, 2H), 3.38 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 4.01-4.06 (m, 3H), 4.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4,1.6 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 6H)。

中間物**U**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用中間物**U10**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 354 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.77-1.80 (m, 4H), 2.08-2.15 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 4H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.87 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.38 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 4.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

中間物V



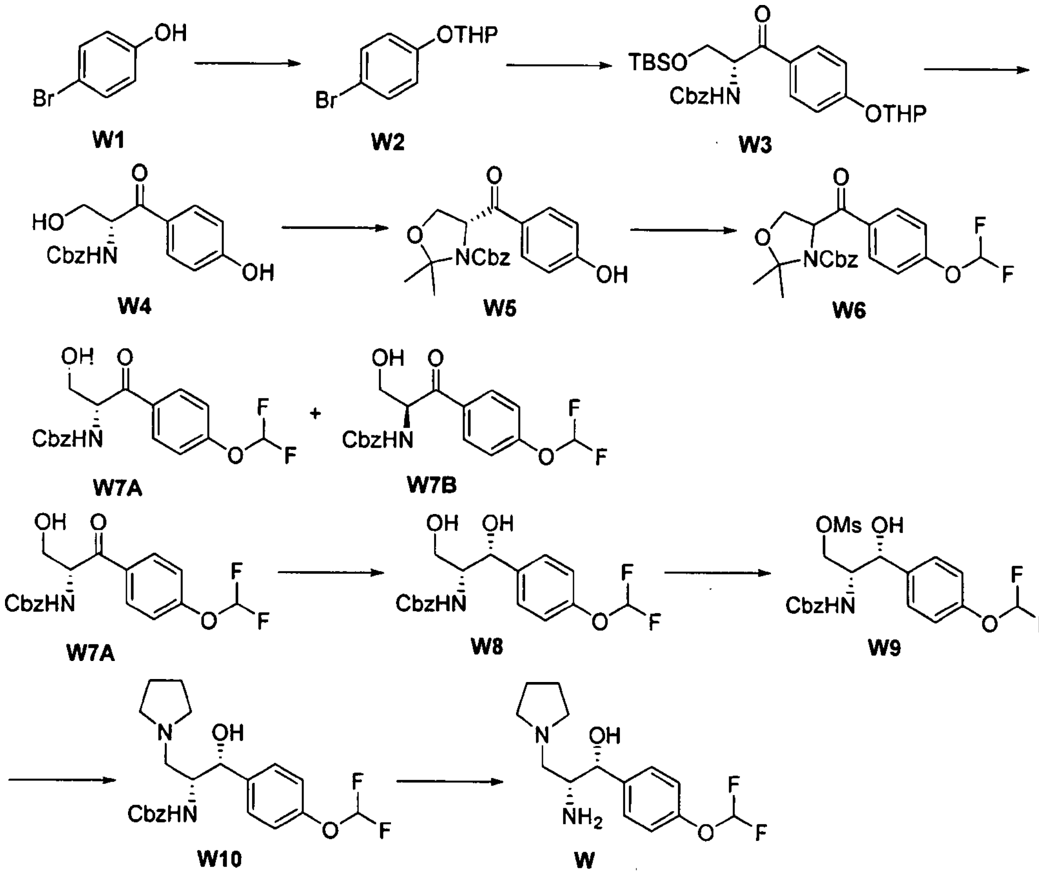
向化合物**U8**(700 mg，1.73 mol)於丙酮(10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(717 mg，5.2 mmol)及1-氯丙-2-酮(320 mg，3.46 mmol)。在30℃下攪拌混合物兩小時。混合物用水(10 mL)淬滅且在真空中蒸發溶劑。殘餘物用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物。粗產物經逆相

層析(甲醇/純水，0%至55% v/v)純化，得到化合物**V1**。LC-MS (ESI) m/z: 461 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.79-1.81 (m, 4H), 2.37 (s, 3 H), 2.65-2.72 (m, 5H), 2.86-2.90 (m, 2H), 3.97-4.00 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 5.04-5.06 (m, 3H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

將化合物**V1**(500 mg，1.08 mmol)溶解於無水THF(10 mL)中，且在氮氣氛圍下將混合物冷卻至-30℃。逐滴添加溴化甲基鎂(3 *M*乙醚溶液，1.81 mL，5.43 mmol)，同時使溫度保持在-30℃下。在30℃下攪拌反應物2 h。混合物用NH_4Cl飽和溶液(5 ml)淬滅且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併之有機相用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物。粗產物經矽膠急驟管柱層析(甲醇/二氯甲烷，0%至5% v/v)純化，得到化合物**V2**。LC-MS (ESI) m/z: 477 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.38 (s, 6H), 1.80-1.84 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 6H), 2.96-3.00 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.81-3.83 (m, 2H), 4.00-4.02 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 6H)。

中間物**V**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用中間物**V2**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 343 $[M+H]^+$。

中間物W



向化合物**W1**(30.0 g，173 mmol)及對甲苯磺酸(297 mg，1.73 mmol)於無水二氯甲烷(240 mL)中之經攪拌溶液中添加新鮮蒸餾之二氫哌喃(60 mL，657 mmol)。使混合物在室溫下攪拌1小時。向反應混合物中添加2 M NaOH溶液且再攪拌30分鐘。混合物用乙醚(200 mL×2)萃取。合併之萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，2% v/v)純化，得到化合物**W2**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.64-1.68 (m, 3H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.95-2.02 (m, 1H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 5.36-5.38 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H)。

化合物**W3**藉由採用針對化合物**A5**所述之程序使用化合物**W2**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯來合成。LC-MS (ESI) m/z: 514 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.15 (s, 3H), -0.13 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 2H), 5.12

(s, 2H), 5.32-5.34 (m, 1H), 5.51-5.53 (m, 1H), 5.95-5.97 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 5H), 7.90-7.92 (m, 2H)。

向化合物**W3**(4.6 g，8.97 mmol)於甲醇(120 mL)中之溶液中添加TsOH(1.54 g，8.97 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮所得混合物。殘餘物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，50% v/v)純化，得到化合物**W4**。LC-MS (ESI) m/z: 316 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 3.62-3.63 (m, 1H), 3.73-3.74 (m, 1H), 4.86-4.87 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.09-5.11 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 5H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.44 (s, 1H)。

向化合物**W4**(2.35 g，7.46 mmol)溶解於丙酮(30 mL)及2,2-二甲氧基丙烷(30 mL)中之混合物中添加醚合三氟化硼(1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜，且添加三乙胺(1 mL)。移除溶劑至乾燥。粗產物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，50% v/v)純化，得到化合物**W5**。LC-MS (ESI) m/z: 356 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.60 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 5.03 (q, J = 12.4 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 12.4 Hz, 1H), 5.36-5.44 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 1H), 7.11-7.12 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H)。

向化合物**W5**(2.50 g，7.0 mmol)於DMF(50 mL)及水(7.0 mL)中之溶液中添加氯(二氟)乙酸鈉(2.66 g，17.5 mmol)及碳酸銫(4.56 g，14.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物15分鐘，且在氮氣下將其加熱至100℃後持續2小時。將混合物分配於水(100 mL)與乙酸乙酯(100 mL)之間。分離有機相，用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，並真空濃縮，得到粗化合物。粗產物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油

醚，25% v/v)純化，得到化合物**W6**。LC-MS (ESI) m/z: 428 $[M+Na]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.56-1.79 (m, 6H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.99-5.19 (m, 2H), 5.36-5.39 (m, 1H), 6.60 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.11-7.20 (m, 5H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.84-7.98 (m, 2H)。

向化合物**W6**(10.4 g，25.7 mmol)於MeCN(150 mL)中之溶液中添加TsOH(8.84 g，51.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2 h。所得混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用碳酸氫鈉飽和水溶液(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到化合物**W7A**及化合物**W7B**之混合物。混合物經對掌性HPLC(溶劑：MeOH(0.5%NH_4OH)，管柱：(R,R)-Whelk-O1，4.6×250 mm，5 μm)分離，得到化合物**W7A**(Rt：5.45分鐘)及化合物**W7B**。HPLC Rt：8.1分鐘。對於化合物**W7A**：LC-MS (ESI) m/z: 366 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.80 (brs, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.33-5.36 (m, 1H), 6.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.35 (m, 5H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。對於化合物**W7B**：LC-MS (ESI) m/z: 366 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.80 (brs, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.33-5.36 (m, 1H), 6.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.35 (m, 5H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

中間物**W8**、**W9**、**W10**及**W**藉由採用相應地針對中間物**A7**、**A8**、**A9**及**A**所述之程序使用中間物**W7A**、**W8**、**W9**及**W10**代替中間物**A6**、**A7**、**A8**及**A9**來合成。

中間物**W8**. LC-MS (ESI) m/z: 350 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.54 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.77-3.85 (m, 3H), 5.00-

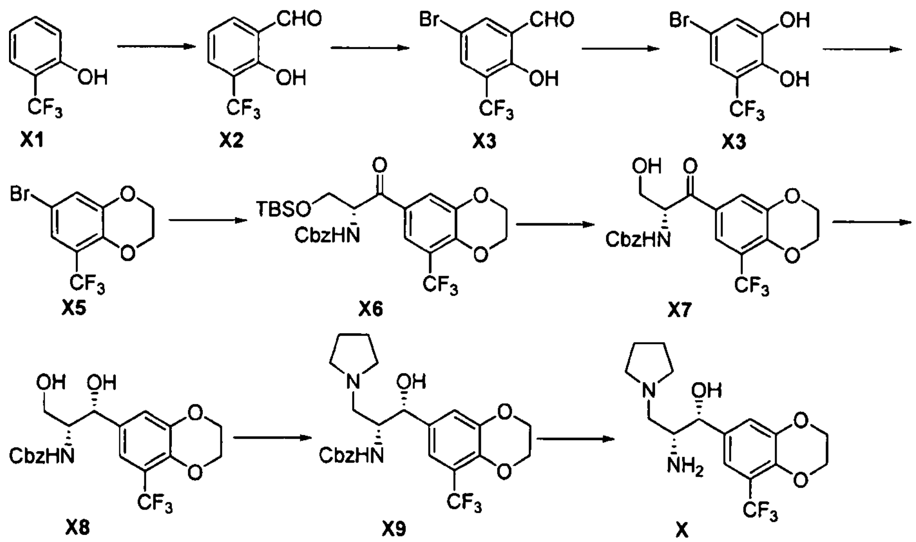
5.03 (m, 3H), 5.46-5.48 (m, 1H), 6.48 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 7H)。

中間物**W9**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 468 $[M+Na]^+$。

中間物**W10**. LC-MS (ESI) m/z: 421 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.10-2.17 (m, 4H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.81 (brs, 2H), 4.18-4.20 (m, 1H), 4.91-5.07 (m, 3H), 5.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 5H)。

中間物**W**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 287 $[M+H]^+$。

中間物X



向化合物**X1**(5 g，31 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(50 mL)中之溶液中添加六亞甲基三胺(4.7 g，33.6 mmol)。在回流下加熱反應溶液隔夜。冷卻之後，在室溫下用50% H_2SO_4(20 mL)處理混合物4 h且用乙醚(50 mL×3)萃取。合併之乙醚相用HCl水溶液(5 M，50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10% v/v)純化，得到化合物**X2**。LC-MS (ESI) m/z: 189 [M-H]$^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.12 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H), 11.74 (s, 1H)。

中間物**X3**、**X4**及**X5**藉由採用相應地針對中間物**C2**、**C3**及**C4**所述之程序使用中間物**X2**、**X3**及**X4**代替中間物**C1**、**C2**及**C3**來合成。

中間物**X3**. LC-MS (ESI) m/z: 267 [M-H]$^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.88-7.92 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 11.63 (s, 1H)。

中間物**X4**. LC-MS (ESI) m/z: 255 [M-H]$^+$。

中間物**X5**. LC-MS (ESI) m/z: 無；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 4.30-4.34 (m, 4H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H)。

中間物**X6**、**X7**及**X8**藉由採用相應地針對中間物**A5**、**A6**及**A7**所述之程序使用中間物**X5**、**X6**及**X7**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**及**A7**來合成。

中間物**X6**. LC-MS (ESI) m/z: 540 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.12 (s, 3H),-0.10 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 1H), 4.34-4.36 (m, 2H), 5.13 (s, 4H), 5.31 (s, 1H), 5.88-5.90 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 5H), 7.67-7.68 (m, 1H), 7.79 (s, 1H)。

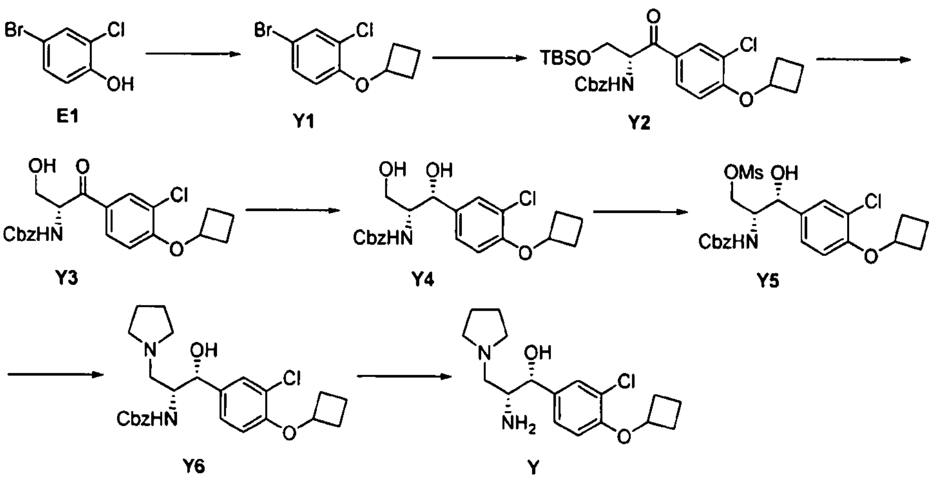
中間物**X7**. LC-MS (ESI) (m/z): 426 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.61-2.63 (m, 1H), 3.89-3.91 (m, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.30-5.32 (m, 1H), 6.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H)。

中間物**X8**. LC-MS (ESI) (m/z): 410 [M-OH]$^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.32 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.80-3.85 (m, 3H), 4.29-4.34 (m, 4H), 4.95-4.97 (m, 1H), 5.03-5.04 (m, 2H), 5.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H)。

向中間物**X8**(1.5 g，3.5 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.1 g，10.5 mmol)。將混合物冷卻至-20℃且緩慢添加MsCl(0.44 g，3.9 mmol)。在-20℃下攪拌混合物約半小時且將吡咯啶(2.1 g，30 mmol)添加至混合物中。在-60℃下攪拌所得混合物16 h且冷卻至25℃。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(50 mL×2)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮且用矽膠急驟管柱層析(甲醇/二氯甲烷，5%至10% v/v)純化，得到中間物**X9**。LC-MS (ESI) m/z: 481 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.76-1.80 (m, 4H), 2.46-2.81 (m, 6H), 3.99 (s, 1H), 4.28-4.35 (m, 5H), 4.97-5.05 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H)。

中間物**X**藉由採用針對中間物**A**所述之程序使用中間物**X9**代替中間物**A9**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 347 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.78-1.81 (m, 4H), 2.51-2.72 (m, 6H), 3.13-3.14 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 4H), 4.60-4.61 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.12 (s, 1H)。

中間物Y



化合物**Y1**藉由採用針對中間物**E2**所述之程序使用溴環丁烷代替溴環丙烷來合成。LC-MS (ESI) m/z: 無。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.65-1.73 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.41-2.49 (m, 2H), 4.60-4.65 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J_1 =

8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

中間物**Y2**、**Y3**、**Y4**、**Y5**及**Y6**藉由採用相應地針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**所述之程序使用中間物**Y1**、**Y2**、**Y3**、**Y4**及**Y5**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**及**A8**來合成。

中間物**Y2**. LC-MS (ESI) m/z: 518 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.05-2.07 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 1H), 4.88-4.92 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.42-5.43 (m, 1H), 6.02-6.04 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 5H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.13-8.14 (m, 1H)。

中間物**Y3**. LC-MS (ESI) m/z: 404 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.66-1.68 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 1H), 2.08-2.13 (m, 2H), 3.62-6.64 (m, 1H), 3.72-3.73 (m, 1H), 4.88-4.93 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.09-5.11 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 5H), 7.62-7.63 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 8.01-8.02 (m, 1H)。

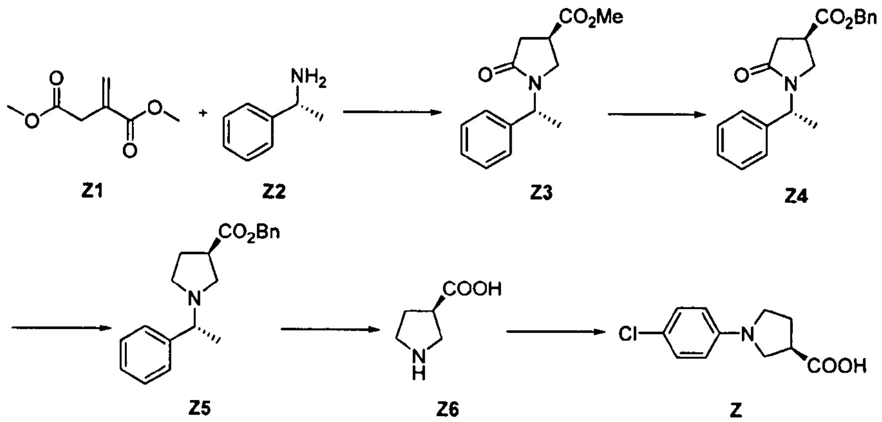
中間物**Y4**. LC-MS (ESI) m/z: 388 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR (DMS-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.62-1.66 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 4.68-4.74 (m, 2H), 4.86-4.99 (m, 2H), 5.36 (brs, 1H), 6.76-6.89 (m, 2H), 7.14-7.35 (m, 6H)。

中間物**Y5**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 466 $[M-OH]^+$。

中間物**Y6**. LC-MS (ESI) m/z: 459 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.67-1.89 (m, 6H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 5H), 4.00 (brs, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.99-5.06 (m, 3H), 6.71-6.73 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 6H)。

中間物**Y**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用中間物**Y6**代替中間物**E7**來合成，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 325 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.62-0.79 (m, 1H), 1.67-1.71 (m, 4H), 1.86-1.89 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 3H), 2.55-2368 (m, 5H), 3.11-3.12 (m, 1H), 4.58-4.58 (m, 1H), 4.65-4.69 (m, 2H), 6.75-6.77 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 3H)。

中間物Z



將2-亞甲基丁二酸二甲酯(**Z1**，150 g，10 mol)及(R)-1-苯乙胺(**Z2**，150 g，15 mol)於甲醇(500 mL)中之混合物在回流下攪拌3天。反應混合物用水(500 mL)處理且用乙酸乙酯(500 mL×3)萃取。萃取物用水(500 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10%至25% v/v)純化，得到化合物**Z3**。LC-MS (ESI) m/z: 248 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.67-2.79 (m, 2H), 3.09-3.22 (m, 2H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.50 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H)。

將化合物**Z3**(30 g，12.1 mmol)、4-甲基苯磺酸(4 g，2.42 mmol)及苯甲醇(26 g，24.2 mmol)於甲苯(150 mL)中之混合物在回流下攪拌2天。反應混合物用乙酸乙酯(500 mL)處理，用碳酸氫鈉(500 mL×3)

及水(500 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10%至33% v/v)純化，得到化合物**Z4**。LC-MS (ESI) m/z: 324 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.62-1.69 (m, 2H), 3.09-3.11 (m, 2H), 3.45-3.47 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.41-5.43 (m, 1H), 7.14-7.28 (m, 10H)。

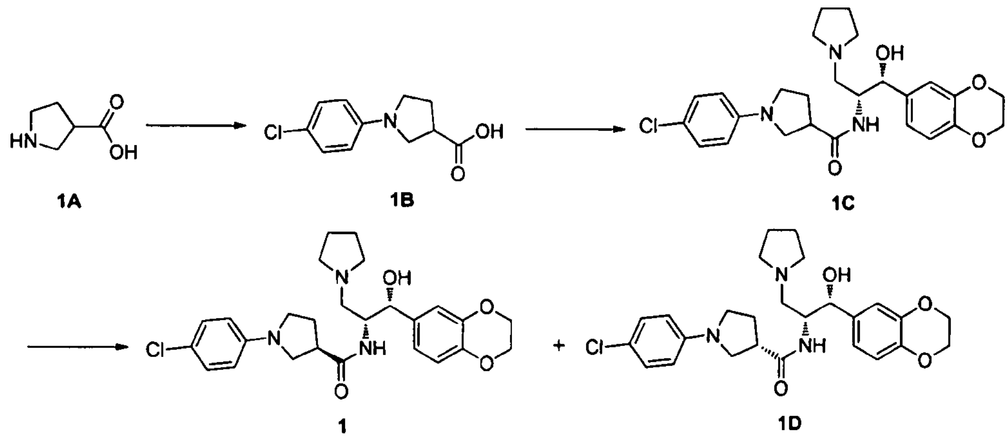
在0℃下向化合物**Z4**(36 g，11.1 mmol)於四氫呋喃(500 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷四氫呋喃錯合物(200 mL，200 mmol)。在回流下攪拌混合物0.5 h。混合物用甲醇(50 mL)及水(50 mL)淬滅且在回流下攪拌1 h且在室溫下攪拌18 h。在真空中蒸發反應混合物。添加乙酸乙酯(500 mL)。有機層用水(500 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，1%至10% v/v)純化，得到化合物**Z5**。LC-MS (ESI) m/z: 310 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.37-2.57 (m, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.14-3.15 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.14-7.28 (m, 10H)。

向化合物**Z5**(20 g，64.7 mmol)於甲醇(400 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(0.4 g)。在1 atm H_2氛圍下在23℃下攪拌混合物2天。反應完全後，過濾混合物並真空濃縮，得到中間物**Z6**，其直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 116 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.07-2.16 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 1H)。

將1-氯-4-碘苯(3 g，13 mmol)、中間物**Z6**(1 g，8.7 mmol)、CuI(190 mg，1 mmol)及K_2CO_3(2.4 g，17.4 mmol)於DMSO(50 mL)中之混合物在100℃下攪拌18 h。反應混合物用水(50 mL)處理且用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。萃取物用水(100 mL×2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10%至33%

v/v)純化，得到化合物**Z**。LC-MS (ESI) m/z: 226 $[M+H]^+$。

實例1



向化合物**1A**(0.5 g，4.3 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加1-氯-4-碘苯(1.0 g，4.3 mmol)、CuI(100 mg，0.5 mmol)及K_2CO_3(1.2 g，8.6 mmol)。在100℃下在N_2下攪拌混合物8 h。混合物用NH_4Cl水溶液(40 mL)稀釋，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，用鹽水(100 mL×2)洗滌，且蒸發。粗產物藉由矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷，10% v/v)純化，得到化合物**1B**。LC-MS (m/z): 224 $[M-1]^-$。

向化合物**1B**(0.1 g，0.44 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加中間物**A**(124 mg，0.44 mmol)、EDCI(127 mg，0.66 mmol)、HOBt(89 mg，0.66 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，用水(20 mL)淬滅，用二氯甲烷(20 mL×2)萃取，用鹽水(50 mL×2)洗滌，且蒸發以移除溶劑。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到化合物**1C**。化合物**1C**進一步使用製備型對掌性HPLC進行對掌性解析，得到兩種異構體化合物**1**及化合物**1D**。對於化合物**1**：LC-MS (m/z): 486 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.93 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 3.13 (m, 7H), 3.52 (m, 2H), 4.24 (m, 5H), 4.71 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.38 (m, 1H)。對於化合物**1D**：LC-MS (m/z): 486 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.83

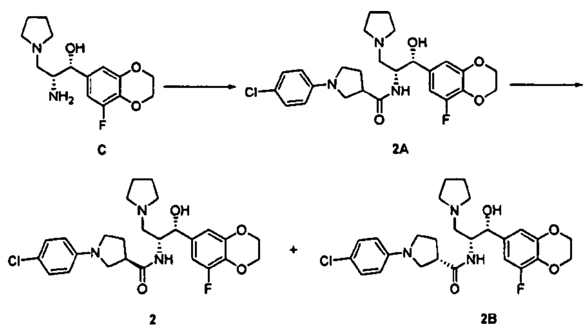
(m, 6H), 3.19 (m, 8H), 3.52 (s, 2H), 4.20 (m, 5H), 4.71 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (m, 3H), 7.15 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.42 (m, 1H)。

或者，化合物**1**可以藉由採用以下程序製備。

向(R)-吡咯啶-3-甲酸(0.5 g，4.3 mmol)於DMSO(20 mL)中之溶液中添加1-氯-4-碘苯(1.0 g，4.3 mmol)、CuI(100 mg，0.5 mmol)及K_2CO_3(1.2 g，8.6 mmol)。在100℃下在N_2下攪拌混合物8小時。混合物用NH_4Cl水溶液(40 mL)稀釋，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，用鹽水(100 mL×2)洗滌，且蒸發以移除溶劑。粗產物經管柱層析(在矽膠上，甲醇/二氯甲烷，10% v/v作為溶離劑)純化，得到(R)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲酸。LC-MS (m/z): 224 $[M-1]^+$。

向(R)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲酸(0.1 g，0.44 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加中間物**A**(124 mg，0.44 mmol)、EDCI.HCl(127 mg，0.66 mmol)及HOBt(89 mg，0.66 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，用水(20 mL)淬滅，用二氯甲烷(20 mL×2)萃取，用鹽水(50 mL×2)洗滌，且蒸發至乾燥。粗產物經製備型HPLC純化，得到化合物**1**。LC-MS (m/z): 486 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.87-1.99 (m, 6H), 2.60 (m, 1H), 3.13 (m, 7H), 3.52 (m, 2H), 4.19 (m, 5H), 4.71 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.20 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 9.31 (m, 1H)。

實例2

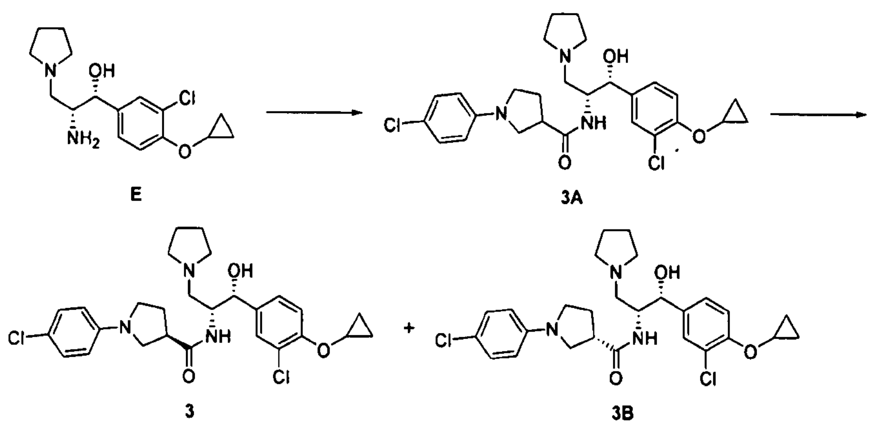


化合物2及2B藉由採用針對化合物1所述之程序使用中間物C代替中間物A來合成。

化合物2. LC-MS (m/z): 504 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.75 (s, 4H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.57-2.71 (m, 4H), 2.80-2.98 (m, 3H), 3.18-3.43 (m, 4H), 4.11-4.16 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 4H), 4.92 (s, 1H), 6.15 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.62-6.70 (m, 2H), 7.16 (d, J = 12 Hz, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱AD-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：5.02分鐘。

化合物2B. LC-MS (m/z): 504 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.78 (s, 4H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.61-2.68(m, 4H), 2.82-2.99 (m, 3H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 3H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 4H), 4.90 (s, 1H), 6.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.65(t, J = 16 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 2H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱AD-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：8.38分鐘。

實例3

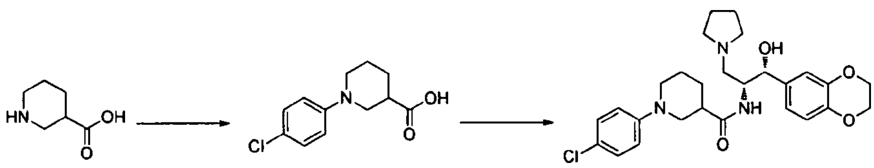


化合物**3**及**3B**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**E**代替中間物**A**來合成。

化合物**3**. LC-MS (m/z): 518.0 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.62-0.77 (m, 4H), 1.85 (s, 4H), 2.03-2.20 (m, 3H), 2.67-2.83 (m, 7H), 2.98-3.25 (m, 3H), 3.75-3.76 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 6.47 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.20-7.43 (m, 2H), 7.44 (s, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：AD-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：3.51分鐘。

化合物**3B**. LC-MS (m/z): 518.0 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.65-0.80 (m, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.57-2.75 (m, 5H), 3.09-3.37 (m, 5H), 3.83-3.86 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.41 (s, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：AD-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：5.94分鐘。

實例4



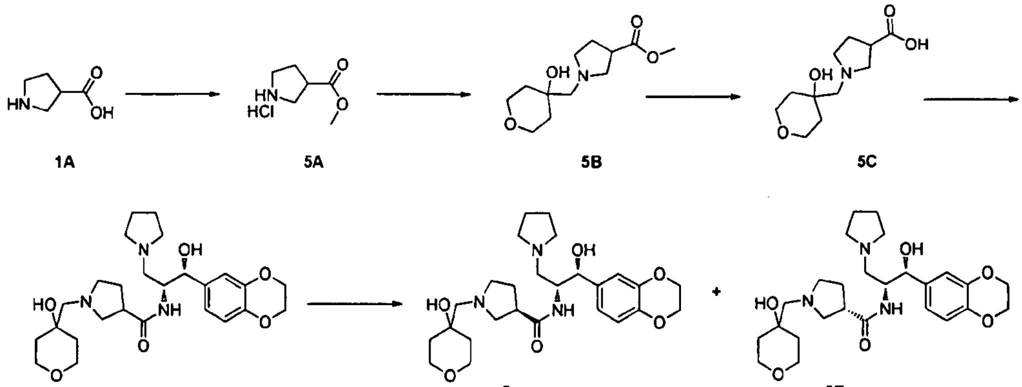
4A 4B 4

化合物**4B**及**4**藉由採用相應地針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**4A**及**4B**代替化合物**1A**及**1B**來合成。

化合物**4B**. LC-MS (m/z): 238 $[M-1]^+$。

化合物**4**. LC-MS (m/z): 500 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR 5(DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.20 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 4.17 (m, 5H), 4.66 (s, 1H), 6.82 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)。

實例5



1A 5A 5B 5C 5D 5 5E

在0℃下將亞硫醯二氯(3.7 mL，52.1 mmol)逐滴添加至化合物**1A**(5 g，43.4 mmol)於MeOH(80 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物18 h。在真空中濃縮反應混合物，得到化合物**5A**。LC-MS (m/z): 130 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.14 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.65 (s, 3H)。

向化合物**5A**(0.7 g，4.2 mmol)及1,6-二氧雜螺[2.5]辛烷(0.97 g，8.48 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.856 g，8.48 mmol)。在30℃下在N_2下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物，且殘餘物經矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚，1%至5% v/v)純化，得到化合物**5B**。LC-MS (m/z): 244 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.40 (d, 2H), 1.53 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.43 (dd, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.92 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.72 (m, 4H)。

將1 *N*氫氧化鋰(5 mL，5 mmol)溶液逐滴添加至化合物**5B**(0.6 g，2.47 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物2 h。反應混合物用3 *N* HCl(1.7 mL)處理以調節pH至7，並真空濃縮，得到化合物**5C**。LC-MS (m/z): 230 $[M+1]^+$。

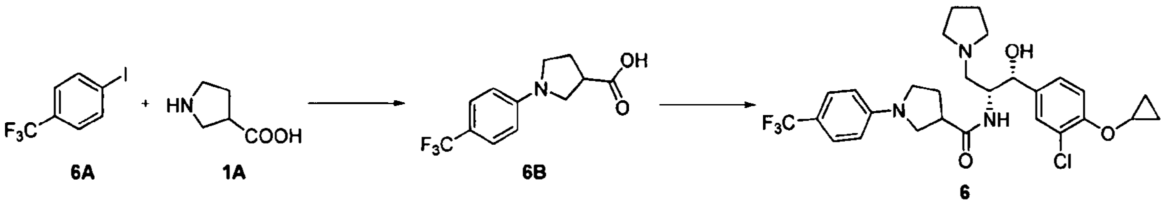
化合物**5**及**5E**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**5C**代替化合物**1B**來合成。

化合物**5**. LC-MS (m/z): 490 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)

主要特徵峰：δ (ppm) 1.36 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.49 (m, 6H), 2.71 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 4.10 (s, 4H), 4.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.75 (s, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.5% DEA)，管柱：OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：6.39分鐘。

化合物**5E**. LC-MS (m/z): 490 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.38 (m, 2H), 1.53 (m, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.53 (m, 7H), 2.74 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 4.10 (s, 4H), 4.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.75 (s, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.5% DEA)，管柱：OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：10.07分鐘。

實例6

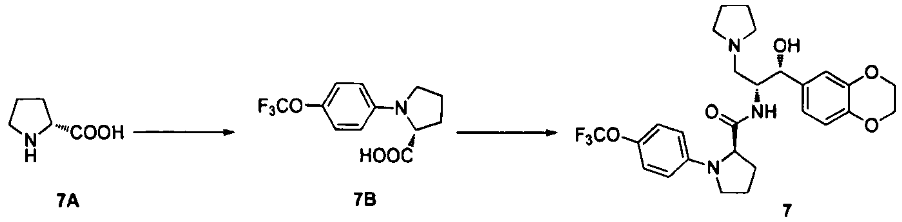


化合物**6B**及**6**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**6A**、**6B**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**6B**. LC-MS (ESI) m/z: 258 $[M-H]^+$。

化合物**6**. LC-MS (m/z): 552.2 $[M+1]^+$。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.73-0.74 (m, 4H), 1.79 (s, 1H), 2.02-(m, 4H), 2.83-2.91 (m, 5H), 3.01-3.20 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 3.66-3.77 (m, 4H), 4.43 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 6.39-6.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.31-7.38 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.46-7.50 (m, 1H), 11.15 (s, 1H)。

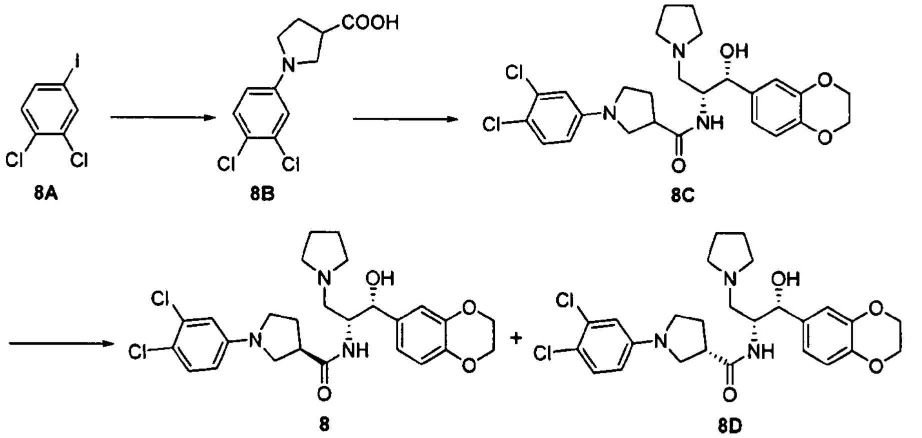
實例7



化合物**7B**藉由採用針對化合物**1B**所述之程序使用1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啶-3-甲酸及化合物**7A**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1A**來合成。LC-MS (m/z): 274 $[M-1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.978-2.088 (m, 3H), 2.255-2.285 (m, 1H), 3.401-3.438 (m, 2H), 4.156-4.182 (m, 1H), 6.491-6.515 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.140-7.161 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

將化合物**7B**(50 mg，0.18 mmol)、中間物**A**(50 mg，0.18 mmol)、HATU(103 mg，0.27 mmol)及DIPEA(46 mg，0.36 mmol)於THF(5 ml)中之混合物在25℃下攪拌16 h。移除溶劑後，殘餘物經製備型HPLC純化，得到化合物**7**。LC-MS (m/z): 536 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.863-2.246 (m, 8H), 3.164-3.325 (m, 4H), 3.404-3.438 (m, 1H), 3.564-3.739 (m, 4H), 4.076-4.099 (m, 1H), 4.234 (s, 4H), 4.458-4.486 (m, 1H), 4.795-4.801 (m, 1H), 6.530-6.552 (m, 2H), 6.897-6.718 (m, 2H), 6.844-6.848 (m, 1H), 7.091-7.114 (d, J = 9.2 Hz, 2H)。

實例8



化合物**8B**藉由採用針對化合物**1B**所述之程序使用化合物**8A**代替

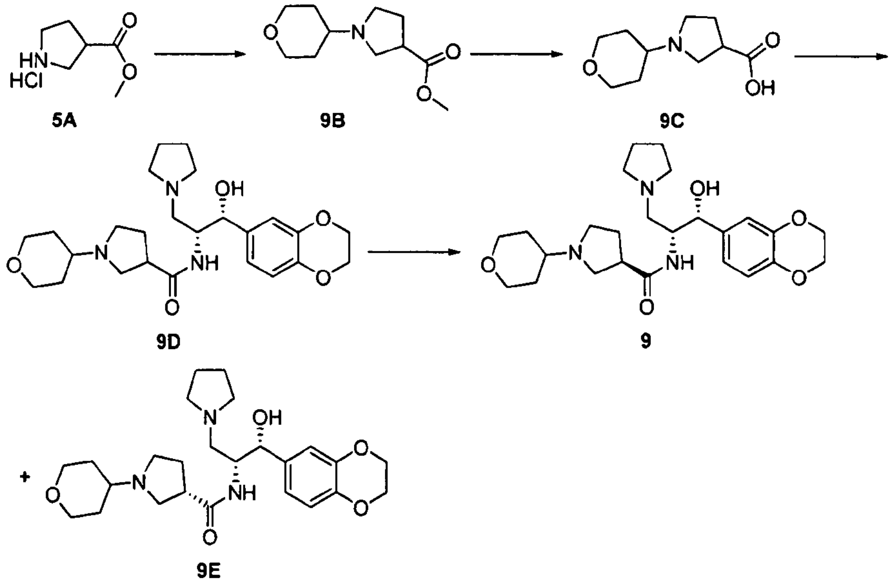
1-氯-4-碘苯來合成。LC-MS (m/z): 258 $[M-1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.126-2.234 (m, 2H), 3.183-3.309 (m, 3H), 3.407-3.479 (m, 2H), 6.525-6.554 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 6.712-6.719 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.333-7.355 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 12.518 (s, 1H)。

化合物**8**及**8D**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**8B**代替化合物**7B**來合成。

化合物**8**. LC-MS (m/z): 520 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.769-1.818 (m, 1H), 2.010-2.229 (m, 5H), 3.151-3.279 (m, 5H), 3.349-3.412 (m, 2H), 3.473-3.600 (m, 2H), 3.658-3.696 (m, 1H), 3.789-3.830 (m, 1H), 4.249 (s, 4 H), 4.477-4.518 (m, 1H), 4.847-4.858 (m, 1H), 6.459-6.488 (m, 1H), 6.635-6.642 (m, 1H), 6.816-6.968 (m, 3H), 7.244-7.266 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

化合物**8D**. LC-MS (m/z): 520 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.046-2.282 (m, 5H), 2.718-2.760 (m, 1H), 3.166-3.336 (m, 4H), 3.353-3.528 (m, 4H), 3607-3.706 (m, 1H), 3.814-3.823 (m, 1H), 4.207-4.316 (m, 4 H), 4.489-4.529 (m, 1H), 4.863-4.874 (m, 1H), 6.467-6.497 (m, 1H), 6.652-6.659 (m, 1H), 6.8832-6.973 (m, 3H), 7.281-7.303 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

實例9



向化合物**5A**(650 mg，3.93 mmol)及二氫-*2H*-哌喃-4(*3H*)-酮(471 mg，4.71 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.24 g，5.09 mmol)。在30℃下攪拌反應混合物3 h。過濾反應混合物，且濃縮濾液，且殘餘物經矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷，1%至5% v/v)純化，得到化合物**9B**。LC-MS (m/z): 214 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.94-2.03 (m, 4H), 2.22-2.25 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 3.02-3.04 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 1H), 3.26-3.85 (m, 3H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.99-4.02 (m, 2H)。

化合物**9C**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**9B**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (m/z): 200 $[M+1]^+$。

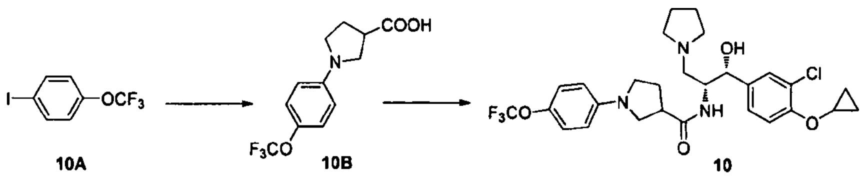
化合物**9**及**9E**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**9C**代替化合物**7B**來合成。

化合物**9**. LC-MS (m/z): 459 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.45-1.51 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 8H), 2.17-2.19 (m, 2H), 2.42-2.61 (m, 6H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.76-2.79 (m, 2H), 3.34-3.35 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 4.08 (s, 4H), 4.08 (m, 1H), 4.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.76 (s, 1H)。HPLC分析：正己烷(0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA)，管柱：AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：9.072

分鐘。

化合物**9E**. LC-MS (m/z): 459 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.47-1.54 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 8H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 2.52-2.69 (m, 7H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.87-2.90 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 4.20 (s, 4H), 4.20 (m, 1H), 4.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.85 (s, 1H)。HPLC分析：共溶劑正己烷(0.1% DEA): EtOH (0.1% DEA)，管柱：AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：12.706分鐘。

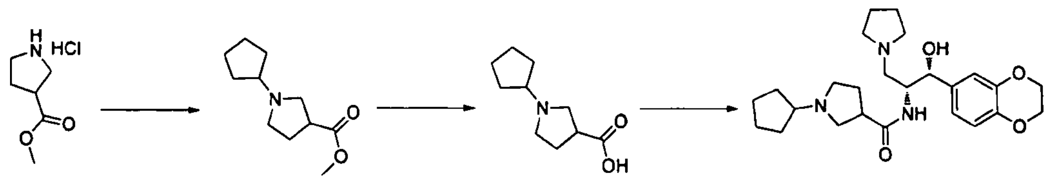
實例10



化合物**10B**藉由採用針對化合物**1B**所述之程序使用化合物**10A**代替1-氯-4-碘苯來合成。LC-MS (m/z): 274 $[M-1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.15-2.25 (m, 2H), 3.21-3.48 (m, 5H), 6.57-6.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15-7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 12.52 (s, 1H)。

化合物**10**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**10B**及中間物**E**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (m/z): 568 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.64-0.82 (m, 4H), 2.04-2.24 (m, 6H), 2.53-2.57 (m, 1H), 3.13-3.30 (m, 6H), 3.49-3.60 (m, 5H), 4.56-4.58 (m, 1H), 4.94-4.95 (m, 1H), 6.49-6.51 (m, 2H), 7.07-7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.54-7.55 (m, 1H)。

實例11



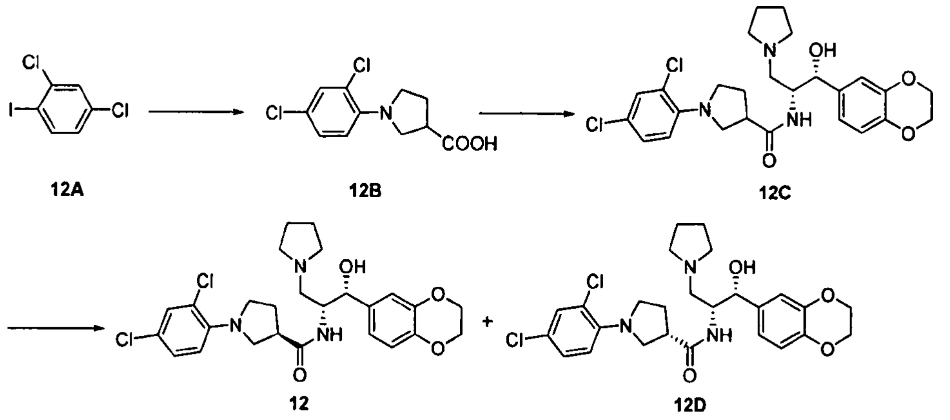
5A 11A 11B 11

化合物**11A**藉由採用針對化合物**9B**所述之程序使用環戊酮代替二氫-*2H*-哌喃-4(*3H*)-酮來合成。LC-MS (m/z): 198 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.41-1.84 (m, 8H), 2.06-2.11 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 2H), 3.68 (s, 3H)。

化合物**11B**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**11A**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (m/z): 184 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.48-1.51 (m, 4H), 1.62-1.63 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.63-2.91 (m, 6H)。

將化合物**11B**(110 mg，0.6 mmol)於$SOCl_2$(1 mL)中之溶液在30℃下攪拌18 h。濃縮混合物，且添加DCM(5 ml)，隨後添加中間物**A**(167 mg，0.6 mmol)及Et_3N(0.3 mL，1.8 mmol)。將其在30℃下攪拌18 h。蒸發溶劑，且殘餘物經製備型HPLC純化，得到化合物**11**。LC-MS (m/z): 444 $[M+1]^+$。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.58-2.06 (m, 14H), 2.90-3.87 (m, 12H), 4.19-4.22 (m, 4H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.75-4.86 (m, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.88-6.92 (m, 1H), 11.46 (s, 1H), 11.65 (s, 1H)。

實例12



化合物**12B**藉由採用針對化合物**1B**所述之程序使用化合物**12A**代替1-氯-4-碘苯來合成。LC-MS m/z: 258 $[M-1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.22-2.28 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H)。

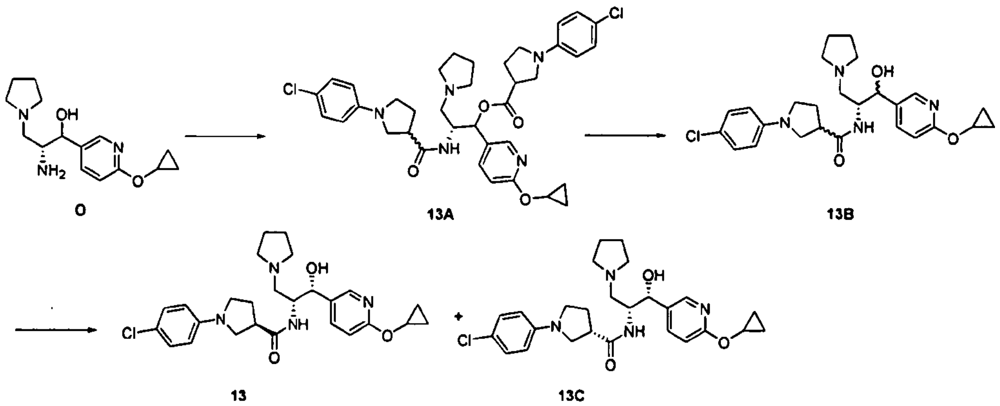
化合物**12**及**12D**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**12B**代替化合物**7B**來合成。

化合物**12**. LC-MS (m/z): 520 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.67-1.78 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.16-2.18 (m, 3H), 3.08-3.16 (m, 4H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.33 (m, 1H)。HPLC分析：溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：AS-H (4.6×250mm, 5 μm)，R.t.：9.45分鐘。

化合物**12D**. LC-MS (m/z): 520 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.92-1.96 (m, 4H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.94-2.96 (m, 1H), 2.98-3.13 (m, 3H), 3.27-3.47 (m, 4H), 3.58-3.59 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.01 (s, 4H), 4.36-4.39 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.80-6.82 (m 2H), 7.09 (m, 1H), 7.23 (m, 1H)。HPLC分析：溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：AS-H

(4.6×250 mm 5 μm，R.t.：4.95分鐘。

實例13

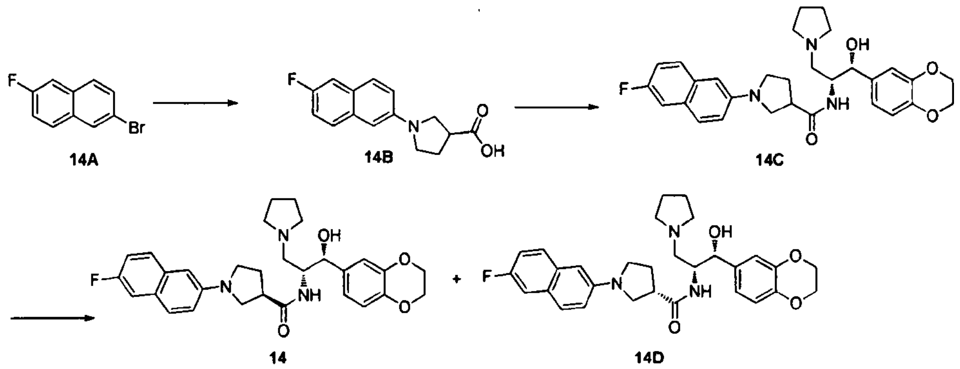


在0℃下向中間物**O**(175 mg，0.63 mmol)於DMF(5 ml)中之溶液中添加HATU(478 mg，1.26 mmol)、DIPEA(162 mg，1.26 mmol)及化合物**1B**(283 mg，1.26 mmol)，且接著使反應混合物升溫至室溫且在30℃下攪拌10 h。混合物經製備型HPLC純化，得到化合物**13A**。LC-MS (m/z): 692 $[M+1]^+$。

向化合物**13A**(150 mg，0.22 mmol)於THF(5 ml)中之溶液中添加LiOH(1 *M*溶液，0.44 mL，0.44 mmol)。反應混合物在30℃下攪拌隔夜，隨後用1 *N*鹽酸鹽中和。混合物用水(4 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取後，合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物混合物**13B**，其藉由對掌性製備型HPLC(共溶劑MeOH(0.1%DEA)，管柱IC 4.6×250 mm，5 μm)分離，得到化合物**13**及化合物**13C**。對於化合物**13**：LC-MS (m/z):485 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.76-0.81 (m, 4H), 1.73-1.76 (m, 4H), 2.11-2.21 (m, 3H), 2.59-2.67 (m, 4H), 2.80 (dd, J = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.19-3.25 (m, 1H), 2.27-3.29 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 1H), 5.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45-6.47 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。對掌性

HPLC條件：溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱IC 4.6×250 mm, 5 μm)，Rt：5.52分鐘。對於化合物**13C**：LC-MS (m/z):485 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.73-0.81 (m, 4H), 1.81-1.82 (m, 4H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.70-2.77 (m, 4H), 2.94-2.99 (m, 3H), 3.20-3.23 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 3H), 4.11-4.14 (m, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 5.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.42-6.45 (m, 3H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.54 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件：溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱IC 4.6×250 mm, 5 μm)，Rt：6.44分鐘。

實例14



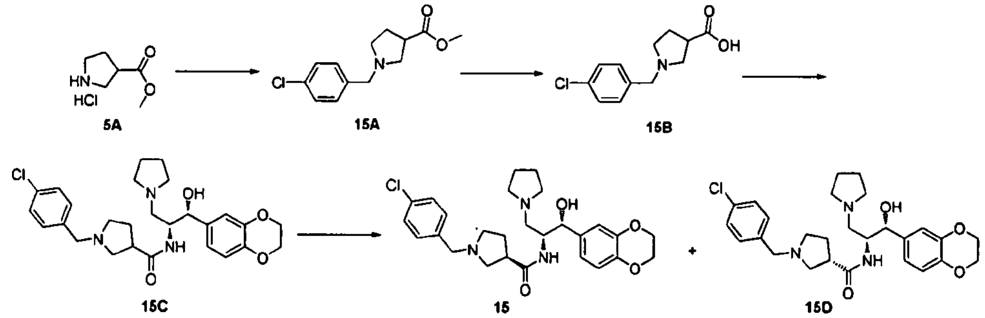
化合物**14B**、**14**及**14D**藉由採用相應地針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**14A**及**14B**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

化合物**14B**. LC-MS (m/z): 260 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：2.17 (br s, 2H), 3.29-3.38 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H)。

化合物**14**. LC-MS (m/z): 520 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：1.29 (br s, 4H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.56-2.73 (m, 6H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.34-4.49 (m, 4H), 4.20 (s, 4H), 4.23-4.28 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.76-6.82 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H)。對掌性HPLC條件：溶劑MeOH (0.5% DEA)，管柱AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：4.46分鐘。

化合物**14D**. LC-MS (m/z): 520 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：1.81 (br s, 4H), 1.12-2.24 (m, 2H),2.60-3.00 (m, 6H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.34-3.53 (m, 3H), 4.14-4.27 (m, 5H), 4.80 (s, 1H), 6.76-6.81 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.61-7.66 (2H)。對掌性HPLC條件：溶劑MeOH (0.5% DEA)，管柱AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：6.11分鐘。

實例15



化合物**15A**藉由採用針對化合物**9B**所述之程序使用4-氯苯甲醛代替四氫-4H-哌喃-4-酮來合成。LC-MS (m/z): 254 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.94-2.03 (m, 4H), 2.22-2.25 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 3.02-3.04 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 1H), 3.26-3.85 (m, 3H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.99-4.02 (m, 2H)。

化合物**15B**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**15A**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (m/z): 240 $[M+1]^+$。

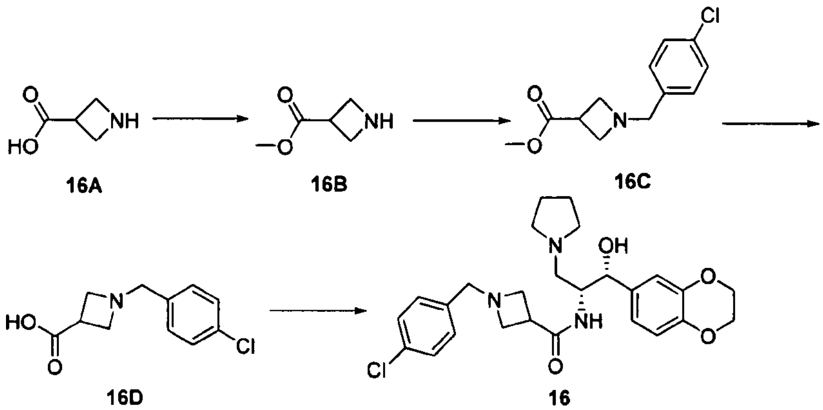
化合物**15**及**15D**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**15B**代替化合物**7B**來合成。

化合物**15**. LC-MS (m/z): 499 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.60-1.71 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 8H), 2.35-2.52

(m, 8H), 2.62-2.76 (m, 3H), 3.46-3.51 (m, 2H), 4.04-4.08 (m, 5H), 4.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61-6.66 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H)。對掌性HPLC條件：溶劑：正己烷(0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) 85:15，管柱：AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：7.523分鐘。

化合物**15D**. LC-MS (m/z): 499 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.60-1.73 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 8H), 2.40-2.59 (m, 9H), 2.65-2.76 (m, 2H), 3.41-3.61 (m, 2H), 4.074-4.08 (m, 5H), 4.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.63-6.69 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 4H)。對掌性HPLC條件：溶劑：正己烷(0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) 85:15，管柱：AS-H 250×4.6 mm 5 μm，R.t.：11.747分鐘。

實例16



化合物**16B**藉由採用針對化合物**5A**所述之程序使用化合物**16A**代替化合物**1A**來合成。LC-MS (m/z): 115 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 3.79 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.27-4.34 (m, 4H)。

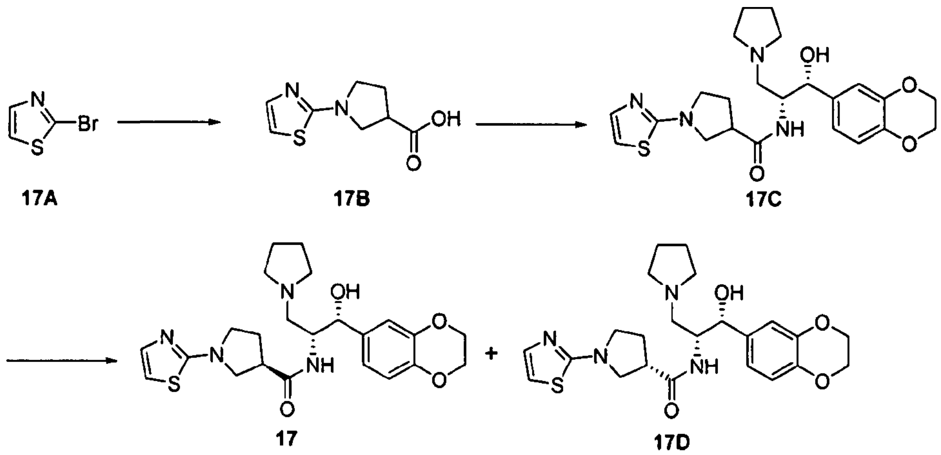
化合物**16C**藉由採用針對化合物**9B**所述之程序使用4-氯苯甲醛及化合物**16B**代替四氫-4H-哌喃-4-酮及化合物**5A**來合成。LC-MS (m/z): 240 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 3.30-3.34 (m, 3H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 7.14-7.23 (m, 4H)。

化合物**16D**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**16C**代

替化合物**5B**來合成。LC-MS (m/z): 226 $[M+1]^+$。

化合物**16**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**16D**代替化合物**7B**來合成。LC-MS (m/z): 486 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.80-1.81 (m, 4H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 4H), 2.87-2.90 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.34-3.35 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 4.00-4.16 (m, 5H), 4.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73-6.74 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 4H)。

實例17



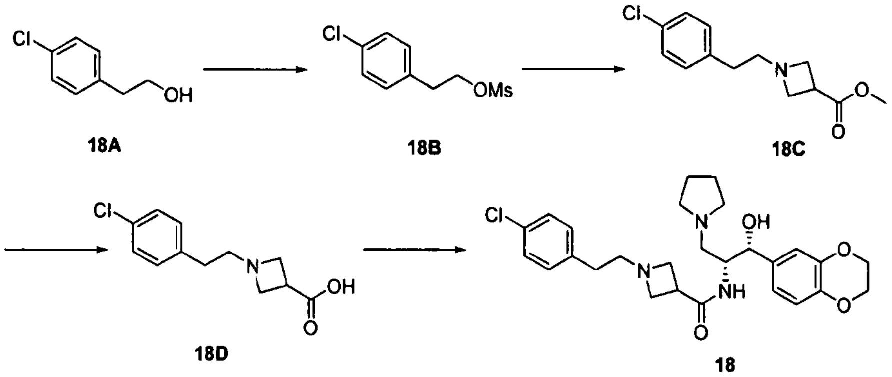
化合物**17B**藉由採用針對化合物**1B**所述之程序使用化合物**17A**代替1-氯-4-碘苯來合成。LC-MS (m/z): 197 $[M-1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.20 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 6.72 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 12.57 (s, 1H)。

化合物**17**及**17D**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用**17B**代替化合物**1B**來合成。

化合物**17**. LC-MS (m/z): 459 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.04-2.15 (m, 6H), 3.17 (m, 3H), 3.31 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.70 (m, 6H), 4.20 (s, 4H), 4.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H)。

化合物**17D**. LC-MS (m/z): 459 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.86 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 5H), 3.57-3.77 (m, 6H), 4.23 (s, 4H), 4.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H)。

實例18



向化合物**18A**(10.0 g，64 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中添加Et_3N(19.4 g，192 mmol)。將混合物冷卻至0℃，且緩慢添加MsCl(8.1 g，70.5 mmol)。在25℃下攪拌混合物約半小時。混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水(100 mL×2)及鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。粗產物經矽膠管柱層析(用乙酸乙酯/石油醚溶離，10%至20% v/v)純化，得到化合物**18B**。LC-MS (m/z): 235 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)：主要特徵峰 δ (ppm) 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 4.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, 4H)。

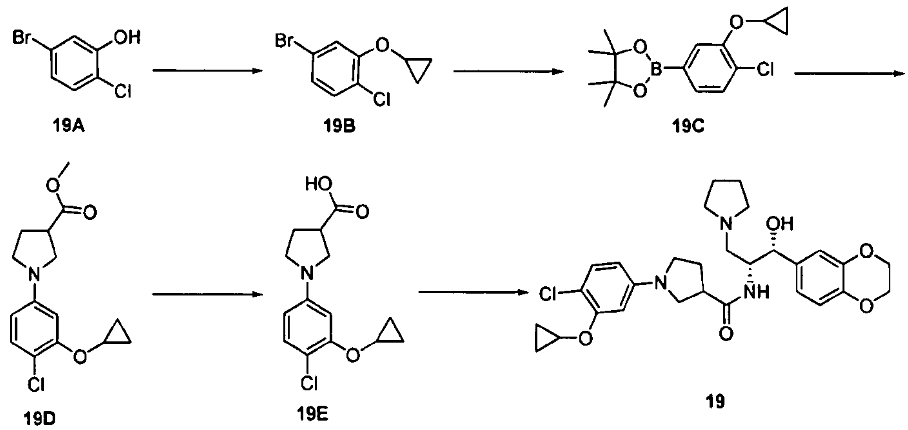
將化合物**18B**(2.0 g，8.5 mmol)、Et_3N(2.6 g，25.6 mmol)及氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(1.3 g，8.5 mmol)於THF(20 mL)中之混合物在N_2下在60℃下攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水(100 mL×2)及鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。粗產物經矽膠管柱層析(甲醇/二氯甲烷，5%至10% v/v)純化，得到化合物

18C。LC-MS (m/z): 254 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：主要特徵峰 δ (ppm) 2.62-2.66 (m, 4H), 3.25-3.26 (m, 3H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H)。

化合物**18D**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**18C**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (m/z): 240 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.72-2.75 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H)。

化合物**18**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**18D**代替化合物**1B**來合成。LC-MS (m/z): 500 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.01-2.13 (m, 4H), 2.84-2.87 (m, 2H), 3.13-3.15 (m, 2H), 3.36-3.41 (m, 3H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 3H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.20 (s, 5H), 4.34-4.39 (m,1H), 4.46-4.48 (m, 1H), 4.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.78-6.90 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

實例19



將化合物**19A**(2.0 g，10 mmol)、溴環丙烷(2.4 g，20 mmol)、Cs_2CO_3(9.8 g，30 mmol)於DMSO(40 mL)中之混合物在170℃下在高壓下攪拌2天。將混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。濾液用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用鹽水(100 mL×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗

物質經矽膠管柱層析(石油醚，100% v/v)純化，得到化合物**19B**。LC-MS (m/z): 247 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.78-0.82 (m, 4H), 3.71-3.73 (m, 1H), 6.95-6.95 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H)。

將在N_2保護下之化合物**19B**(1.0 g，4.1 mmol)、AcOK(1.2 g，12.2 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼口東)(1.5 g，6.1 mmol)及Pd(dppf)Cl_2(250 mg，0.36 mmol)於1,4-二噁烷(50 mL)中之混合物在100℃下攪拌18 h。將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。濾液用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用鹽水(100 mL×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗物質經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，1%至10% v/v)純化，得到化合物**19C**。LC-MS (m/z): 295 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.78-0.82 (m, 4H), 1.27 (s, 12H), 3.82-3.85 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.57 (s, 1H)。

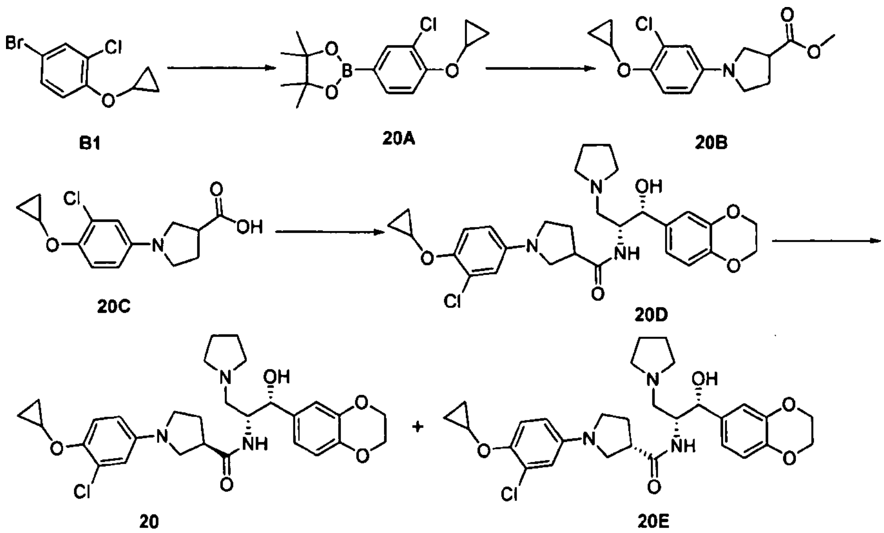
向化合物**19C**(500 mg，1.7 mmol)、吡咯啶-3-甲酸甲酯(220 mg，1.7 mmol)、4Å分子篩(200 mg)及$Cu(OAc)_2$(305 mg，1.7 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.5 mL，3.4 mmol)。將反應混合物在30℃下在裝備有乾燥管下攪拌2天。過濾反應混合物，濃縮濾液，且殘餘物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，1%至5% v/v)純化，得到化合物**19D**。LC-MS (m/z): 296 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.73-0.76 (m, 4H), 2.28-2.30 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 3H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.82-3.85 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.18 (s, 1H)。

化合物**19E**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**19D**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (m/z): 262 $[M+1]^+$。

化合物**19**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**19E**代替化合物**1B**來合成。LC-MS (m/z): 542 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400

MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.76-0.80 (m, 4H), 1.68-1.70 (m, 4H), 2.08-2.10 (m, 3H), 2.56-2.89 (m, 7H), 3.19-3.34 (m, 4H), 3.70 (m, 1H), 4.15 (m, 5H), 4.65-4.89 (m, 1H), 5.99-6.10 (m, 2H), 6.40-6.41 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 3H), 7.06-7.07 (m, 1H)。

實例20



化合物**20A**藉由採用針對化合物**19C**所述之程序使用4-溴-2-氯-1-環丙氧基苯代替化合物**19B**來合成。LC-MS (m/z): 295 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.84-0.88 (m, 4H), 1.33 (s, 12H), 3.80-3.84 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H)。

化合物**20B**藉由採用針對化合物**19D**所述之程序使用化合物**20A**代替化合物**19C**來合成。LC-MS (m/z): 296 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.70-0.85 (m, 4H), 2.26-2.32 (m, 2H), 3.19-3.37 (m, 3H), 3.47-3.49 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47-3.77 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

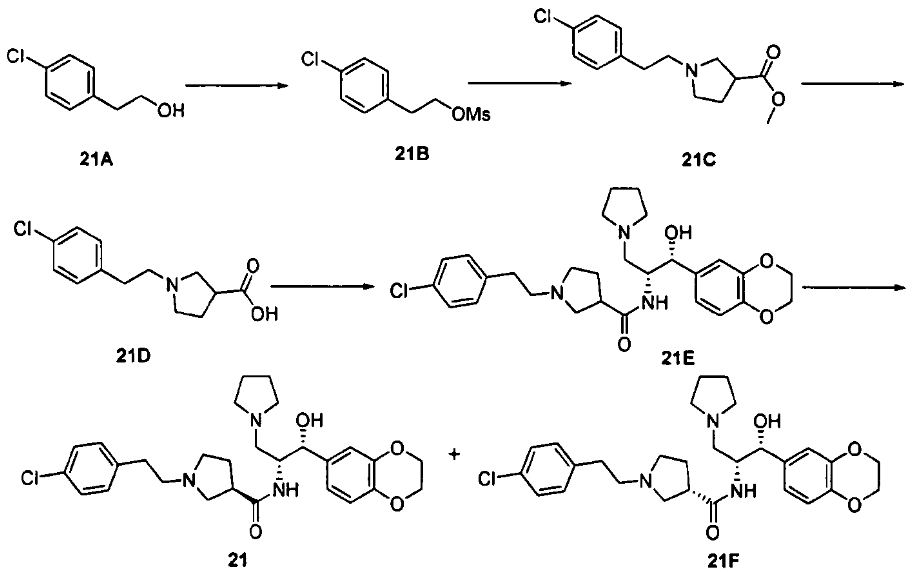
化合物**20C**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**20B**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (m/z): 262 $[M+1]^+$。

化合物**20**及**20E**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**20C**代替化合物**1B**來合成。

化合物**20**. LC-MS (m/z): 542 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.62-0.64 (m, 4H), 1.68-1.72 (m, 4H), 1.92-2.11 (m, 2H), 2.49-2.83 (m, 7H), 2.95-3.03 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 4.07-4.20 (m, 5H), 4.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65-6.70 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件：溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：3.7分鐘。

化合物**20E**. LC-MS (m/z): 542 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.60-0.62 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 1.79-2.09 (m, 3H), 2.47-2.65 (m, 6H), 2.97-3.01 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 5H), 4.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.37 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64-6.70 (m, 2H), 6.76 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件：溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：5.9分鐘。

實例21



化合物**21B**藉由採用針對化合物**18B**所述之程序使用化合物**21A**代替化合物**18A**來合成。LC-MS (m/z): 235 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 4.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, 4H)。

化合物**21C**藉由採用針對化合物**18C**所述之程序使用化合物**21B**代替化合物**18B**來合成。LC-MS (m/z): 268 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.10-2.13 (m, 2H), 2.56-2.78 (m, 7H), 2.90-2.94 (m, 1H), 3.03-3.06 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H)。

化合物**21D**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**21C**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (m/z): 254 $[M+1]^+$；1H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.95-2.00 (m, 2H), 2.67-2.69 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 6H), 2.90-2.97 (m, 2H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H)。

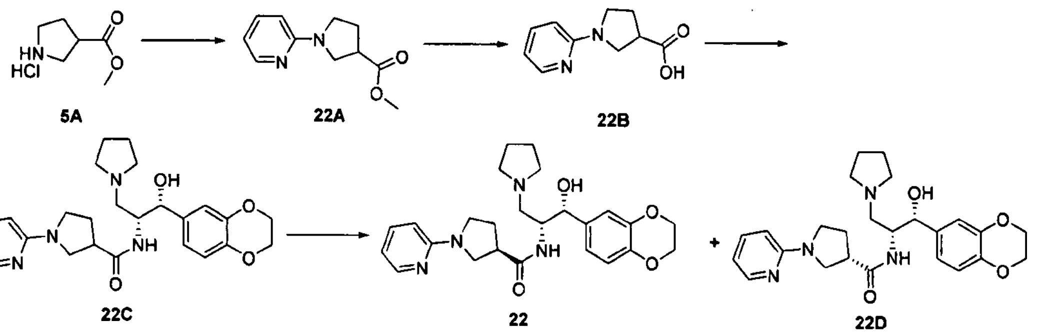
化合物**21**及**21F**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**21D**代替化合物**1B**來合成。

化合物**21**. LC-MS (m/z): 514 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.79 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.56-2.77 (m, 14H), 4.17 (s, 5H), 4.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.85

(s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.27 (m, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.1% DEA)，管柱：OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：11.44分鐘。

化合物**21F**. LC-MS (m/z): 514 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.78 (m, 5H), 2.03 (m, 1H), 2.55-2.87 (m, 15H), 4.18 (s, 5H), 4.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (m, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.1% DEA)，管柱：OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：11.64分鐘。

實例22



將化合物**5A**(990 mg，6 mmol)、2-氟吡啶(600 mg，6 mmol)及*N,N*-二乙基丙-2-胺(2.3 g，18 mmol)於*N*-甲基吡咯啶酮(20 mL)中之混合物在150℃下攪拌2 h。反應混合物用水稀釋，且用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。萃取物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。粗物質經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，1%至10% v/v)純化，得到化合物**22A**。LC-MS (m/z): 207 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.19-2.25 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.52-3.54 (m, 1H), 3.59-3.70 (m, 5H), 6.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46-6.49 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 8.07-8.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H)。

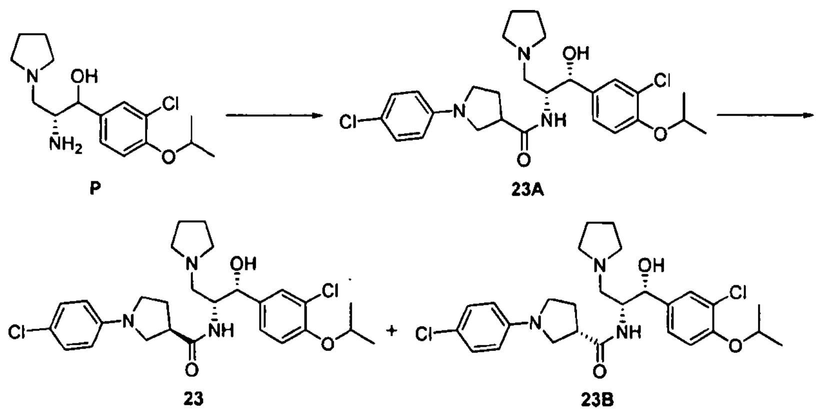
化合物**22B**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**22A**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (m/z): 193 $[M+1]^+$。

化合物**22**及**22D**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**22B**代替化合物**7B**來合成。

化合物**22**. LC-MS (m/z): 453 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) 主要特徵峰：δ (ppm) 1.72-1.73 (m, 4H), 2.06-2.07 (m, 2H), 2.54-2.70 (m, 6H), 3.07-3.10 (m, 2H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.48 -3.50 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 5H), 4.68 (d, J = 2.8 Hz 1H), 6.36-6.38 (m, 1H), 6.47-6.48 (m, 1H), 6.64-6.77 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.89-8.00 (m, 1H)。對掌性HPLC條件：溶劑：IPA (0.1% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：3.64分鐘。

化合物**22D**. LC-MS (m/z): 453 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.72-1.73 (m, 4H), 1.83-1.86 (m, 1H), 2.07-2.08 (m, 1H), 2.56-2.71 (m, 6H), 3.00-3.04 (m, 1H), 3.25-3.46 (m, 4H), 4.11-4.18 (m, 5H), 4.68 (d, J = 2.8 Hz 1H), 6.35-6.37 (m, 1H), 6.44-6.47 (m, 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H)。對掌性HPLC條件：溶劑：IPA (0.1% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：6.18分鐘。

實例23

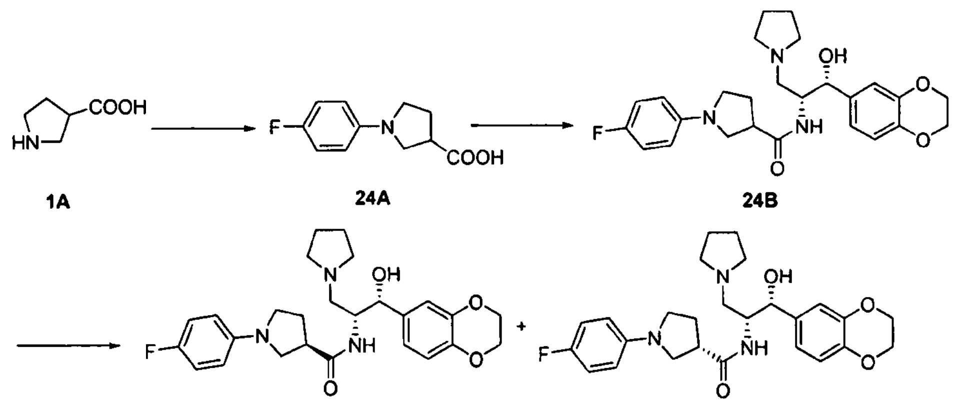


化合物**23**及**23B**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**P**代替化合物**1B**來合成。

化合物**23**. LC-MS (m/z): 520 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 主要特徵峰：δ (ppm)1.32-1.35 (m, 6H), 2.10 (m, 6H), 2.89-2.99 (m, 4H), 3.17-3.30 (m, 4H), 3.64-3.75 (m, 3H), 4.44-4.48 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 6.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2h), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 11.33 (s, 1H)；對掌性HPLC條件：溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：3.36分鐘。

化合物**23B**. LC-MS (m/z): 520 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.36-1.37 (m, 6H), 1.79 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.10-2.13 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 4H), 2.85-2.87 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.31-3.42 (m, 3H), 4.18-4.23 (m, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H)；對掌性HPLC條件：溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：5.14分鐘。

實例24



1A　24A　24B

24　24C

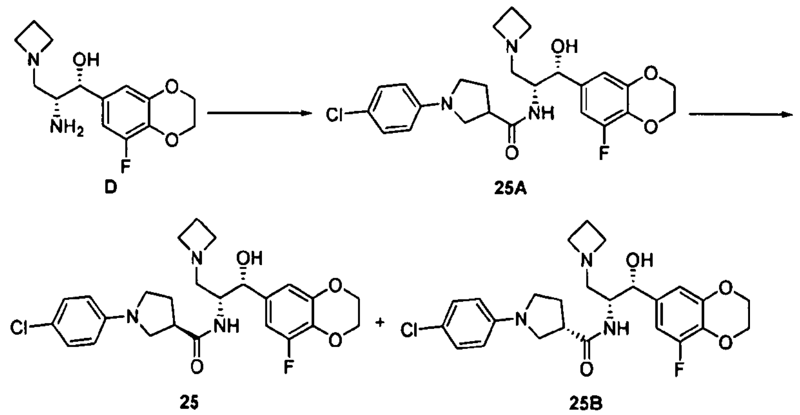
化合物**24A**藉由採用針對化合物**1B**所述之程序使用1-氟-4-碘苯代替1-氯-4-碘苯來合成。LC-MS m/z: 208 $[M-1]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.12-2.22 (m, 2H), 3.18-3.48 (m, 5H), 6.51-6.55 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 12.45 (s, 1H)。

化合物**24**及**24C**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**24A**代替化合物**7B**來合成。

化合物**24**. LC-MS (m/z): 470 $[M+1]^+$；^1H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.84 (m, 4H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 5H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.17-3.36 (m, 4H), 4.15 (m, 4H), 4.26-4.29 (m, 1H), 4.77-4.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.47-6.51 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：2.62分鐘。

化合物**24C**. LC-MS (m/z): 470 $[M+1]^+$；^1H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.73 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 1H), 3.09-3.11 (m, 4H), 3.16-3.39 (m, 7H), 4.20 (s, 4H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.79-4.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48-6.51 (m, 2H), 6.76-6.91 (m, 5H)。對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：3.9分鐘。

實例25



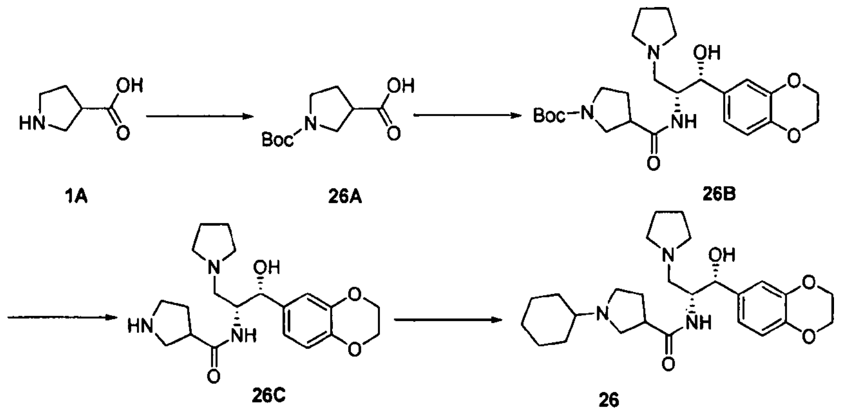
化合物**25**及**25B**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**D**代替中間物**A**來合成。

化合物**25**. LC-MS (m/z): 500 $[M+1]^+$；^1H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.07-2.20 (m, 4H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 1H), 2.84-2.88 (m, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.31-3.43 (m, 4H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 4H), 4.71 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 12 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8 Hz, 2H)。對掌

性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：7.05分鐘。

化合物**25B**. LC-MS (m/z): 500 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.71-1.91 (m, 4H), 2.01-2.19 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.06-3.24 (m, 3H),3.35-3.56 (m, 4H), 4.20-4.27 (m, 5H), 4.79 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8 Hz,2H), 7.12 (d, J = 8 Hz, 2H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：5.52分鐘。

實例26



在0℃下向化合物**1A**(575 mg，5 mmol)於丙酮(5 ml)及水(10 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3(636 mg，6 mmol)、Boc_2O(1.1 g，5 mmol)。在25℃下攪拌混合物3 h。蒸發以移除揮發性物質後，水層用DCM(20 mL×2)萃取，經1 M HCl酸化，用DCM(20 mL×3)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到化合物**26A**。LC-MS (m/z): 214 $[M-1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.39 (s, 9H), 1.96-1.98 (m, 2H), 3.00-3.02 (m, 1H), 3.25 -3.28 (m, 4H), 12.48 (s, 1H)。

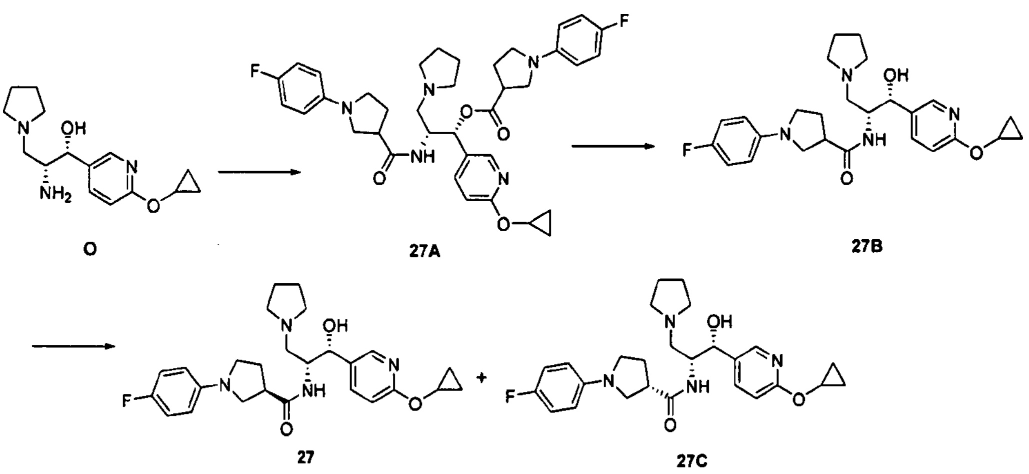
向化合物**26A**(430 mg，2 mmol)、中間物**A**(556 mg，2 mmol)、EDCI.HCl(576 mg，3 mmol)及HOBt(405 mg，3 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加DIPEA(774 mg，6 mmol)。在25℃下攪拌混合物16

h。混合物添加乙酸乙酯(50 mL)，用水(50 mL×3)及鹽水(50 mL×1)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。粗化合物經矽膠急驟管柱層析(MeOH/DCM，7% v/v)純化，得到化合物**26B**。LC-MS (m/z): 476 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.44 (m, 9H), 1.80 (s, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.69 (m, 6H), 3.30 (m, 5H), 4.19 (s, 1H), 4.24 (m, 4H), 4.94 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 6.78 (m, 3H)。

向化合物**26B**(400 mg，0.84 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液中添加TFA(0.8 mL)，在25℃下攪拌3 h，利用NEt_3鹼化，且濃縮，獲得化合物**26C**。LC-MS (m/z): 376 $[M+1]^+$。

向化合物**26C**(380 mg，1 mmol)及環己酮(200 mg，2 mmol)於DCM(5 ml)及MeOH(1 mL)中之溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(640 mg，3 mmol)。在25℃下攪拌混合物1 h，添加NH_4OH(2 mL)及水(5 ml)，用DCM(20 mL×3)萃取。向混合物中添加乙酸乙酯(100 mL)，用水(20 mL×3)、鹽水(20 mL×1)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。粗產物經製備型HPLC純化，得到化合物**26**。LC-MS (m/z): 458 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.15 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.95 (m, 9H), 3.11 (m, 12H), 4.12 (s, 4H), 4.67 (m, 1H), 6.70 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 10.19 (m, 2H)。

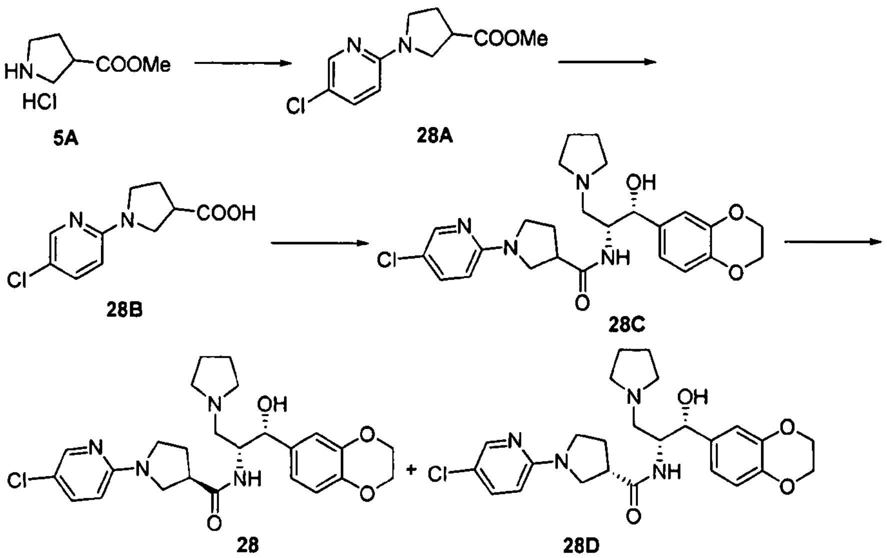
實例27



在30℃下向中間物**O**(200 mg，0.72 mmol)於CH_2Cl_2(20 mL)中之溶液中添加化合物**24A**(300 mg，1.44 mmol)、EDCI.HCl(275 mg，1.44 mmol)及HOBt(194 mg，1.44 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物5 h。其用$NaHCO_3$飽和水溶液(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且過濾。蒸發濾液，且所得殘餘物經製備型TLC(MeOH/CH_2Cl_2，10% v/v)純化，得到化合物**27A**。LC-MS (m/z): 660 $[M+1]^+$。

向化合物**27A**(150 mg，0.23 mmol)於THF(5 ml)中之溶液中添加LiOH(1 M溶液，0.46 mL，0.46 mmol)。在30℃下攪拌反應混合物隔夜，且接著用1 *N*鹽酸鹽中和，用水(4 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。蒸發濾液至乾燥，且粗產物經對掌性製備型HPLC(溶劑MeOH(0.1%DEA)，管柱IC 4.6×150 mm，5 μm)分離，得到化合物**27**及化合物**27C**。對於化合物**27**, LC-MS (m/z):469 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.76-0.81 (m, 4H), 1.72-1.75 (m, 4H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 4H), 2.80 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.95-2.96 (m, 1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 2.25-3.28 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 2H), 5.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47-6.51 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。對於化合物**27C**：LC-MS (m/z):469 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.73-0.81 (m, 4H), 1.78-2.00 (m, 4H), 2.01-2.19 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 4H), 2.79-2.92 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 3H), 4.13-4.21 (m, 2H), 5.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46-6.49 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H)。

實例28



向2,5-二氯吡啶(1.5 g，10 mmol)及化合物**5A**(2 g，12 mmol)於DMF(20 mL)中之混合物中添加K_2CO_3(4.2 g，30 mmol)。在90℃下攪拌混合物隔夜。混合物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10%至50% v/v)純化，得到化合物**28A**。LC-MS (m/z): 241 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.24 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 6.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H)。

化合物**28B**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**28A**代替化合物**5B**來合成，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (m/z): 227 $[M+1]^+$。

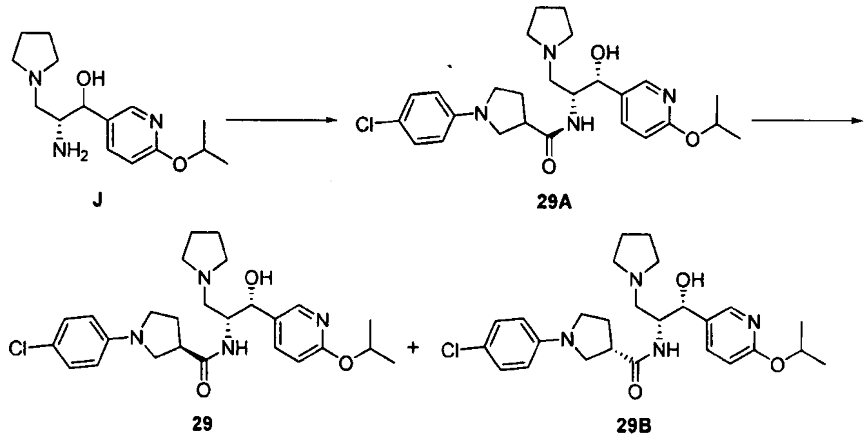
化合物**28**及**28D**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**28B**代替化合物**1B**來合成。

化合物**28**. LC-MS (m/z): 487 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.78 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 4.24 (m, 5H), 4.95 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 8.07 (s, 1H)；對掌性

HPLC條件，溶劑：EtOH (0.5% DEA)，管柱：OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt.：3.13分鐘。

化合物**28D**. LC-MS (m/z): 487 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.83 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 4.24 (m, 5H), 4.95 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 8.07 (s, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.5% DEA)，管柱：OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt.：4.48分鐘。

實例29



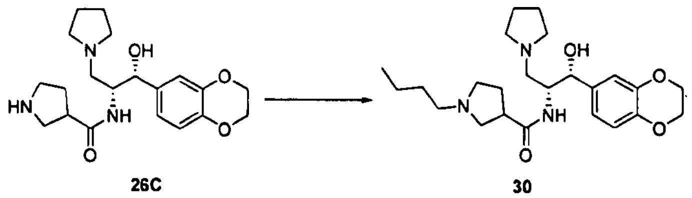
化合物**29**及**29B**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**J**代替中間物**A**來合成。

化合物**29**. LC-MS (m/z): 487 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.30 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.81-1.83 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 2H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 2H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.12-5.18 (m, 1H), 6.48 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱：AD-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：3.18分鐘。

化合物**29B**. LC-MS (m/z): 487 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400

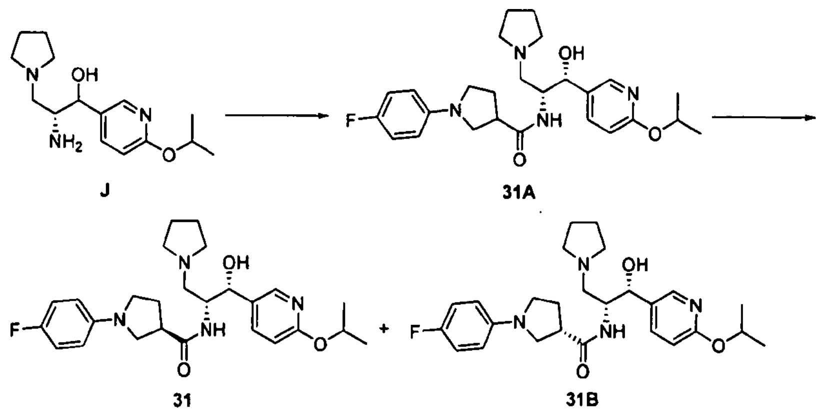
MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.81-1.83 (m, 4H), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 4H), 2.72-2.81 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 6.48 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱：AD-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：6.16分鐘。

實例30



化合物**30**藉由採用針對化合物**9B**所述之程序使用丁醛及化合物**26C**代替四氫-4H-哌喃-4-酮及化合物**5A**來合成。LC-MS (m/z): 432 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.89-0.955 (m, 3H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.87-2.35 (m, 6H), 3.03-3.14 (m, 6H), 3.24-3.82 (m, 7H), 4.15 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74-6.87 (m, 3H)。

實例31

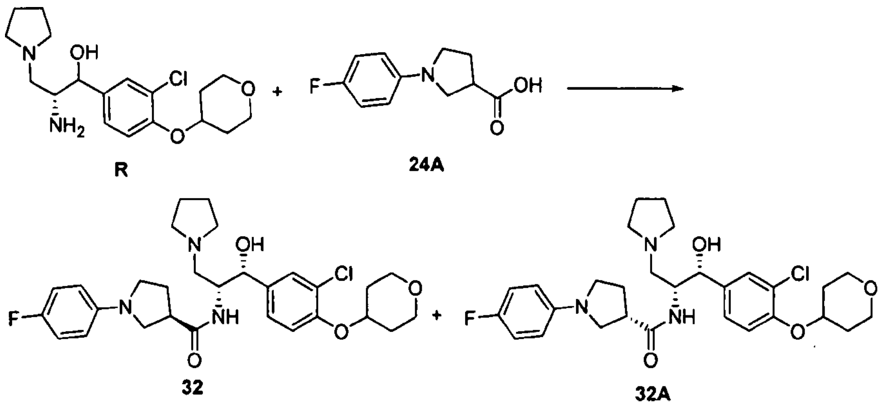


化合物**31**及**31B**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**J**及化合物**24A**代替中間體**A**及化合物**1B**來合成。

化合物**31**. LC-MS (m/z): 471 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) 主要特徵峰 δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.81-1.83 (m, 4H), 2.11-2.17 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 6.49-6.52 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：IC 250×4.6 mm 5 μm，Rt：2.44分鐘。

化合物**31B**. LC-MS (m/z): 471 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰 δ (ppm) 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.82-1.84 (m, 4H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 4H), 2.77-2.83 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.35-3.37 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.15-5.21 (m, 1H), 6.48-6.52 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：6.51分鐘。

實例32



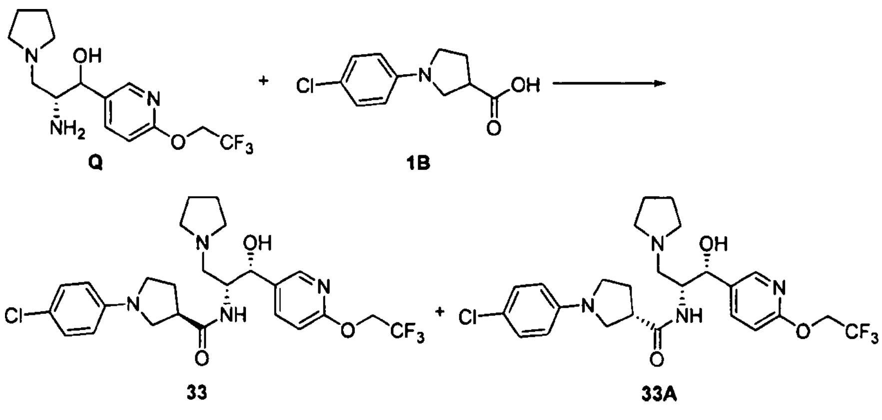
化合物**32**及**32A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**R**及化合物**24A**代替中間體**A**及化合物**1B**來合成。

化合物**32**. LC-MS (m/z): 545 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

主要特徵峰：δ (ppm) 1.72 (m, 4H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.97-2.19 (m, 4H), 2.60-2.67 (m, 4H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 3H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.97-4.03 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H), 5.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：3.17分鐘。

化合物**32A**. LC-MS (m/z): 545 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.70 (m, 4H), 1.87-1.97 (m, 6H), 2.21 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.41-3.47 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：5.29分鐘。

實例33



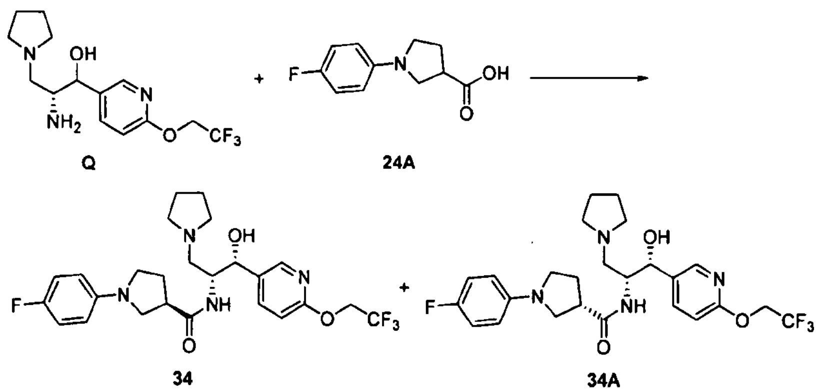
化合物**33**及**33A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Q**代替中間物**A**來合成。

化合物**33**. LC-MS (m/z): 527 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.82-1.85 (m, 4H), 2.11-2.15 (m, 2H), 2.66-2.71

(m, 5H), 2.79-2.86 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.35-3.37 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.80 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：3.25分鐘。

化合物**33A**. LC-MS (m/z): 527 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.82-1.90 (m, 5H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 4H), 2.77-2.81 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 2H), 4.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：10.05分鐘。

實例34



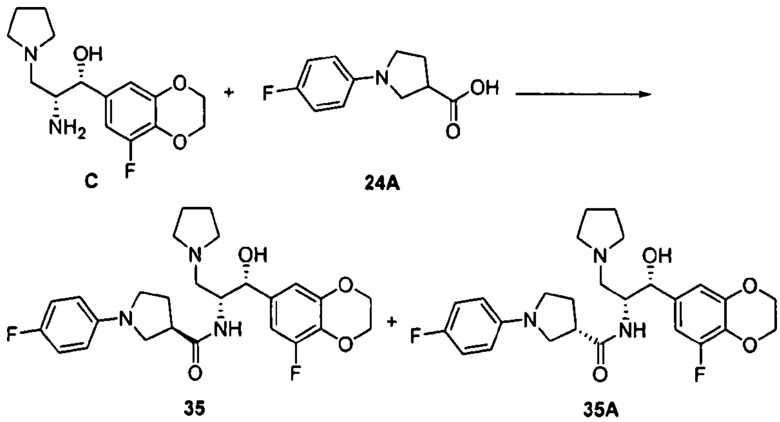
化合物**34**及**34A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Q**及化合物**24A**代替中間體**A**及化合物**1B**來合成。

化合物**34**. LC-MS (m/z): 511 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.81-1.84 (m, 4H), 2.10-2.15 (m, 2H), 2.63-2.67 (m, 4H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.19-

3.21 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 2H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.79 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.48-6.51 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：2.96分鐘。

化合物**34A**. LC-MS (m/z): 511 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.80-1.83 (m, 4H), 1.84-1.89 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.62-2.66 (m, 4H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.20-3.24(m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.81-4.86 (m, 2H), 4.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.48-6.51 (m, 2H), 6.85(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：5.73分鐘。

實例35



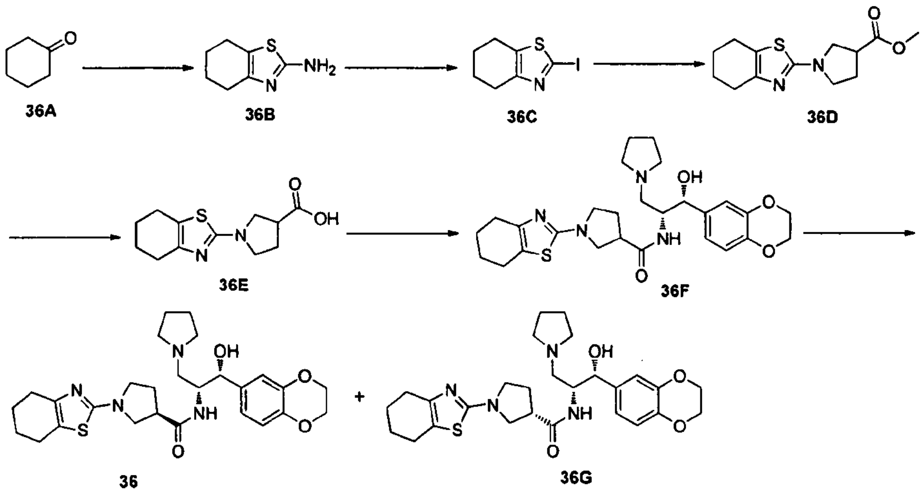
化合物**35**及**35A**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用中間物**C**及化合物**24A**代替中間體**A**及化合物**7B**來合成。

化合物**35**. LC-MS (m/z): 488 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.92-1.96 (m, 1H), 2.07 (m, 4H), 2.17-2.20 (m, 1H), 3.07-3.54 (m, 12H), 4.25-4.29 (m, 5H), 4.84-4.87 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 2H), 6.63-6.70 (m, 3H), 6.91-6.96 (m, 2H)。對掌性HPLC條

件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，R.t.：2.42分鐘。

化合物**35A**. LC-MS (m/z): 488 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.60 (m, 1H), 2.09 (m, 5H), 3.09-3.62 (m, 12H) 4.23 (s, 4H), 4.33 (m, 1H), 4.83-4.85 (m, 1H), 6.43-6.47 (m, 2H), 6.62-6.67 (m, 2H), 6.87-6.94 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，R.t.：4.42分鐘。

實例36



將化合物**36A**(3 g，30.6 mmol)、硫脲(4.62 g，61.1 mmol)、I_2(7.76 g，30.6 mmol)之混合物在120℃下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻，添加熱水(50 mL)，且攪拌混合物0.5 h，隨後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。水層利用Na_2CO_3鹼化，用DCM(50 mL×3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到化合物**36B**。LC-MS (m/z): 155 $[M+1]^+$；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.79 (m, 4H), 2.53 (m, 4H), 4.88 (br, 2H)。

在0℃下向化合物**36B**(460 mg，3 mmol)及*p*-TsOH(1.55 g，9 mmol)於MeCN(20 mL)中之溶液中添加KI(1.3 g，7.8 mmol)及$NaNO_2$(414 mg，6 mmol)於水(3 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌所得

混合物隔夜。向混合物中添加Na_2SO_3飽和水溶液(20 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(20 mL)，隨後混合物用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且經急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，0-20% v/v)純化，得到化合物**36C**。LC-MS (m/z): 266 $[M+1]^+$；^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.83 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.80 (m, 2H)。

化合物**36D**藉由採用針對化合物**1B**所述之程序使用化合物**36C**代替1-氯-4-碘苯來合成。LC-MS (m/z): 267 $[M+1]^+$；^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.80 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.59 (s, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.70 (s, 3H)。

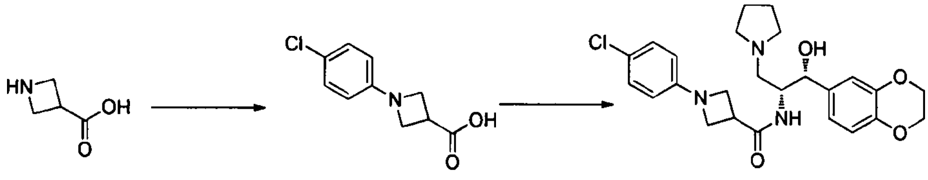
化合物**36E**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**36D**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (m/z): 253 $[M+1]^+$。

化合物**36**及**36G**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**36E**代替化合物**1B**來合成。

化合物**36**. LC-MS (m/z): 513 $[M+1]^+$；^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.78 (m, 8H), 2.16 (m, 3H), 2.58 (m, 6H), 2.83 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.48 (m, 5H), 4.17 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.83 (m, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.5% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：4.38分鐘。

化合物**36G**. LC-MS (m/z): 513 $[M+1]^+$；^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.78 (m, 8H), 2.11 (m, 3H), 2.57 (m, 6H), 2.81 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.41 (m, 5H), 4.20 (m, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.83 (m, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.5% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：6.72 min。

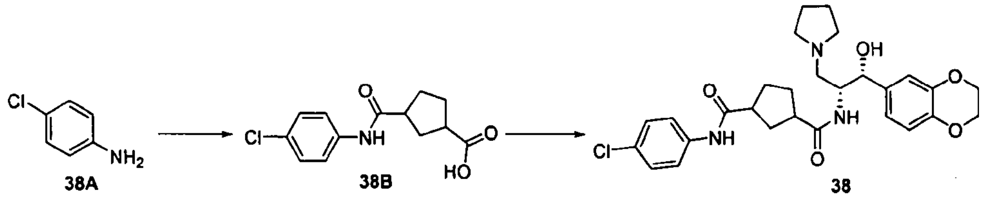
實例37



化合物**37B**藉由採用針對化合物**1B**所述之程序使用化合物**37A**代替化合物**1A**來合成。LC-MS (m/z): 210 $[M-1]^-$。

化合物**37**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**37B**代替化合物**1B**來合成。LC-MS (m/z): 472 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.01 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.40 (m, 3H), 3.69 (m, 2H), 4.17 (m, 4H), 4.46 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.43 (m, 2H), 6.79 (m, 3H), 7.15 (m, 2H)。

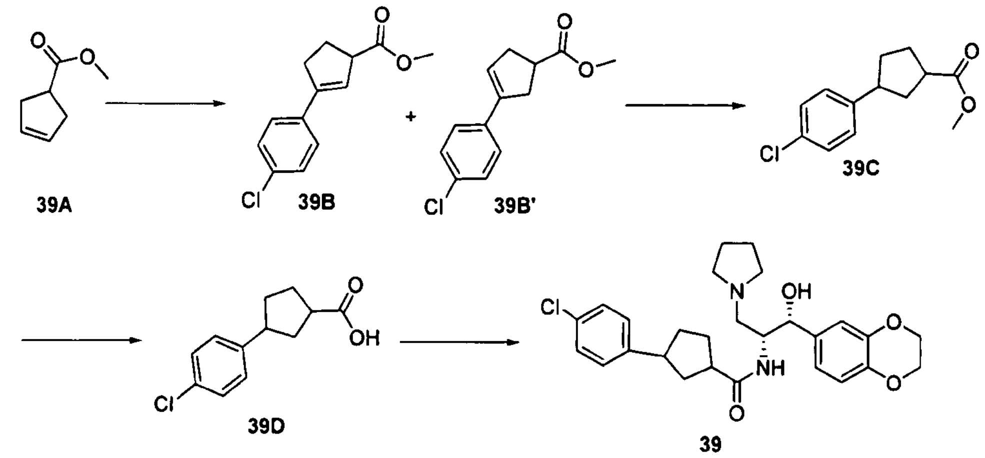
實例38



將環戊烷-1,3-二甲酸(124 mg，0.78 mmol)、EDCI(227 mg，1.18 mmol)、HOBt(161 mg，1.18 mmol)、化合物**38A**(100 mg，0.78 mmol)於DCM(20 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在添加水之後，混合物用DCM(50 mL×2)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到粗化合物**38B**。LC-MS (m/z): 268 $[M+1]^+$。

化合物**38**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**38B**代替化合物**1B**來合成。LC-MS (m/z): 528 $[M+1]^+$；^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.14 (m, 8H), 2.92 (m, 5H), 3.13 (s, 1H), 3.74 (m, 3H), 4.11 (s, 4H), 4.59 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 9.25 (s, 0.5H), 9.58 (s, 0.5H), 11.61(s, 0.5 H), 11.78 (s, 0.5 H)。

實例39



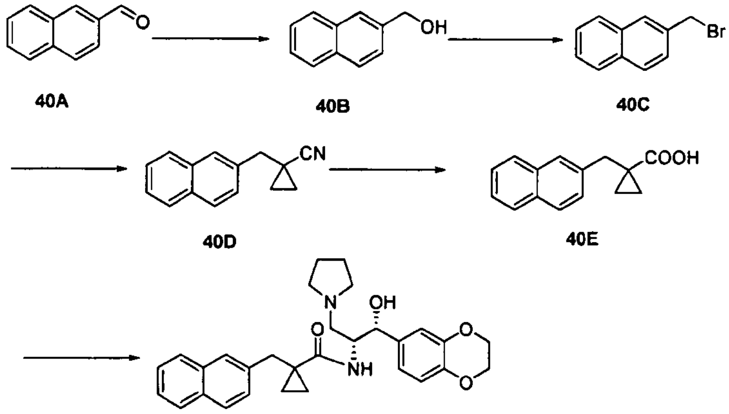
在N_2氛圍下向化合物**39A**(1.26 g，10 mmol)及4-氯碘苯(3.57 g，15 mmol)於Et_3N(30 mL)中之溶液中添加$Pd(OAc)_2$(38 mg，3%)。在90℃下在暗處加熱混合物24 h。將混合物冷卻至室溫，過濾，減壓濃縮，且藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/石油，50% v/v)純化，得到化合物**39B**及**39B'**之混合物。LC-MS (m/z): 237 $[M+1]^+$。

在H_2氛圍下向化合物**39B**及**39B'**(200 mg，0.85 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加Pt/C(10 mg，5%)。在25℃下攪拌混合物隔夜。將其過濾並真空濃縮。用水稀釋，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取混合物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥並真空濃縮，得到粗產物化合物**39C**。LC-MS (m/z): 239 $[M+1]^+$。

化合物**39D**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**39C**代替化合物**5B**(粗物質)來合成，其未經純化即用於下一步驟中。LC-MS (m/z): 225 $[M+1]^+$。

化合物**39**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**39D**代替化合物**1B**來合成。LC-MS (m/z): 485 $[M+1]^+$；^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.54-1.73 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 6H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 3H), 3.18 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.39 (s, 1H), 4.88(s, 1H), 6.75-6.85(m, 3H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H),11.68 (s, 1H)。

實例40



40A 40B 40C 40D 40E 40

向化合物**40A**(14.10 g，90.38 mmol)於EtOH(100 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$(3.43 g，90.83 mmol)。在室溫下攪拌混合物2 h。混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且蒸發，得到化合物**40B**。LCMS (m/z): 159 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 4.89 (s, 2H), 7.46-7.49 (m. 3H), 7.81-7.86 (m, 4H)。

將化合物**40B**(6.00 g，37.97 mmol)於濃HBr(200 mL)中之混合物在90℃下攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，5% v/v)純化，得到化合物**40C**。LCMS (m/z): 221 $[M+1]^+$，^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 4.67 (s, 2H), 7.48-7.52 (m. 3H), 7.80-7.85 (m, 4H)。

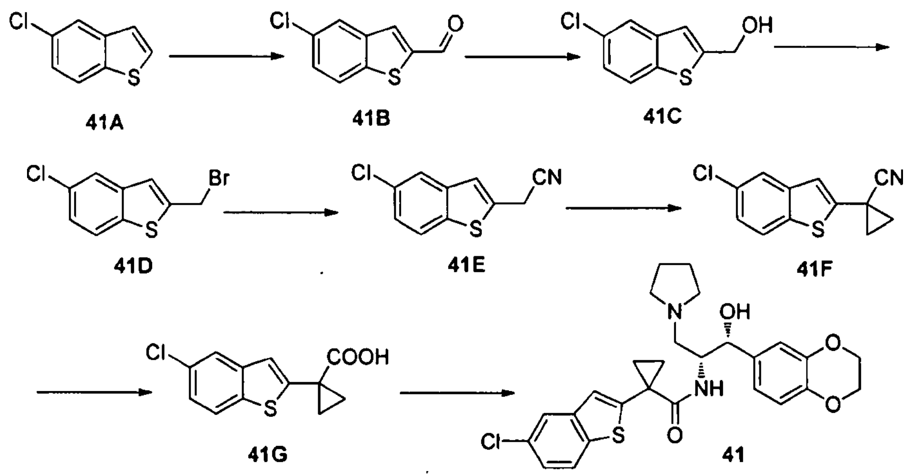
在-10℃下向化合物**40C**(550 mg，2.50 mmol)及環丙烷甲腈(502 mg，7.50 mmol)於無水THF(5 ml)中之溶液中逐滴添加含LDA之THF(3.75 mL，7.50 mmol，2 M)。隨後將其在0℃下攪拌5 h。其用水淬滅，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，且經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10% v/v)純化，得到化合物**40D**。LCMS (m/z): 208 $[M+1]^+$，^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.99-

1.02 (m, 2H), 1.30-1.33 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 7.40 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.82-7.84 (m, 3H)。

添加化合物**40D**(400 mg，1.93 mmol)及NaOH(4.00 g，100 mmol)於EtOH/H_2O(1/5 mL)中之混合物，在100℃下攪拌隔夜。隨後用濃HCl將其調節至pH=1，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且蒸發，得到化合物**40E**。LCMS (m/z): 225 $[M-1]^-$，^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.91-0.94 (m, 2H), 1.37-1.40 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 3H)。

化合物**40**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**40E**代替化合物**1B**來合成。LCMS (m/z): 487 $[M+1]^+$，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.82-0.91 (m, 2H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.57-1.78 (m, 4H), 2.99 (br s, 1H), 2.51 (br s, 1H), 2.99-3.21 (m, 4H), 3.47 (br s, 1H), 4.06 (br s, 2H), 4.21 (s, 5H), 4.77 (s, 1H), 6.52 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 4H)。

實例41



在-78℃下在氮氣保護下向化合物**41A**(500 mg，2.97 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加n-BuLi(1.42 mL，3.56 mmol)。隨後將其

在-78℃下攪拌1 h，將DMF(434 mg，5.94 mmol)添加至混合物中且在-78℃下再攪拌一小時。反應物用飽和NH_4Cl淬滅。分離後，有機相用鹽水洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥，且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油20% v/v)純化，得到化合物**41B**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 7.47 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 10.11 (s, 1H)。

在0℃下在N_2下向化合物**41B**(500 mg，2.54 mmol)於EtOH(10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$(97 mg，2.54 mmol)且在25℃下攪拌1 h。反應物用水(10 mL)淬滅。混合物用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。經合併之有機相用鹽水洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到化合物**41C**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 2.00 (br s, 1H), 4.93 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.71(m, 2H)。

在0℃下向化合物**41C**(5.83 g，29.7 mmol)於乙醚(100 mL)中之溶液中添加PBr_3(6.71 mL)於50 mL乙醚中之溶液。在0℃下攪拌混合物2 h。將反應物傾入冰-水(300 mL)中，且混合物用乙醚(100 mL×3)萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。粗產物化合物**41D**不進一步純化即用於反應之下一步驟。化合物**41D**. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 5.10 (s, 2H), 7.41 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

向化合物**41D**(5.12 g，19.6 mmol)於$CHCl_3$(60 mL)中之經攪拌溶液中添加NaCN(1.45 g，29.5 mmol)、KOH(275 mg，4.91 mmol)、*n*-Bu_4NHSO_4(1.68 g，4.91 mmol)及水(60 mL)之混合物。在25℃下一小時後，將混合物加熱至回流後持續30分鐘。將混合物冷卻且分配於DCM與水之間。水相用DCM(100 mL×3)萃取。經合併之有機相用水及鹽水洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥，且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/

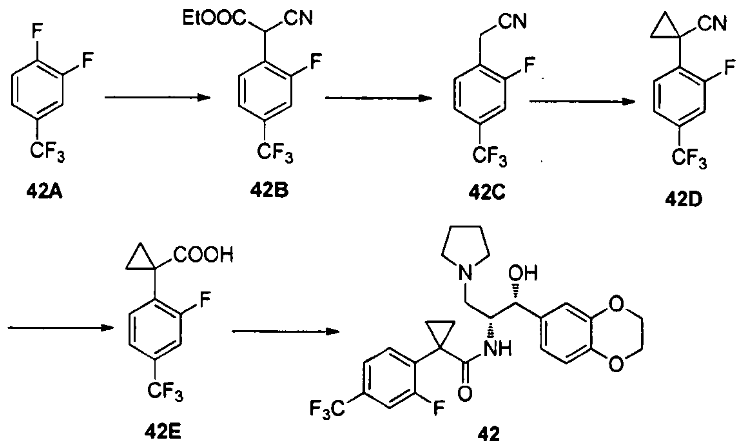
石油，20% v/v)純化，得到化合物**41E**。[1]H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 4.46 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

在0℃下在氮氣保護下向化合物**41E**(1.5 g，7.25 mmol)於無水DMF(30 mL)中之溶液中添加NaH(60%，870 mg，21.74 mmol)。在30℃下攪拌90分鐘後，在0℃下逐滴添加1,2-二溴乙烷(1.88 g，21.74 mmol)，且將混合物升溫至25℃且靜置隔夜。反應物用1 M HCl淬滅。其用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。萃取物用水及鹽水洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。粗產物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油，20% v/v)純化，得到化合物**41F**。[1]H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.65 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

向化合物**41F**(570 mg，2.75 mmol)於水(30 mL)中之溶液中添加NaOH(3 g，75 mmol)。在回流下攪拌混合物隔夜。在反應後，冷卻且用濃HCl調節pH至3，過濾且用水洗滌，隨後乾燥，得到化合物**41G**。[1]H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.42 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 12.80 (br s, 1H)。

化合物**41**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**41G**代替化合物**1B**來合成。LCMS: 513 $[M+1]^+$；[1]H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.16 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.61 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.23 (m, 5H), 4.70 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

實例42



將化合物**42A**(2.5 g，13.7 mmol)、氰基乙酸乙酯(1.35 mL，12.5 mmol)、氯化苯甲基三乙基銨(285 mg，1.25 mmol)及K_2CO_3(5.18 g，37.5 mmol)於DMSO(60 mL)中之懸浮液在90℃下在N_2下攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，且接著進一步冷卻至5℃。將HCl水溶液(6 M)添加至混合物中，產生白色固體沈澱。將所得懸浮液攪拌30分鐘，直至沈澱溶解。分離有機層且用水(150 mL×3)及鹽水(200 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到粗化合物**42B**。LC-MS (m/z): 276 $[M+1]^+$。

向化合物**42B**(2.75 g，10 mmol)於DMSO(50 mL)中之溶液中添加NaCl(820 mg，14 mmol)，且將混合物加熱至110℃後持續15 h。隨後將混合物冷卻至25℃且依序用二氯甲烷(100 mL)及水(50 mL)稀釋。分離有機相及水相。水相用二氯甲烷(100 mL)萃取，且經合併之有機相用水(200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到粗化合物**42C**。LC-MS (m/z): 204 $[M+1]^+$。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 3.837 (s, 2H), 7.384 (d, J = 9.6 MHz, 1H), 7.384 (d, J = 8.0 MHz, 1H), 7.625 (t, J = 8.0 MHz, 1H)。

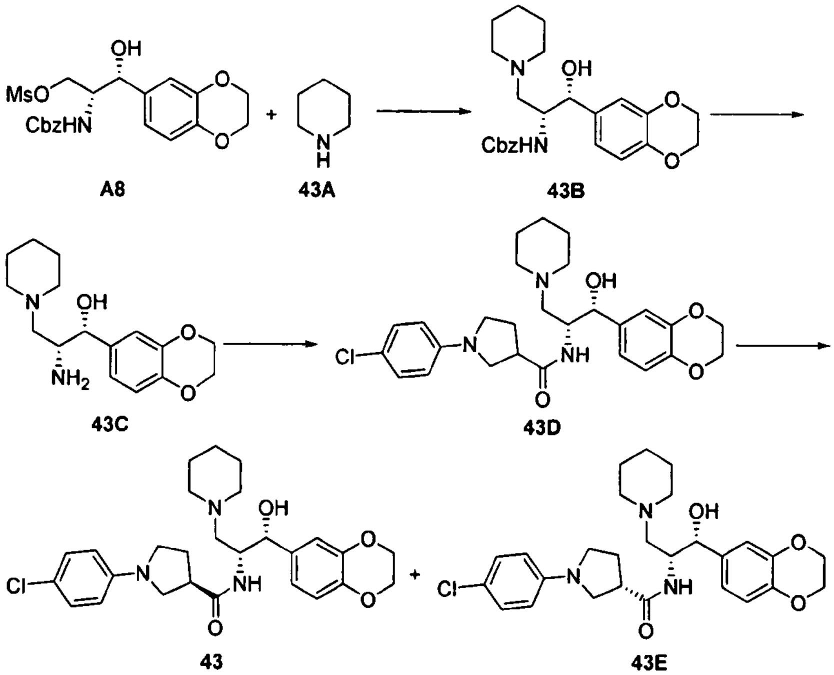
在0℃下向化合物**42C**(1 g，5 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加NaH(60%，0.6 g，15 mmol)，且將混合物在0℃下攪拌5分鐘，隨後添加含1,2-二溴乙烷(2.8 g，15 mmol)之THF(2 mL)。混合物在0℃下攪拌2 h且在室溫下繼續攪拌16 h。其藉由添加水(1 mL)來淬滅且接著

濃縮。將所得漿料溶解於乙酸乙酯(50 mL)中且用水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到粗化合物**42D**。LC-MS (m/z): 230 $[M+1]^+$

將化合物**42D**(1 g，4 mmol)於NaOH水溶液(3 M，20 mL)中之懸浮液加熱至回流後持續18 h，且接著冷卻至室溫。所得溶液用HCl水溶液(1 M)調節至pH=3且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到化合物**42E**。LC-MS (m/z): 249 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 1.282 (q, J = 4.0 MHz, 2H), 1.780 (q, J = 4.0 MHz,2H), 7.310 (d, J=9.6MHz,1H), 7.380 ~ 7.415 (m,3H)。

化合物**42**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**42E**代替化合物**1B**來合成。LC-MS (m/z): 509 $[M+1]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)主要特徵峰：δ (ppm) 0.971~1.078 (m, 2H), 1.601 (m, 2H), 1.856 (m, 4H), 2.813 (m, 4H), 2.954 (m, 2H), 4.113 (m, 1H), 4.252 (s,4H),4.916 (s,1H), 5.712 (d, J = 6.8 MHz,1H),6.535 (m,1H), 6.600 (d, J = 2 MHz,1H), 6.730(d, J = 8.4 MHz,1H), 7.380 (m, 1H), 7.451 (m, 2H)。

實例43



化合物**43B**藉由採用針對中間物**A9**所述之程序使用化合物**43A**代替吡咯啶來合成。LC-MS (ESI) m/z: 427 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.42-1.47 (m, 2H), 1.60-1.63 (m, 4H), 2.45-2.60 (m, 4H), 4.09-4.13 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.88-4.89 (m, 1H), 5.05-5.06 (m, 2H), 6.76-6.82 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 5H)。

化合物**43C**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用化合物**43B**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 293 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.43 (s, 2H), 1.56-1.60 (m, 4H), 2.37-2.45 (m, 6H), 3.20 (s, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 3H)。

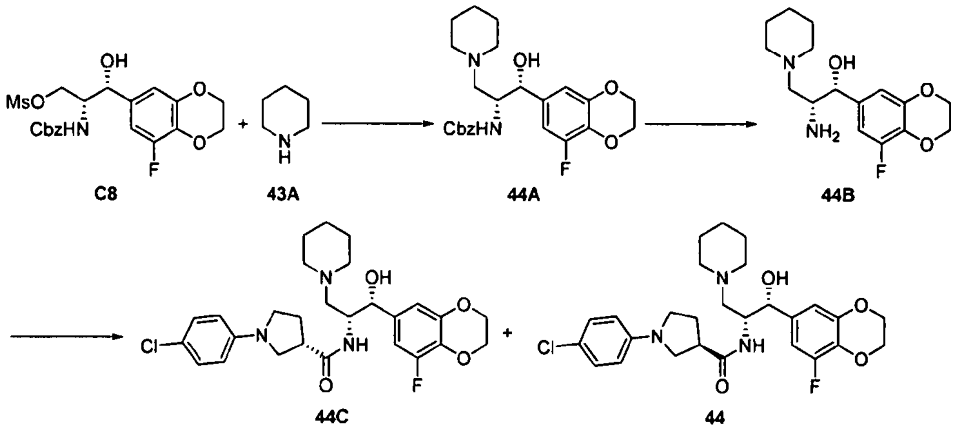
化合物**43**及**43E**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**43C**代替中間物**A**來合成。

化合物**43**. LC-MS (ESI) m/z: 500 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.46-1.47 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 4H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.49-2.52 (m, 4H), 2.98-3.02 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 4H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.87

(s, 1H), 7.13(d, J = 8.8 Hz, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：2.87分鐘。

化合物**43E**. LC-MS (ESI) m/z: 500 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.49-1.94 (m, 7H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.90-3.22 (m, 5H), 3.35-3.50 (m, 5H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81-6.84 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：4.9分鐘。

實例44



化合物**44A**及**44B**藉由採用針對中間物**A9**及**A**所述之程序使用中間物**C8**、化合物**43A**及**44A**代替中間物**A8**、吡咯啶及中間物**A9**來合成。

化合物**44A**. LC-MS (ESI) m/z: 445 $[M+H]^+$。

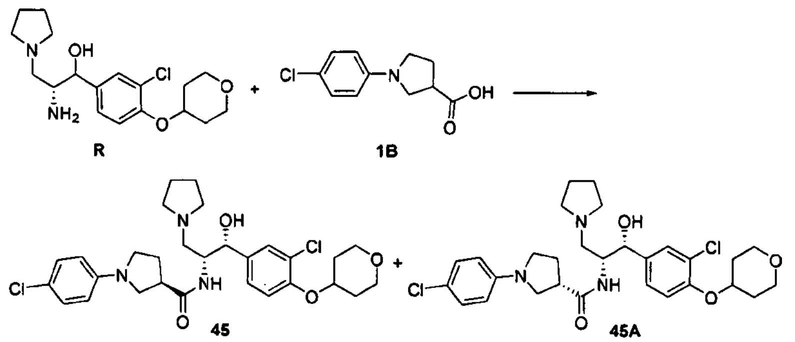
化合物**44B**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 311 $[M+H]^+$。

化合物**44C**及**44**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**43B**代替中間物**A**來合成。

化合物**44C**. LC-MS (ESI) m/z: 518 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ (ppm) 1.43 (s, 1H), 1.88 (s, 5H), 2.03 (s, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.98-3.07 (m, 3H), 3.18-3.30 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 4.23 (s, 5H), 4.50 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.66-6.71 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 10.78 (s, 1H)。

化合物**44**. LC-MS (ESI) m/z: 518 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.40 (s, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.98 (s, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.23-3.37 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 4.22-4.26 (s, 4H), 4.52 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.47 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.65-6.71 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 10.69 (s, 1H)。

實例45



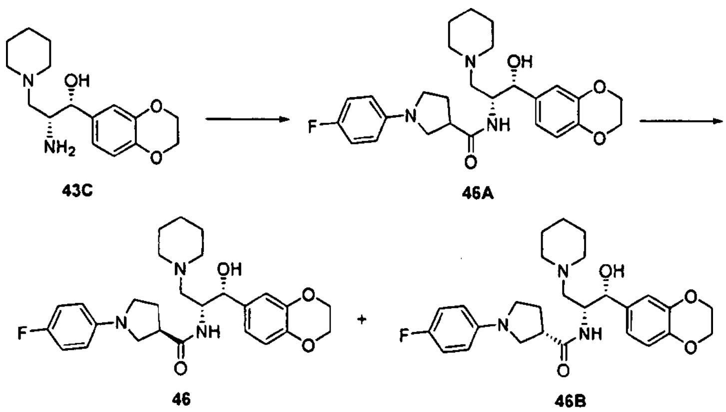
化合物**45**及**45A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**R**代替中間物**A**來合成。

化合物**45**. LC-MS (ESI) m/z: 562 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.78-1.87 (m, 6H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.67-2.70 (m, 4H), 2.83-2.87 (m, 1H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.16-3.38 (m, 4H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.97-4.02 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 5.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OZ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：4.04分鐘。

化合物**45A**. LC-MS (ESI) m/z: 562 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.77 (m, 3H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 4H), 2.92-

2.03 (m, 3H), 3.22-3.24 (m, 3H), 3.36-3.38 (m, 2H), 3.56-4.10 (m, 8H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：AD-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：5.65分鐘。

實例46



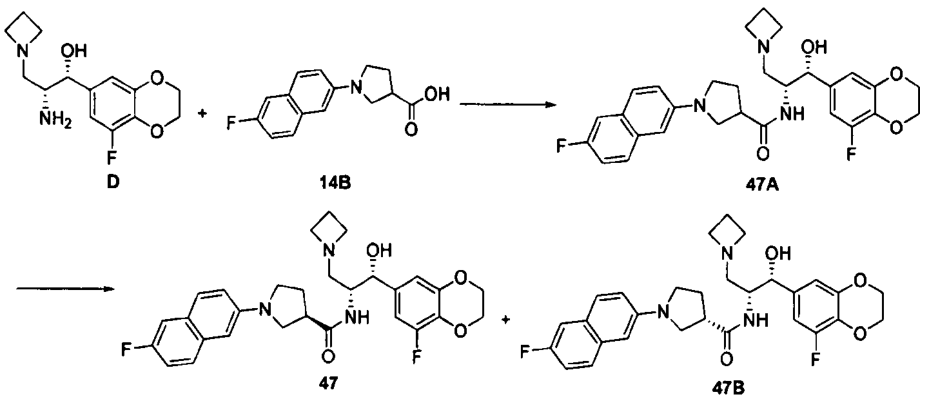
化合物**46**及**46B**藉由採用針對化合物1所述之程序使用化合物43C及24A代替中間物A及化合物1B來合成。

化合物**46**. LC-MS (ESI) m/z: 484 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.48-1.52 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 4H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.47-2.62 (m, 6H), 3.00-3.02 (m, 1H), 3.09-3.24 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 4H), 4.22-4.23 (m, 1H), 4.80 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.51-6.54 (m, 2H), 6.77-6.78 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：2.71分鐘。

化合物**46B**. LC-MS (ESI) m/z: 484 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.37-1.38 (m, 2H), 1.50-1.53 (m, 4H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.46-2.52 (m, 6H), 3.08-3.25 (m, 5H), 4.08-4.09 (m, 4H), 4.18-4.21 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.38-6.41 (m, 2H), 6.67-6.68 (m, 2H), 6.75-6.82 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：

MeOH (0.1% DEA)，管柱OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：4.44分鐘。

實例47

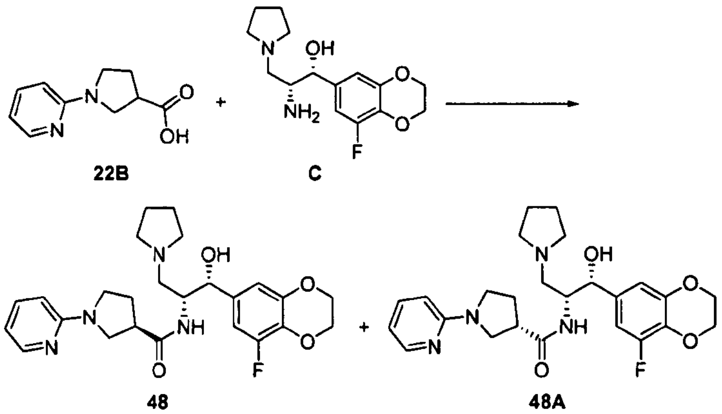


化合物**47**及**47B**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**D**及化合物**14B**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。

化合物**47**. LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.03-2.21 (m, 4H), 2.59-2.69 (m, 2H), 2.72-2.88 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 5H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.97-4.09 (m, 5H), 4.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

化合物**47B**. LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.84-2.15 (m, 4H), 2.53-2.67 (m, 2H), 3.04-3.07 (m, 1H), 3.24-3.35 (m, 6H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.61-6.70 (m, 3H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H)。

實例48



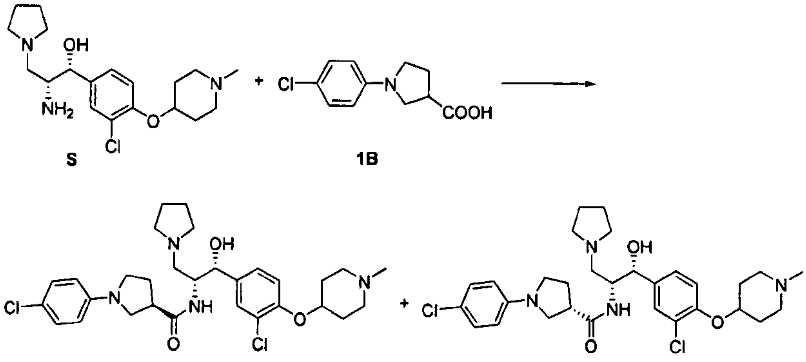
化合物**48**及**48A**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用中間物**C**及化合物**22B**代替中間物**A**及化合物**7B**來合成。

化合物**48**. LC-MS (ESI) m/z: 471 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.70-1.76 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.52-2.68 (m, 6H), 3.02-3.04 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.47 -3.48 (m, 2H), 4.13-4.16 (m, 5H), 4.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35-6.37 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 1H), 6.59-6.64 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.88-7.89 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：IPA (0.1% DEA)，管柱：OD-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：7.33分鐘。

化合物**48A**. LC-MS (ESI) m/z: 471 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.68-1.72 (m, 4H), 1.78-1.87 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.47-2.65 (m, 6H), 3.01--3.03 (m, 1H), 3.25-3.47 (m, 4H), 4.12-4.15 (m, 5H), 4.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.34-6.36 (m, 1H), 6.45-6.47 (m, 1H), 6.59-6.64 (m, 2H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：IPA (0.1% DEA)，管柱：OD-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：8.33分鐘。

實例49

5

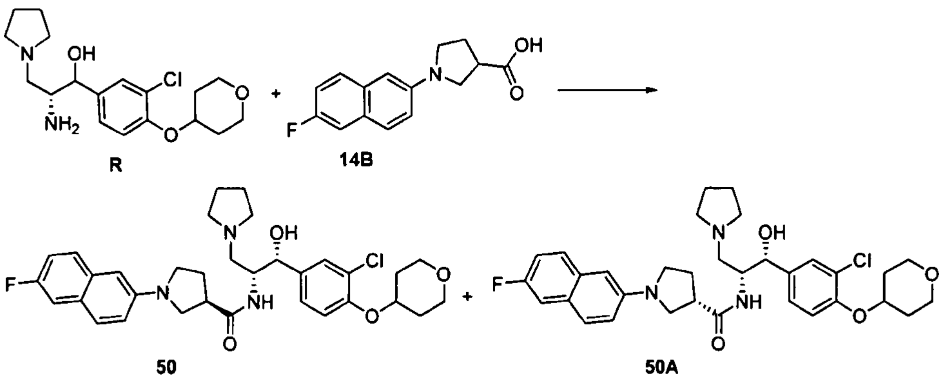


化合物**49**及**49A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**S**代替中間物**A**來合成。

化合物**49**. LC-MS (ESI) m/z: 575 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MEOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.04-2.22 (m, 10H), 2.51-2.55 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 3.10-3.30 (m, 7H), 3.32-3.76 (m, 7H), 4.56-4.59 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 6.48-6.52(m, 2H), 7.05-7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱：AD-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：2.39分鐘。

化合物**49A**. LC-MS (ESI) m/z: 575 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MEOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.64-1.65 (m, 1H), 2.02-2.19 (m, 9H), 2.89 (s, 1H), 2.91 (s, 2H), 3.12-3.30 (m, 6H), 3.30-3.74 (m, 8H), 4.53-4.56 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.47-6.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱：AD-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：3.82分鐘。

實例50



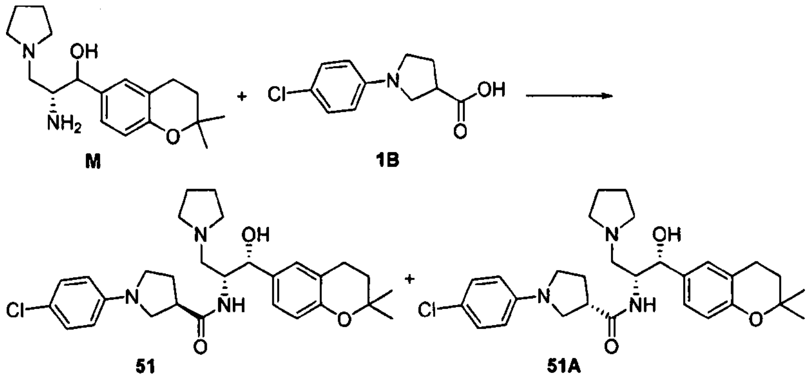
化合物**50**及**50A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**R**及化合物**14B**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。

化合物**50**. LC-MS (ESI) m/z: 596 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.72 (m, 4H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.11-2.25 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 4H), 2.83-2.87 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 3H), 3.48-3.57 (m, 3H), 3.95-4.01 (m, 2H), 4.21-4.26 (m, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 5.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H)；對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA): EtOH (0.1% DEA) = 70:30，管柱(OZ-H 250×4.6 mm 5 μm)，Rt：7.22分鐘。

化合物**50A**. LC-MS (ESI) m/z: 596 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.80 (m, 6H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.86-2.92 (m, 2H), 2.99-2.03 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.43-3.59 (m, 5H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4. 2.0 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H)；對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷

(0.1% DEA): EtOH (0.1% DEA) = 70:30，管柱(OZ-H 250×4.6 mm 5 μm)，Rt：8.27分鐘。

實例51

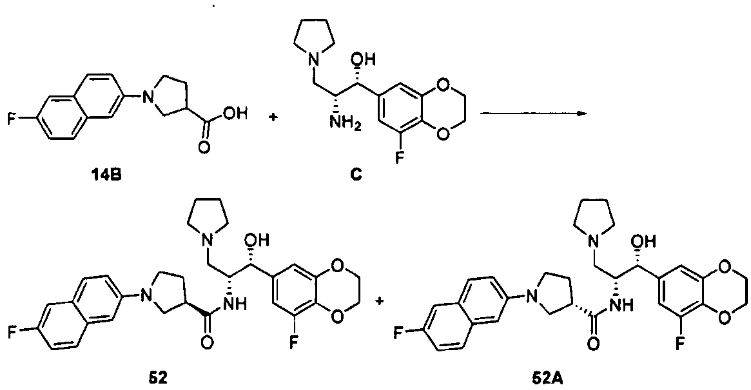


化合物**51**及**51A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**M**代替中間物**A**來合成。

化合物**51**. LC-MS (ESI) m/z: 512 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.16 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.76-1.81 (m, 6H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.59-2.88 (m, 6H), 2.95-2.99 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 1H), 3.20-3.34 (m, 4H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.47 (d J = 9.2 Hz, 2H), 6.68 (d J = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.13 (m, 4H)。對掌性HPLC條件，溶劑MeOH (0.1% DEA)，管柱OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：2.78分鐘。

化合物**51A**. LC-MS (ESI) m/z: 512 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.21 (s, 6H), 1.69-1.72 (m, 6H), 1.82-1.87 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.49-2.69 (m, 6H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 4H), 4.17-4.22 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 4H)。對掌性HPLC條件，溶劑MeOH (0.1% DEA)，管柱OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：3.49分鐘。

實例52

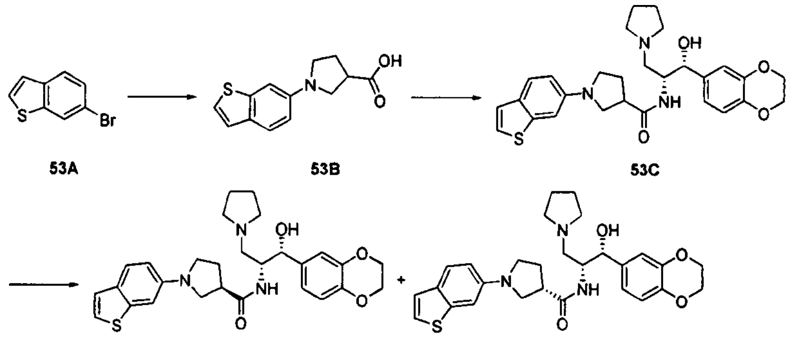


化合物**52**及**52A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**14B**及中間物**C**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**52**. LC-MS (ESI) m/z: 538 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.72 (s, 4H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.50-2.64 (m, 5H), 2.83-2.86 (m, 1H), 3.01-3.09 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 4H), 4.05-4.17 (m, 5H), 4.71 (s, 1H), 6.60-6.70 (m, 3H), 6.95 (d J = 8.4 Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱AD-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：6.63分鐘。

化合物**52A**. LC-MS (ESI) m/z: 538 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.71 (s, 4H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.92-2.15 (m, 1H), 2.48-2.65 (m, 6H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.29-3.39 (m, 4H), 4.14 (s, 5H), 4.67 (s, 1H), 6.59-6.67 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.53 (m, 2H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱AD-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：13.47分鐘。

實例53



53A 53B 53C

53 53D

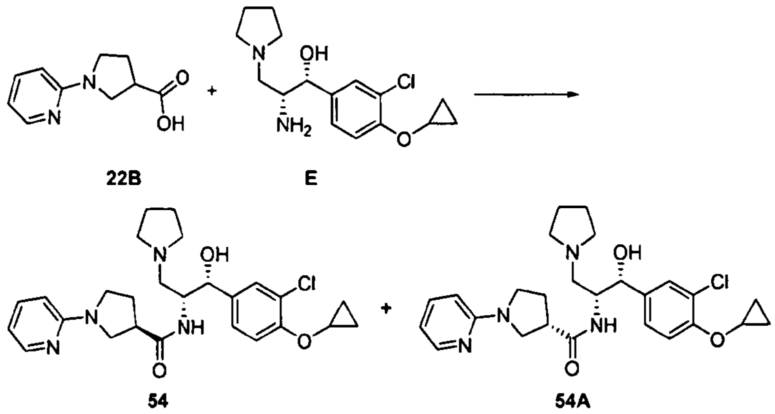
化合物**53B**、**53**及**53D**藉由採用針對化合物**1B**及化合物**1**所述之程序使用化合物**53A**及**53B**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

化合物**53B**. LC-MS (ESI) m/z: 248 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 2.05-2.15 (m, 2H), 2.87-2.95 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 2H), 2.38-2.41 (m, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H) 7.60-7.63 (m, 1H)。

化合物**53**. LC-MS (ESI) m/z: 508 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.70 (s, 4H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.06-2.09 (m, 1H), 2.25-2.66 (m, 6H), 2.98-3.02 (m, 1H), 3.20-3.21 (m, 4H), 4.09 (s, 4H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.58-6.61 (m, 1H), 6.66-6.69 (m, 2H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱AS-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：5.58分鐘。

化合物**53D**. LC-MS (ESI) m/z: 508 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.91-2.12 (m, 6H), 2.59-2.63 (m, 1H), 3.04-3.14 (m, 3H), 3.32-3.38 (m, 4H), 3.46-3.59 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 4H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63-6.65 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.05-7.06 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱AS-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：6.85分鐘。

實例54

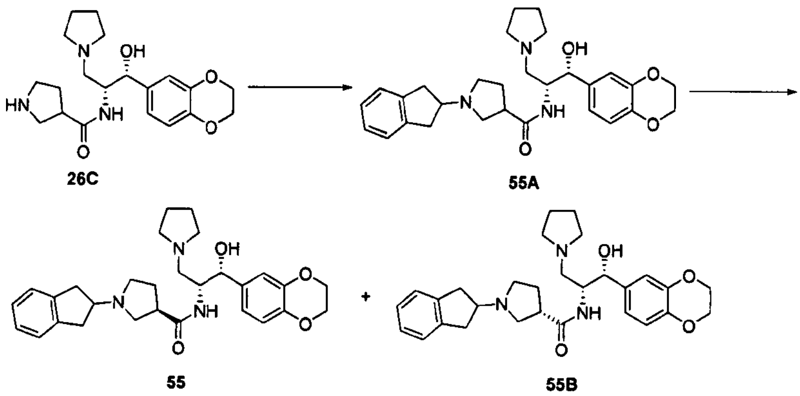


化合物**54**及**54A**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**22B**及中間物**E**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。

化合物**54**. LC-MS (ESI) m/z: 485 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.56-0.60 (m, 4H), 1.92-2.08 (m, 4H), 2.10-2.37 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.01-3.20 (m, 3H), 3.32-3.74(m, 9H), 4.45 (d, J = 2.8 Hz 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.79-7.80 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：IPA (0.5% DEA)，管柱：OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：3.88分鐘。

化合物**54A**. LC-MS (ESI) m/z: 485 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.60-0.72 (m, 4H), 1.64-1.80 (m, 5H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.51-2.73 (m, 6H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.36-3.47(m, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 4.18-4.19 (m, 1H), 4.76 (d, J = 2.8 Hz 1H), 6.34-6.36 (m, 1H), 6.44-6.47 (m, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H),7.30 (s, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：IPA (0.5% DEA)，管柱：OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：5.25分鐘。

實例55

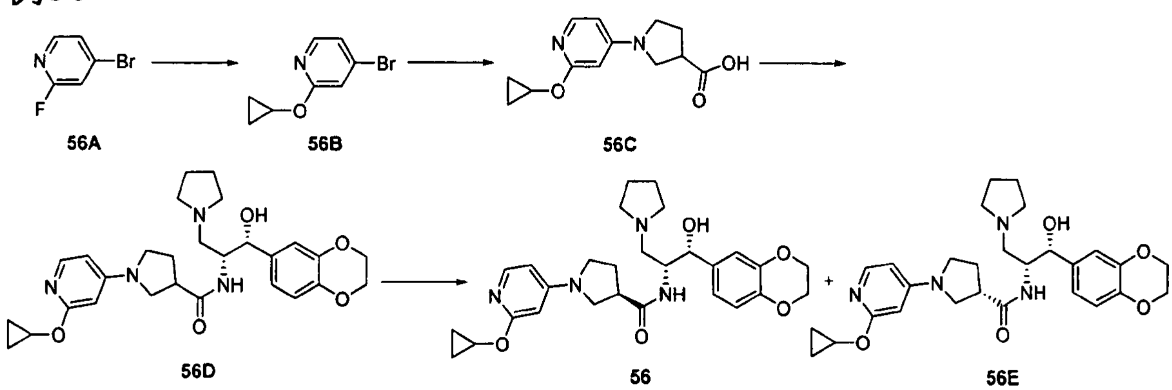


化合物**55**及**55B**藉由採用針對化合物**9B**所述之程序使用化合物**26C**及1H-茚-2(3H)-酮代替化合物**5A**及四氫-4H-哌喃-4-酮來合成。

化合物**55**. LC-MS (ESI) m/z: 492 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 2.02 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 3.21 (m, 10H), 3.76 (m, 6H), 4.18 (m, 4H), 4.48 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 7.20 (m, 4H), 7.90-11.44 (m, 2H)；對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.5% DEA)，管柱IC (150×4.6 mm 5 μm)，Rt：4.97分鐘。

化合物**55B**. LC-MS (ESI) m/z: 492 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.58 (m, 1H), 1.95 (m, 5H), 3.17 (m, 11H), 3.70 (m, 5H), 4.09 (m, 4H), 4.41 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 6.71 (m, 3H), 7.11 (m, 4H), 7.73-11.59 (m, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：EtOH (0.5% DEA)，管柱IC (150×4.6 mm 5 μm)，Rt：5.8分鐘。

實例56



向環丙醇(1.5 g，25.8 mmol)及化合物**56A**(3.0 g，17.2 mmol)於*N*-甲基-2-吡咯啶酮(20 mL)中之混合物中逐滴添加含第三丁醇鉀(2.9 g， 25.8 mmol)之四氫呋喃(25 mL)，且將所得混合物在室溫下在氮氣保護下攪拌0.5 h。隨後其用乙酸乙酯(50 mL)及石油醚(50 mL)稀釋，用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析(石油醚，100% v/v)純化，得到化合物**56B**。LC-MS: (m/z) 216 $[M+2]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.66-0.69 (m, 2H), 0.75-0.78 (m, 2H), 4.19-4.22 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 8.11-8.12 (d, J = 5.2 Hz,1H)。

化合物**56C**、**56**及**56E**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**56B**及**56C**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

化合物**56C**. LC-MS (ESI) m/z: 249 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.84-0.91 (m, 4H), 2.19-2.30 (m, 2H), 3.53-3.73 (m, 5H), 4.31 (s, 1H), 6.27-6.78 (m, 2H), 7.80-8.15 (m, 1H), 12.72-12.95 (m, 1H)。

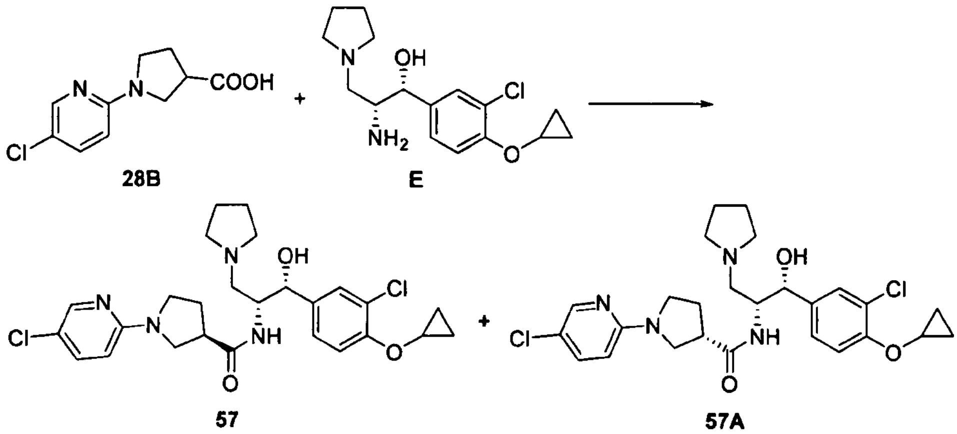
化合物**56**. LC-MS (ESI) m/z: 509 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.73-0.77 (m, 4H), 1.78-1.79 (m, 4H), 2.16-2.20 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 4H), 2.87-2.92 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 4.12-4.14 (m, 2H), 4.23-4.26 (m, 4H), 4.97-4.98 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.09-6.11 (m, 2H), 6.77-6.86 (m, 3H), 7.87-7.89 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA) : EtOH (0.1% DEA) = 30:70 管柱AD-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：7.54分鐘。

化合物**56E**. LC-MS (ESI) m/z: 509 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.71-0.75 (m, 4H), 1.79-1.80 (m, 4H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 4H), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.24-3.47 (m, 4H), 4.06-4.12 (m, 2H), 4.20-4.23 (m, 4H), 4.94-4.94 (m, 1H), 5.77-5.79 (m, 1H), 6.08-6.22 (m, 2H), 6.76-6.84 (m, 3H), 7.85-7.87 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA) : EtOH (0.1% DEA) = 30:70 管柱AD-H

5

(4.6×250 mm 5 μm)，Rt：26.19分鐘。

實例57

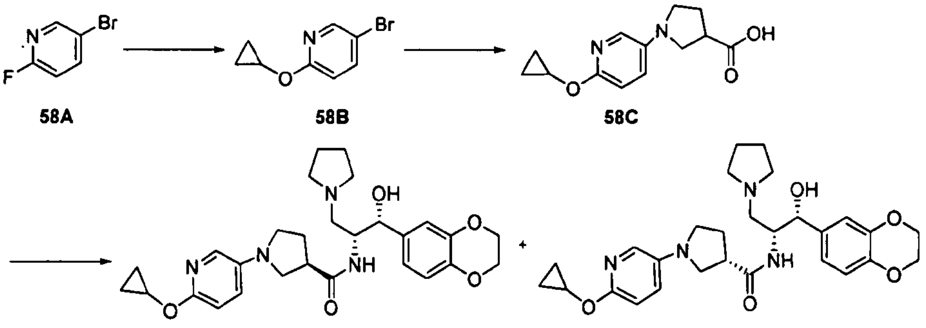


化合物**57**及**57A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**28B**及中間物**E**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**57**. LC-MS (ESI) m/z: 519 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.81-0.85 (m, 4H), 1.72-1.74 (m, 5H), 2.21-2.23 (m, 2H), 2.61-2.65 (m, 4H), 2.72-2.73 (m, 2H), 2.93-2.96 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 4H), 3.72-3.73 (m, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H), 4.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.15-6.18 (m, 1H), 6.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.94 (s, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱OJ-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：4.24分鐘。

化合物**57A**. LC-MS (ESI) m/z: 519 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.83-0.85 (m, 4H), 1.77-1.79 (m, 5H), 2.16-2.18 (m, 2H), 2.56-2.59 (m, 4H), 2.68-2.71 (m, 2H), 2.93-2.94 (m, 1H), 3.40-3.57 (m, 4H), 3.76-3.77 (m, 1H), 4.11-4.13 (m, 1H), 4.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.11-6.15 (m, 1H), 6.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.24 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H), 8.02 (s, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱AS-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：4.90分鐘。

實例58



58A 58B 58C

58 58D

化合物**58B**藉由採用針對化合物**56B**所述之程序使用化合物**58A**代替化合物**56A**來合成。LC-MS: (m/z) 216 $[M+2]^+$。

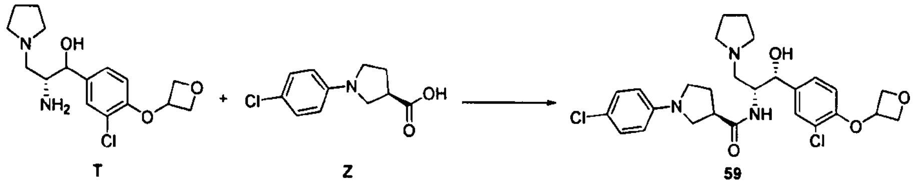
化合物**58C**、**58**及**58D**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**58B**及**58C**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

化合物**58C**. LC-MS (ESI) m/z: 249 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.62-0.72 (m, 4H), 2.14-2.19 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 6.51-6.90 (m, 2H), 7.12-7.14 (m, 1H)。

化合物**58**. LC-MS (ESI) m/z: 509 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.72-0.76 (m, 4H), 1.73-1.75 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 4H), 2.84-2.86 (m, 2H), 2.92-2.96 (m, 1H), 3.16-3.18 (m, 1H), 3.24-3.25 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 4H), 4.95-4.96 (m, 1H), 6.25-6.27 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.571-7.578 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA) 管柱OJ-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：3.58分鐘。

化合物**58D**. LC-MS (ESI) m/z: 509 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.84-0.88 (m, 4H), 1.91-2.21 (m, 6H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.01-3.27 (m, 4H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.57-3.67 (m, 3H), 4.03-4.05 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 4H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.78-4.82 (m, 1H), 6.73-6.86 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 11.07-11.19 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA) 管柱OJ-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：4.25分鐘。

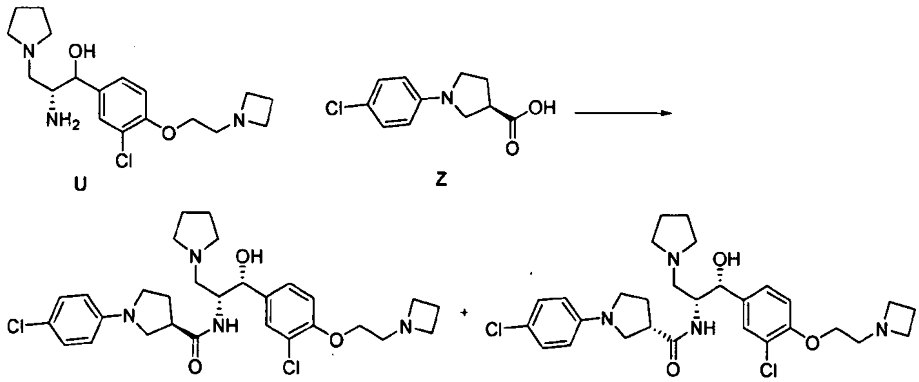
實例59



T Z 59

化合物**59**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**T**及中間物**Z**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 534 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.02-2.06 (m, 6H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.10-3.26 (m, 5H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 3H), 4.46-4.50 (m, 2H), 4.62-4.69 (m, 2H), 4.92-4.99 (m, 2H), 5.11-5.12 (m, 1H), 6.38-6.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57-6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.26-7.45 (m, 1H), 7.44-7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07-8.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。

實例60



U Z

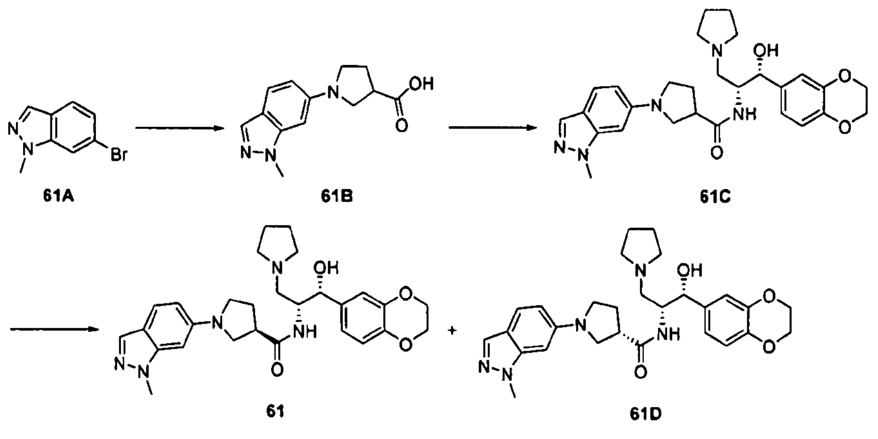
60 60A

化合物**60**及**60A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**U**及**Z**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。

化合物**60**. LC-MS (ESI) m/z: 561 $[M+H]^+$。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.77-1.78 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 4H), 2.58-2.62 (m, 4H), 2.71-2.84 (m, 4H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 3H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA)：EtOH (0.1% DEA) = 30:70，管柱IA (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：6.41分鐘。

化合物**60A**. LC-MS (ESI) m/z: 561 $[M+H]^+$。^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.75-1.77 (m, 4H), 1.81-1.86 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 4H), 2.68-2.70 (m, 2H), 2.84 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 3H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.20-4.21 (m, 1H), 4.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA)：EtOH (0.1% DEA) = 30:70，管柱O IA (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：10.69分鐘。

實例61



化合物**61B**、**61**及**61D**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**61A**及**61B**代替化合物**1A**及**1B**來合成。

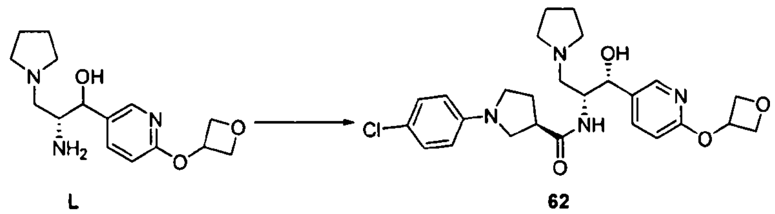
化合物**61B**. LC-MS (ESI) m/z: 246 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 2.17-2.25 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.58 (dd, J_1 = 9.6 Hz,

J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

化合物**61**. LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.85-1.86 (m, 4H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 6H), 3.14-3.31 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 4.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.62 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 0.8 Hz, 1H)。

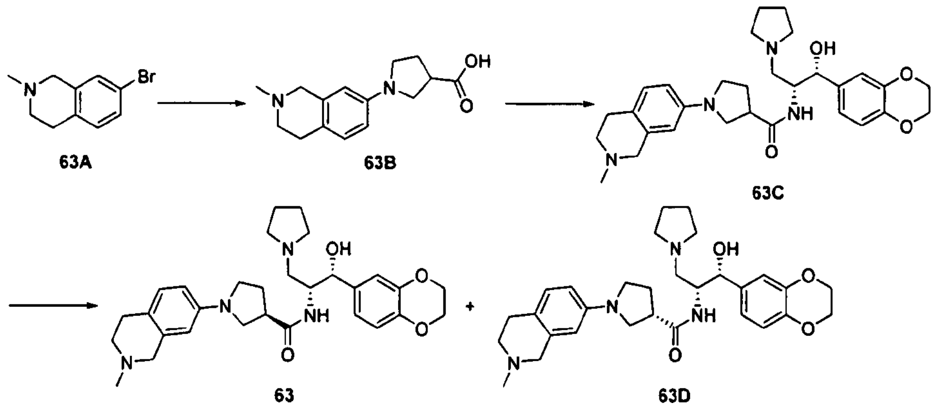
化合物**61D**. LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.93-1.98 (m, 4H), 2.20-2.23 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 1H), 2.90-3.19 (m, 8H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.09-4.15 (m, 4H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.62 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.81-6.90 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H)。

實例62



化合物**62**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**L**及**Z**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 502 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.01-2.10 (m, 6H), 2.82-2.84 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 5H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.45-3.46 (m, 1H), 3.53-3.70 (m, 4H), 3.87-3.96 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.72-4.74 (m, 2H), 4.97-4.98 (m, 1H), 5.29-5.34 (m, 1H), 6.38-6.43 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 1H), 8.29-8.34 (m, 1H), 8.49 (s, 1H)。

實例63



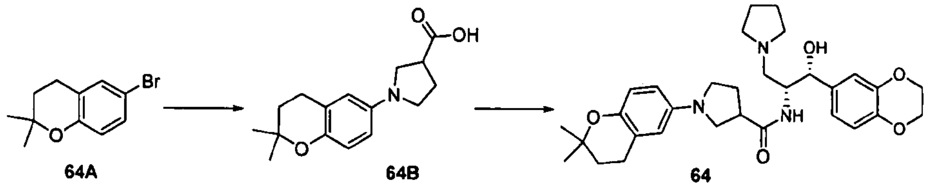
化合物**63B**、**63**及**63D**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**63A**及**63B**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

化合物**63B**. LC-MS (ESI) m/z: 261 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 2.05-2.15 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.81-2.97 (m, 4H), 3.35-3.37 (m, 2H), 3.75-3.81 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.37-6.39 (m, 1H), 7.85-6.89 (m, 1H)。

化合物**63**. LC-MS (ESI) m/z: 521 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.03-2.20 (m, 6H), 2.68-2.72 (m, 1H), 3.05 (s, 4H), 3.14-3.25 (m, 5H), 3.32-3.33 (m, 3H), 3.36-3.37 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.67-3.81 (m, 3H), 4.19-4.30 (m, 5H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.28-6.29 (m, 1H), 6.55-6.58 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 3H), 7.09-7.11 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱AD-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：2.56分鐘。

化合物**63D**. LC-MS (ESI) m/z: 521 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.74-1.79 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 5H), 2.98-3.02 (s, 4H), 3.14-3.20 (m, 6H), 3.35-3.44 (m, 4H), 3.54-3.75 (m, 4H), 4.22-4.26 (m, 5H), 4.43-4.51 (m, 2H), 4.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.54-6.56 (m, 1H), 6.78-6.94 (m, 3H), 7.05-7.08 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱AD-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：6.78分鐘。

實例64

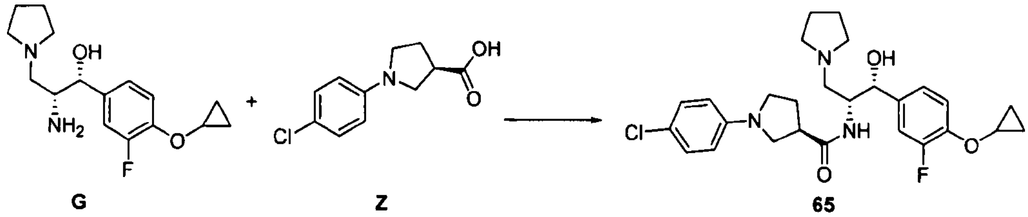


化合物**64B**及**64**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**64A**及**64B**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

化合物**64B**. LC-MS (ESI) m/z: 276 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.21 (s, 6H), 1.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.07-3.27 (m, 5H), 6.18-6.27 (m, 2H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

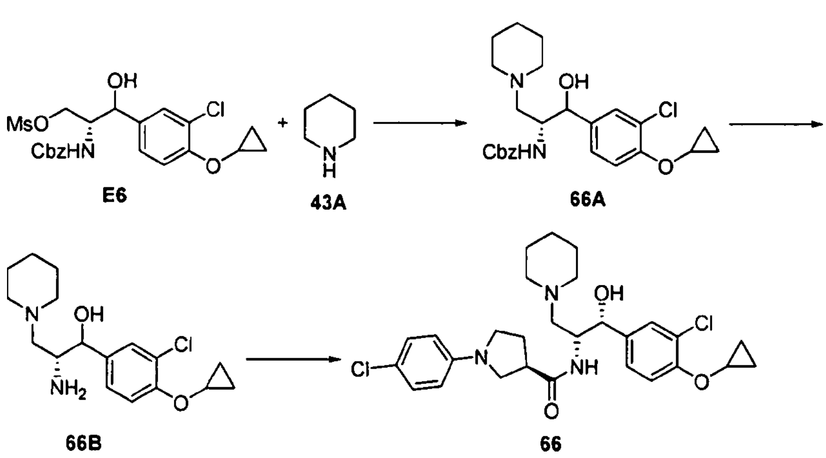
化合物**64**. LC-MS (ESI) m/z: 536 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.32-1.35 (m, 6H), 1.83 (s, 2H), 2.16-2.41 (m, 6H), 2.83 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.58-3.69 (m, 5H), 3.80-3.91 (m, 1H), 3.88-4.10 (m, 4H), 4.19-4.55 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.76-7.30 (m, 6H)。

實例65



化合物**65**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**G**及**Z**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 502 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.75-0.81 (m, 4H), 1.99-2.25 (m, 6H), 2.89-3.31 (m, 7H), 3.62 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.23 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 11.55 (s, 1H)。

實例66

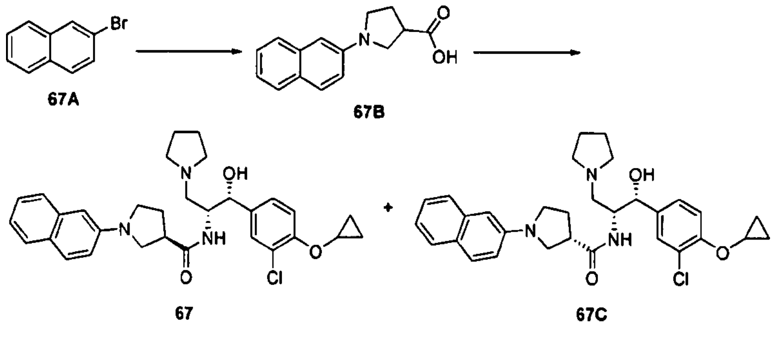


化合物**66A**藉由採用針對中間物**A9**所述之程序使用中間物**E6**及化合物**43A**代替中間物**A8**及吡咯啶來合成。LC-MS (ESI) m/z: 459 $[M+H]^+$。

化合物**66B**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用化合物**66A**代替中間物**E7**來合成，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 325 $[M+H]^+$。

化合物**66**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**66B**及中間物**Z**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 532.1 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.55-0.83 (m, 4H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.84-1.85 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 4H), 2.05-2.21 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.94-3.32 (m, 6H), 3.46-3.54 (m, 3H), 3.72-3.88 (m, 2H), 4.58-4.63 (m, 1H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.53 (s, 1H)。

實例67



化合物**67B**、**67**及**67C**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用

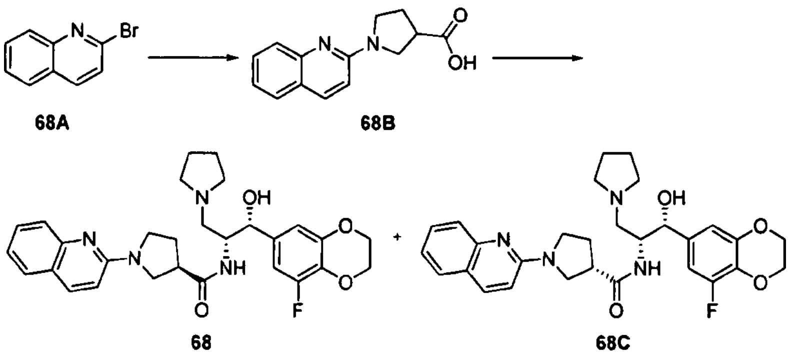
化合物**67A**、**67B**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**67B**. LC-MS (ESI) m/z: 242 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 2.17-2.20 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.39-3.52 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H)。

化合物**67**. LC-MS (ESI) m/z: 534 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.44-0.55 (m, 4H), 1.78-1.82 (m, 4H), 2.00-2.03 (m, 2H), 2.11-2.13 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 4H), 2.77-2.81 (m, 3H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.24-3.36 (m, 3H), 3.49-3.51 (m, 1H), 4.24-4.25 (m, 1H), 4.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA)：EtOH (0.1% DEA) = 30:70，管柱IA-H 250×4.6 mm 5 μm)，Rt：4.88分鐘。

化合物**67C**. LC-MS (ESI) m/z: 534 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.60-0.67 (m, 4H), 1.70-1.72 (m, 4H), 1.87-2.19 (m, 2H), 2.47-2.62 (m, 4H), 2.64-2.67 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.27-3.40 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.88-6.90 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA)：EtOH (0.1% DEA) = 40:60，管柱OZ-H 250×4.6 mm 5 μm)，Rt：11.57分鐘。

實例68



化合物**68B**、**68**及**68C**藉由採用針對化合物**1B**及**7**所述之程序使用化合物**68A**、**68B**及中間物**C**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1B**及中間物**A**來合成。

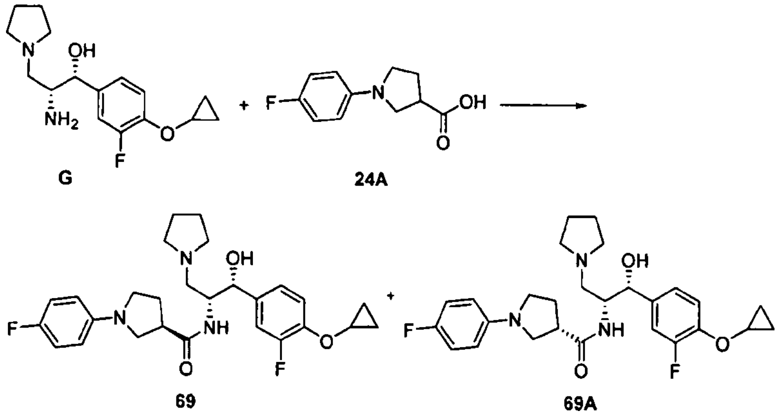
化合物**68B**. LC-MS (ESI) m/z: 242 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.24-2.27 (m, 2H), 3.09-3.12 (m, 1H), 3.54-3.80 (m, 4H), 6.85-6.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.21-7.27 (t, 1H), 7.52-7.56 (t, 1H), 7.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。

化合物**68**. LC-MS (ESI) m/z: 521 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.76-1.79 (m, 4H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.57-2.79 (m, 6H), 3.06-3.21 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 5H), 4.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61-6.73 (m, 3H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：4.37分鐘。

化合物**68C**. LC-MS (ESI) m/z: 521 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.79-1.81 (m, 4H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.55-2.80 (m, 7H), 3.15-3.19 (m, 1H), 3.56-3.78 (m, 5H), 4.23-4.27 (m, 5H), 4.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71-6.84 (m, 3H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：4.55分鐘。

5

實例69

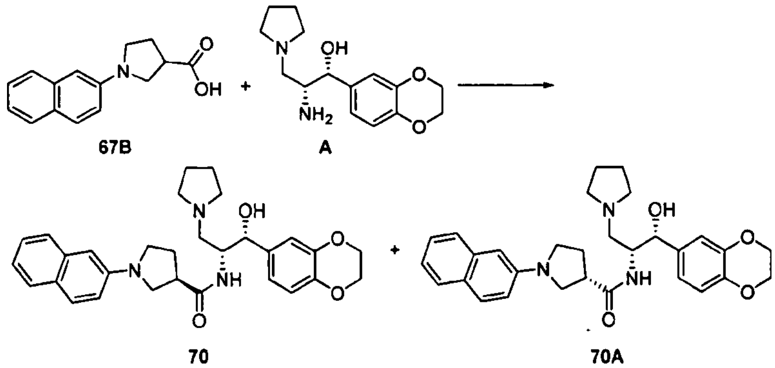


化合物**69**及**69A**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**24A**及中間物**G**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。

化合物**69**. LC-MS (ESI) m/z: 486 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 0.78-0.82 (m, 4H), 1.82-1.87 (m, 3H), 2.02-2.19 (m, 4H), 2.85-3.36 (m, 1H), 3.75-3.78 (m, 1H), 4.26-4.28 (m, 1H), 5.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.45-6.48 (m, 2H), 6.51-6.52 (m, 1H), 6.92-6.99 (m, 3H), 7.10-7.13 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：2.62分鐘。

化合物**69A**. LC-MS (ESI) m/z: 486 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MEOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.69-0.83 (m, 4H), 1.64-1.69 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 5H), 3.14-3.24 (m, 5H), 3.36-3.87 (m, 7H), 4.52-4.55 (m, 1H), 4.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱OJ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：4.62分鐘。

實例70

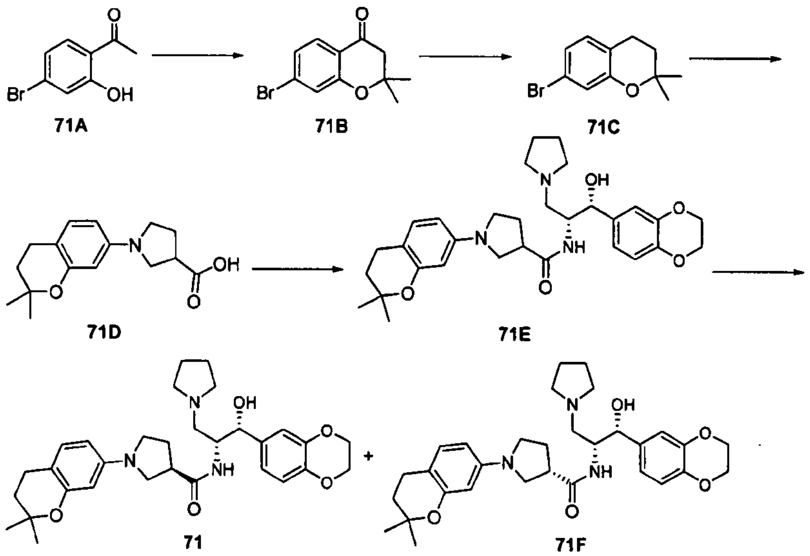


化合物**70**及**70A**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物67B代替化合物**7B**來合成。

化合物**70**. LC-MS (ESI) m/z: 502 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.69-1.78 (m, 4H), 1.99-2.22 (m, 2H), 2.61-2.70 (m, 4H), 2.75-2.77 (m, 2H), 2.91-2.93 (m, 1H), 3.02-3.03 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 2H), 4.03-4.10 (m, 4H), 4.20-4.21 (m, 1H), 4.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.69-6.73 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱IC-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：4.9 min。

化合物**70A**. LC-MS (ESI) m/z: 502 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.69-1.76 (m, 4H), 1.88-2.18 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 4H), 2.74-2.76 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 4.09-4.11 (m, 4H), 4.19-4.20 (m, 1H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.66-6.73 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱IC-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：7.09分鐘。

實例71



將化合物**71A**(4.50 g，20.93 mmol)、丙酮(12.14 g，0.209 mol)及吡咯啶(1.51 g，20.93 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液在80℃下攪拌16 h。其經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，0%至8% v/v)純化，得到化合物**71B**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.46 (s, 6H), 2.71 (s, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 27.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

將化合物**71B**(3.80 g，5.90 mmol)及TES(5 ml)於TFA(5 ml)中之混合物在30℃下攪拌16 h。其經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，0%至5% v/v)純化，得到化合物**71C**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.32 (s, 6H), 1.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.91-6.95 (m, 3H)。

化合物**71D**、**71**及**71F**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**71C**及**71D**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

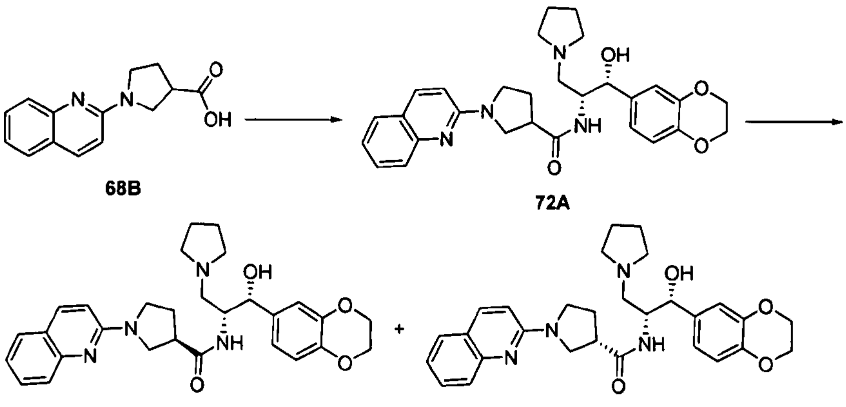
化合物**71D**. LC-MS (ESI) m/z: 276 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.32 (s, 6H), 1.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26-2.30 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.20-3.39 (m, 3H), 3.50-3.53 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

化合物**71**. LC-MS (ESI) m/z: 536 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.32 (s, 6H), 1.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 4H), 2.23-

2.30 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.11-3.23 (m, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.66-3.79 (m, 4H), 4.11-4.23 (m, 4H), 4.48 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.51-6.59 (m, 2H), 6.72-6.80 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑EtOH (0.1% DEA)，管柱OZ-H (250×4.6 mm 5 μm)，RT：4.94分鐘。

化合物**71F**. LC-MS (ESI) m/z: 536 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.32 (s, 6H), 1.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.98-2.08 (m, 5H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.91-2.99 (m, 3H), 3.16 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.64-3.84 (m, 5H), 4.21 (s, 4H), 4.50 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.64-6.70 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 10.89 (s, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑EtOH (0.1% DEA)，管柱OZ-H (250×4.6 mm 5 μm)，RT：6.11分鐘。

實例72



68B

72A

72

72B

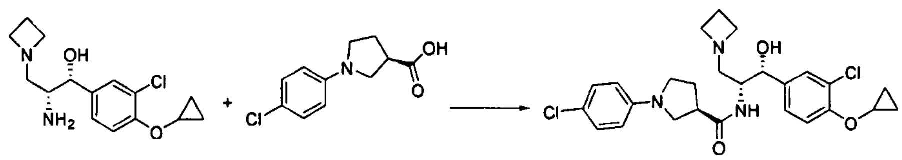
化合物**72**及**72B**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**68B**代替化合物**1B**來合成。

化合物**72**. LC-MS (ESI) m/z: 503 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.94 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.64 (m, 3H), 3.77-3.84 (m, 3H), 4.00-4.02 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.38-

4.41 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.29-8.35 (m, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA)：EtOH (0.1% DEA) = 10: 90，管柱(S, S)-Whelk-O1 (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：7.19分鐘。

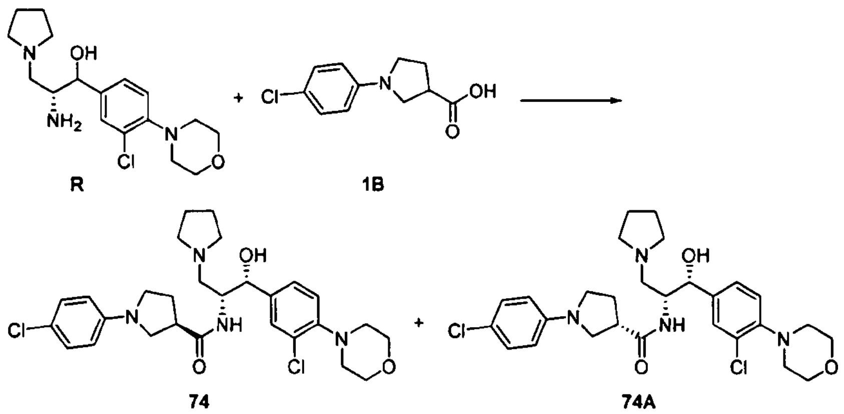
化合物**72B**. LC-MS (ESI) m/z: 503 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.76-1.81 (m, 1H), 1.92-1.94 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.24-2.26 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 4.12 (s, 4H), 4.42 (m, 1H), 4.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.23-8.25 (m, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA)：EtOH (0.1% DEA) = 10: 90，管柱(S, S)-Whelk-O1 (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：8.56分鐘。

實例73



化合物**73**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**F**及**Z**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.57-0.81 (m, 4H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.18-2.43 (m, 1H), 2.42-2.62 (m, 3H), 3.08-3.32 (m, 4H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 1H), 4.16-4.37 (m, 5H), 4.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H)。

實例74



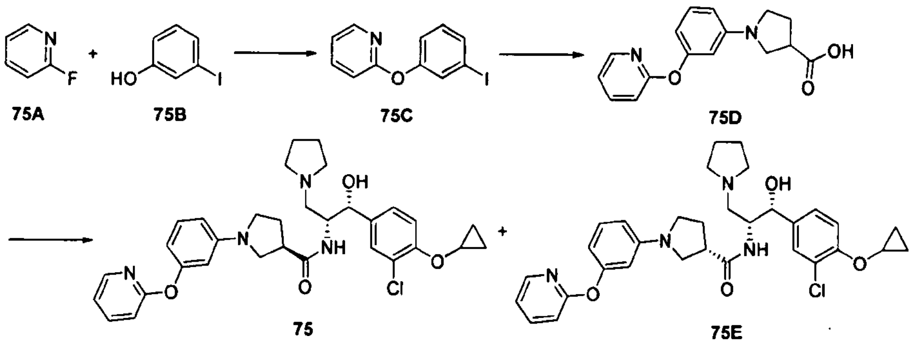
化合物**74**及**74A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**R**代替中間物**A**來合成。

化合物**74**. LC-MS (ESI) m/z: 547 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.83 (s, 4H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 4H), 2.76-2.83 (m, 3H), 2.85-2.89 (m, 4H), 2.92-2.98 (m, 1H), 3.06-3.11 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.82 (t, J = 10.4 Hz, 4H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.88-4.91 (m, 1H), 6.50 (d J = 9.2 Hz, 2H), 7.02 (d J = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.46 (s, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑MeOH (0.5% DEA)，管柱AD-H 250×4.6 mm 5 μm，RT：3.48分鐘。

化合物**74A**. LC-MS (ESI) m/z: 547 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.76-1.84 (m, 5H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.55-2.72 (m, 6H), 2.94-2.97 (m, 4H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.16-3.19 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.78-3.80 (m, 4H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.43 (d J = 8.8 Hz, 2H), 7.01-7.07 (m, 3H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.40 (s, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑MeOH (0.5% DEA)，管柱AD-H 250×4.6 mm 5 μm，RT：5.45分鐘。

實例75

5



向化合物**75B**(1.5 g，6.82 mmol)及第三丁醇鉀(1.53 g，13.64 mmol)於DMSO(20 mL)中之混合物中添加化合物**75A**(662 mg，6.82 mmol)。在100℃下加熱反應混合物6小時。其經氯化銨飽和水溶液(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(80 mL×3)萃取。有機相用氯化銨飽和水溶液(100 mL×5)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物用石油醚/乙酸乙酯(20:1)溶離經矽膠管柱層析純化，得到化合物**75C**。LC-MS (ESI) m/z: 298 $[M+H]^+$。

化合物**75D**、**75**及**75E**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**75C**、**75D**及中間物**E**代替化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

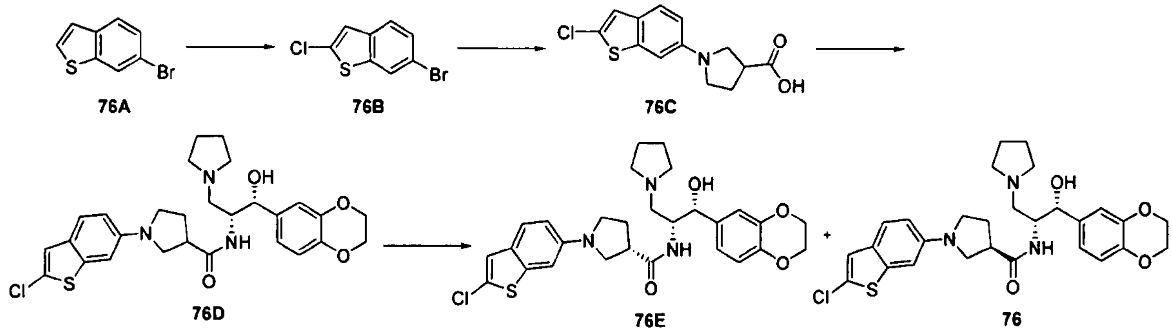
化合物**75D**. LC-MS m/z: 283 $[M-H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 8.23 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 7.1, 5.0, 0.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.47-6.37 (m, 2H), 6.33 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.48-3.26 (m, 2H), 3.20 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.07 (s, 1H)。

化合物**75**. LC-MS (ESI) m/z: 577 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 8.16 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.3-7.17 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 6.8, 5.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 6.30 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.77 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.9-2.63

(m, 8H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.85 (s, 4H), 0.77-0.61 (m, 4H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA): EtOH (0.1% DEA) = 60:40，管柱IC 4.6×250 mm 5 μm，Rt：8.512分鐘。

化合物**75E**. LC-MS (ESI) m/z: 577 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 8.18-8.12 (m, 1H), 7.84-7.73 (m, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 6.8, 5.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.85-2.53 (m, 6H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.84-0.59 (m, 4H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA): EtOH (0.1% DEA) = 60:40，管柱IC 4.6×250 mm 5 μm，Rt：21.180分鐘。

實例76



在-78℃下向LDA(7.8 mL，15.5 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物中逐滴添加含化合物**76A**(3.0 g，14.1 mmol)之四氫呋喃(5 ml)，且在氮氣保護下攪拌混合物1 h。在-78℃下將溶液添加至四氯化碳(5.5 mL，56.6 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之混合物中，且在氮氣保護下攪拌反應混合物1.5 h。其經氯化銨溶液(50 mL)淬滅，溫至室溫，用DCM(100 mL×2)萃取，用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，蒸發且經矽膠急驟管柱層析(石油醚，100% v/v)純化，得到化合物**76B**。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 7.55-

7.58 (m, 2H), 7.72-7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H)。

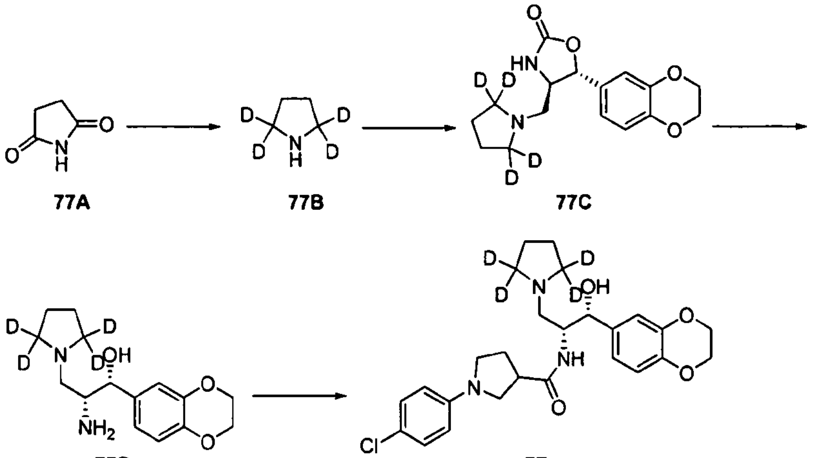
化合物**76C**、**76E**及**76**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**76B**及**76C**代替化合物**1A**及**1B**來合成。

化合物**76C**. LC-MS (ESI) m/z: 282 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 0.62-0.72 (m, 4H), 2.14-2.19 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 6.51-6.90 (m, 2H), 7.12-7.14 (m, 1H)。

化合物**76E**. LC-MS (ESI) m/z: 542 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.97-2.29 (m, 6H), 2.65-2.69 (m, 1H), 3.11-3.30 (m, 4H), 3.32-3.64 (m, 4H), 3.71-3.85 (m, 2H), 4.14-4.27 (m, 4H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.97-6.98 (m, 1H), 7.07-7.08 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA) 管柱OJ-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：6.20分鐘。

化合物**76**. LC-MS (ESI) m/z: 542 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.75-1.83 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 3H), 3.11-3.30 (m, 4H), 3.37-3.62 (m, 4H), 3.69-3.81 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 4H), 4.45-4.53 (m, 1H), 4.82-4.83 (m, 1H), 6.65-6.72 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA) 管柱OJ-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：4.02分鐘。

實例77



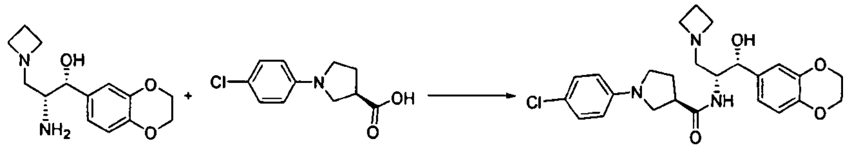
向丁二醯亞胺**77A**(0.99 g，10 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中添加氘化鋁鋰。反應混合物在0℃下攪拌1 h且室溫攪拌2 h，且加熱至回流後隔夜。反應混合物經氧化氘淬滅，過濾，且用THF(50 mL×2)洗滌。濾液(**77B**)直接用於下一步驟。

向化合物**77B**於THF(150 mL)中之溶液中添加化合物**A8**(880 mg，2 mmol)。在55℃下攪拌反應物15小時。在減壓下蒸發溶劑，且殘餘物用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。萃取物用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物。粗產物經矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，20%至60% v/v)純化，得到化合物**77C**。LC-MS (ESI) m/z: 309 $[M+H]^+$。

向化合物**77C**(150 mg，0.487 mmol)於甲醇-d_4(5.0 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(210 mg，5.0 mmol)。在回流下攪拌反應物24 h。在減壓下蒸發溶劑，且殘餘物用THF(50 mL×3)萃取。萃取物經硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發溶劑，得到粗產物。粗產物化合物**77D**直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 283 $[M+H]^+$。

化合物**77**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**77D**代替中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 486 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.85-6.75 (m, 3 H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.21 (m, 1 H), 4.98-4.95 (m, 5 H), 3.4-3.2 (m, 4 H), 2.98-2.89 (m, 3 H), 2.17-2.14 (m, 2 H), 1.80 (d, J = 10.4 Hz, 4 H)。

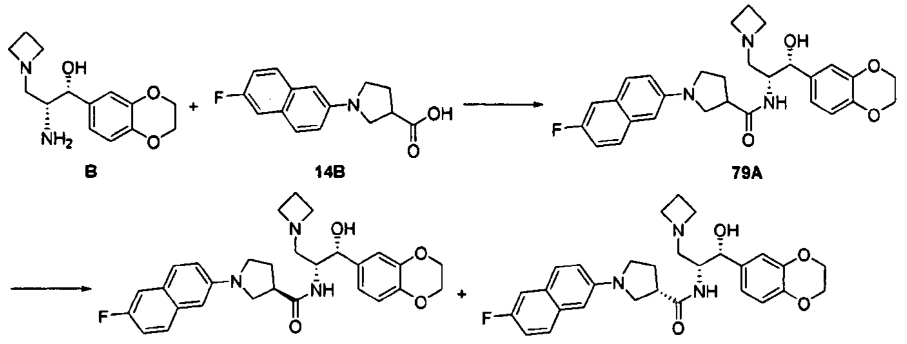
實例78



B Z 78

化合物**78**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**B**及**Z**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 472 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.07-2.24 (m, 2H), 2.39-2.44 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 2H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.31-3.32 (m, 1H), 3.33-3.35 (m, 2H), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 9H), 4.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.48-6.50 (m, 2H), 6.80-6.86 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H)。

實例79



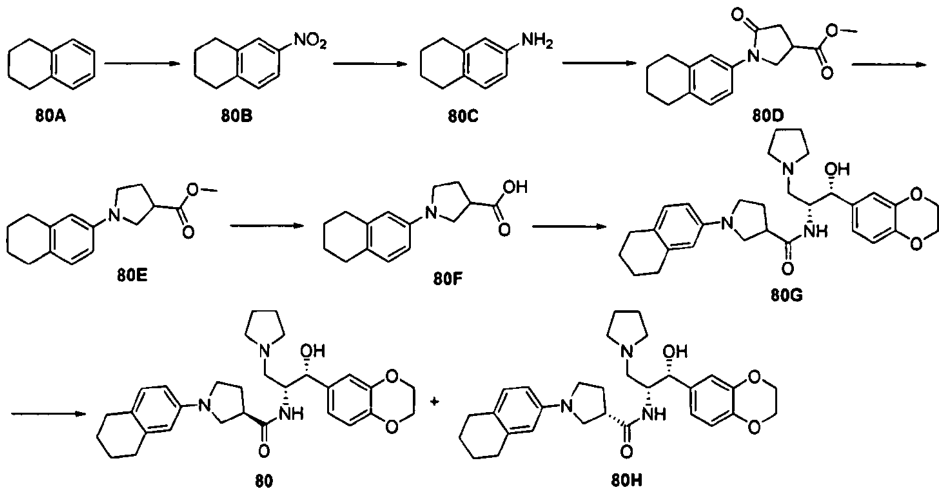
B 14B 79A 79 79B

化合物**79**及**79B**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**B**及化合物**14B**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。

化合物**79**. LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.08-2.11 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.16-3.22 (m, 6H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.96-4.07 (m, 5H), 4.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64-6.78 (m, 4H), 6.90-6.92 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H)。對掌性HPLC，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：3.57分鐘。

化合物**79B**. LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.79-1.84 (m, 1H), 2.19-2.23 (m, 1H), 2.37-2.44 (s, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 3.17-3.19 (m, 1H), 3.33-3.57 (m, 6H), 4.11-4.32 (m, 9H), 4.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79-6.94 (m, 3H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：7.04分鐘。

實例80



在0℃下向化合物**80A**(1.32 g，10 mmol)於Ac_2O(10 mL)中之溶液中逐滴添加HNO_3(3.15 g，50 mmol)於Ac_2O(1 mL)中之溶液。將混合物在25℃下攪拌2 h，傾至冰上，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，用碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL×2)及水(50 mL×1)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，0-18% v/v)純化，得到化合物**80B**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.84 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H)。

將化合物**80B**(10 g，56.5 mmol)、Pd/C(10%，0.7g)於MeOH(100 mL)中之混合物在25℃下在H_2下攪拌隔夜。過濾混合物以移除催化劑。濃縮濾液，且所得殘餘物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，15% v/v)純化，得到化合物**80C**。LC-MS (ESI) m/z: 148 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.66 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 3.38 (br, 2H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。

將化合物**80C**(1 g，6.8 mmol)、2-亞甲基丁二酸二甲酯(1 g，6.3 mmol)之混合物在180℃下攪拌隔夜。混合物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，60% v/v)純化，得到化合物**80D**。LC-MS (ESI) m/z: 274 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.76 (m, 4H), 2.73 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H)。

向化合物**80D**(770 mg，2.8 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中添加BH_3(1 M於THF中，5.1 mL，5.1 mmol)。混合物在60℃下攪拌3 h且用MeOH(5 ml)及水(50 mL)淬滅。濃縮混合物以移除THF，用DCM(50 mL×3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，0-20% v/v)純化，得到化合物**80E**。LC-MS (ESI) m/z: 260 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 1.76 (m, 4H), 2.27 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.38 (m, sH), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。

向化合物**80E**(470 mg，1.8 mmol)於THF(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加LiOH水(87 mg，3.6 mmol)。混合物在25℃下攪拌隔夜，利用1 M HCl酸化，用DCM(20 mL×3)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到化合物**80F**。LC-MS (ESI) m/z: 246 $[M+H]^+$。

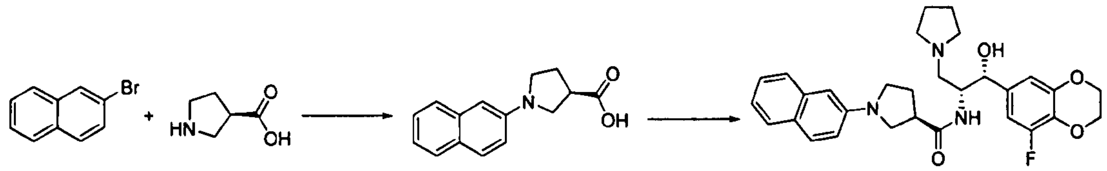
化合物**80**及**80H**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**80F**代替化合物**1B**來合成。

化合物**80**. LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.79 (s, 5H), 2.02-2.32 (m, 5H), 2.74 (m, 4H), 3.20 (m, 3H), 3.45-3.80 (m, 8H), 4.21 (s, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79-7.07 (m, 6H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1%

DEA)，管柱AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：4.12分鐘。

化合物**80H**. LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.70 (m, 4H), 1.92-2.27 (m, 6H), 2.65 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.23-3.66 (m, 8H), 3.78-3.96 (m, 4H), 4.38 (m, 1H), 4.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.64-7.03 (m, 6H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：4.85分鐘。

實例81

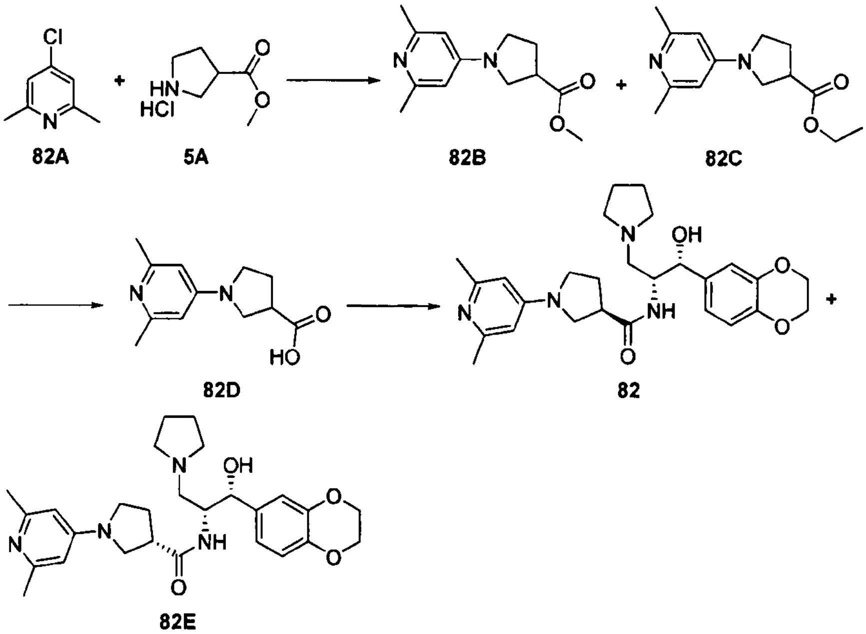


67A Z6 81A 81

化合物**81A**藉由採用針對化合物**1B**所述之程序使用化合物**67A**及中間物**Z6**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 242 $[M+H]^+$；

化合物**81**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**81A**及中間物**C**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 520 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.72-1.78 (m, 4H), 1.97-2.13 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 4H), 2.72-2.74 (m, 2H), 2.85-2.87 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.27-3.28 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 2H), 4.04-4.19 (m, 5H), 4.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62-6.64 (m, 2H), 6.67-6.70 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱OJ-H 250×4.6 mm 5 μm)，Rt：5.44分鐘。

實例82



將4-氯-2,6-二甲基吡啶(**82A**，400 mg，2.42 mmol)、化合物**5A**(400 mg，2.83 mmol)及三乙胺(708 mg，7.01 mmol)於乙醇(6 mL)中之混合物在150℃下攪拌5 h。反應混合物用水處理，且用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。萃取物用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10%至50% v/v)純化，得到化合物**82B**及**82C**之混合物。LC-MS (ESI) m/z: 235 $[M+H]^+$。

化合物**82D**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**82B**及**82C**之混合物代替化合物**5B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 221 $[M+H]^+$。

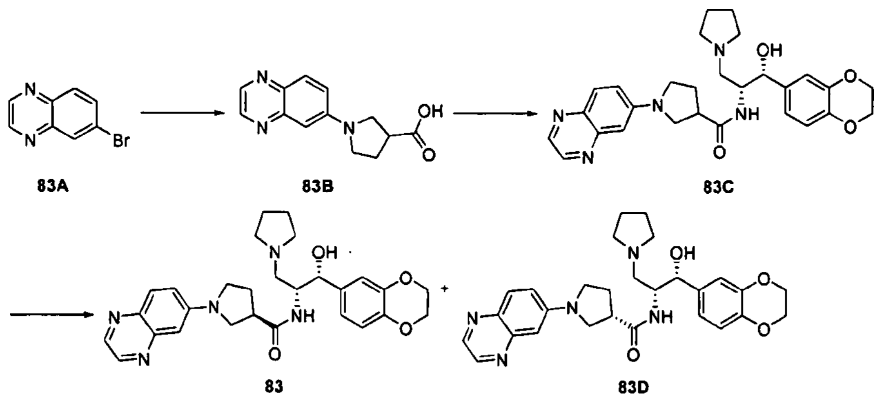
化合物**82**及**82E**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**82D**代替化合物**7B**來合成，

化合物**82**. LC-MS (ESI) m/z: 481 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.91-1.93 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.81-2.85 (m, 1H), 3.08-3.12 (m, 3H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 3H), 3.54-5.69 (m, 2H), 4.02-4.13 (m, 4H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.25-6.26 (m, 1H), 6.42-6.43 (m, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOD (0.1% DEA)，管柱AD-H

250×4.6 mm 5 μm，Rt：2.81分鐘。

化合物**82E**. LC-MS (ESI) m/z: 481 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.61-1.75 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.04-3.12 (m, 3H), 3.31-3.67 (m, 8H), 4.11 (s, 4H), 4.38-4.39 (m, 1H), 4.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.75-6.77 (m, 1H), 6.83-6.84 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOD (0.1% DEA)，管柱AD-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：5.03分鐘。

實例83



化合物**83B**、**83**及**83D**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**83A**及**83B**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

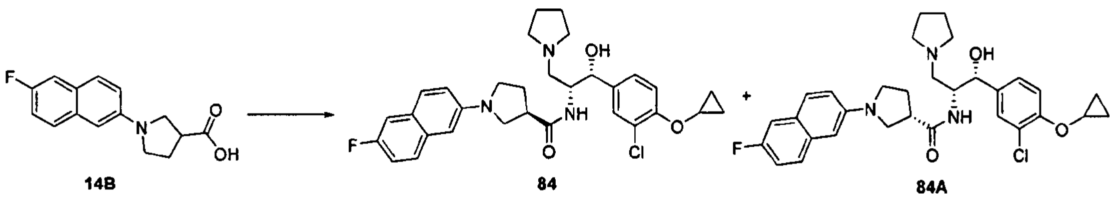
化合物**83B**. LC-MS (ESI) m/z: 244 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.19-2.28 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

化合物**83**. LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.98-2.05 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 3H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 3H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.55-3.67 (m, 4H), 3.75-3.79 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 3H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.45-4.50

(m, 1H), 4.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79-6.88 (m, 3H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA)：EtOH (0.1% DEA) = 65:35，管柱OJ-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：7.84分鐘。

化合物**83D**. LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.76-1.84 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 3.13-3.23 (m, 3H), 3.31-3.37 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 1H), 4.19 (s, 4H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA)：EtOH (0.1% DEA) = 65:35，管柱OJ-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：11.32分鐘。

實例84

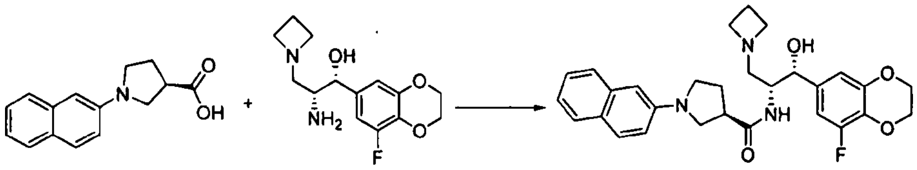


化合物**84**及**84A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**14B**及中間物**E**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**84**. LC-MS (ESI) m/z: 552 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.46-0.57 (m, 4H), 1.72 (s, 4H), 1.98-2.17 (m, 2H), 2.49-2.60 (m, 4H), 2.68-2.69 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.25-3.36 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.20 (d J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱RegisCell (4.6×250 mm 5 μm)，RT：4.78分鐘。

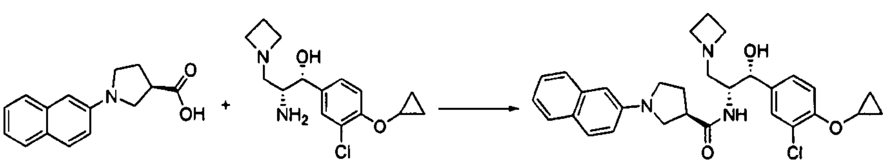
化合物**84A**. LC-MS (ESI) m/z: 552 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.57-0.67 (m, 4H), 1.70 (s, 4H), 1.71-1.86 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.48-2.65 (m, 6H), 2.99-3.07 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱OJ-H (4.6×250 mm 5 μm)，RT：5.99分鐘。

實例85



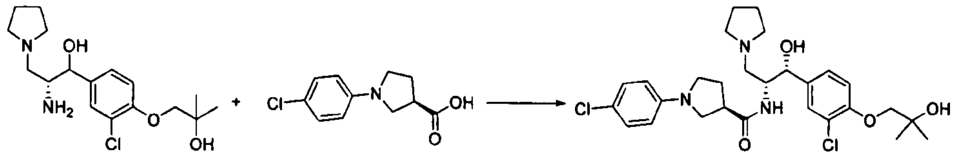
化合物**85**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**81A**及中間物**D**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.01-2.13 (m, 4H), 2.78-2.83 (m, 3H), 3.03-3.05 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 6H), 4.02-4.10 (m, 5H), 4.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61-6.63 (m, 2H), 6.67-6.71 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱AS-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：3.54分鐘。

實例86



化合物**86**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**81A**及中間物**F**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 520 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.46-0.56 (m, 4H), 2.01-2.14 (m, 4H), 2.60-2.71 (m, 2H), 2.81-2.83 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 1H), 3.26-3.37 (m, 7H), 3.51-3.53 (m, 1H), 4.01-4.02 (m, 1H), 4.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：5.25分鐘。

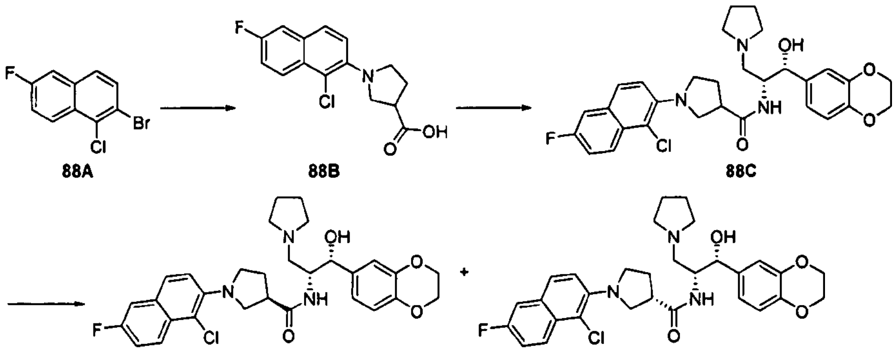
實例87



V Z 87

化合物**87**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Z**及**V**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 550 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.31 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 3H), 2.16-2.21 (m, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 3H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.66-3.68 (m, 1H), 3.76-3.77 (m, 3H), 4.49-4.52 (m, 1H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

實例88



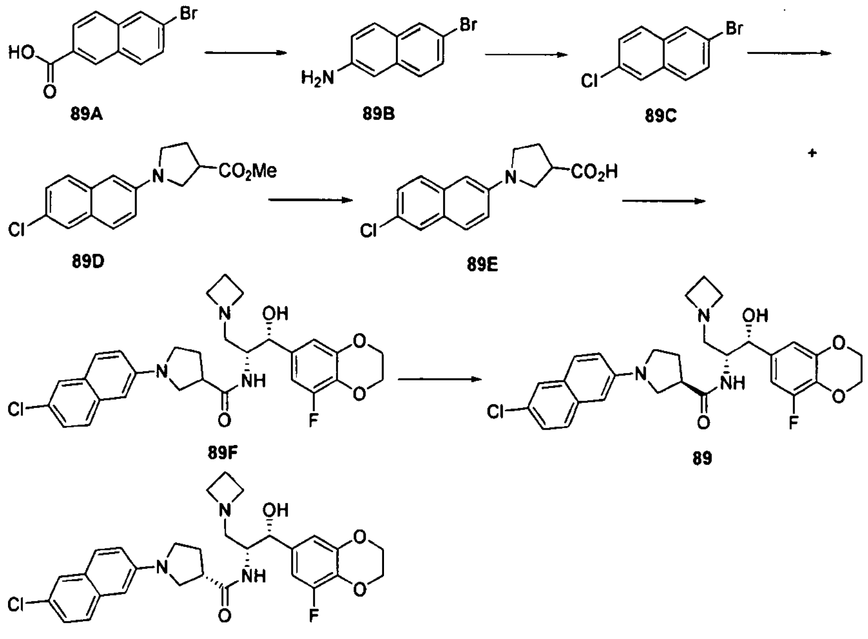
化合物**88B**、**88**及**88D**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**88A**及**88B**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

化合物**88B**. LC-MS (ESI) m/z: 294 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 2.08-2.22 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.67-7.79 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H)。

化合物**88**. LC-MS (ESI) m/z: 554 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.80 (s, 4H), 2.11-2.17 (m, 2H), 2.58-2.80 (m, 6H), 3.03-3.11 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 2H), 4.06-4.10 (m, 4H), 4.25-4.29 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.72-6.87 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：4.45分鐘。

化合物**88D**. LC-MS (ESI) m/z: 554 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.80 (s, 4H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.58-2.80 (m, 6H), 3.03-3.11 (m, 1H), 3.42-3.65 (m, 4H), 4.17 (s, 4H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 6.70-6.85 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：6.82分鐘。

實例89



向化合物**89A**(3.77 g，15 mmol)及TEA(2.27 g，22.5 mmol)於DMF(100 mL)中之溶液中添加DPPA(5.47 g，22.5 mmol)。在25℃下攪拌混合物3 h。添加水(30 mL)，且在100℃下加熱混合物2 h。在真空中藉由蒸餾移除DMF。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(300 mL)及飽和碳酸氫鈉(200 mL)中，且經矽藻土過濾。分離有機相，用水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且蒸發，得到化合物**89B**。LC-MS (ESI) m/z: 222 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 5.55 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)。

在0℃下向化合物**89B**(2.04 g，9.19 mmol)於6 N HCl(20 mL)中之溶液中添加$NaNO_2$(698 mg，10.1 mmol)於水(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物1 h。隨後添加CuCl(4.55 g，46 mmol)於6 N HCl(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物4 h，用水(200 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。有機層用水(150 mL×3)及鹽水(150 mL×1)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(石油醚，100%

v/v)純化，得到化合物**89C**。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H)。

將化合物**89C**(605 mg，2.5 mmol)、吡咯啶-3-甲酸甲酯(355 mg，2.75 mmol)、$Pd(OAc)_2$(56 mg，0.25 mmol)、XantPhos(145 mg，0.25 mmol)及$CsCO_3$(1.22 g，3.75 mmol)於二噁烷(30 mL)中之混合物回流18 h。蒸發後，將粗化合物懸浮於水(50 mL)中，用乙酸乙酯(100 mL)萃取，且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑後，粗產物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，8% v/v)純化，得到化合物**89D**。LC-MS (ESI) m/z: 290 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 2.31-2.37 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H)。

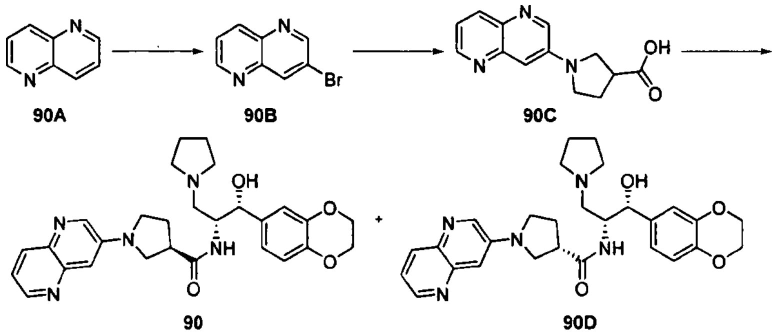
化合物**89E**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**89D**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 276 $[M+H]^+$。

化合物**89**及**89G**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**D**及化合物**89E**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。

化合物**89**. LC-MS (ESI) m/z: 540 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 2.10-2.21 (m, 4H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 3.25-3.52 (m, 8H), 4.02 (s, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.92 (s, 1H), 6.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 3H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：3.44分鐘。

化合物**89G**. LC-MS (ESI) m/z: 540 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.75-1.83 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 11H, 2.38-2.45 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.35-3.57 (m, 6H), 4.16-4.35 (m, 9H), 4.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75-6.81 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57-7.65 (m, 3H), 8.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：6.20分鐘。

實例90



在85℃下向化合物**90A**(1.0 g，7.69 mol)於乙酸(8 mL)中之溶液中添加NaOAc(1.26 g，15.38 mmol)以及溴(0.43 mL，8.46 mmol)於乙酸(2 mL)中之溶液。在85℃下攪拌混合物四小時，冷卻至室溫，且過濾。在真空中濃縮濾液，且殘餘物經矽膠急驟管柱層析(石油/乙酸乙酯，30% v/v)純化，得到化合物**90B**。LC-MS (ESI) m/z: 209 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 7.70 (dd, J = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 2.4 Hz, 1H)。

化合物**90C**、**90**及**90D**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**90B**及**90C**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

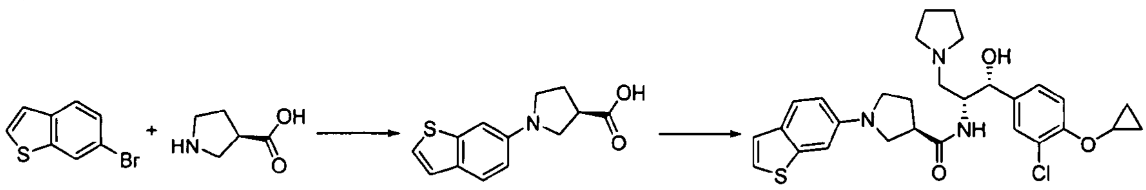
化合物**90C**. LC-MS (ESI) m/z: 244 $[M+H]^+$。

化合物**90**. LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.00-2.02 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 3H), 2.29-2.37 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 3H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 3H), 4.00-4.05 (m, 2H), 4.14-4.19 (m, 2H), 4.44-4.47 (m, 1H), 4.77 (d, J

= 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 8.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.78-8.80 (m, 3H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱RegisCell (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：4.53分鐘。

化合物**90D**. LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.80-1.82 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 4H), 2.25-2.27 (m, 1H), 3.14-3.40 (m, 5H), 3.57-3.73 (m, 4H), 4.18 (s, 4H), 4.46-4.48 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.77-7.00 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 8.77 (m, 3H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱RegisCell (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：5.63分鐘。

實例91



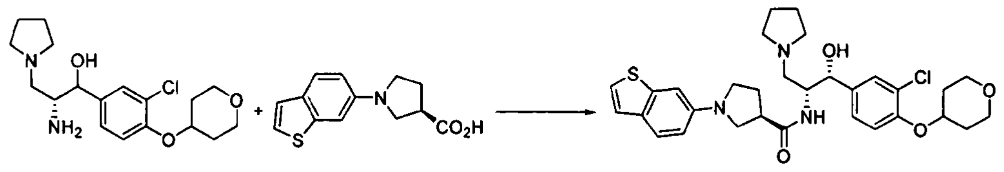
91A Z6 91B 91

化合物**91B**及**91**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**91A**、中間物**Z6**、化合物**91B**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**91B**. LC-MS (ESI) m/z: 248 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 2.27-2.31 (m, 2H), 3.13-3.17 (m, 1H), 3.32-3.56 (m, 4H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.59-7.61 (m, 1H)。

化合物**91**. LC-MS (ESI) m/z: 540 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 0.50-0.68 (m, 4H), 2.05-2.28 (m, 6H), 2.62-2.66 (m, 1H), 3.13-3.25 (m, 4H), 3.39-3.63 (m, 6H), 3.79-3.87 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 4.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H)。

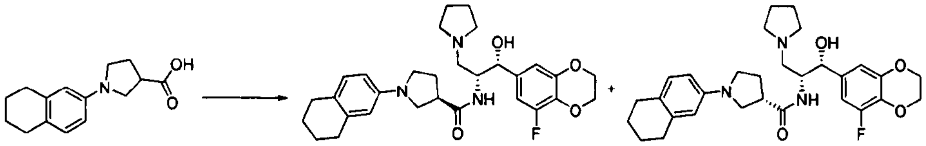
實例92



R　91B　92

化合物**92**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**91B**及中間物**R**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 584 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.57-1.72 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 2.03-2.29 (m, 7H), 2.65-2.69 (m, 1H), 3.12-3.29 (m, 3H), 3.36-3.52 (m, 5H), 3.61-3.89 (m, 5H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

實例93



80F　93　93A

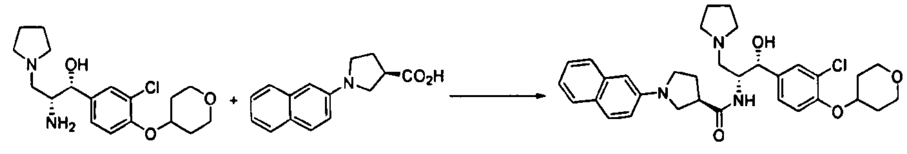
化合物**93**及**93A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**80F**及中間物**C**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**93**. LC-MS (ESI) m/z: 524 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.79 (m, 4H), 2.05-2.22 (m, 6H), 2.62-2.76 (m, 5H), 3.11-3.29 (m, 5H), 3.37-3.49 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.68-3.81 (m, 2H), 4.18 (m, 4H), 4.49 (m, 1H), 4.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H)，對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱AD-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：3.74分鐘。

化合物**93A**. LC-MS (ESI) m/z: 524 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz) δ (ppm) 1.79 (m, 5H), 2.02-2.32 (m, 5H), 2.73 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 3.42-3.77 (m, 8H), 4.25 (s, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.81 (d, J = 2.4

Hz, 1H), 6.79-7.07 (m, 5H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA)，管柱AD-H (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：6.18分鐘。

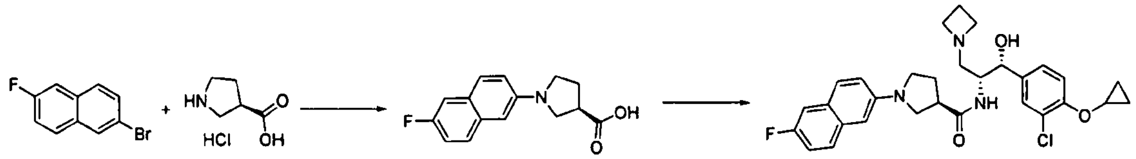
實例94



R 81A 94

化合物**94**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**81A**及中間物**R**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 578 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.55-1.68 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 2H), 2.04-2.31 (m, 6H), 2.73-2.77 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.36-3.54 (m, 6H), 3.62-3.88 (m, 6H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 3H)。

實例95



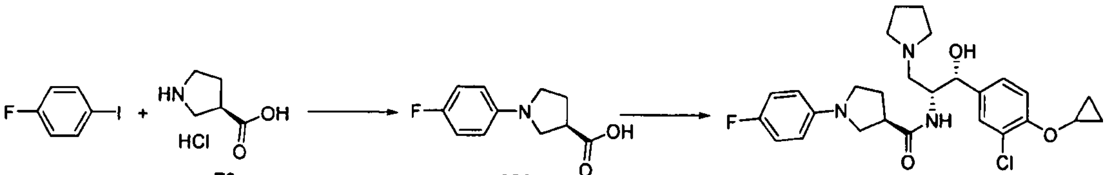
14A Z6 95A 95

化合物**95A**及**95**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**14A**、中間物**Z6**、化合物**95A**及中間物**F**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**95A**. LC-MS (ESI) m/z: 260 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 2.14-2.30 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 12.50 (s, 1H)。

化合物**95**. LC-MS (ESI) m/z: 538 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 0.48-0.69 (m, 4H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.42-3.62 (m, 4H), 4.16-4.42 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H)。

實例96



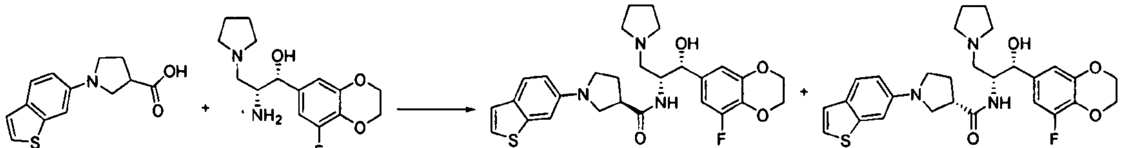
Z6　　96A　　96

化合物**96A**及**96**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用1-氟-4-碘苯、中間物**Z6**、化合物**96A**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**96A**. LC-MS (ESI) m/z: 208 $[M-H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.25-2.32 (m, 2H), 3.20-3.36 (m, 3H), 3.47-3.49 (m, 2H), 6.54-6.57 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 2H)。

化合物**96**. LC-MS (ESI) m/z: 502 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 0.69-0.79 (m, 4H), 2.08-2.15 (m, 6H), 2.51-2.52 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 6H), 3.48-3.82 (m, 5H), 4.53-4.56 (m, 1H), 4.93-4.94 (m, 1H), 6.56 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.53 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OZ-H 250×4.6 mm 5 μm，Rt：4.31分鐘。

實例97



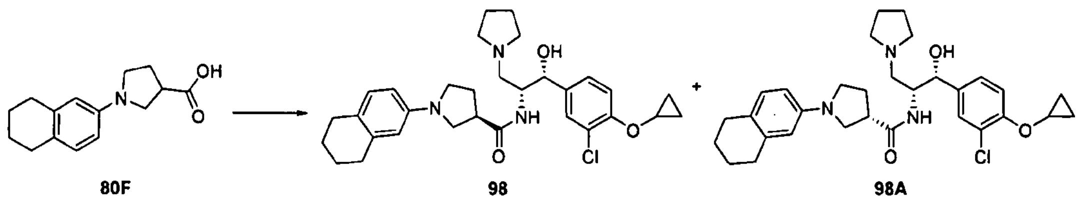
53B　　C　　97　　97C

化合物**97**及**97C**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**53B**及中間物**C**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**97**. LC-MS (ESI) m/z: 526 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 2.04-2.26 (m, 6H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.17-3.19 (m, 3H), 3.35-3.44 (m, 4H), 3.48-3.61 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 4H), 4.51-4.53 (m, 1H), 4.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73-6.86 (m, 3H), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17-7.18 (m, 2H), 7.64-7.66 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA): EtOH (0.1% DEA) = 10:90，管柱：(S, S)-Whelk-01 250×4.6 mm 5 μm)，Rt：8.26分鐘。

化合物**97C**. LC-MS (ESI) m/z: 526 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.73-1.86 (m, 6H), 2.08-2.12 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 5H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.22-3.34 (m, 4H), 4.15 (s, 5H), 4.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60-6.61 (m, 3H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA): EtOH (0.1% DEA) = 10:90，管柱：(S, S)-Whelk-01 250×4.6 mm 5 μm)，Rt：12.87分鐘。

實例98

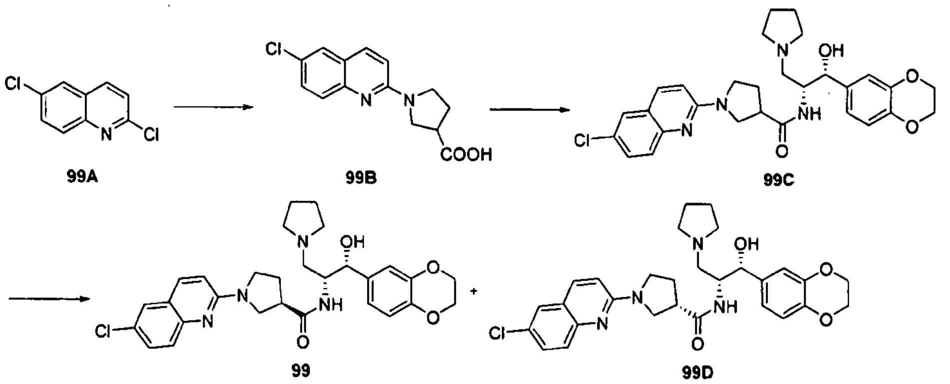


化合物**98**及**98A**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**80F**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**98**. LC-MS (ESI) m/z: 538 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 0.61-0.75 (m, 4H), 2.81 (m, 4H), 2.06-2.34 (m, 6H), 2.65-2.79 (m, 5H), 3.19-3.28 (m, 4H), 3.45-3.81 (m, 8H), 4.53-4.57 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.49 (s, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA)：EtOH (0.1% DEA) = 90：10，管柱：IC (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：11.74分鐘。

化合物**98A**. LC-MS (ESI) m/z: 538 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 0.70-0.83 (m, 4H), 1.66-1.79 (m, 5H), 2.03-2.29 (m, 5H), 2.72-2.76 (m, 4H), 3.19-3.28 (m, 5H), 3.43-3.84 (m, 8H), 4.52-4.56 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA)：EtOH (0.1% DEA) = 90：10，管柱：IC (250×4.6 mm 5 μm)，Rt：14.51分鐘。

實例99



化合物**99B**、**99**及**99D**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**99A**及**99B**代替1-氯-4-碘苯及化合物**1B**來合成。

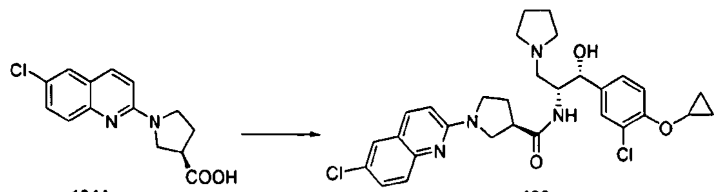
化合物**99B**. LC-MS m/z: 275 [M-H]$^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.96-2.14 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 4H), 3.65-3.69 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H)。

化合物**99**. LC-MS (ESI) m/z: 537 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.96-2.23 (m, 4H), 2.31-2.44 (m, 2H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.42-3.45 (m, 1H), 3.56-3.62 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.65-3.77 (m, 3H), 3.83-3.96 (m, 2H), 4.00-4.22 (m, 4H), 4.48-4.50 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.36-8.39

(m, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 10:90，管柱：OZ-H (250×4.6 mm 5 μm))，Rt：4.64分鐘。

化合物**99D**. LC-MS (ESI) m/z: 537 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.87-1.88 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 4H), 2.34-2.36 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 2H), 3.57-3.61 (m, 3H), 3.63-3.85 (m, 4H), 3.98-4.01 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.50-4.53 (m, 1H), 4.82-4.83 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 8.29-8.32 (m, 1H)；對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% DEA):EtOH (0.1% DEA) = 10:90，管柱：OZ-H (250×4.6 mm 5 μm))，Rt：6.26分鐘。

實例100

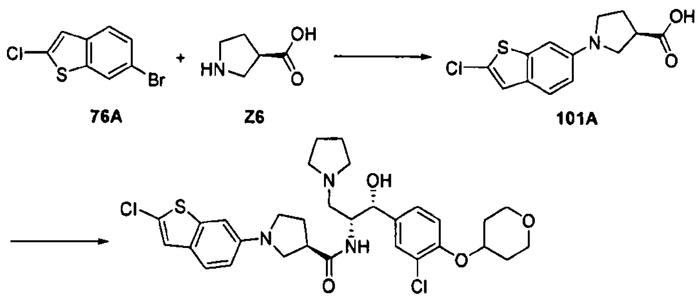


104A　　100

化合物**100**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**104A**及中間物**E**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**100**. LC-MS (ESI) m/z: 569 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 0.58-0.76 (m, 4H), 2.04-2.40 (m, 6H), 3.19-3.26 (m, 4H), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.72-3.85 (m, 3H), 3.85-3.89 (m, 2H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 6.98-7.11 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 8.01-8.02 (m, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H)；對掌性HPLC，溶劑：MeOH (0.5% DEA) 管柱：AS-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：4.48分鐘。

實例101



76A Z6 101A

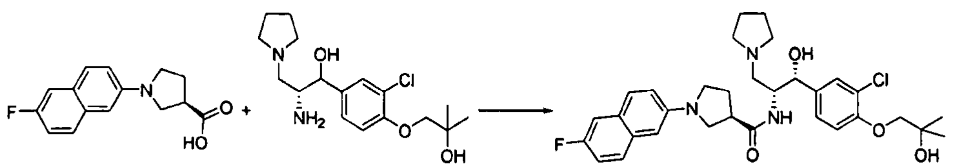
101

化合物**101A**及**101**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**76A**、中間物**Z6**、化合物**101A**及中間物**R**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**101A**. LC-MS (ESI) m/z: 282 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.94-1.99 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.64-2.67 (m, 1H), 3.16-3.29 (m, 3H), 3.41-3.44 (m, 1H), 6.62-6.65 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.49-7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

化合物**101**. LC-MS (ESI) m/z: 618 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.58-1.76 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.05-2.21 (m, 6H), 2.49 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 4H), 3.32-3.47 (m, 4H), 3.71-3.93 (m, 5H), 4.42-4.54 (m, 3H), 6.62-6.65 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.34(dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

實例102

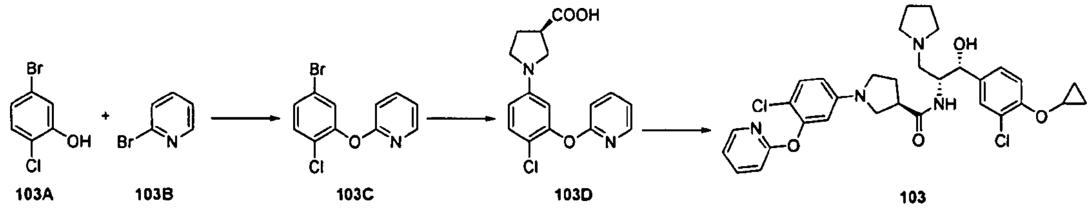


95A V 102

化合物**102**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**95A**及中間物**V**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 584 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.22 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.00-2.03 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 4H), 2.76-2.80 (m, 1H), 3.14-3.24

(m, 3H), 3.32-3.49 (m, 4H), 3.57-3.79 (m, 5H), 4.50-4.53 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H)。

實例103



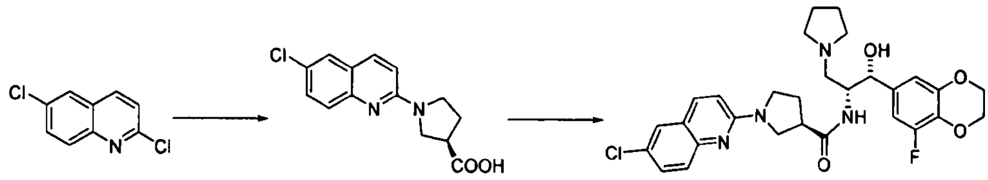
將化合物**103A**(4.5 g，21.8 mmol)、化合物**103B**(3.43 g，21.8 mmol)及K_2CO_3(7.5 g，54.4 mmol)於DMF(18 mL)中之混合物在150℃下攪拌18 h。反應混合物用水處理，且用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。萃取物用水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，5%至20% v/v)純化，得到化合物**103C**。LC-MS (ESI) m/z: 283.0 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 6.90-6.97 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 8.07-8.08 (m, 1H)。

化合物**103D**及**103**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**103C**、中間物**Z6**、化合物**103D**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**103D**. LC-MS (ESI) m/z: 319.1 $[M+H]^+$。

化合物**103**. LC-MS (ESI) m/z: 611.2 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 0.57-0.76 (m, 4H), 2.04-2.20 (m, 6H), 2.56-2.60 (m, 1H), 3.11-3.30 (m, 6H), 3.50-3.51 (m, 1H), 3.58-3.73 (m, 4H), 4.50-4.55 (m, 1H), 6.36-6.41 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.82-7.83 (m, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H)。

實例104

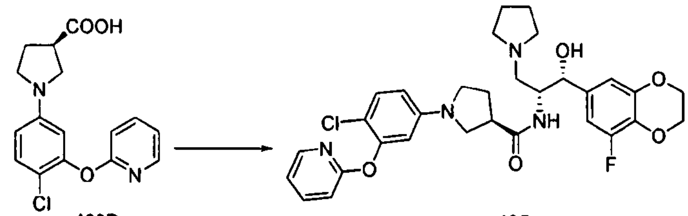


化合物**104A**及**104**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**99A**、中間物**Z6**、化合物**104A**及中間物**C**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**104A**. LC-MS m/z: 275 $[M-H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 1.97-2.13 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 4H), 3.65-3.67 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H)。

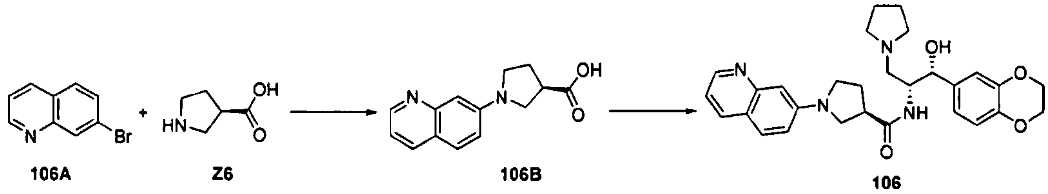
化合物**104**. LC-MS (ESI) m/z: 555 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 2.02-2.17 (m, 4H), 2.32-2.39 (m, 2H), 3.14-3.30 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 3H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.13-4.30 (m, 4H), 4.48-4.50 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.83-6.85 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% DEA) 管柱：AS-H (4.6×250 mm 5 μm)，Rt：6.15分鐘。

實例105



化合物**105**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**103D**及中間物**C**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 597.2 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 2.03-2.20 (m, 6H), 2.60-2.67 (m, 1H), 3.14-3.32 (m, 4H), 3.34-3.48 (m, 3H), 3.57-3.81 (m, 3H), 4.11-4.20 (m, 4H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40-6.47 (m, 2H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 2H)。

實例106

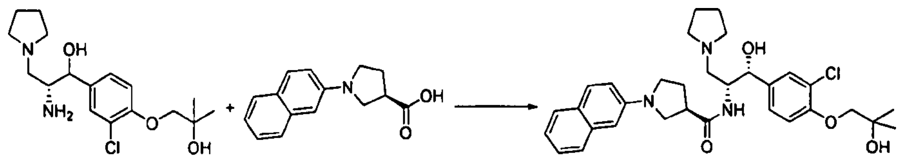


化合物**106B**及**106**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**106A**、中間物**Z6**及化合物**106B**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**及**1B**來合成。

化合物**106B**. LC-MS (ESI) m/z: 243 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm) 2.06-2.12 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.83-2.87 (m, 1H), 3.29-3.59 (m, 4H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.61-8.63 (m, 1H)。

化合物**106**. LC-MS (ESI) m/z: 503 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 2.06-2.37 (m, 6H), 3.07-3.29 (m, 4H), 3.43-3.79 (m, 7H), 3.98-4.15 (m, 4H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。

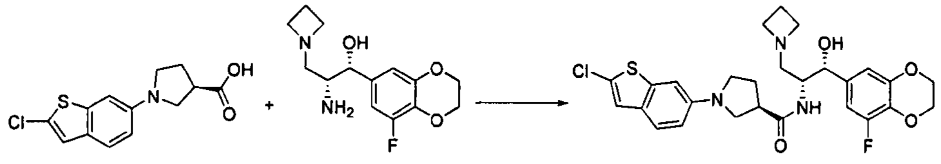
實例107



化合物**107**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**81A**及中間物**V**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 566

$[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.22 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.10-2.26 (m, 4H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 3H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 3H), 3.75-3.79 (m, 1H), 4.50-4.55 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 3H)。

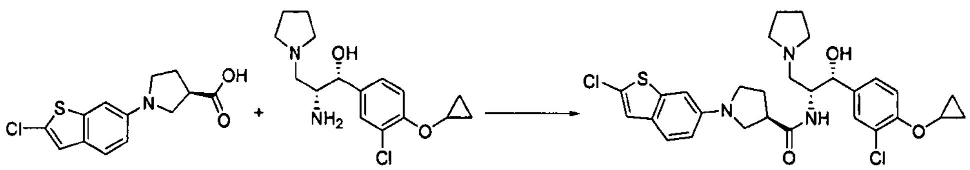
實例108



101A　D　108

化合物**108**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**101A**及中間物**D**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 546 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 2.10-2.13 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 2H), 3.13-3.17 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 4.16-4.36 (m, 10H), 4.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。

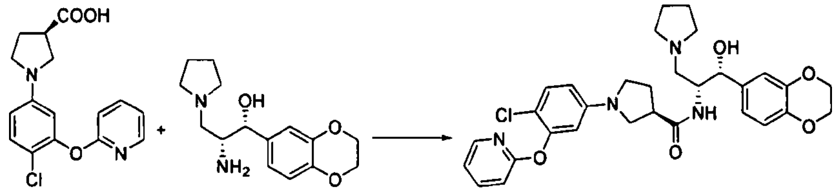
實例109



101A　E　109

化合物**109**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**101A**及中間物**E**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 546 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 0.54-0.55 (m, 1H), 0.68-0.72 (m, 3H), 2.03-2.25 (m, 6H), 2.52-2.56 (m, 1H), 3.11-3.28 (m, 5H), 3.37-3.38 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 3H), 3.81-3.86 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63-6.66 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。

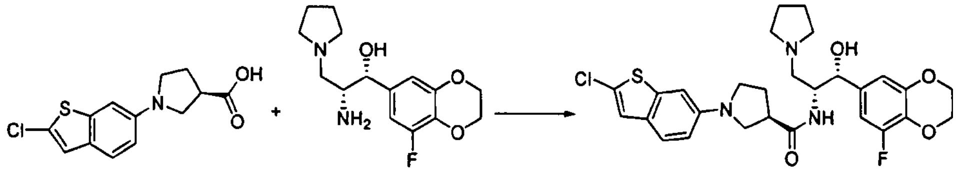
實例110



103D A 110

化合物**110**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**103D**代替化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 579.2 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 2.03-2.21 (m, 6H), 2.64-2.69 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 4H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.57-3.82 (m, 3H), 4.05-4.08 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H), 4.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.44-6.48 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 8.03-8.14 (m, 2H)。

實例111

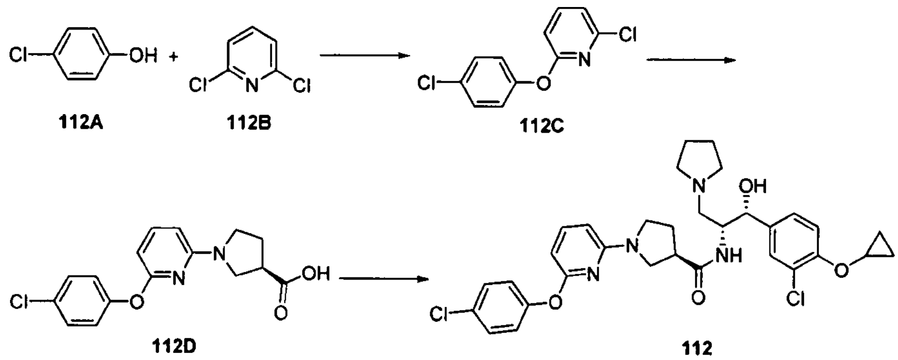


101A C 111

化合物**111**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**101A**及中間物**C**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 560 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 2.02-2.28 (m, 6H), 2.63-2.67 (m, 1H), 3.14-3.27 (m, 3H), 3.39-3.81 (m, 6H), 4.16-7.27 (m, 4H), 4.49-4.52 (m, 1H), 4.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J

= 9.6 Hz, 1H)。

實例112



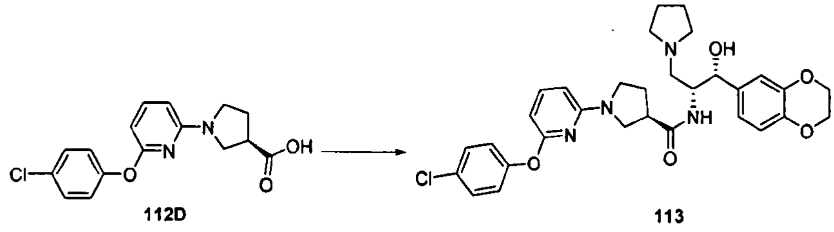
化合物**112C**藉由採用針對化合物**103C**所述之程序使用化合物**112A**及**112B**在120℃下代替化合物**103A**及**103B**在150℃下來合成。LC-MS (ESI) m/z: 240 [M+H]$^+$。

化合物**112D**及**112**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**112C**、中間物**Z6**、化合物**112D**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**112D**. LC-MS (ESI) m/z: 319 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR (CD$_3$OD, 400 MHz) δ (ppm) 1.91-2.08 (m, 1H), 2.18-2.21 (m, 2H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 3H), 6.00-6.02 (m, 1H), 6.13-6.15 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H)。

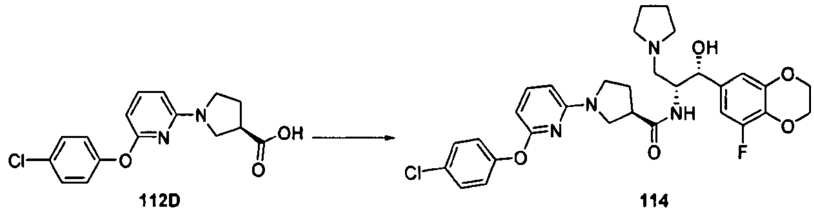
化合物**112**. LC-MS (ESI) m/z: 611 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR (CD$_3$OD, 400 MHz) δ (ppm) 0.65-0.77 (m, 4H), 2.04-2.17 (m, 6H), 2.82-2.86 (m, 1H), 3.08-3.26 (m, 4H), 3.46-3.51 (m, 3H), 3.57-3.75 (m, 4H), 4.50-4.53 (m, 1H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.04-6.12 (m, 2H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.45(s, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H)。

實例113



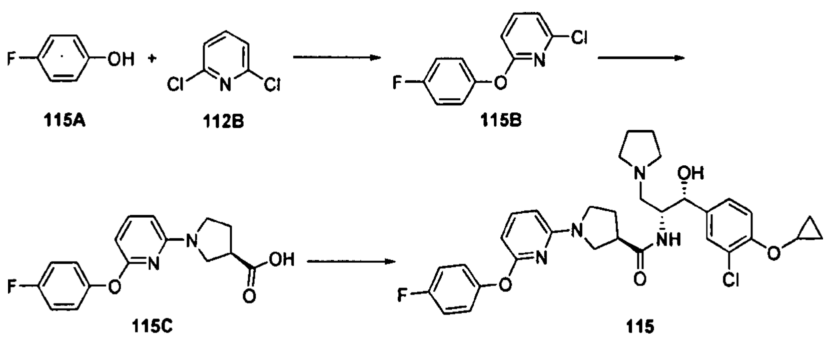
化合物**113**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**112D**代替化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 579 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 2.00-2.17 (m, 6H), 2.96-3.22 (m, 5H), 3.47-3.56 (m, 4H), 3.66-3.75 (m, 2H), 4.17-4.20 (m, 4H), 4.44-4.48 (m, 1H), 4.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.03-6.05 (m, 1H), 6.16-6.18 (m, 1H), 6.73-6.91 (m, 3H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H)。

實例114



化合物**114**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**112D**及中間物C代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 597 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (ppm) 2.02-2.18 (m, 6H), 2.87-3.23 (m, 5H), 3.45-3.76 (m, 6H), 4.22-4.26 (m, 4H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.03-6.05 (m, 1H), 6.13-6.15 (m, 1H), 6.75-6.79 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H)。

實例115



化合物**115B**藉由採用針對化合物**103C**所述之程序使用化合物**115A**在120℃下代替化合物**103A**在150℃下來合成。LC-MS (ESI) m/z:

5

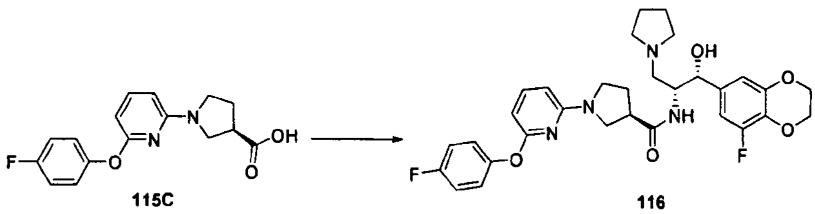
224 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 6.76-6.78 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 5H), 7.65-7.67 (m, 1H)。

化合物**115C**及**115**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**115B**、中間物**Z6**、化合物**115C**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**115C**. LC-MS (ESI) m/z: 303 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.85-2.16 (m, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 3H), 5.89-5.91 (m, 1H), 6.06-6.08 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 4H), 7.38-7.40 (m, 1H)。

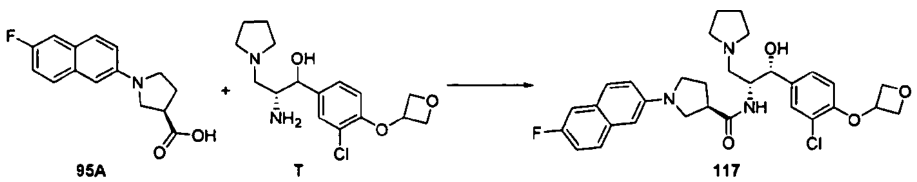
化合物**115**. LC-MS (ESI) m/z: 595 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.62-0.78 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 6H), 2.80-2.84 (m, 1H), 3.06-3.28 (m, 4H), 3.43-3.50 (m, 3H), 3.68-3.78 (m, 4H), 4.49-4.55 (m, 1H), 4.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.98-5.60 (m, 2H), 6.08-6.10 (m, 1H), 7.13-7.15 (m, 4H), 7.26-7.27 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H)。

實例116



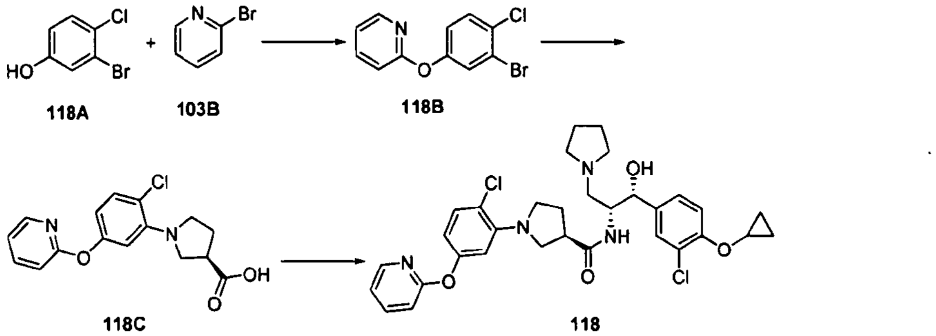
化合物**116**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**115C**及中間物**C**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 581 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.02-2.19 (m, 6H), 2.94-2.98 (m, 1H), 3.13-3.23 (m, 3H), 3.36-3.76 (m, 7H), 4.22-4.26 (m, 4H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.95-5.97 (m, 1H), 6.19-6.21 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 4H), 7.56-7.60 (m, 1H)。

實例117



化合物**117**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**95A**及中間物**T**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 568 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.04-2.28 (m, 6H), 2.60-2.62 (m, 1H), 3.11-3.25 (m, 3H), 3.34-3.82 (m, 7H), 4.48-4.71 (m, 4H), 4.82-4.86 (m, 1H), 4.94-4.99 (m, 2H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16-7.38 (m, 4H), 7.63-7.82 (m, 3H)。

實例118



化合物**118B**藉由採用針對化合物**103C**所述之程序使用化合物**118A**代替化合物**103A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 284 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H)。

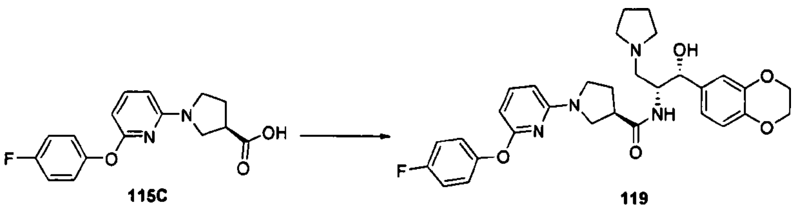
化合物**118C**及**118**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**118B**、中間物**Z6**、化合物**118C**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**118C**. LC-MS (ESI) m/z: 319 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.94-2.09 (m, 2H), 2.71-2.79 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 1H), 6.56 (d, J

= 2.4 Hz, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 7.82-7.86 (m, 1H), 8.15-8.16 (m, 1H)。

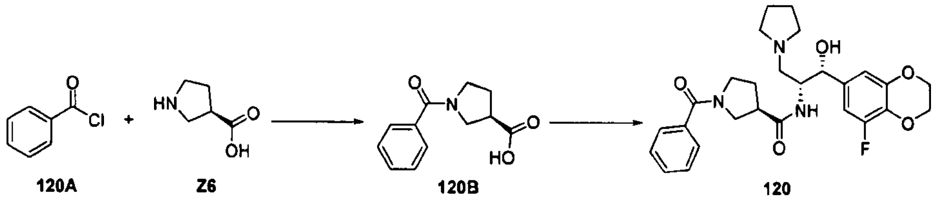
化合物**118**. LC-MS (ESI) m/z: 611 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.58-0.61 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H), 1.83-2.03 (m, 7H), 2.81-2.85 (m, 1H), 3.01-3.30 (m, 5H), 3.35-3.46 (m, 3H), 3.49-3.56 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56-6.62 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.22-7.36 (m, 4H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.15-8.17 (m, 1H), 9.29 (m, 1H)。

實例119



化合物**119**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**115C**代替化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 563 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.01-2.20 (m, 6H), 2.96-3.00 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 3H), 3.33-3.76 (m, 7H), 4.18-4.25 (m, 4H), 4.45-4.48 (m, 1H), 4.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.97-5.99 (m, 1H), 6.17-6.20 (m, 1H), 6.74-6.91 (m, 3H), 7.15-7.17 (m, 4H), 7.55-7.59 (m, 1H)。

實例120

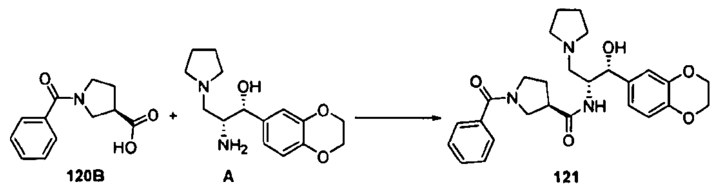


在室溫下向中間物**Z6**(1.00 g，8.70 mmol)及碳酸氫鈉(1.46 g，17.39 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加苯甲醯氯**120A**(1.22 g，8.70 mmol)。在室溫下攪拌混合物1 h，且用HCl水溶液

(6 *N*，1 mL)調節至pH 1。混合物用冰水(50 mL)稀釋以形成固體，過濾且乾燥，得到化合物**120B**。LC-MS (ESI) m/z: 220 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.94-2.20 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 1H), 3.44-3.70 (m, 4H), 7.43-7.52 (m, 5H), 12.59 (s, 1H)。

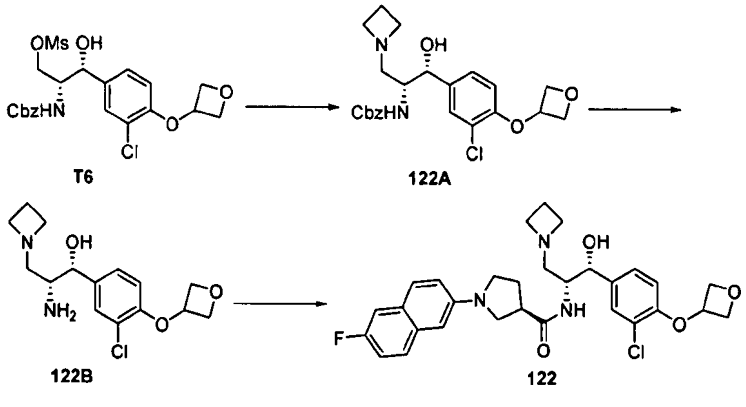
化合物**120**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**120B**及中間物**C**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 498 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.81 (s, 4H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.60-2.77 (m, 6H), 2.96-3.10 (m, 1H), 3.34-3.77 (m, 4H), 4.04-4.33 (m, 5H), 4.69-4.78 (m, 1H), 6.58-6.74 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 5H)。

實例121



化合物**121**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**120B**代替化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.84 (s, 4H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.63-2.82 (m, 6H), 2.96-3.13 (m, 1H), 3.34-3.79 (m, 4H), 4.00-4.32 (m, 5H), 4.69-4.79 (m, 1H), 6.56-6.90 (m, 3H), 7.43-7.52 (m, 5H)。

實例122



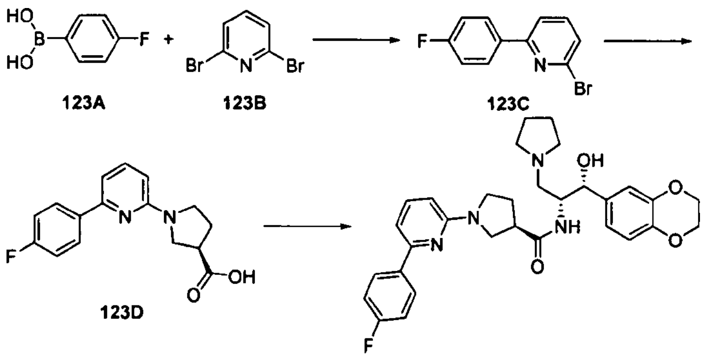
化合物**122A**藉由採用針對中間物**A9**所述之程序使用氮雜環丁烷

及中間物**T6**代替吡咯啶及中間物**A8**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 447 $[M+H]^+$。

化合物**122B**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用中間化合物**122A**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 313 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.21-2.59 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 3H), 3.96-4.03 (m, 2H), 4.69-4.71 (m, 2H), 4.97 (m, 2H), 5.12-5.13 (m, 2H), 6.41-6.43 (m, 1H), 7.14-7.29 (m, 2H)。

化合物**122**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**122B**及**95A**代替中間物**A**及化合物**1B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 554 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.13-2.14 (m, 1H), 2.29-2.63 (m, 4H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.41-3.60 (m, 6H), 4.18-4.84 (m, 9H), 4.95-4.98 (m, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.20-7.83 (m, 7H)。

實例123



將4-氟苯基硼酸(**123A**，3 g，21.4 mmol)、2,6-二溴吡啶(**123B**，3 g，21.4 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(247 mg，2.14 mmol)及Na_2CO_3(6.8 g，64.2 mmol)於甲苯(96 mL)、乙醇(48 mL)及水(96 mL)中之混合物在50 ℃下攪拌18小時。反應混合物用水(50 mL)處理且用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。萃取物用水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，1%至5% v/v)純化，得到化

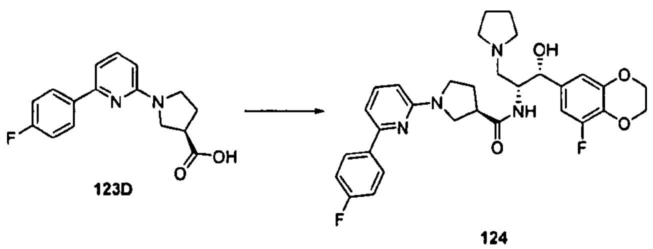
合物**123C**。LC-MS (ESI) m/z: 252 $[M+H]^+$；

化合物**123D**及**123**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**123C**、中間物**Z6**及化合物**123D**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**及**1B**來合成。

化合物**123D**. LC-MS (ESI) m/z: 287 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.31-2.38 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 2H), 6.32 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 2H)。

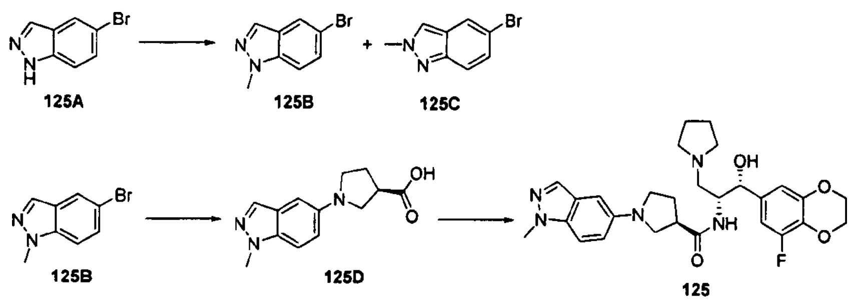
化合物**123**. LC-MS (ESI) m/z: 547 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.82-1.84 (m, 4H), 2.16-2.21 (m, 2H), 2.63-2.78 (m, 6H), 3.11-3.28 (m, 2H), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.16-4.27 (m, 5H), 4.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.77-7.88 (m, 3H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H)。

實例124



化合物**124**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**123D**及中間物**C**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 565 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.82-1.84 (m, 4H), 2.16-2.20 (m, 2H), 2.63-2.79 (m, 6H), 3.13-3.22 (m, 2H), 3.46-3.48 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.20-4.26 (m, 5H), 4.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.71-6.79 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H)。

實例125



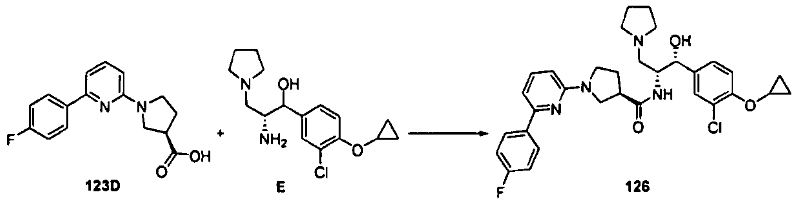
在0℃下向化合物**125A**(4.92 g，25.0 mmol)於THF(300 mL)中之溶液中添加NaH(1.10 g，27.5 mmol)。在此溫度下攪拌反應溶液1 h，隨後在0℃下添加碘代甲烷(5.32 g，37.5 mmol)。允許反應物緩慢升溫至室溫，攪拌2 h，且用水淬滅並真空濃縮。殘餘物用水稀釋且用二氯甲烷(80 mL×2)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10% v/v)純化，得到化合物**125B**及化合物**125C**。對於化合物**125B**：LC-MS (ESI) m/z: 211 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 4.06 (s, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 7.91 (s, 1H)。對於化合物**125C**：LC-MS (ESI) m/z: 211 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 4.20 (s, 3H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.79-7.80 (m, 1H), 7.84 (s, 1H)。

化合物**125D**及**125**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**125B**、中間物**Z6**、化合物**125D**及中間物**C**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**125D**. LC-MS (ESI) m/z: 246 $[M+H]^+$。

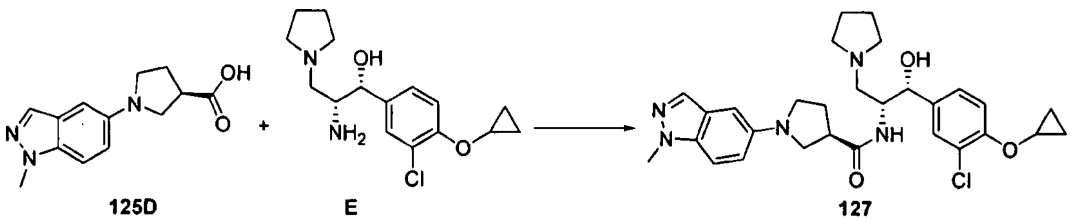
化合物**125**. LC-MS (m/z) 524 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.10 (s, 4H), 2.44 (s, 2H), 3.01-3.02 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 1H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 7 H), 4.02-4.03 (m, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.53-4.54 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 10.58 (brs, 1H)。

實例126



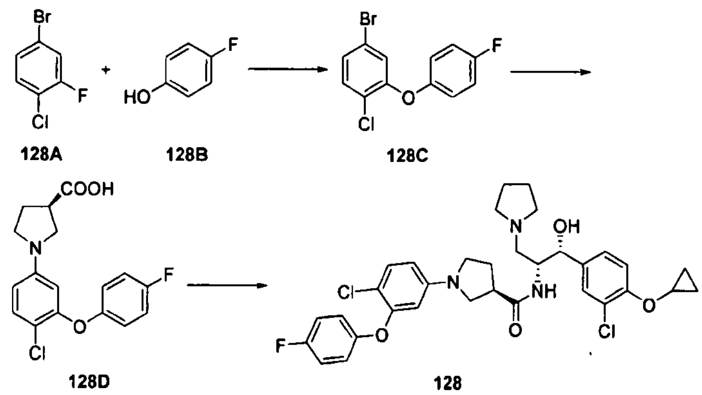
化合物**126**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**123D**及中間物**E**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 579 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.54-0.58 (m, 4H), 1.74-1.76 (m, 4H), 2.04-2.09 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 6H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.53-3.61 (m, 3H), 4.19-4.20 (m, 1H), 4.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H)；對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% DEA)，管柱：OJ-H 250×4.6 mm, 5 μm)，Rt：5.65分鐘。

實例127



化合物**127**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**125D**及中間物**E**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 538 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.73-0.77 (m, 4H), 2.06-2.11 (m, 7H), 3.09-3.37 (m, 10H), 3.66-3.67 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.42-4.45 (m, 1H), 5.18-5.19 (m, 1H), 6.69-6.70 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.17-7.18 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.82 (s, 1H)。

實例128



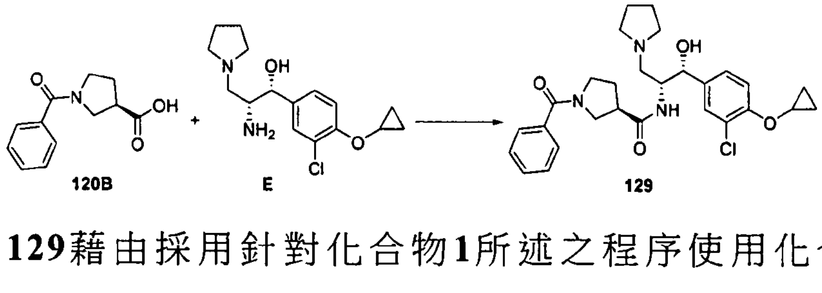
化合物**128C**藉由採用針對化合物**103C**所述之程序使用化合物**128A**及**128B**代替化合物**103A**及**103B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 301.0 $[M+H]^+$。

化合物**128D**及**128**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**128C**、中間物**Z6**、化合物**128D**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**128D**. LC-MS (ESI) m/z: 334.0 $[M-H]^+$。

化合物**128**. LC-MS (ESI) m/z: 628.2 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.57-0.77 (m, 4H), 2.02-2.19 (m, 6H), 2.56-2.59 (m, 1H), 3.11-3.30 (m, 6H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.58-3.73 (m, 4H), 4.50-4.55 (m, 1H), 4.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz,, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H)。

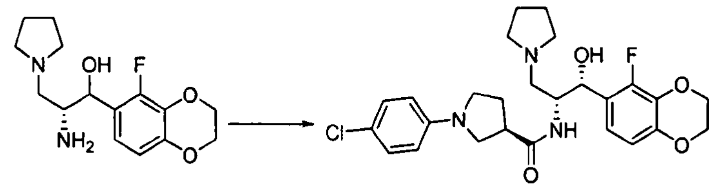
實例129



化合物**129**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**120B**及中間物**E**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 512 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.67-0.81 (m, 4H), 1.81 (s, 4H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 6H), 2.98-3.11 (m, 1H), 3.38-

3.58 (m, 3H), 3.62-3.85 (m, 2H), 4.16-4.28 (m, 1H), 4.80 (d, J = 30.4 Hz, 1H), 7.11-7.35 (m, 3H), 7.37-7.51 (m, 5H)。

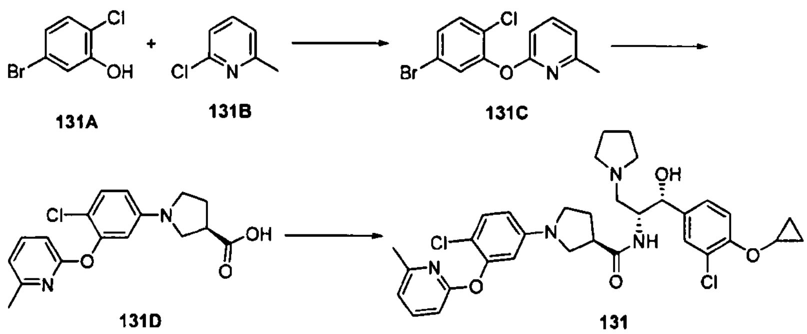
實例130



K　　130

化合物**130**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Z**及**K**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.97-2.17 (m, 6H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.93-3.00 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 5H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.65-3.76 (m, 3H), 4.14-4.26 (m, 4H), 4.46-4.75 (m, 1H), 4.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。

實例131



131A　131B　131C　131D　131

化合物**131C**藉由採用針對化合物**103C**所述之程序使用化合物**131A**及**131B**在NMP中代替化合物**103A**及**103B**在DMF中來合成。LC-MS (ESI) m/z: 298 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.42 (s, 3H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。

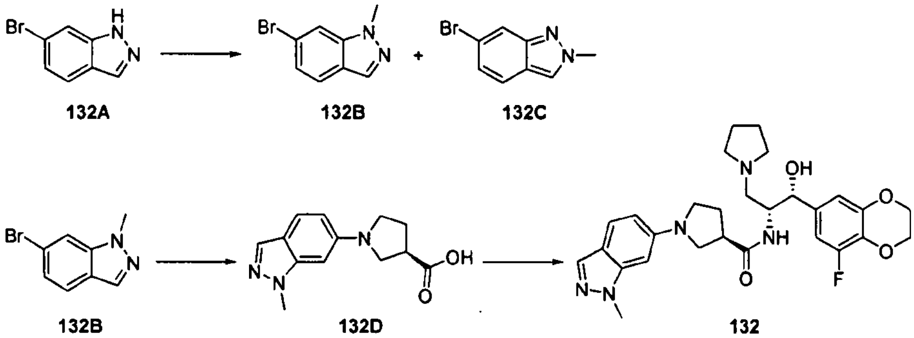
化合物**131D**及**131**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**131C**、中間物**Z6**、化合物**131D**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化

合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**131D**. LC-MS (ESI) m/z: 333 $[M+H]^+$。

化合物**131**. LC-MS (ESI) m/z: 625 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.68-0.70 (m, 2H), 0.82-0.83 (m, 2H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.5.-3.59 (m, 4H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.57-4.60 (m, 1H), 4.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.02-5.09 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 9.54 (s, 1H), 9.84 (s, 1H)。

實例132



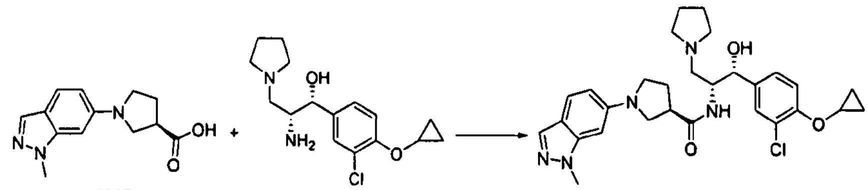
在冰浴冷卻下向含化合物**132A**(10 g，50.8 mmol)之THF(50 mL)中添加氫化鈉(60%於礦物質中，2.2 g，55.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。在室溫下添加碘代甲烷(4.74 mL，76.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1 h，用氯化銨飽和水溶液(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10%至30% v/v)純化，得到化合物**132B**及化合物**132C**。對於化合物**132B**：LC-MS (ESI) m/z: 211 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 4.04 (s, 3H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H)。對於化合物**132C**：LC-MS (ESI) m/z: 211 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 4.17 (s, 3H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.41 (s, 1H)。

化合物**132D**及**132**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**132B**、中間物**Z6**、化合物**132D**及中間物**C**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**132D**. LC-MS (ESI) m/z: 246 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 2.18-2.29 (m, 2H), 3.35-3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.53 (s, 1H)。

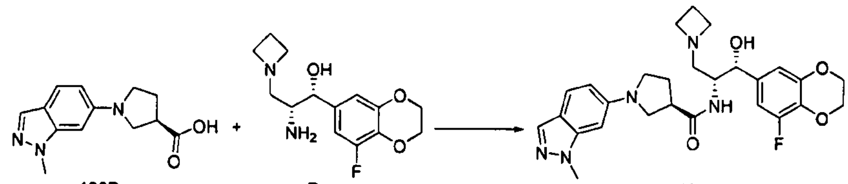
化合物**132**. LC-MS (ESI) m/z: 524 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.84-2.16 (m, 6H), 2.63-2.67 (m, 1H), 3.08-3.43 (m, 8H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 4.14-4.38 (m, 5H), 4.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.51 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.24 (brs, 1H)。

實例133



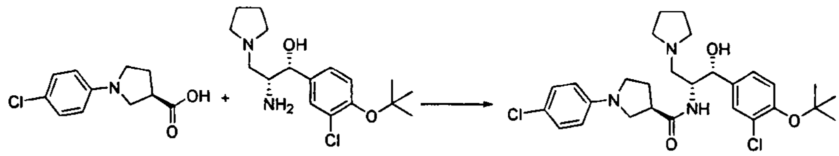
化合物**133**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**132D**及中間物**E**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 538 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.55-0.73 (m, 4H), 2.03-2.28 (m, 6H), 2.62-2.66 (m, 1H), 3.17-3.31 (m, 3H), 3.40-3.69 (m, 7H), 3.78-3.84 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.56-4.58 (m, 1H), 4.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H)。

實例134



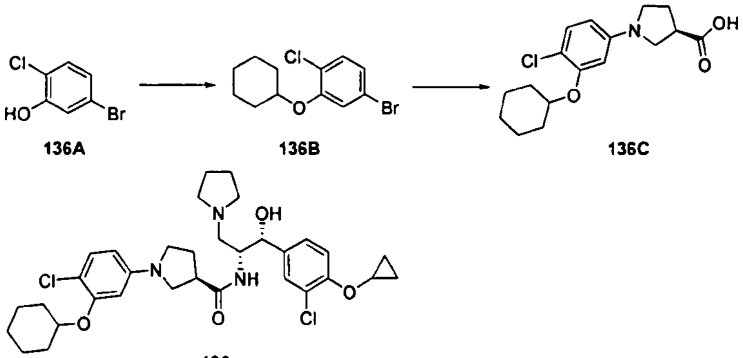
化合物**134**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**132D**及中間物**D**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 510 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.15-2.19 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.75-2.79 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.43-3.62 (m, 5H), 3.98-4.34 (m, 12H), 4.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H)。

實例135



化合物**135**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Z**及**N**代替**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 534 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.28 (s, 9H), 1.88-2.10 (m, 6H), 2.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.98-3.17 (m, 6H), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.37 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。

實例136



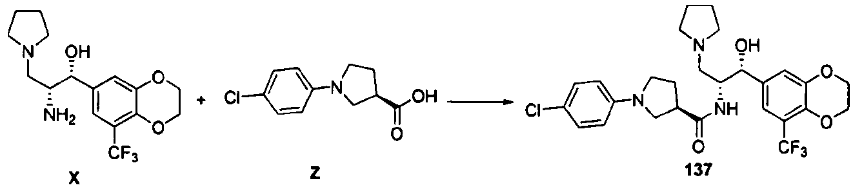
向化合物**136A**(2.0 g，9.71 mmol)及溴環己烷(4.75 g，29.1 mmol)於NMP(30 mL)中之溶液中添加碳酸銫(6.33 mg，19.4 mmol)。在150℃下在氮氣下攪拌混合物隔夜。冷卻至室溫後，將混合物傾入水(150 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。合併之有機相用水(10 mL×3)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物。粗產物經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，5% v/v)純化，得到化合物**136B**。LC-MS (ESI) m/z: 289 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.37-1.42 (m, 3H), 1.53-1.56 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.93-1.96 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

化合物**136C**及**136**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**136B**、中間物**Z6**、化合物**136C**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**136C**. LC-MS (ESI) m/z: 324 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.33-1.38 (m, 3H), 1.47-1.52 (m, 3H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 1H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.36-3.38 (m, 2H), 4.40-4.44 (m, 1H), 6.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。

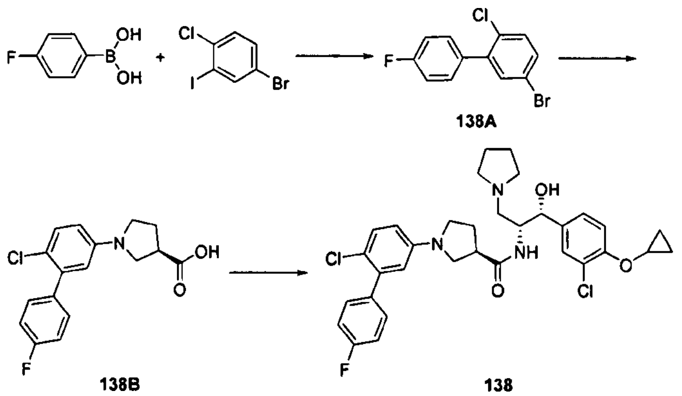
化合物**136**. LC-MS (ESI) m/z: 616 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.53-0.56 (m, 1H), 0.59-0.74 (m, 3H), 1.34-1.36 (m, 3H), 1.52-1.58 (m, 3H), 1.76-2.13 (m, 10H), 2.56-2.60 (m, 1H), 3.04-3.23 (m, 6H), 3.42-3.74 (m, 5H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 1H), 4.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.01-6.04 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.44 (s, 1H)。

實例137



化合物**137**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Z**及化合物**X**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 554 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.02-2.18 (m, 6H), 2.56-2.61 (m, 1H), 3.08-3.25 (m, 4H), 3.35-3.79 (m, 6H), 4.17-4.28 (m, 4H), 4.50-4.55 (m, 1H), 4.89 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.46-6.48 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。

實例138



將4-溴-1-氯-2-碘苯(1.83 g，5.79 mmol)、(4-氟苯基)硼酸(810 mg，5.79 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(943 mg，0.82 mmol)及Na_2CO_3(3.25 g，30 mmol)於甲苯(85 mL)及H_2O(19 mL)中之混合物在氮氣下在100℃下攪拌16 h。將反應混合物冷卻至室溫，且經由矽藻土過濾。濾液用水(50 mL)處理，且用乙酸乙酯(150 mL×2)萃取。用HCl水溶液(1 N)酸化水層至pH 3且用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。合併之有機層用水(50

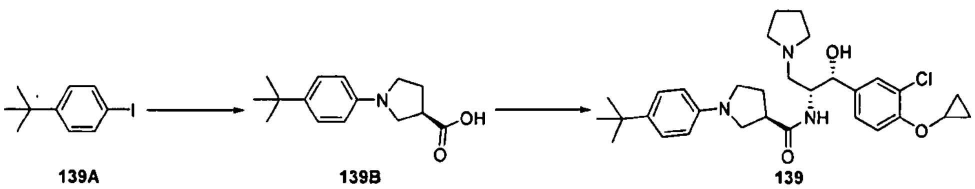
mL×2)及鹽水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到化合物**138A**。[M+H]$^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.10-7.15 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

化合物**138B**及**138**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**138A**、中間物**Z6**、化合物**138B**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、中間物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**138C**. LC-MS (ESI) m/z: 320.1 [M+H]$^+$。

化合物**138**. LC-MS (ESI) m/z: 612.3 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.57-0.73 (m, 4H), 2.02-2.23 (m, 6H), 2.62 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.13-3.27 (m, 4H), 3.34-3.37 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 4H), 4.52-4.55 (m, 1H), 4.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.45-6.49 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H)。

實例139

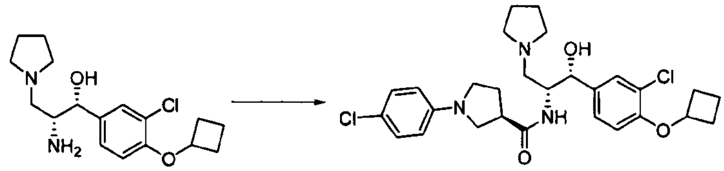


化合物**139B**及**139**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**139A**、中間物**Z6**、化合物**139B**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、中間物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**139B**. LC-MS (ESI) m/z: 248 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.28 (s, 9H), 2.25-2. 27 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.36-3.54 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

化合物**139**. LC-MS (ESI) m/z: 540 [M+H]$^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.62-0.79 (m, 4H), 1.29 (s, 9H), 2.01-2.13 (m, 3H), 2.14-2.28 (m, 3H), 2.54-2.58 (m, 1H), 3.09-3.28 (m, 3H), 3.48-3.82 (m, 8H), 4.53-4.57 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.52 (s, 1H)。

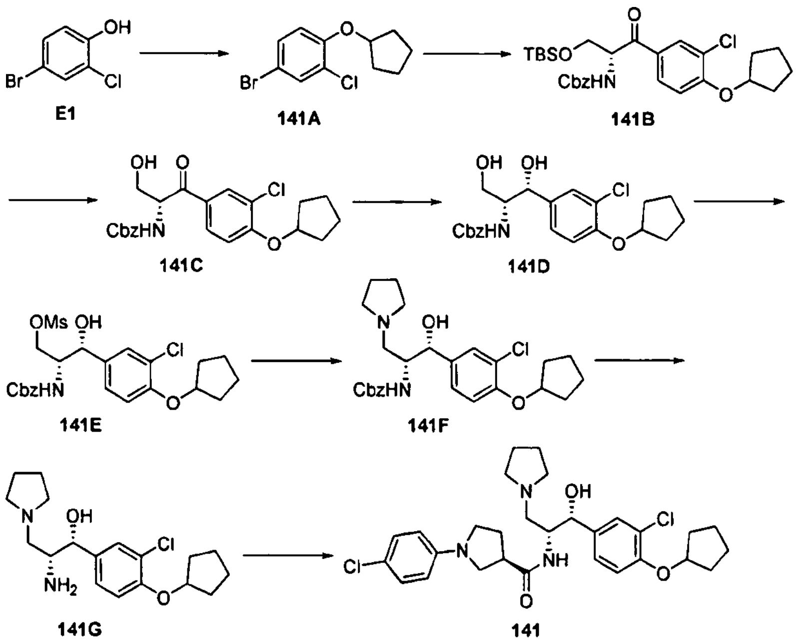
實例140



Y　　140

化合物**140**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Z**及**Y**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 532 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.55-1.70 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 7H), 2.39-2.40 (m, 2H), 2.48-2.50 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 4H), 3.24-3.26 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.54-3.56 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.79-4.80 (m, 1H), 5.99 (brs, 1H), 6.41-6.43 (m, 2H), 6.83-6.85 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 3H), 7.44-7.45 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H)。

實例141



S

化合物**141A**藉由採用針對中間物**E2**所述之程序使用溴環戊烷代替溴環丙烷來合成。LC-MS (ESI) m/z: 無；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.57-1.91 (m, 8H), 4.74-4.78 (m, 1H), 6.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

化合物**141B**、**141C**、**141D**、**141E**及**141F**藉由採用相應地針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**所述之程序使用化合物**141A**、**141B**、**141C**、**141D**及**141E**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**及**A8**來合成。

化合物**141B**. LC-MS (ESI) m/z: 532 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.12 (d, 6H), 0.74 (s, 9H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.82-2.01 (m, 6H), 3.85-3.97 (m, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.27-5.31 (m, 1H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.82-7.85 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H)。

化合物**141C**. LC-MS (ESI) m/z: 418 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.65-1.76 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 4H), 1.96-2.06 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 5.00-5.03 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.23 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.97 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

化合物**141D**. LC-MS (ESI) m/z: 402 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.66-1.96 (m, 8H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.67-3.82 (m, 2H), 4.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.00 (dd, J = 30.8, 12.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.17-7.34 (m, 5H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H)。

化合物**141E**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 480 $[M-OH]^+$。

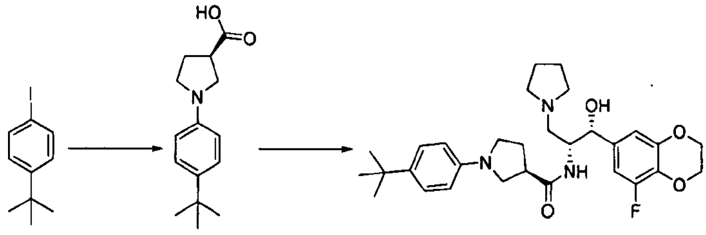
5

化合物**141F**. LC-MS (ESI) m/z: 473 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.40-2.68 (m, 12H), 3.15-3.46 (m, 6H), 4.57-4.61 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.66-5.71 (m, 2H), 5.78 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 7.62-7.90 (m, 2H), 7.97-8.03 (m, 2H), 8.07-8.15 (m, 4H)。

化合物**141G**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用化合物**141F**代替中間物**E7**來合成，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 339 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.62-2.00 (m, 12H), 2.44-2.75 (m, 6H), 3.02-3.26 (m, 1H), 4.29-4.54 (m, 1H), 4.87-4.90 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H)。

化合物**141**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Z**及化合物**141G**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 546 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.58-2.24 (m, 15H), 2.54-2.58 (m, 1H), 3.08-3.29 (m, 6H), 3.48-3.69 (m, 3H), 3.78-3.84 (m, 1H), 4.51-4.60 (m, 1H), 4.77-4.79 (m, 1H), 6.46 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H)。

實例142

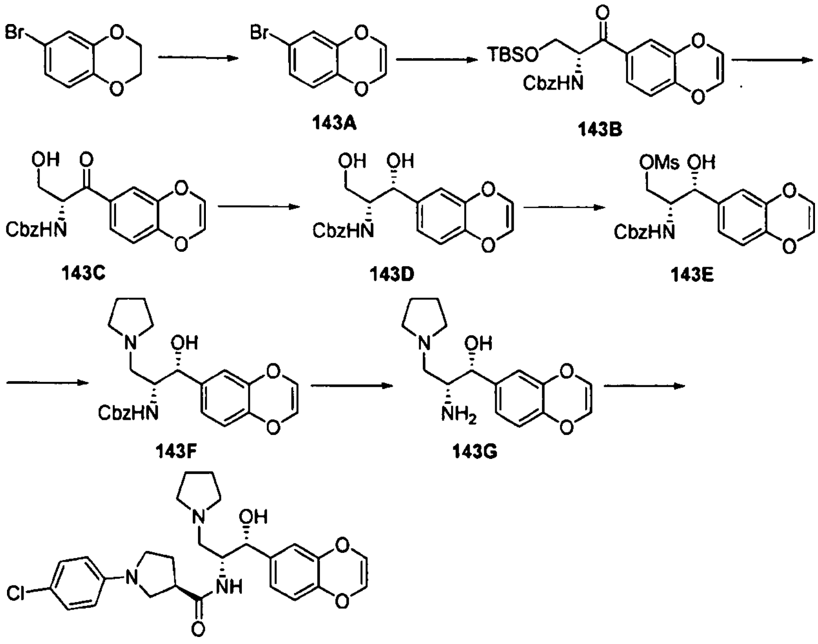


化合物**142B**及**142**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**142A**、中間物**Z6**、化合物**142B**及中間物**C**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**142B**. LC-MS (ESI) m/z: 248 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.28 (s, 9H), 2.25-2. 27 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.36-3.54 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

化合物**142**. LC-MS (ESI) m/z: 526 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.24 (s, 9H), 1.92-2.01 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 3.06-3.26 (m, 7H), 3.29-3.36 (m, 3H), 4.16-4.21 (m, 4H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

實例143



將6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯(1.07 g，5 mmol)、NBS(2.1 g，12 mmol)及AIBN(20 mg)於CCl_4(60 mL)中之混合物在氮氣下回流18 h。使混合物冷卻至室溫且過濾。用水(50 mL×2)洗滌濾液且經無水硫酸鎂乾燥。移除溶劑後，將殘餘物溶解於丙酮(50 mL)中且在氮氣下與NaI(3.75 g，25 mmol)一起回流3 h。使混合物冷卻至室溫且蒸發。殘餘物用水(100 mL)稀釋且用二氯甲烷(50 mL×3)萃

取。用$Na_2S_2O_3$水溶液(100 mL×2)及鹽水(100 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮且用矽膠急驟管柱層析(石油醚，100% v/v)純化，得到化合物**143A**。^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 5.86 (s, 2H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H)。

化合物**143B**、**143C**、**143D**、**143E**及**143F**藉由採用相應地針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**所述之程序使用化合物**143A**、**143B**、**143C**、**143D**及**143E**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**及**A8**來合成。

化合物**143B**. LC-MS (ESI) m/z: 470 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.00 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 0.85 (s, 9H), 3.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 5.22-5.25 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.40 (m, 5H), 7.60-7.63 (m, 1H)。

化合物**143C**. LC-MS (ESI) m/z: 356 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.59-2.62 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.22-5.23 (m, 1H), 5.89-5.91 (m, 2H), 6.05-6.06 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 7.25-7.25 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 5H), 7.50-7.52 (m, 1H)。

化合物**143D**. LC-MS (ESI) m/z: 380 $[M+Na]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.38 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.80-3.84 (m, 3H), 4.86 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.43-5.44 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 6.55-6.57 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H)。

化合物**143E**. LC-MS (ESI) m/z: 418 $[M-OH]^+$。

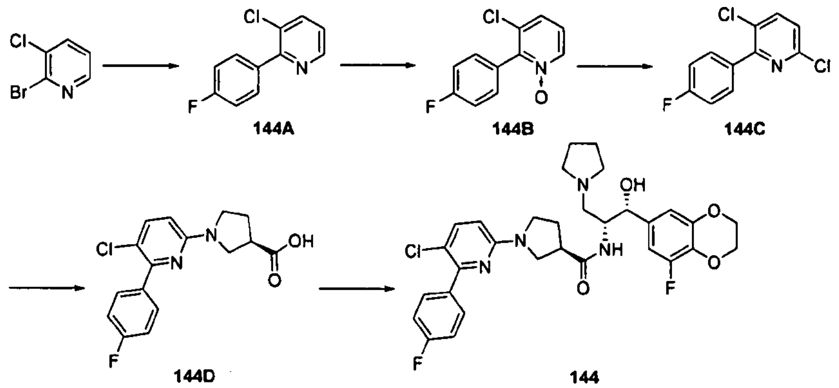
化合物**143F**. LC-MS (ESI) m/z: 411 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.77-1.80 (m, 4H), 2.67-2.68 (m, 4H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.98 (brs, 1H), 4.89-4.90 (m, 1H), 5.01-5.03 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H)。

化合物**143G**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用化合物**143F**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 277 $[M+H]^+$。

化合物**143G**. LC-MS (ESI) m/z: 277 $[M+H]^+$。

化合物**143**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Z**及化合物**143G**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 484 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.01-2.29 (m, 6H), 2.72-2.76 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 4H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 4.47-4.50 (m, 1H), 4.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 6.59-6.61 (m, 3H), 6.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H)。

實例144



將2-溴-3-氯吡啶(5 g，26 mmol)、4-氟苯基硼酸(3.64 g，26 mmol)、$Pd(PPh)_2Cl_2$(1.8 g，2.6 mmol)及K_2CO_3(5.0 g，39 mmol)於二噁烷(100 mL)及水(10 mL)中之混合物在80℃下攪拌2 h。混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(100 mL×2)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10% v/v)純化，得到化合物**144A**。LC-MS (ESI) m/z: 208 $[M+H]^+$；^{1}H-

NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.14-7.14 (m, 2H), 7.24 (dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.80 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1H)。

在室溫下向化合物**144A**(4.1 g，19.75 mmol)於二氯甲烷(80 mL)中之混合物中逐份添加MCPBA(4.1 g，23.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h，用二氯甲烷(200 mL)稀釋，用水(200 mL×2)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，50% v/v)純化，得到化合物**144B**。LC-MS (ESI) m/z: 224 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.12-7.16 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 3H), 8.21 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H)。

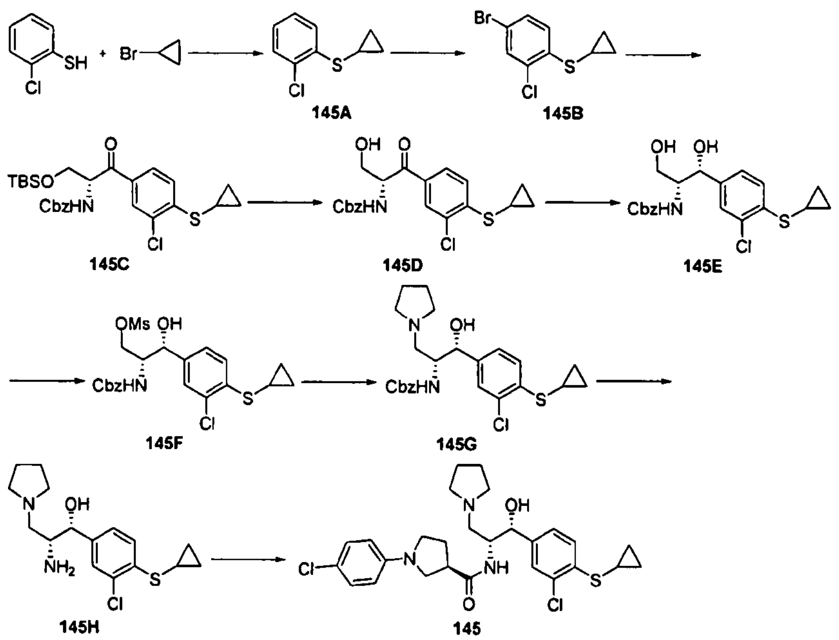
將化合物**144B**(3.3 g，14.76 mmol)於$POCl_3$(32 mL)中之混合物在135℃下攪拌1 h。在真空下藉由蒸發移除$POCl_3$。將殘餘物溶解於二氯甲烷(200 mL)中，用水(100 mL×3)及鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，20% v/v)純化，得到化合物**144C**。LC-MS (ESI) m/z: 242 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.13-7.18 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.77 (m, 3H)。

化合物**144D**及**144**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**144C**、中間物**Z6**、化合物**144D**及中間物**C**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**144D**. LC-MS (ESI) m/z: 321 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 2.12-2.24 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.55-3.67 (m, 2H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 12.51 (brs, 1H)。

化合物**144**. LC-MS (ESI) m/z: 599 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.82-1.91 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 4H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 3H), 3.22-3.59 (m, 7H), 4.16-4.17 (m, 4H), 4.27-4.34 (m, 1H), 4.68-4.69 (m, 1H), 5.97 (brs, 1H), 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 3H), 8.02(d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.29 (brs, 1H)。

實例145



在氮氣下在5℃下向2-氯苯硫醇(7.2 g，50 mmol)於DMSO(20 mL)中之溶液中逐份添加第三丁醇鉀(6.7 g，60 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物15分鐘。向以上溶液中逐滴添加含溴環丙烷(12 g，100 mmol)之DMSO(10 mL)。在80℃下在氮氣下攪拌反應混合物。在反應混合物冷卻至環境溫度之後，用水(400 mL)稀釋深色溶液且用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL×2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠急驟管柱層析(石油醚)純化，得到化合物**145A**。LC-MS (m/z) 185 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.71-0.75 (m, 2H), 1.11-1.16 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 1H), 7.05-7.10(m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H)。

在5℃下向化合物**145A**(36 g，195.6 mmol)於無水二氯甲烷(600

mL)中之溶液中逐滴添加Br_2(37.6 g，235 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物22小時。其用水(200 mL)、飽和硫代硫酸鈉(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。粗產物經矽膠急驟管柱層析(石油醚)純化，得到化合物**145B**。LC-MS (m/z) 263 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.71-0.75 (m, 2H), 1.12-1.16 (m, 2H), 2.08-2.12 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

化合物**145C**、**145D**、**145E**、**145F**及**145G**藉由採用相應地針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**所述之程序使用化合物**145B**、**145C**、**145D**、**145E**及**145F**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**及**A8**來合成。

化合物**145C**. LC-MS (ESI) m/z: 520 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) -0.12 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.85-0.86 (m, 2H), 1.20-1.26 (m, 2H), 2.14-2.16 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.30-5.31 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

化合物**145D**. LC-MS (ESI) m/z: 406 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.74-0.78 (m, 2H), 1.19-1.28 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.74 (s, 1H), 3.87-4.03 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.30-5.34 (m, 1H), 6.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 5H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H)。

化合物**145E**. LC-MS (ESI) m/z: 408 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.69-0.73 (m, 2H), 1.10-1.15 (m, 2H), 2.08-2.12 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.77-3.85 (m, 3H), 4.97-5.01 (m, 3H), 5.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

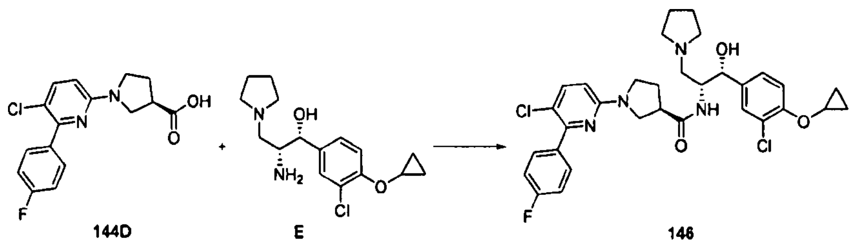
化合物**145F**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 468 $[M-OH]^+$。

化合物**145G**. LC-MS (ESI) m/z: 461 $[M+H]^+$。

化合物**145H**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用化合物**145G**代替中間物**E7**來合成，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 327 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.69-0.73 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.24-2.26 (m, 2H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 4H), 4.38-4.49 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.48 (m, 1H)。

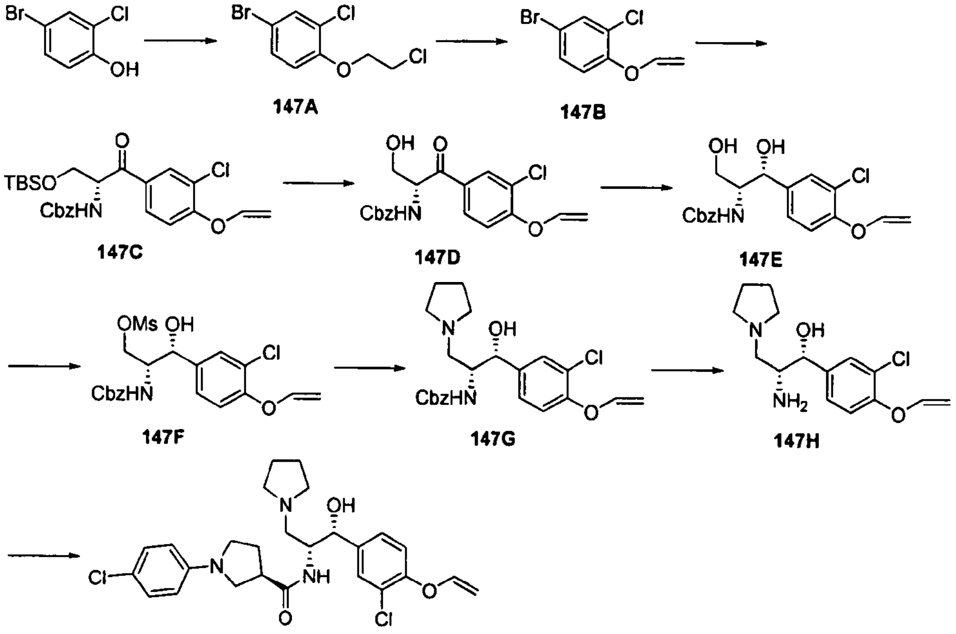
化合物**145**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Z**及化合物**145H**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (m/z) 534 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.55-0.57 (m, 2H), 1.08-1.18 (m, 2H), 2.02-2.22 (m, 7H), 2.45-2.50 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 5H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 2H), 3.80-3.87 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 4.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.56 (m, 2H), 8.12 (d, J = 10.0 Hz, 1H)。

實例146



化合物**146**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**144D**及中間物**E**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 613 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 0.57-0.59 (m, 2H), 0.70-0.72 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 4H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 3H), 3.22-3.36 (m, 2H), 3.41-3.56 (m, 5H), 3.70-3.76 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.77-4.78 (m, 1H), 5.98 (brs, 1H), 6.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 8.04(d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.36 (brs, 1H)。

實例147



向4-溴-2-氯苯酚(5.04 g，24.3 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(10.10 g，72.9 mmol)及2-氯乙基-對甲苯磺酸酯(4.86 mL，26.7 mmol)。將所得混合物加熱至60℃後持續3小時且冷卻至室溫。反應混合物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋且用水(150 mL×3)洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到化合物**147A**。LC-MS (ESI) m/z: 269 $[M+H]^+$。

向化合物**147A**(6.46 g，24.1 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加氫化鈉(1.94 g 60%礦物油分散液，48.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。反應物用乙酸乙酯(150 mL)稀釋且用水(150 mL×3)洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到化合物**147B**。LC-MS (ESI) m/z: 無。

化合物**147C**、**147D**、**147E**、**147F**及**147G**藉由採用相應地針對中間物**A5**、**A6**、**A7**、**A8**及**A9**所述之程序使用化合物**147B**、**147C**、**147D**、**147E**及**147F**代替6-溴-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯、中間物**A5**、**A6**、**A7**及**A8**來合成。

化合物**147C**. LC-MS (ESI) m/z: 490 $[M+H]^+$。

化合物**147D**. LC-MS (ESI) m/z: 376 $[M+H]^+$。

化合物**147E**. LC-MS (ESI) m/z: 360 $[M-OH]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.62 (s, 1H), 2.37-2.38 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.83-3.84 (m, 3H), 4.50 (dd, J = 2.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 1.6 Hz, 13.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 6.54-6.59 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.44 (s, 1H)。

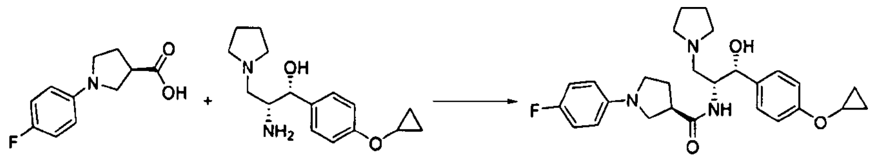
化合物**147F**，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 438 $[M-OH]^+$。

化合物**147G**. LC-MS (ESI) m/z: 431 $[M+H]^+$。

化合物**147H**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用化合物**147G**代替中間物**E7**來合成，其未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 297 $[M+H]^+$。

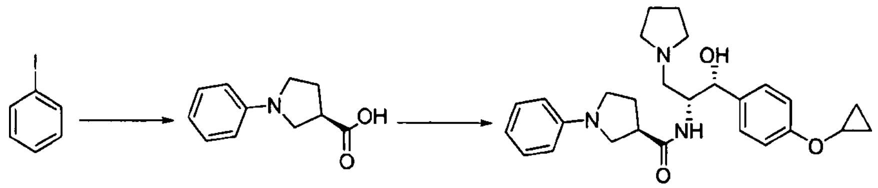
化合物**147**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**Z**及化合物**147H**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.03-2.21 (m, 6H), 2.56-2.60 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 6H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 3H), 4.47 (dd, J = 6.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.50-4.53 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 14.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.93-4.94 (m, 1H), 6.44 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.57-6.62 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, 1H)。

實例148


96A H 148

化合物**148**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**96A**及中間物**H**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 468 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.57-0.67 (m, 2H), 0.71-0.76 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 3H), 2.11-2.24 (m, 3H), 2.62-2.66 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 6H), 3.46-3.84 (m, 6H), 4.52-4, 56 (m, 1H), 6.50-6.53 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

實例149

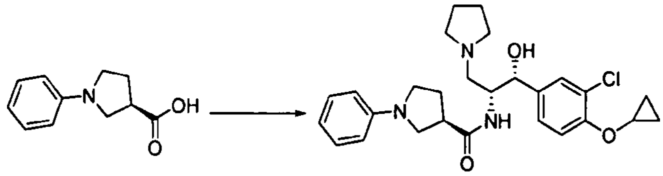

149A 149B 149

化合物**149B**及**149**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**149A**、中間物**Z6**、化合物**149B**及中間物**H**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**149B**. LC-MS (ESI) m/z: 192 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.01-2.07 (m, 2H), 2.88-3.17 (m, 3H), 3.23-3.30 (m, 2H), 6.33-6.41 (m, 3H), 6.91-6.95 (m, 2H)。

化合物**149**. LC-MS (ESI) m/z: 450 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.49-0.60 (m, 2H), 0.66-0.74 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 2.18-2.41 (m, 4H), 2.84-2.88 (m, 1H), 3.17-3.32 (m, 3H), 3.46-3.62 (m, 6H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 4.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H)。

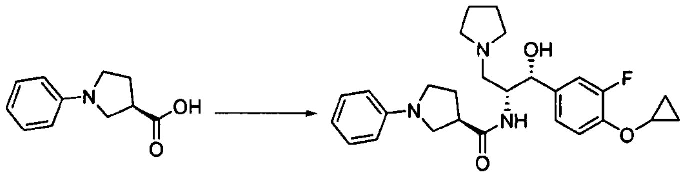
實例150



149B　　　　150

化合物**150**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用化合物**149B**及中間物**E**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 484 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.58-0.64 (m, 2H), 0.65-0.78 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 2.80-2.87 (m, 1H), 3.19-3.32 (m, 3H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.68-3.72 (m, 2H), 4.52-4.56 (m, 1H), 4.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H)。

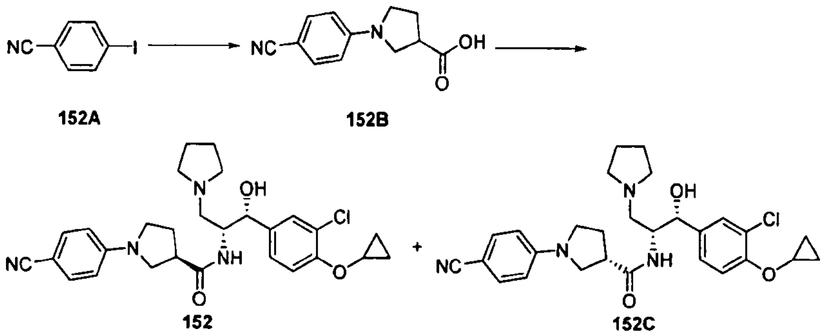
實例151



149B　　　　151

化合物**151**藉由採用針對化合物**1**所述之程序使用中間物**149B**及中間物**G**代替化合物**1B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 468 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.61-0.78 (m, 4H), 1.98-2.15 (m, 3H), 2.20-2.27 (m, 3H), 2.61-2.65 (m, 1H), 3.09-3.33 (m, 6H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 4.52-4.56 (m, 1H), 4.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49-6.55 (m, 2H), 6.63-6.70 (m, 1H), 7.13-7.36 (m, 5H)。

實例152



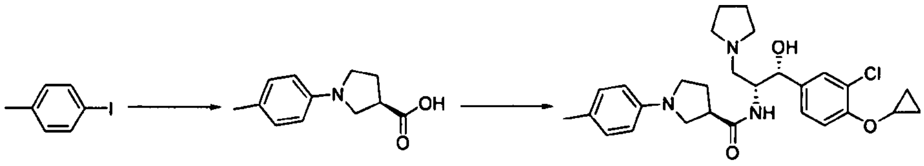
化合物**152B**、**152**及**152C**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**152A**、化合物**152B**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**152B**. LC-MS (ESI) m/z: 217 $[M+H]^+$。

化合物**152**. LC-MS (ESI) m/z: 509 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.61-0.75 (m, 4H), 1.64-1.73 (m, 4H), 1.82-1.87 (m, 3H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.46-2.52 (m, 5H), 2.70-2.74 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.52-3.54 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.97-3.99 (m, 1H), 4.14-4.15 (m, 1H), 4.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% NH_4OH)，管柱：RegisCell (4.6×250 mm, 5 μm)，Rt：3.76分鐘。

化合物**152C**. LC-MS (ESI) m/z: 509 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.58-0.72 (m, 4H), 1.72-1.77 (m, 4H), 2.06-2.12 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 4H), 2.70-2.72 (m, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.24-3.26 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.67-3.69 (m, 1H), 4.20-4.21 (m, 1H), 4.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.1% NH_4OH)，管柱：RegisCell (4.6×250 mm, 5 μm)，Rt：4.98分鐘。

實例153



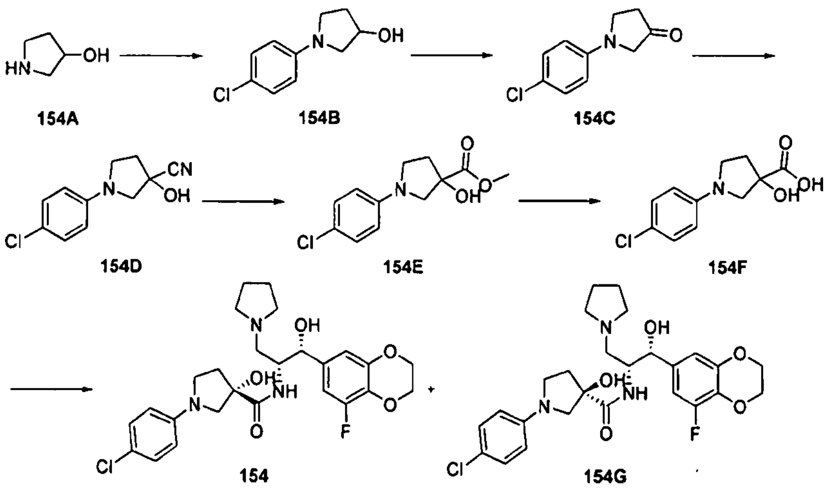
153A 153B 153

化合物**153B**及**153**藉由採用針對化合物**1B**及**1**所述之程序使用化合物**153A**、中間物**Z6**、化合物**153B**及中間物**E**代替1-氯-4-碘苯、化合物**1A**、**1B**及中間物**A**來合成。

化合物**153B**. LC-MS (ESI) m/z: 206 $[M+H]^+$。

化合物**153**. LC-MS (ESI) m/z: 498 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.53-0.68 (m, 4H), 1.73-1.76 (m, 4H), 1.95-2.09 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.57-2.74 (m, 7H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 3H), 3.62-3.66 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.31 (s, 1H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1%NH_4OH)：EtOH (0.1% NH_4OH)，管柱：IA-H (4.6×250 mm, 5 μm)，Rt：7.25分鐘。

實例154



154A 154B 154C 154D 154E 154F 154 154G

化合物**154B**藉由採用針對化合物**1B**所述之程序使用化合物**154A**代替化合物**1A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 198 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.69-1.7 (m, 1H), 2.04-2.08 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 3.22-3.24 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 2H), 4.59-4.61 (m, 1H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

在氮氣下在-78℃下向乙二醯二氯(5.7 g，44.9 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中逐滴添加DMSO(7.2 g，73.4 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌30分鐘，且逐滴添加化合物**154B**(4.3 g，21.8 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物2 h，且在-78℃下將三乙胺(16 mL)緩慢添加至混合物中。使混合物升溫至室溫且攪拌2 h。反應混合物用水(50 mL)淬滅且用二氯甲烷(100 mL)稀釋。有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10% v/v)純化，得到化合物**154C**。LC-MS (ESI) m/z: 196 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.74 (m, 2H), 3.65-3.68 (m, 4H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

向化合物**154C**(415 mg，2.12 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加NaCN(251 mg，4.5 mmol)及乙酸(255 mg，4.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。混合物用水(30 mL)稀釋且攪拌30分鐘，且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到化合物**154D**。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟。LC-MS (ESI) m/z: 223 $[M+H]^+$。

將化合物**154D**(1 g，9.5 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液在室溫下在HCl(氣體)氛圍下攪拌4 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。有機層用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物。粗產物使用溶離劑(甲醇/水，0%至55% v/v)經矽膠逆相急驟管柱層析純化，得到化合物**154E**。LC-MS (ESI) m/z: 256 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.98-2.03 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 3.34 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.49-3.63 (m, 2H), 3.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.8 (s, 3H), 7.13-7.17 (m, 4H)。

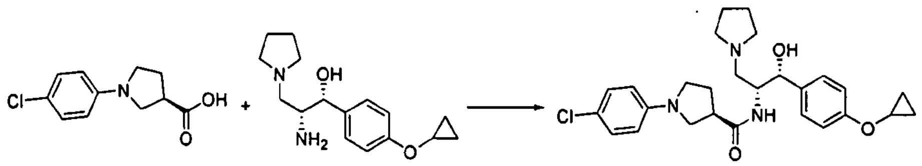
化合物**154F**藉由採用針對化合物**5C**所述之程序使用化合物**154E**代替化合物**5B**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 242 $[M+H]^+$。

化合物**154**及**154G**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**154F**及中間物**C**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。

化合物**154**. LC-MS (ESI) m/z: 520 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 1.93-2.18 (m, 6H), 3.16-3.28 (m, 3H), 3.36-3.51 (m, 3H), 3.66-3.76 (m, 4H), 4.28 (s, 4H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.80-4.81 (m, 1H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77-6.79 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。對掌性HPLC，溶劑：正己烷(0.1% NH_4OH)：EtOH (0.1% NH_4OH) = 50 : 50，管柱：IA (4.6×250 mm, 5 μm)，Rt：8.01分鐘。

化合物**154G**. LC-MS (ESI) m/z: 520 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 2.03-2.18 (m, 5H), 2.49-2.57 (m, 1H), 3.02-3.05 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 3H), 3.42-3.53 (m, 3H), 3.67-3.74 (m, 3H), 4.3 (s, 4H), 4.41-4.43 (m, 1H), 4.83-4.84 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76-6.81 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 hz, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：正己烷(0.1% NH_4OH) : EtOH (0.1% NH_4OH) = 50 : 50，管柱：IA (4.6×250 mm, 5 μm)，Rt：10.90分鐘。

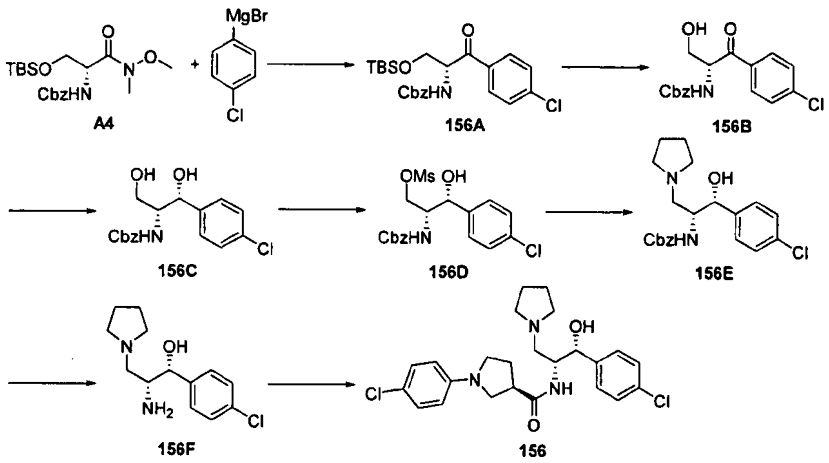
實例155



化合物**155**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用中間物**Z**及**H**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 484 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.53-0.78 (m, 4H), 1.95-2.24 (m, 6H), 2.64 (dd, J = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 3.07-3.30 (m, 6H), 3.47-3.69 (m, 4H), 3.76-3.86 (m, 1H), 4.52 (dt, J = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.7

Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

實例156



在氮氣下在0℃下向中間物**A4**(8.0 g，20 mmol)於無水THF(200 mL)中之溶液中添加溴化(4-氯苯基)鎂(1 M於2-甲基四氫呋喃中，100 mL，100 mmol)，且在室溫下攪拌隔夜。混合物經氯化銨飽和水溶液(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取。有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且經矽膠急驟管柱層析(乙酸乙酯/石油醚，10% v/v)純化，得到化合物**156A**。LC-MS (ESI) m/z: 448 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 0.12 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 3.88-3.98 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.30-5.34 (m, 1H), 5.90-5.91 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 5H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.87-7.89 (m, 2H)。

化合物**156B**、**156C**、**156D**及**156E**藉由採用相應地針對中間物**A6**、**A7**、**A8**及**A9**所述之程序使用化合物**156A**、**156B**、**156C**及**156D**代替中間物**A5**、**A6**、**A7**及**A8**來合成。

化合物**156B**. LC-MS (ESI) m/z: 334 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.88-4.05 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.32-5.34 (m, 1H), 6.04-6.05 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 5H), 7.47-7.49

(m, 2H), 7.93-7.95 (m, 2H)。

化合物**156C**. LC-MS (ESI) m/z: 336 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 2.29 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.85-3.86 (m, 3H), 5.02-5.04 (m, 3H), 5.42 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 9H)。

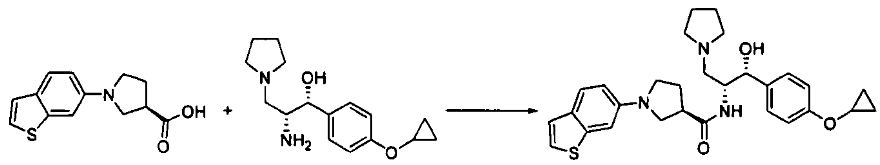
化合物**156D**. LC-MS (ESI) m/z: 414 $[M+H]^+$。

化合物**156E**. LC-MS (ESI) m/z: 389 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.77-1.79 (m, 4H), 2.64-2.66 (m, 4H), 2.81-2.87 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 4.98-5.05 (m, 4H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 7H)。

化合物**156F**藉由採用針對中間物**E**所述之程序使用化合物**156E**代替中間物**E7**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 255 $[M+H]^+$。

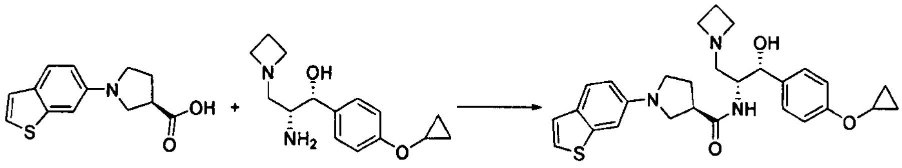
化合物**156**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用中間物**Z**及化合物**156F**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 462 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 1.87-2.04 (m, 6H), 2.41-2.45 (m, 1H), 3.08-3.53 (m, 10H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.85-4.85 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.40 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 4H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H)。

實例157



化合物**157**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**91B**及中間物**H**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 506 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.49-0.69 (m, 4H), 1.95-2.31 (m, 6H), 2.78-2.82 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 3H), 3.34-3.62 (m, 6H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 4.92-4,95 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 14.4, 5.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

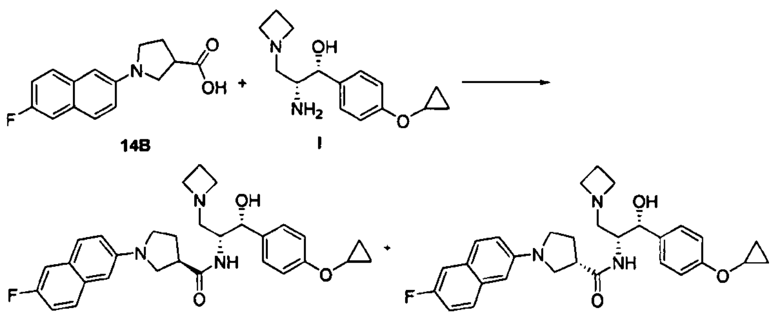
實例158



91B I 158

化合物**158**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**91B**及中間物**I**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 492 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.50-0.69 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 4H), 3.53-3.61 (m, 2H), 4.16-4.37 (m, 5H), 4.86-4,91 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 15.6, 5.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

實例159



14B I 159 159A

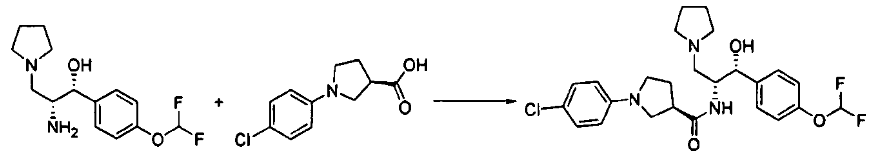
化合物**159**及**159A**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**14B**及中間物**I**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。

化合物**159**. LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.46-0.55 (m, 4H), 1.97-2.13 (m, 4H), 2.15-2.26 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.17-3.22 (m, 2H), 3.22-3.34 (m, 5H), 3.46-3.49

(m, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.63-6.64 (m, 1H), 6.86-6.92 (m, 3H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.53-7.57 (m, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% NH_4OH)，管柱：AD-H (4.6×250 mm, 5 μm)，Rt：3.24分鐘。

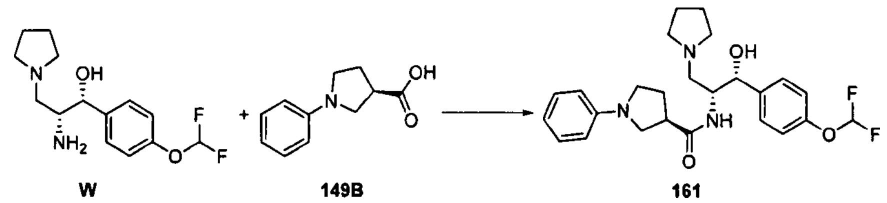
化合物**159A**. LC-MS (ESI) m/z: 504 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.53-0.69 (m, 4H), 1.65-1.70 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.19-3.21 (m, 1H), 3.22-3.23 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 4H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.67-6.68 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 2H)。對掌性HPLC條件，溶劑：MeOH (0.5% NH_4OH)，管柱：AD-H (4.6×250 mm, 5 μm)，Rt：8.01分鐘。

實例160



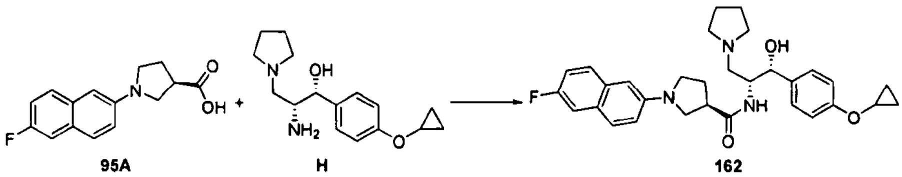
化合物**160**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用中間物**Z**及**W**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 494 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (丙酮-d_6, 400 MHz): δ (ppm) 2.09-2.26 (m, 5H), 2.96-2.97 (m, 1H), 3.30-3.52 (m, 6H), 3.80-3.83 (m, 4H), 4.18-4.25 (m, 2H), 4.75-4.82 (m, 1H), 5.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69-6.70 (m, 1H), 6.93 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

實例161



化合物**161**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**149B**及中間物**W**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 460 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 1.74-1.76 (m, 4H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.60-2.69 (m, 4H), 2.81-2.89 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 3H), 3.34-3.36 (m, 1H), 4.23-4.24 (m, 1H), 5.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

實例162



化合物**162**藉由採用針對化合物**7**所述之程序使用化合物**95A**及中間物**H**代替化合物**7B**及中間物**A**來合成。LC-MS (ESI) m/z: 518 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ (ppm) 0.49-0.64 (m, 4H), 2.03-2.31 (m, 6H), 2.73-2.77 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 3H), 3.32-3.56 (m, 6H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 3H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.97-7.99 (m, 1H)。

生物學實例

以下描述在酶促及基於細胞之分析中測試本文所述之化合物以量測活體外活性之方式。一般技術者將已知可使用分析條件之變化以確定化合物之活性。

分析1：GCS酶促分析

此分析基於Larsen等人之研究進行修改(*J.Lipid Res.* **2011,** *53,* 282)。在蛋白酶抑制劑混合物(Roche)存在下使用M-PER哺乳動物蛋白質萃取試劑(Thermal Scientific)製備馬丁-達比犬腎臟(Madin-Darby canine kidney；MDCK)細胞溶胞物。使用BCA分析套組(Pierce)測定蛋白質濃度。在37℃下分別用於含有10 mM $MgCl_2$、1 mM二硫蘇糖醇、1 mM EGTA、2 mM NAD、100 μM UDP-葡萄糖、10 μM C6-NBD-腦醯胺(Matreya LLC,Pleasant Gap,PA)、35 μM二油醯基磷脂醯膽鹼及5 μM硫苷脂(Sigma)之100 mM Tris緩衝液(pH 7.5)中之0.001 μM至10 μM之各種濃度之本文所述或如表2中所指示之化合物(最終反應體積為100 μL)培育60微克MDCK細胞溶胞物1小時。使用0.1%DMSO作為模擬處理或對照。反應藉由添加100 μL乙腈溶液終止且經歷LC/MS分析。

經與API 4000三重四極質譜儀(Applied Biosystems，Concord,Ontario,Canada)耦接之Shimadzu超高速液相層析(Shimadzu,Japan)定量分析NBD-腦醯胺及葡萄糖腦醯胺。經Waters Xbridge™ BEH130 C18, 100 mm×4.6 mm i.d，3.5 μm(Milford, MA, USA)進行樣品分離。移動相由補充有0.1%甲酸(v/v)之水及乙腈組成。流動速率為1.0 mL/min。初始移動相為20%乙腈且在0.4 min內以線性方式傾斜上升至50%乙腈。由0.4至1.5 min，使梯度傾斜上升至98%乙腈，接著保持於100%直至8.0 min。在1.5 min內使乙腈重設至20%，且維持直至10.0 min。總運作時間為10.0 min。MS/MS偵測在ESI正模式下進行。在15 V之碰撞能量下NBD-腦醯胺之質量轉變為m/z 576.36→558.40，且在21V碰撞能量下葡萄糖腦醯胺之物質轉變為m/z 738.35→558.40。用等體積之乙腈稀釋細胞溶胞物。將50 μL經稀釋樣品之等分試樣添加至1.5 mL管中，且添加100 μL含有內標物之乙

5

腈(100 ng/ml甲苯磺丁脲)以使蛋白質沈澱。使混合物渦動，接著在13000 rpm下離心10 min。使70 μL上清液與140 μL H_2O混合且注入最終溶液以進行LC/MS/MS分析且計算IC_{50}及/或抑制百分比。

分析2：K562基於細胞之分析

此分析基於Gupta等人之研究進行修改(*J.Lipid Res.* **2010,** *51,* 866)。將K562細胞於具有5%FBS之RPMI-1640培養基中以3×10^5個細胞/孔/mL接種於12孔板中且在37℃下培育24 h。將1 μL所需濃度之本文所述化合物(10 mM、1 mM、0.1 mM、0.01 mM、0.001 mM及0.0001 mM in DMSO)或DMSO添加至對應孔中且混合。在37℃下培育細胞4 h。接著將100 μL含有110 μM NBD-腦醯胺、11% BSA、5% FBS及對應濃度之本文所述化合物之RPMI-1640培養基添加至各孔中且混合。在37℃下再培育細胞0.5 h，隨後用冰冷PBS(pH 7.4)洗滌細胞兩次並離心，且用50 μL冷PBS+1% Triton X-100再懸浮。將細胞溶胞物超音波處理15 min，之後添加等體積之甲醇以進行LCMS分析。使用細胞溶胞物之小等分試樣以藉由BCA分析套組測定蛋白質濃度。**分析1**中所用之HPLC設備及方法亦用於此分析中且計算IC_{50}。

分析3：基於NCI/ADR-Res細胞之分析

將NCI/ADR-RES細胞於具有10%FBS之RPMI-1640培養基中接種於12孔板(4×10^5個細胞/孔)中且在37℃下培育24 h。在用本文所述化合物處理之前，移除細胞培養基且每孔用1 mL含有5% FBS及分別所需濃度(10 μM、1 μM、0.1 μM、0.01 μM、0.001 μM及0.0001 μM)之如本文所述化合物或僅0.1% DMSO之RPMI-1640培養基替換。在37℃下培養細胞4小時，隨後用存在本文所述化合物之含有1% BSA及10 μM C6-NBD-腦醯胺之RPMI-1640替換培養基，且在37℃下再培育0.5小時。接著用冰冷PBS(pH 7.4)洗滌細胞兩次，用50 μL冷PBS+1% Tritíon X-100刮擦。將細胞溶胞物超音波處理15 min，之後添加等體

積之甲醇以進行LCMS分析。使用細胞溶胞物之小等分試樣以藉由BCA分析套組測定蛋白質濃度。**分析1**中所用之HPLC設備及方法亦用於此分析且計算IC_{50}及抑制%。

使用以上分析，測試以下化合物。

表2.

實例編號	名稱	資料範圍
1C	1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
2A	1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
3A	N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
1	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
1D	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
5D	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-((4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
6	N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
8D	(S)-1-(3,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
8	(R)-1-(3,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	D
9D	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
10	N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	D
5	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-((4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
5E	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-((4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
11	1-環戊基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
12D	(S)-1-(2,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
12	(R)-1-(2,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
13	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡	B

5

實例編號	名稱	資料範圍
	咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
13C	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
14C	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
2	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
2B	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
3	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
3B	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
9	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
9E	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
15C	1-(4-氯苯甲基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
14D	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
14	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
36F	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
17D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
19	1-(4-氯-3-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
20D	1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
22C	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
17	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
21E	1-(4-氯苯乙基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
15	(R)-1-(4-氯苯甲基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
15D	(S)-1-(4-氯苯甲基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
36	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啶-3-	F

實例編號	名稱	資料範圍
	甲醯胺	
36G	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
20	(R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
20E	(S)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
23	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
23B	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
24B	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
25	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
25B	(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
26	1-環己基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
27	(R)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
27C	(S)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
28C	1-(5-氯吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
22	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
22D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
29	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
29B	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
30	1-丁基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
31	(R)-1-(4-氟苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	C
31B	(S)-1-(4-氟苯基)-N-((1S,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
32	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
32A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F

實例編號	名稱	資料範圍
21	(R)-1-(4-氯苯乙基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
21F	(S)-1-(4-氯苯乙基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
28	(R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
28D	(S)-1-(5-氯吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
54	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
33	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
33A	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
34	(R)-1-(4-氟苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
34A	(S)-1-(4-氟苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
24	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
24C	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
35	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
35A	(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
44C	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
44	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
43D	1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
54A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
45	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
45A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
55A	1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
56D	1-(2-環丙氧基吡啶-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
46A	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F

實例編號	名稱	資料範圍
47A	N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
48	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
48A	(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
49	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
49A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
50	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
50A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
51	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,2-二甲基𠳭烷-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
51A	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,2-二甲基𠳭烷-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
43	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
43E	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
56	(R)-1-(2-環丙氧基吡啶-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
56E	(S)-1-(2-環丙氧基吡啶-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
52	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
52A	(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
55	(R)-1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
55B	(S)-1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
46	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
46B	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
53C	1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
47	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
47B	(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二	B

5

實例編號	名稱	資料範圍
	氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
57A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
57	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
58	(R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
58D	(S)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
59	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
60	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
60A	(S)-N-((1R,2R)-1-(4-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
61C	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
62	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
63C	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
64	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基𠳭烷-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
65	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
66	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
67C	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
68C	(S)-N-((1R,2S)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
61	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
61D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
69	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
69A	(S)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
70	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
70A	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E

實例編號	名稱	資料範圍
71E	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基𠳭烷-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
72A	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	D
73	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
67	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
53	(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
53D	(S)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
74	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-N-嗎啉基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	D
74C	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-N-嗎啉基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
75	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(3-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
75E	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(3-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	D
76D	1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
77	N-[2-(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基)(1R,2R)-2-羥基-1-(吡咯啶基甲基)乙基][1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-基]甲醯胺	A
78	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
72	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
72B	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
71	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基𠳭烷-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
71F	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基𠳭烷-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
79A	N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
80G	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
68	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
63	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
63D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-	NA

5

實例編號	名稱	資料範圍
	3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
76E	(S)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
76	(R)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
81	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
82	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
82E	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
83C	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹喏啉-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
84	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
84A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
79	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
79B	(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
80	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
80H	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
85	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
86	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
87	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
88C	1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	D
89F	N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
90	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1,5-㖠啶-3-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
90D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1,5-㖠啶-3-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
92	(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
83	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹喏啉-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F

實例編號	名稱	資料範圍
83D	(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹喏啉-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
88	(R)-1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	D
88D	(S)-1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
89	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
89G	(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
93	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
93A	(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
91	(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
94	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
95	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	D
96	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
97	(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
97C	(S)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
98	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	D
98A	(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
99C	1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
100	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氯喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
101	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
102	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
103	(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基	A

實例編號	名稱	資料範圍
	苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
104	(R)-1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
105	(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
106	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺	D
107	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
99	(R)-1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
99D	(S)-1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
108	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
109	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
110	(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
111	(R)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
112	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
113	(R)-1-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
114	(R)-1-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
115	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
116	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
117	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
118	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-氯-5-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
119	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲	A

實例編號	名稱	資料範圍
	醯胺	
121	(R)-1-苯甲醯基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	NA
120	(R)-1-苯甲醯基-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
122	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
123	(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
124	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
125	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
127	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
128	(R)-1-(4-氯-3-(4-氟苯氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
129	(R)-1-苯甲醯基-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	F
126	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
130	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(5-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	E
131	(R)-1-(4-氯-3-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
132	(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
133	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
134	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
135	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(第三丁氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
136	(R)-1-(4-氯-3-(環己氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
137	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(8-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
138	(R)-1-(6-氯-4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基	B

實例編號	名稱	資料範圍
	苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
139	(R)-1-(4-(第三丁基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
140	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丁氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
141	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(環戊氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
142	(R)-1-(4-(第三丁基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
143	(R)-N-((1R,2R)-1-(苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
144	(R)-1-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
145	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(環丙基硫基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
146	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
147	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(乙烯氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
148	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
149	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺	A
150	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺	A
151	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺	A
152	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氰基苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	C
152C	(R)-N-((1S,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氰基苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
153	(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(對甲苯基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
154	(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-3-羥基吡咯啶-3-甲醯胺	A
154C	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-3-羥基吡咯啶-3-甲醯胺	C
155	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A
156	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	C
157	(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-	A

實例編號	名稱	資料範圍
	(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	
158	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
159	(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
159C	(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	C
160	(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	B
161	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺	A
162	(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺	A

在表2中，生物學資料提供如下：

對於IC_{50}值：

A：1 - 30 nM；

B：>30 - 100 nM；

C：>100 - 1000 nM；

對於在0.1 μM下之抑制值%：

D：75 - 100%；

E：50 - 74% (或小於75%)；

F：1 - 49% (或小於50%)；及

NA：無活性 - 對於抑制%產生負值。

山多夫氏病小鼠模型

山多夫氏病之鼠類模型為剔除(KO) HEXB基因，其如在人類中一般編碼小鼠中之β-己糖苷酶。與人類相比，此KO小鼠展示與人類(但較大年齡)中所見極其相似之表現型。在約3月齡時，動物顯現顫抖且肢體緊張度增加，後腿情況更嚴重。直至4-5月齡此等表現逐漸更嚴重，同時動物瀕死且快速失重。該表現型已藉由活性監測器、過桿及反相篩檢測試(inverted screen test)定量(Jayakumar M等人, *Blood* **2001,** *97*, 327-329；Cachon-Gonzalez等人, *PNAS* **2006,** *103(27)*,1037-

10378)。在組織學上，小鼠神經元似乎藉由溶酶體儲存物質擴張，且存在神經發炎之病徵。在生物化學上，β-己糖苷酶之含量缺乏，且可表明神經節苷脂GM2、GA2以及唾液酸累積(Cachon-Gonzalez等人, 2006；Arthur等人, *Neurochem Res* **2013**, DOI 10.1007/s11064-013-0992-5)。

為評價本文所述之不同化合物在山多夫氏病中之可能功效，使同種接合子雄性小鼠與異種接合子雌性配對。一窩中之所有幼崽(大致50%KO及50%異種接合子)在3天齡開始藉由每日腹膜內或皮下注射相同測試(或對照)物品處理14天。基於待測試化合物之藥物動力學/藥效動力學特性確定所選投藥途徑。在給藥期結束時，使用異氟醚經由鼻錐(4%用於誘發且1.5%用於維持)使幼崽深度麻醉，藉由心肌穿刺法收集血液，接著對小鼠施以安樂死。收集大腦及肝臟且快速冷凍。使用此等組織分析實驗端點(大腦中之GM2及唾液酸、肝臟中之GA2及唾液酸)。收集其他組織樣本(尾尖或腳趾)且快速冷凍，接著送去進行基因分型。

若發現測試化合物對實驗端點有顯著作用，進行其他實驗以與媒劑處理之小鼠相比觀察對活性、反相篩檢及過桿測試之作用以及平均存活時間。

多囊性腎病小鼠模型

在26至64天齡向jck小鼠中隨意投與含本發明化合物之食物(標準食品)。在26至64天齡向對照jck小鼠飼喂對照膳食。在63天齡時，將動物轉移至代謝籠維持24小時，收集尿液。在64天齡時，將動物處死，稱重且藉由心臟穿刺收集血液以進行血清分離。分離腎臟，平分且稱重，且將各腎臟之一半固定於含4%多聚甲醛之PBS中隔夜，以進行石蠟包埋及蘇木素及曙紅染色。使用腎臟重量與體重之比率測定化合物之活性。囊腫體積藉由定量來自經處理及對照動物之腎臟的組織

切片中囊性區域之百分比來量測，且乘以腎臟重量/體重比率。藉由量測源自處死之動物之血清樣品中的血液尿素氮(BUN)含量來評定腎臟功能，在未處理對照中BUN含量升高，而經處理動物表明BUN含量顯著降低。

本文所述之化合物、方法及組合物之其他目標、特徵及優點自以下實施方式將變得顯而易知。然而，應瞭解，實施方式及特定實例儘管指示特定實施例，但僅為了說明而給出，因為在本發明精神及範疇內的各種變化及修改自此實施方式將變得顯而易知。

本文中所引用之所有公開案，包括專利、專利申請案及公開之專利申請案，均出於所有目的以引用的方式併入本文中。

【符號說明】

無

I655185

公告本

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：　　　　※IPC 分類：C07D; A61P

【發明名稱】

用於治療疾病之葡萄糖腦醯胺合成酶抑制劑

GLUCOSYLCERAMIDE SYNTHASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF DISEASES

【中文】

本發明描述式I化合物、製造此類化合物之方法、含有此類化合物之醫藥組合物及藥劑及使用此類化合物治療或預防與葡萄糖腦醯胺合成酶(GCS)有關之疾病或病狀之方法。

【英文】

Described herein are compounds of Formula I, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions and medicaments containing such compounds, and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or conditions associated with the enzyme glucosylceramide synthase (GCS).

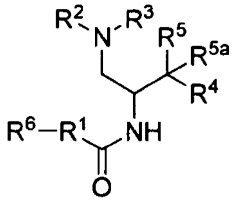
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

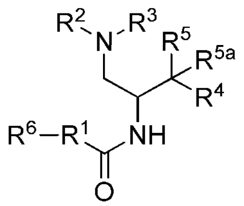
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式I

申請專利範圍

1. 一種式I化合物及視情況存在之其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物及另外視情況存在之其醫藥學上可接受之鹽，



式I

其中

R^1為*N*-(R^6)-吡咯啶基，其利用碳原子連接至C(O)基團且視情況經羥基取代；

R^2為氫、羥基或烷基；且R^3為烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或二烷基胺基烷基；或R^2及R^3與其所連接之氮一起形成3至10員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；且其中-NR^2R^3雜環烷基不為嗎啉基；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1、2或3個R^9基團取代；

R^5為羥基且R^{5a}為氫、鹵基、烷基或氘；

R^6為烷基、烷氧基羰基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或-C(O)$NR^{6a}R^{6b}$；其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的各芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的各雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

R^{6a}為氫或烷基，且R^{6b}為芳基或雜芳基，其各自視情況經1或2

個鹵基取代；或R^{6a}及R^{6b}與其所連接之氮一起形成視情況經烷基、羥基、烷基羰基或烷氧基羰基取代之雜環烷基；

各R^{8}若存在則獨立地為氘、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基或環烷基；

各R^{9}若存在則獨立地為氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵基、鹵烷基、烷基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、雜環烷基、雜環烷氧基、雜環烷基烷氧基或苯基；其中該苯基視情況經1或2個R^{9a}取代；其中單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

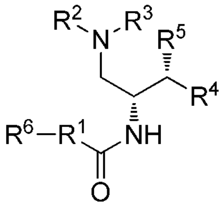
各R^{9a}若存在則獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷氧基羰基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基；

各R^{10}若存在則獨立地為氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵基、鹵烷基、烷基、烯基、炔基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、環烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、芳基、芳基烷基、芳氧基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各芳基或雜芳基獨立地視情況經1、2或3個R^{10a}取代；且單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

各R^{10a}若存在則獨立地選自氰基、鹵基、烷基、烯基、鹵烷基、羥基烷基及環烷基；且

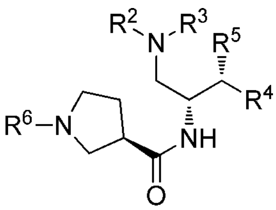
R^{11}、R^{11a}及R^{11b}獨立地為氫、烷基或環烷基。

2. 如請求項1之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中該式I化合物係根據式I(a)：



式I(a)。

3. 如請求項1或2之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中該式I化合物係根據式I(d1)：



式I(d1)。

4. 如請求項1或2之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中R^2及R^3與其所連接之氮一起形成4至6員雜環烷基環。

5. 如請求項1或2之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中R^6為視情況獨立地經1或2個R^{10}基團取代之芳基。

6. 如請求項1或2之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中R^6為雜環烷基或雜芳基，其中該雜芳基

視情況經1或2個R^{10}基團取代，及該雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代。

7. 如請求項1或2之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中：

R^2及R^3與其所連接之氮一起形成具有1或2個氮原子之4至6員雜環烷基環，其視情況經1或2個R^8取代；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1或2個R^9基團取代；

R^{5a}為氫；

R^6為烷基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基；其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的各芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的各雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基及烷基之基團取代；

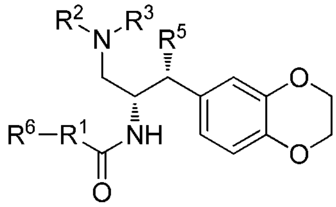
各R^8若存在則獨立地為烷基、羥基、烷氧基、鹵基或鹵烷基；

各R^9若存在則獨立地為氰基、硝基、鹵基、鹵烷基、烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

各R^{10}若存在則獨立地為氰基、鹵基、鹵烷基、烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、芳基、芳氧基、

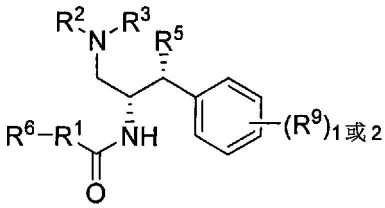
雜芳氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各芳基或雜芳基獨立地視情況經1或2個鹵基或烷基取代；且單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基及羥基之基團取代。

8. 如請求項1或2之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中該式I化合物係根據式I(c)：



式I(c)。

9. 如請求項1或2之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中該式I化合物係根據式I(d2)：



式I(d2)。

10. 如請求項1或2之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中：

R^2及R^3與其所連接之氮一起形成氮雜環丁烷基或吡咯啶基；

R^{5a}為氫。

11. 如請求項1或2之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中R^6為芳基或雜芳基，其中該芳基視情況

獨立地經1或2個鹵基、烷基、環烷氧基或雜環烷氧基取代；且該雜芳基視情況獨立地經1或2個鹵基、烷基或環烷氧基取代。

12. 如請求項1或2之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中R^6為視情況獨立地經1或2個鹵基、羥基或烷基取代之雜環烷基。

13. 如請求項1之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中該化合物係選自由以下組成之群：

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-((4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)甲

基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-((4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-((4-羥基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(3,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(3,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(3,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-環戊基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(2,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(2,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯甲基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(4-氯苯甲基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯甲基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(4-氯-3-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯乙基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(4-氯苯乙基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯乙基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-環己基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(5-氯吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(5-氯吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(5-氯吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-丁基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-

1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲

醯胺、

(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(2-環丙氧基吡啶-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(2-環丙氧基吡啶-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(2-環丙氧基吡啶-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]

二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基唍烷-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2S)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2S)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基唍烷-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基唍烷-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,2-二甲基唍烷-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-[2-(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基)(1R,2R)-2-羥基-1-(吡咯啶基甲基)乙基][1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-基]甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥

基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹喏啉-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹喏啉-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹喏啉-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并

[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1,5-㖠啶-3-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1,5-㖠啶-3-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(6-氯喹啉-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-

2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(喹啉-7-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-苯甲醯基-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯

胺、

(R)-1-苯甲醯基-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(5-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(8-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-(第三丁基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)

吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-3-羥基吡咯啶-3-甲醯胺及

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-3-羥基吡咯啶-3-甲醯胺。

14. 如請求項1之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中該化合物係選自由以下組成之群：

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)

丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)

丙-2-基)-1-(5-氯吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(4-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-N-嗎啉基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-N-嗎啉基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(3-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(3-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)

丙-2-基)-1-(5,6,7,8-四氫萘- 2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氯喹啉-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-氯苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-氯-5-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)

丙-2-基)-1-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-(4-氟苯氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-苯甲醯基-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(第三丁氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-(環己氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(6-氯-4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-(第三丁基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丁氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(環戊氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(環丙基硫基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(乙烯氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氰基苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氰基苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(對甲苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(苯并[b]噻吩-6-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺及

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺。

15. 如請求項1之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式，其中該化合物係選自由以下組成之群：

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜

環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(3,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(3,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(3,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(2,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(2,4-二氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(4-氯-3-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(6-環丙氧基吡啶-3-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氟苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氟苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氟苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氟苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯

胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-

3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,2-二甲基𠸄烷-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,2-二甲基𠸄烷-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(4-(2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-1-(6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(哌啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-N-嗎啉基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-N-嗎啉基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(3-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(3-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-[2-(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基)(1R,2R)-2-羥基-1-(吡咯啶基甲基)乙基][1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-基]甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(1-氯-6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氯萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(2-氯-5-(吡啶-2-基氧基)苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(3-氯-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-(4-氟苯氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(5-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-((6-甲基吡啶-2-基)氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-

甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(第三丁氧基)-3-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯-3-(環己氧基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)-1-(8-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(6-氯-4'-氟-[1,1'-聯苯]-3-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-(第三丁基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丁氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(環戊氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-(第三丁基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(環丙基硫基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-(乙烯氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氯苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-

基)-1-(4-氟苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基-3-氟苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氰基苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(4-氰基苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(3-氯-4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(對甲苯基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-3-羥基吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-3-羥基吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-氯苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(S)-N-((1R,2R)-3-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基

丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-1-(4-氯苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺、

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-苯基吡咯啶-3-甲醯胺及

(R)-N-((1R,2R)-1-(4-環丙氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯啶-1-基)丙-2-基)-1-(6-氟萘-2-基)吡咯啶-3-甲醯胺。

16. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式且另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式；及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

17. 一種如請求項1至15中任一項之化合物及視情況呈其互變異構體、單一立體異構體或立體異構體之混合物的形式及另外視情況呈其醫藥學上可接受之鹽的形式的用途，其係用於製造用以治療疾病或病症之藥劑。

18. 一種如請求項16之組合物的用途，其係用於製造用以治療疾病或病症之藥劑。

19. 如請求項17或18之用途，其中該疾病或病症係選自下列所組成之群：醣脂儲存疾病、與醣脂積聚有關之疾病、導致腎肥大或增生之疾病、導致高血糖症或高胰島素血症之疾病、醣脂合成異常之癌症、由使用細胞表面醣脂作為受體之有機體所引起之感染性疾病、代謝病症、神經元病症或發炎性疾病或病症。

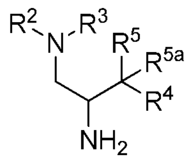
20. 如請求項17或18之用途，其中該疾病或病症係選自下列所組成之群：糖尿病性腎病、乳癌、腎腺癌、腦癌、神經母細胞瘤、肺癌、腸癌、胰臟癌、前列腺癌、動脈粥樣硬化、多囊性腎病、腎肥大、糖尿病、肥胖、類風濕性關節炎、克隆氏病

(Crohn's disease)、哮喘、敗血症及神經元損傷。

21. 如請求項17或18之用途，其中該疾病或病症為泰-薩克斯病(Tay Sachs disease)、山多夫氏病(Sandhoffs disease)、GMl神經節苷脂貯積病(GMl gangliosidosis disease)、尼曼-匹克二氏病(Niemanns-Pick)、法布瑞氏症(Fabry disease)或戈謝病(Gaucher disease)。

22. 一種製造如請求項1之化合物之方法，其中R^5為羥基且R^{5a}為氫，該方法包含：

a)將式**100**之中間物



100

或其鹽，其中：

R^2為氫、羥基或烷基；且R^3為烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或二烷基胺基烷基；或R^2及R^3與其所連接之氮一起形成3至10員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；且其中-NR^2R^3雜環烷基不為嗎啉基；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1、2或3個R^9基團取代；

R^5為羥基及R^{5a}為氫；

各R^8若存在則獨立地為氘、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基或環烷基；

各R^9若存在則獨立地為氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵基、鹵烷基、烷基、-$NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、雜環烷基、雜環烷氧基、雜環烷基烷氧基

或苯基；其中該苯基視情況經1或2個R^{9a}取代；其中單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

各R^{9a}若存在則獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷氧基羰基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基；及

R^{11}、R^{11a}及R^{11b}獨立地為氫、烷基或環烷基；

與式R^6-$R^1C(O)OH$之中間物以標準醯胺偶合條件進行處理，得到式I化合物，其中

R^1為*N*-(R^6)-吡咯啶基，；其利用碳原子連接至C(O)基團且視情況經羥基取代；

R^2為氫、羥基或烷基；且R^3為烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或二烷基胺基烷基；或R^2及R^3與其所連接之氮一起形成3至10員雜環烷基環，其視情況經1、2、3或4個R^8取代；且其中-NR^2R^3雜環烷基不為嗎啉基；

R^4為芳基或雜芳基，其各自視情況經1、2或3個R^9基團取代；

R^5為羥基及R^{5a}為氫；

R^6為烷基、烷氧基羰基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、環烷基、環烷基烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基或-C(O)$NR^{6a}R^{6b}$；其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的各芳基及雜芳基視情況經1或2個R^{10}基團取代；且其中無論單獨還是作為另一基團之一部分的各雜環烷基及環烷基視情況經1或2個獨立地選自羥基、鹵基、鹵烷基、烷氧基、烷基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

R^{6a}為氫或烷基，且R^{6b}為芳基或雜芳基，其各自視情況經1或2

個鹵基取代；或R^{6a}及R^{6b}與其所連接之氮一起形成視情況經烷基、羥基、烷基羰基或烷氧基羰基取代之雜環烷基；

各R^8若存在則獨立地為氘、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基或環烷基；

各R^9若存在則獨立地為氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵基、鹵烷基、烷基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、雜環烷基、雜環烷氧基、雜環烷基烷氧基或苯基；其中該苯基視情況經1或2個R^{9a}取代；其中單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

各R^{9a}若存在則獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷氧基羰基、胺基、烷基胺基及二烷基胺基；

各R^{10}若存在則獨立地為氰基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、鹵基、鹵烷基、烷基、烯基、炔基、$-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、環烷基、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷氧基、烯基氧基、環烷氧基、環烷基烷氧基、環烷基硫基、芳基、芳基烷基、芳氧基、雜芳基、雜芳基烷基、雜芳氧基、雜環烷基、雜環烷氧基或雜環烷基烷氧基；其中單獨或作為另一基團之一部分的各芳基或雜芳基獨立地視情況經1、2或3個R^{10a}取代；且單獨或作為另一基團之一部分的各雜環烷基視情況經1或2個獨立地選自烷基、羥基、烷基羰基及烷氧基羰基之基團取代；

各R^{10a}若存在則獨立地選自氰基、鹵基、烷基、烯基、鹵烷

基、羥基烷基及環烷基；及

R^{11}、R^{11a}及R^{11b}獨立地為氫、烷基或環烷基；及

b)視情況分離個別異構體。