



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202028188 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：108137746

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/10/19

歐洲專利局

18306377.5

2019/07/12

歐洲專利局

19305936.7

(71)申請人：法商施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

英商佛納利斯(R&D)股份有限公司(英國) VERNALIS (R&D) LTD (GB)

英國

(72)發明人：衛柏 克沙巴 WEBER, CSABA (HU)；卡絲契 安佐思 KOTSCHY, ANDRAS (HU)；巴沙司 阿提拉 VASAS, ATTILA (HU)；奇士 阿帕德 KISS, ARPAD (HU)；莫爾納 巴拉斯 MOLNAR, BALAZS (HU)；扶曼納 安卓亞 FIUMANA, ANDREA (IT)；馬雪絲 阿爾巴 MACIAS, ALBA (ES)；莫瑞 詹母士 布魯基 MURRAY, JAMES BROOKE (NZ)；德瑪斯 迪迪耶 DEMARLES, DIDIER (FR)；艾文史奇茲 麗莎 IVANSCHITZ, LISA (FR)；居內斯特 奧莉薇 GENESTE, OLIVIER (FR)；海格德 克里斯托夫 HEGEDUS, KRISTOF (HU)；斯潘尼茨 彼得 SPRANITZ, PETER (HU)；梭斯 蒂博爾 SOOS, TIBOR (HU)

(74)代理人：陳長文

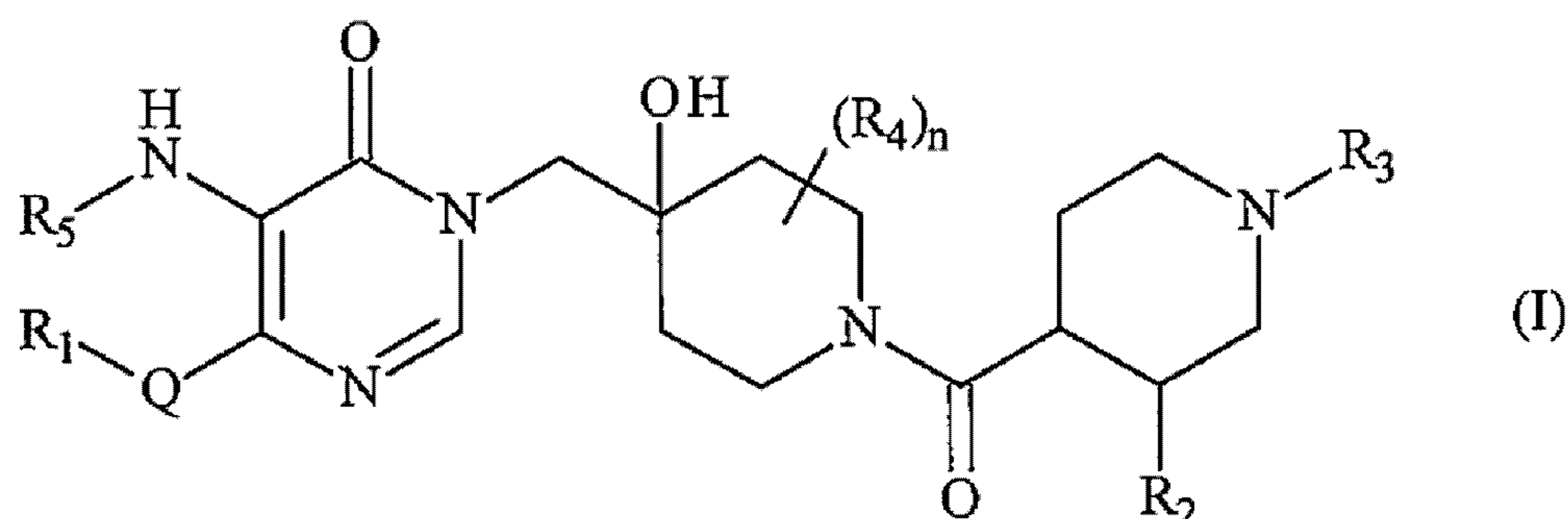
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 197 頁

(54)名稱

新穎胺基-嘧啶酮基-哌啶基衍生物、其製備之方法及包含其之醫藥組合物

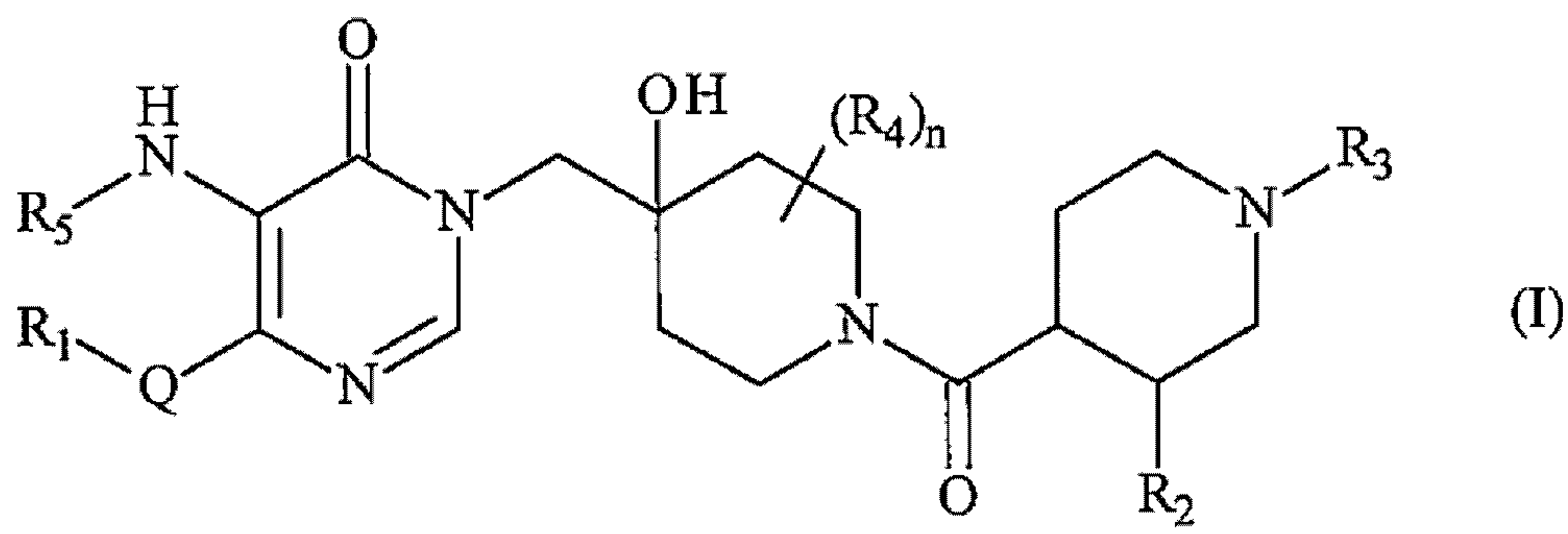
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：

其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、n 及 Q 如說明書中所定義。

本發明還關於藥物。

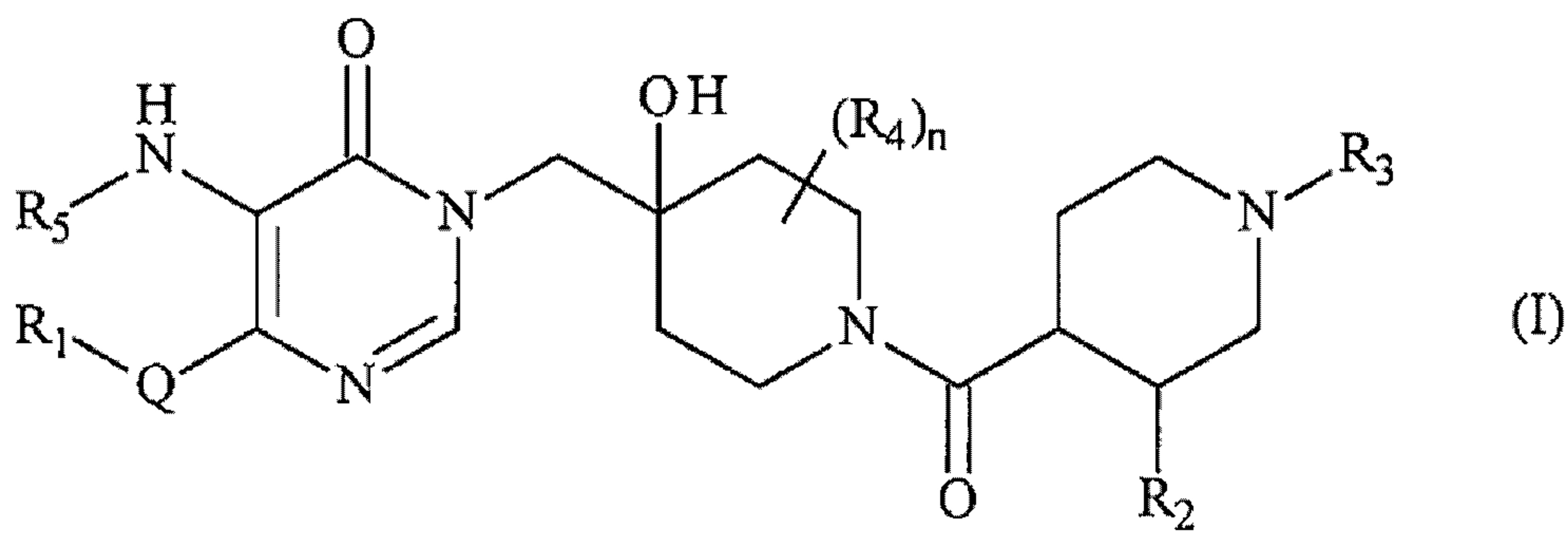
Compounds of formula (I):



wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n and Q are as defined in the description.

Medicaments.

特徵化學式：



202028188

【發明摘要】

【中文發明名稱】

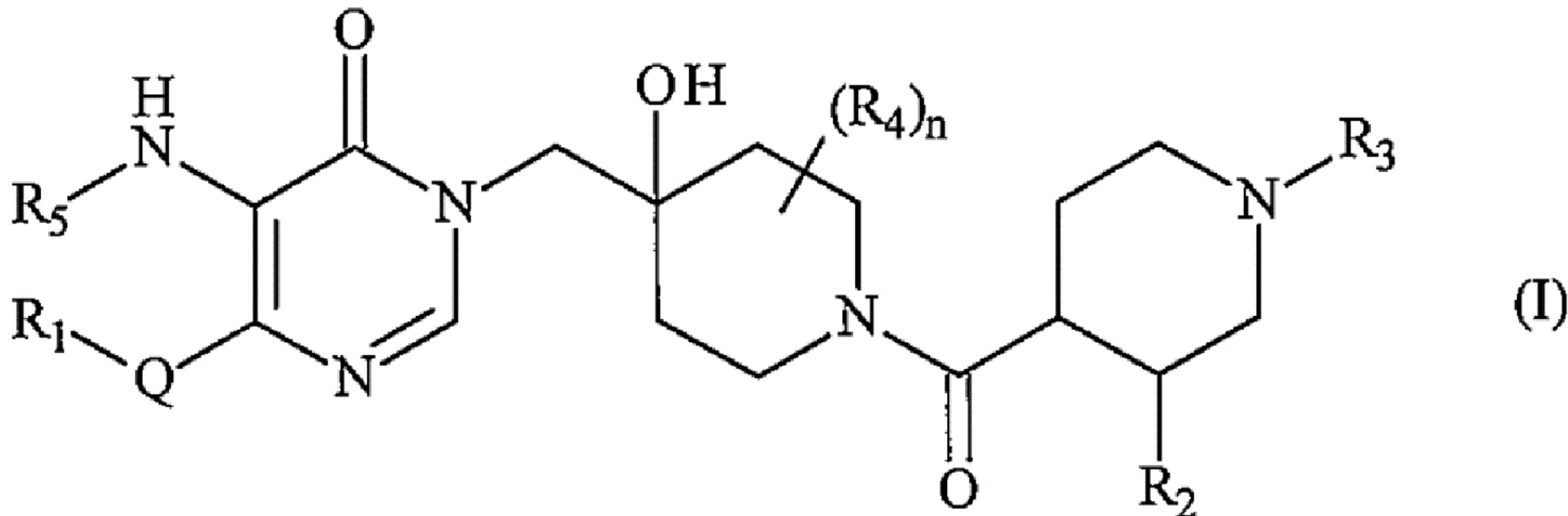
新穎胺基-嘧啶酮基-哌啶基衍生物、其製備之方法及包含其之醫藥組合物

【英文發明名稱】

NEW AMINO-PYRIMIDONYL-PIPERIDINYL DERIVATIVES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

【中文】

本發明係關於式(I)化合物：

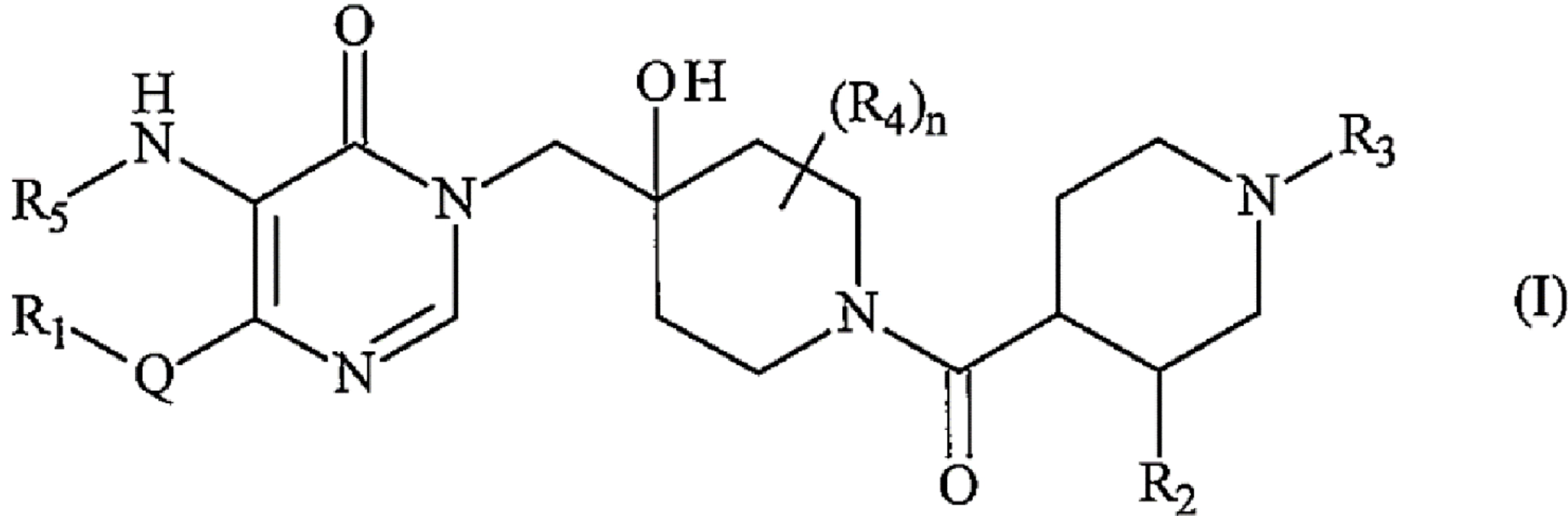


其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、n及Q如說明書中所定義。

本發明還關於藥物。

【英文】

Compounds of formula (I):



wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n and Q are as defined in the

description.

Medicaments.

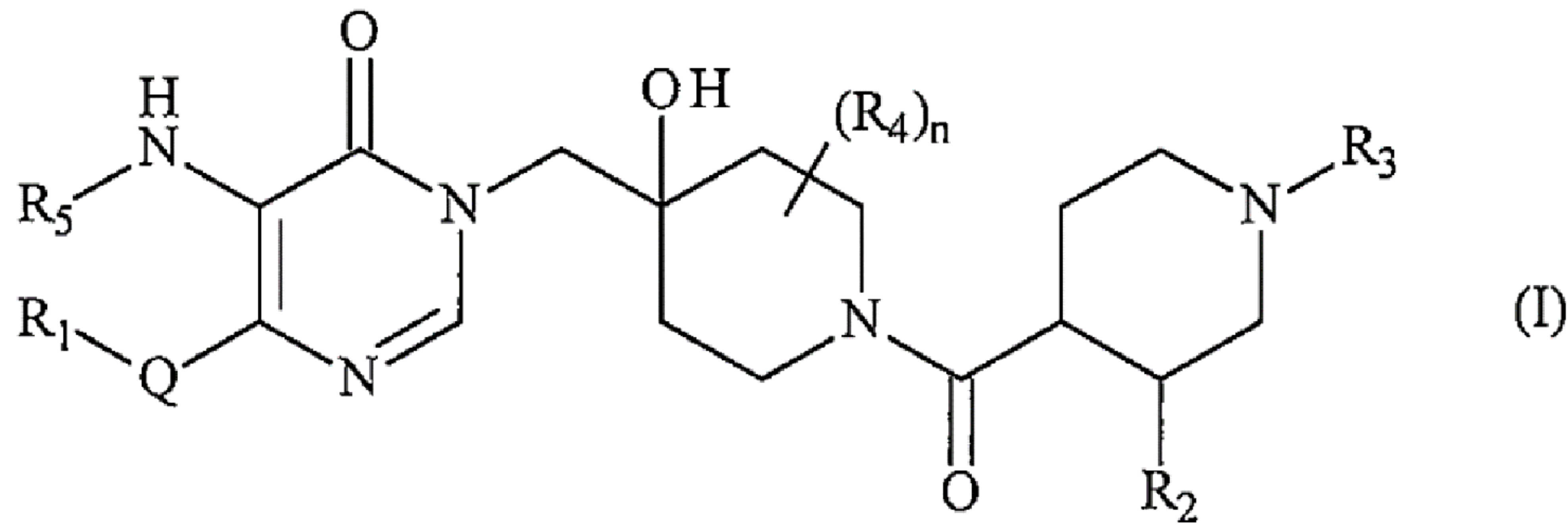
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎胺基-嘧啶酮基-哌啶基衍生物、其製備之方法及包含其之醫藥組合物

【英文發明名稱】

NEW AMINO-PYRIMIDONYL-PIPERIDINYL DERIVATIVES, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎胺基-嘧啶酮基-哌啶基衍生物、其製備之方法及包含其之醫藥組合物。

【0002】 本發明之化合物為新穎的且在細胞凋亡及腫瘤學領域中具有極寶貴藥理學特徵。

【0003】 除了為新穎的且對其目標極其有效之外，本發明之化合物具有促細胞凋亡及/或抗增生特性，使得有可能將其用於涉及細胞凋亡缺陷之病理學中，諸如用於治療癌症及免疫及自體免疫疾病。

【先前技術】

【0004】 泛素化為控制諸如蛋白轉換及體內穩態、蛋白活化及定位之基本細胞功能的過程。泛素為76個胺基酸多肽，其經由異肽鍵共價連接至轉譯後修飾蛋白受質。去泛素化酶(DUB)在泛素之Cter甘胺酸處裂解泛素-泛素鍵或泛素-蛋白鍵的大多數半胱胺酸蛋白酶中。約100種DUB調節數千種泛素化蛋白，且隨後觀測到一些冗餘之去泛素化酶受質調節。

【0005】 DUB調節異常與諸如神經退化性疾病及傳染病(Edelman

等人, *Expert Rev. Mol. Med.* 2011, 13, 1-17)及人類惡性病(Pal 等人, *Cancer Res.* 2014, 74, 4955-4966)之若干種疾病相關。因此, DUB過度表現或其活性增加已與多種類型之癌症(Luise 等人, *Plos One* 2011, 6, e15891 ; Rolen 等人, *Mol. Carcinog.* 2006, 45, 260-269)及不良預後相關。

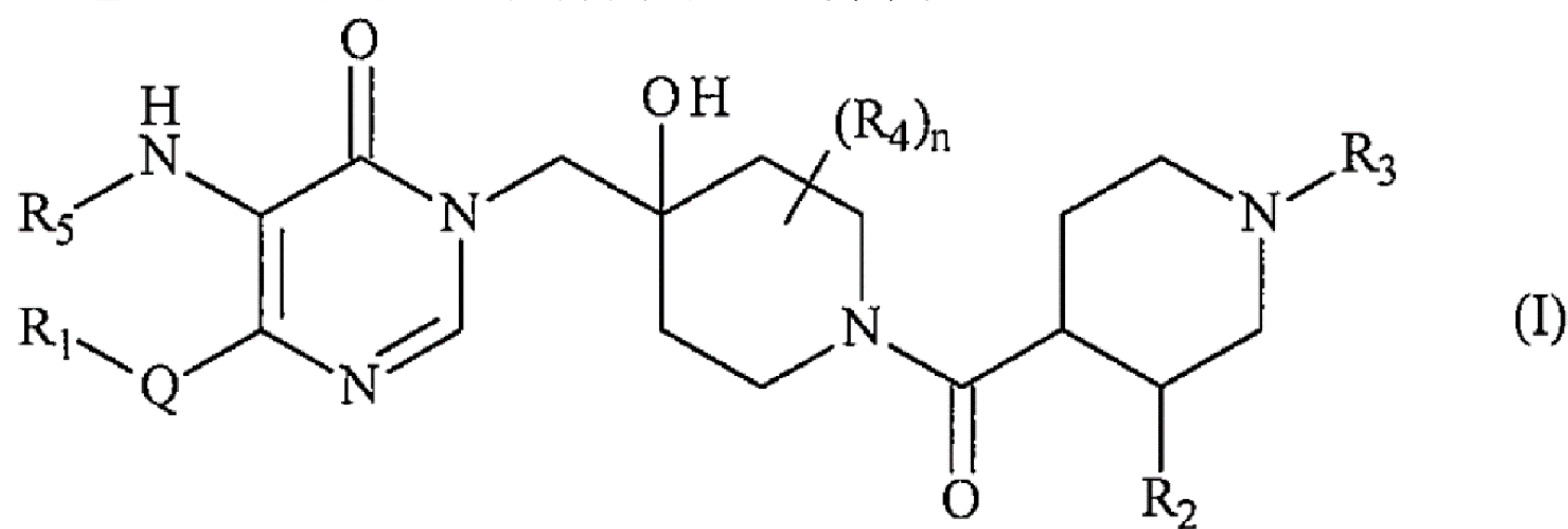
【0006】 泛素特異性蛋白酶7 (USP7)亦稱作疱疹病毒相關泛素特異性蛋白酶(HAUSP), 屬於去泛素化族。已報導USP7經由細胞週期進程、細胞凋亡、DNA修復、DNA複製及表觀遺傳因子調節使涉及存活及增殖之多種致癌基因穩定(Nicholson 等人, *Cell Biochem. Biophys.* 2011, 60, 61-68)。此外, 已展示USP7經由發炎及調節性T細胞(Treg)調制調節免疫反應(Van Loosdregt等人, *Immunity* 2013, 39, 259-27 ; Colleran等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 618-623)。USP7亦牽涉其他病理性狀態, 諸如神經發育性病征(Hao 等人, *Mol. Cell* 2015, 59, 956-969)及病毒性感染(Holowaty 等人, *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 731-732)。

【0007】 USP7過度表現已與肺癌、神經母細胞瘤、骨髓瘤、前列腺癌、結腸癌及乳癌之癌症晚期及不良預後相關。多種USP7抑制劑最近已公佈於文獻(Turnbull等人, *Nature* 2017, 550, 481-486 ; Kategaya等人, *Nature* 2017, 550, 534-538 ; Gavory等人, *Nat. Chem. Biol.* 2018, 14, 118-125 ; O'Dowd 等人, *ACS Med. Chem. Lett.* 2018, 9, 238-243 ; Pozhidaeva等人, *Cell Chem. Biol.* 2017, 24, 1501-1512 ; Lamberto等人, *Cell Chem. Biol.* 2017, 24, 1490-1500; PCT/EP2017/064062; PCT/EP2017/064067)中, 且尤其主張為USP7抑制劑之嘧啶酮基衍生物已揭示於PCT/GB2017/053175中。然而, PCT/GB2017/053175展示5,6-經

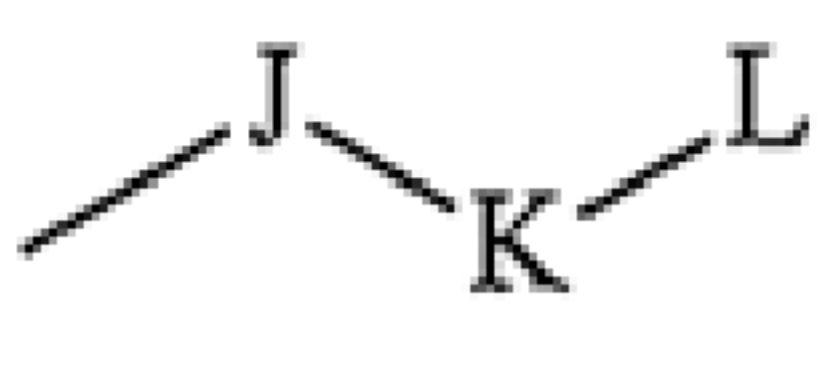
二取代之嘧啶酮基衍生物提供對USP7具有最弱親和力之化合物。儘管已在該領域中進行集中研究，但無USP7抑制劑進入臨床研究階段(Kemp等人, *Progress in Medicinal Chemistry* 2016, 55, 149-192；Wu等人, *J. Med. Chem.* 2018, 61, 422-443)。因此，存在對於抑制蛋白USP7活性之化合物之治療需要。

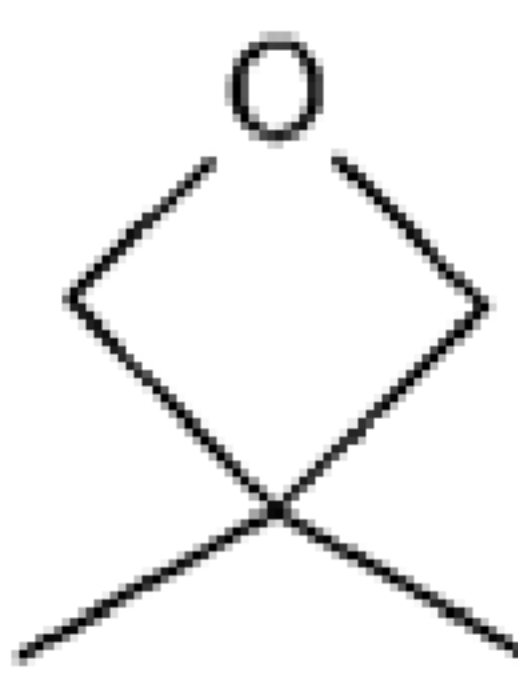
【發明內容】

【0008】 本發明更尤其係關於式(I)化合物：



其中：

- ◆ Q表示氧原子或硫原子，
- ◆ R₁表示環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，
- ◆ R₂表示芳基或雜芳基，
- ◆ R₃表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈羥基(C₁-C₆)烷基、-C(O)-R₈基團、-C(O)-OR₈基團、-C(O)-NH-R₈基團或  基團，
- ◆ R₄表示氫原子或鹵素原子，
- ◆ R₅表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基或芳基(C₁-C₆)烷基，
- ◆ n為等於0、1或2之整數，
- ◆ J表示-C(O)-基團、-CH(R₆)-基團、-SO₂-基團、-C(X)-N(R₇)-基



團、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_7)-$ 基團或 基團，

- ◆ R_6 表示氫原子、直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_8$ 基團，
- ◆ R_7 表示氫原子或直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基，
- ◆ R_8 表示氫原子、直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基或直鏈或分支鏈鹵基(C_1-C_6)烷基，
- ◆ K 表示一鍵或 $-\text{Cy}_1-$ 基團，
- ◆ L 表示直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基、 $-\text{Cy}_2$ 基團或 $-\text{C}(\text{R}_9)_2-\text{Cy}_2$ 基團，
- ◆ X 表示氧原子或硫原子，
- ◆ R_9 表示氫原子或鹵素原子，
- ◆ Cy_1 表示環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其鍵聯至基團 J 及基團 L ，
- ◆ Cy_2 表示環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，

應瞭解：

- 「芳基」意謂苯基、萘基或茛烷基，
- 「雜芳基」意謂任何由5至10個環成員構成、具有至少一個芳族部分且含有1至3個選自氧、硫及氮之雜原子的單環或稠合雙環基團，
- 「環烷基」意謂任何含有3至7個環成員之單環或稠合雙環非芳族碳環基團，
- 「雜環烷基」意謂任何含有3至10個環成員且含有1至3個選自氧、硫及氮之雜原子之非芳族單環或稠合雙環基團，

經如此定義之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基可以經1至4個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基、直鏈或分支鏈(C_2-C_6)烯

基、直鏈或分支鏈(C₂-C₆)炔基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-OR'、-Y₁-NR'R''、-Y₁-S(O)_m-R'、側氧基、*N*-氧化物(適當時)、五氟硫基、硝基、-Y₁-CN、-C(O)-R'、-C(O)-OR'、-O-C(O)-R'、-Y₁-C(O)-NR'R''、-Y₁-NR'-C(O)-R''、-Y₁-NR'-C(O)-OR''、鹵素、環丙基及吡啶基，其可經1直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基取代，

應瞭解：

- Y₁表示一鍵、直鏈或分支鏈(C₁-C₄)伸烷基或直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₄)伸烷基，

- R'及R''彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈(C₂-C₆)烯基、直鏈或分支鏈(C₂-C₆)炔基、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷氧基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈羥基(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、甲醯基、苯基、苯甲基、環丙基、環丙基甲基、四氫吡喃基，或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成由4至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經1至2個表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基之基團取代，

- m為等於0、1及2之整數，

其對映異構體、非對映異構體及其與醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽。

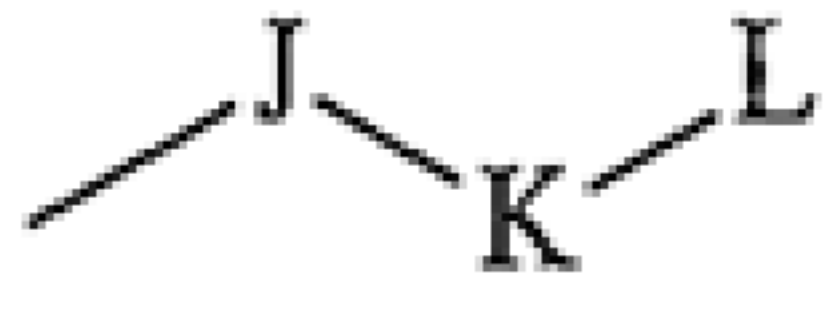
【實施方式】

【0009】 在本發明之一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

◆ Q表示氧原子，

◆ R_1 表示芳基或雜芳基，

◆ R_2 表示芳基，

◆ R_3 表示氫原子、直鏈或分支鏈羥基(C_1-C_6)烷基、 $-C(O)-OR_8$ 基團、 $-C(O)-NH-R_8$ 基團或  基團，

◆ R_5 表示氫原子，

◆ R_6 表示氫原子或 $-C(O)-OR_8$ 基團，

◆ R_8 表示直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基或直鏈或分支鏈鹵基(C_1-C_6)烷基，

◆ Cy_1 表示環烷基、芳基或雜芳基，其鍵聯至基團J及基團L，

經如此定義之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基可以經1至4個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C_1-C_6)烷基、 $-Y_1-OR'$ 、 $-Y_1-NR'R''$ 、側氧基、 $-Y_1-CN$ 、鹵素或環丙基，

R' 及 R'' 彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C_1-C_6)烷基，或成對(R' , R'')連同其所連接之氮原子形成由5至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經1至2個表示氫原子或直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基之基團取代。

【0010】 在醫藥學上可接受之酸中，可提及(但不意味著任何限制)鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、丁二酸、戊二酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、樟腦酸等。

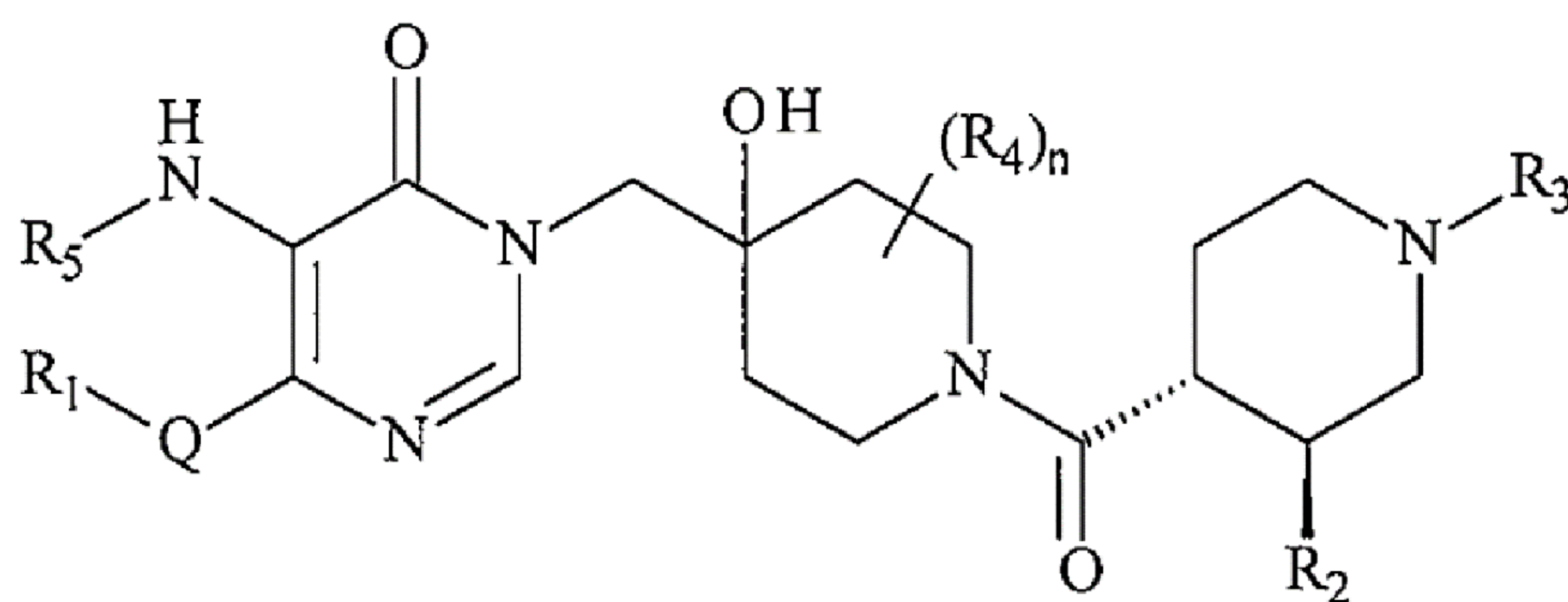
【0011】 在醫藥學上可接受之鹼中，可提及(但不意味著任何限制)氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙胺、第三丁胺等。

【0012】 在雜芳基中，可提及(但不意味著任何限制)吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基(pyridinyl) (亦稱為吡啶基(pyridyl))、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、吡啶酮基、吡啶基、二氫吡啶基、二氫異吡啶基、吡嗪基、二氫環五噻吩基、苯并噻吩基、四氫苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、苯并三唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、二氫苯并二氧雜環己烯基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、喹啉基、二氫喹啉基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、喹啉酮基、吡咯并嗒嗪基、二氫吡嗪基、四氫吡嗪基等。

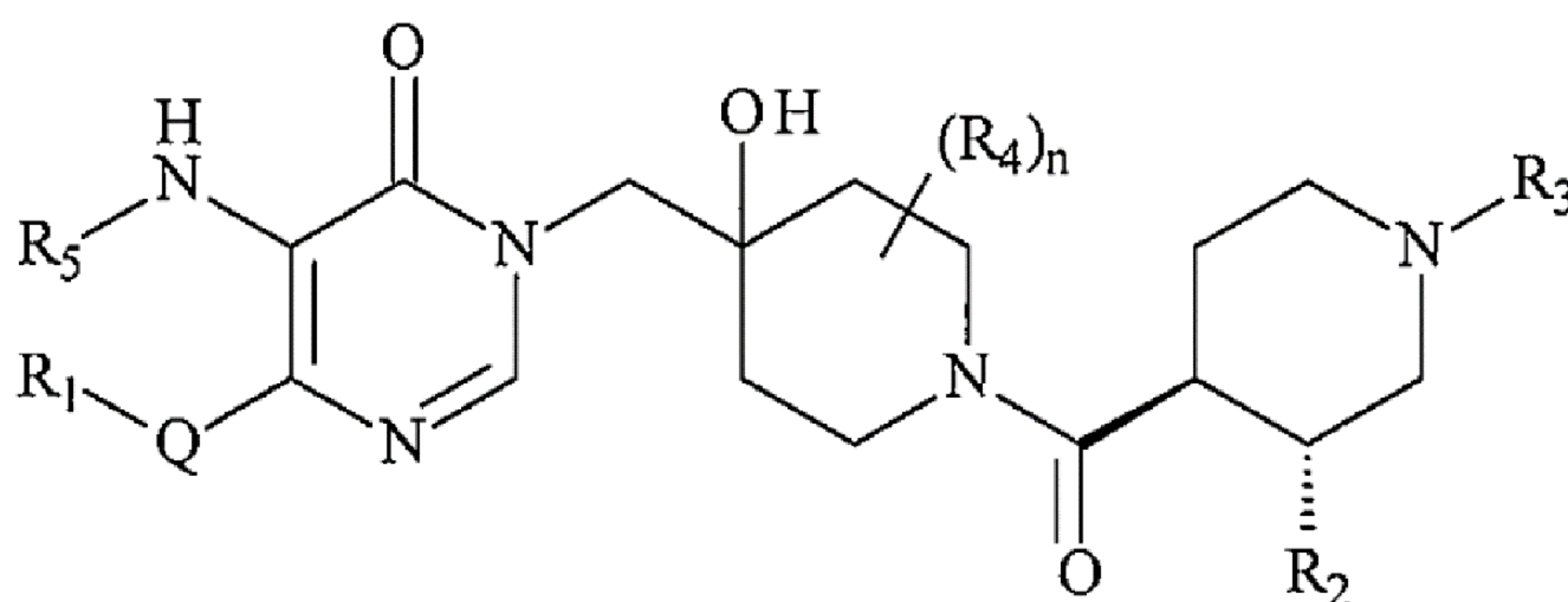
【0013】 在環烷基中，可提及(但不意味著任何限制)環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

【0014】 在雜環烷基中，可提及(但不意味著任何限制)吡咯啶基、四氫吡喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基等。

【0015】 有利地，式(I)化合物呈現如下反式構型：

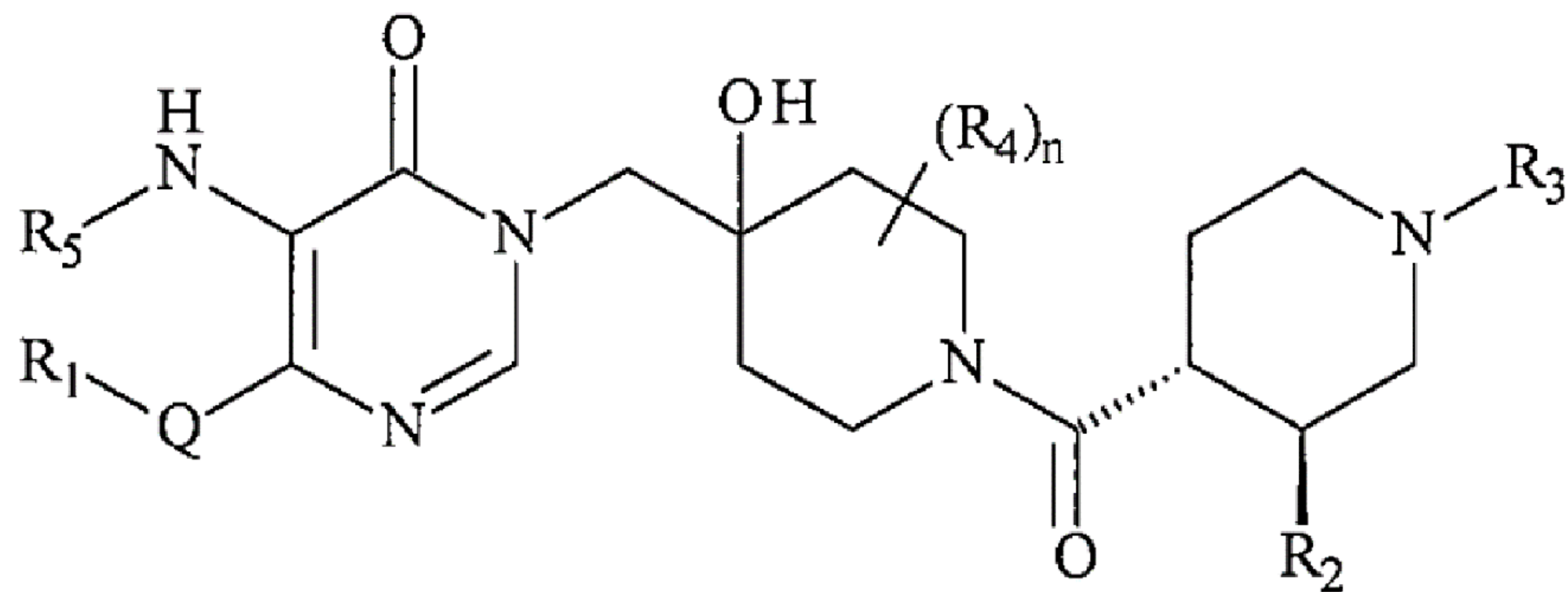


或



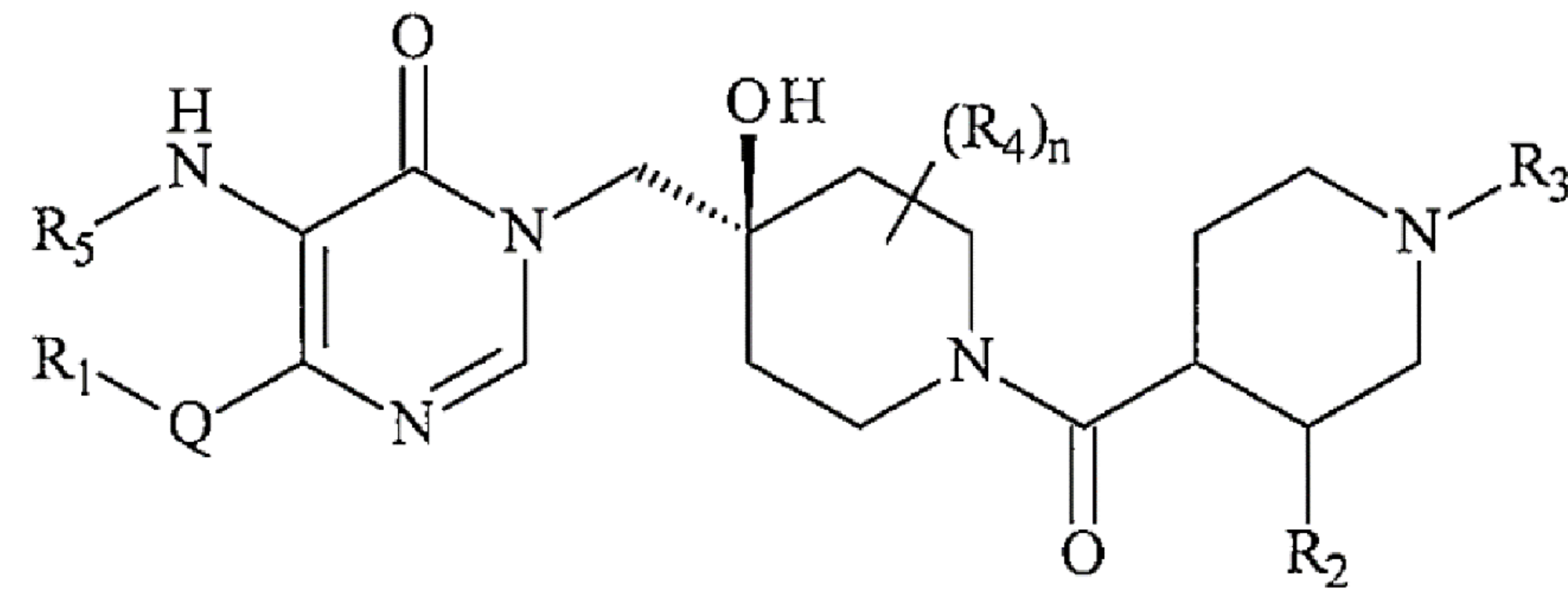
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Q 及 n 如針對式(I)所定義。

【0016】 更佳地，式(I)化合物呈現如下反式構型：

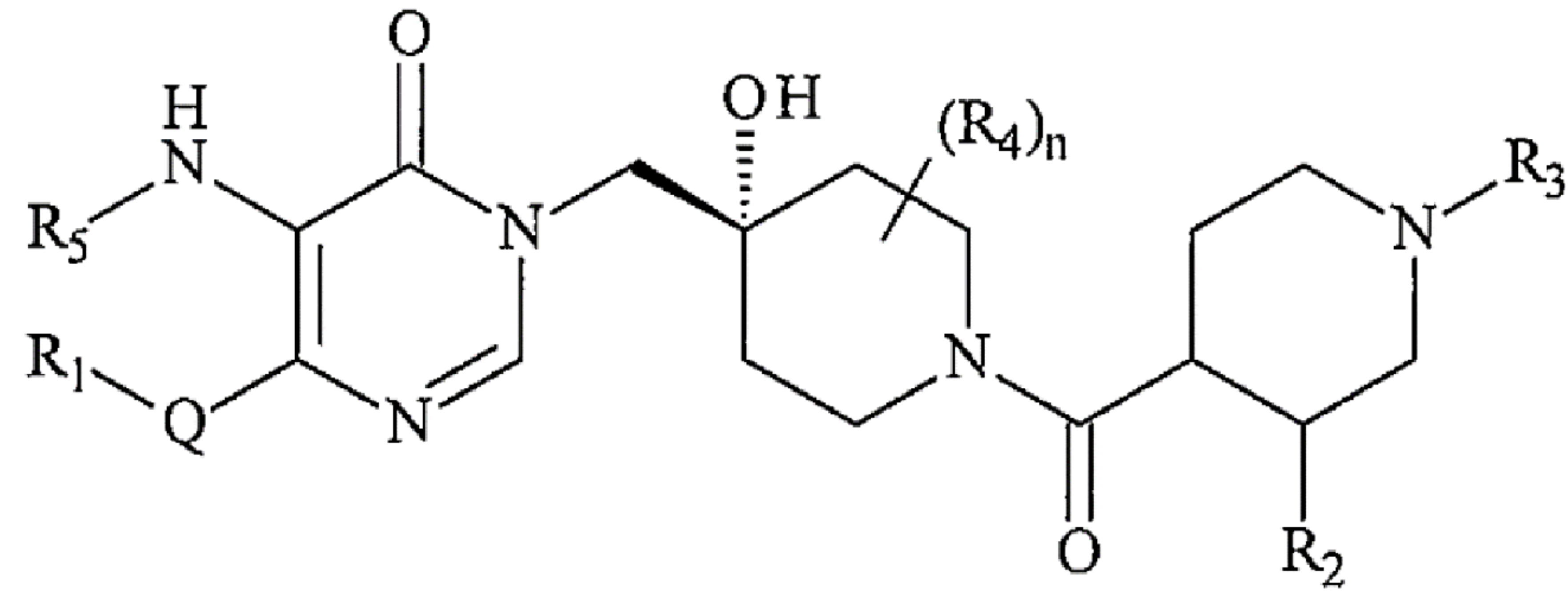


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Q 及 n 如針對式(I)所定義。

【0017】 在另一實施例中，當 R_4 表示鹵素原子且 n 為等於1或2之整數時，產生新穎不對稱碳，提供如下兩種可能的異構體：

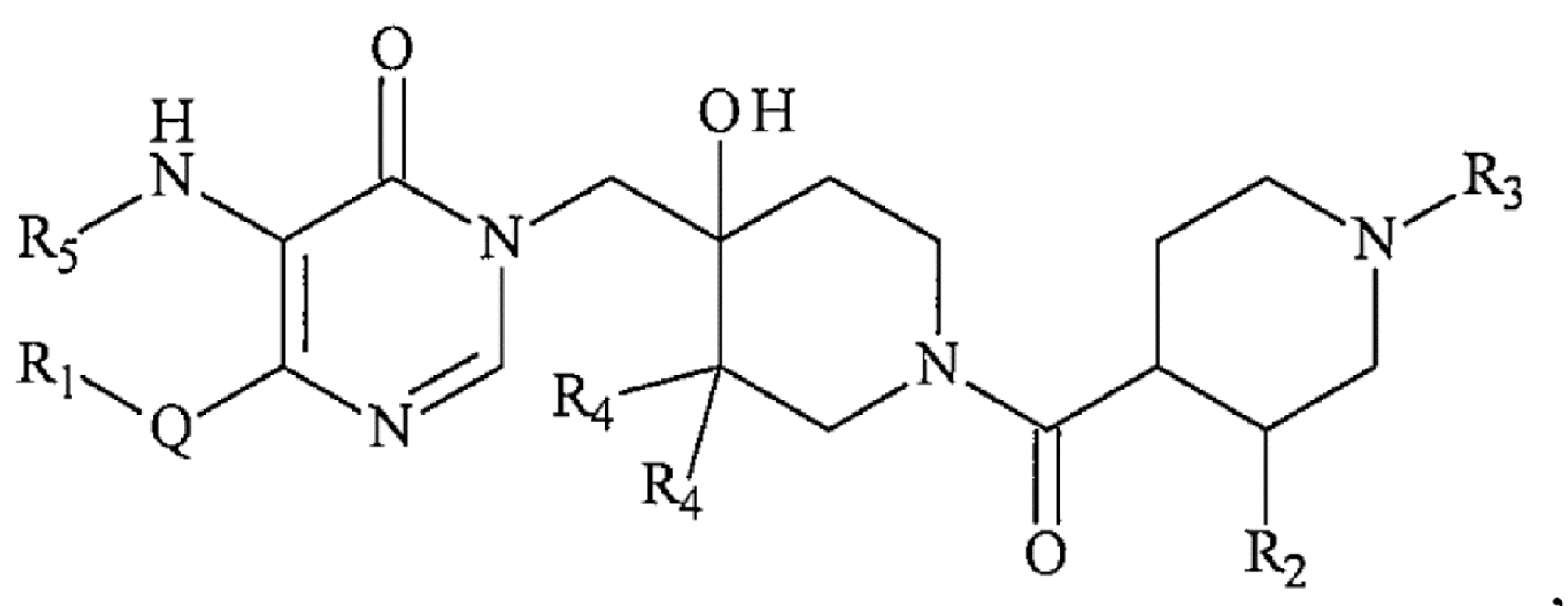


或

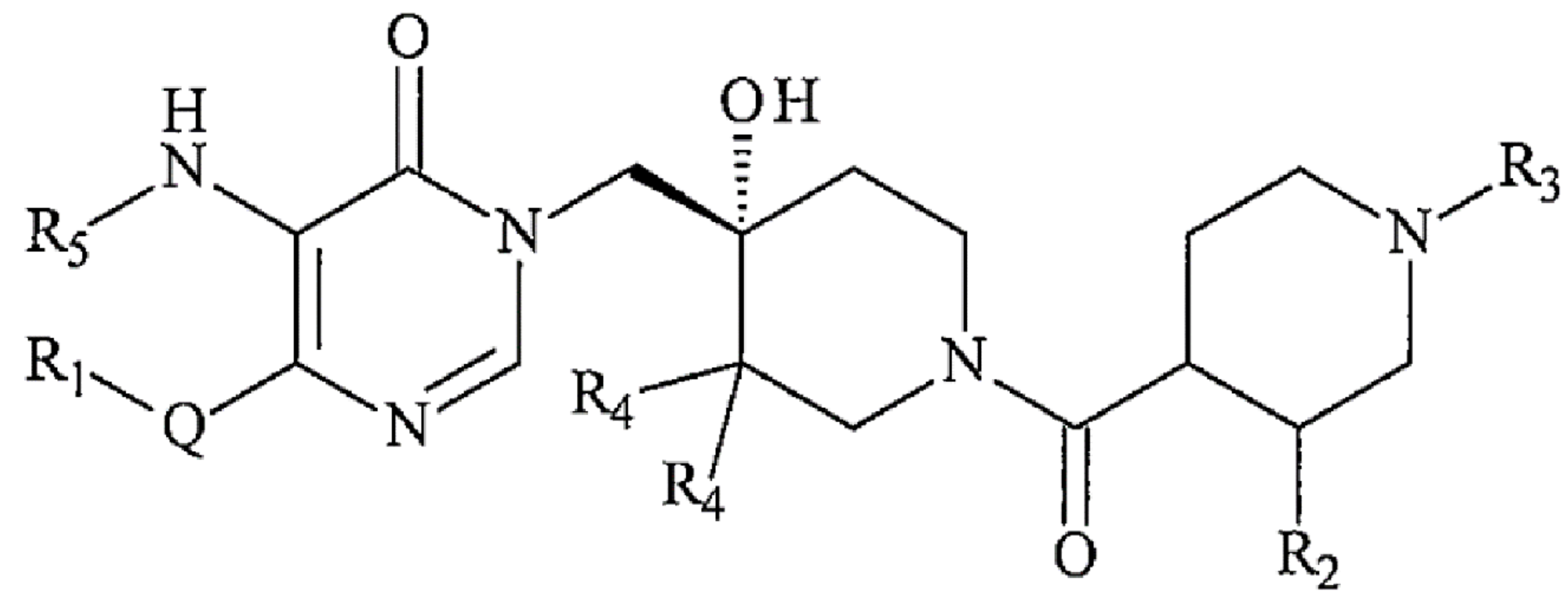


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 Q 及 n 如針對式(I)所定義且 R_4 如上文所定義。

【0018】 較佳地，當 R_4 表示鹵素原子且 n 為等於2之整數時，具有下式：



較佳異構體具有如下*S*-構形：



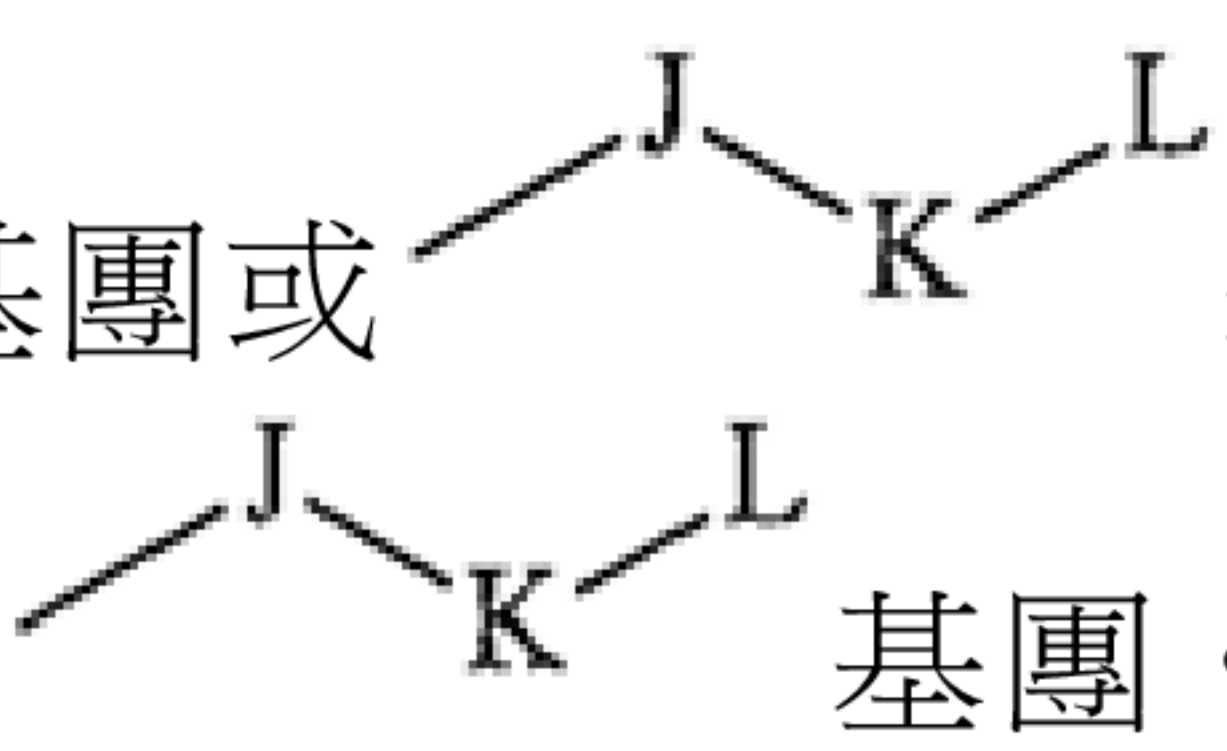
其中R₁、R₂、R₃、R₅及Q如針對式(I)所定義且R₄如上文所定義。

【0019】 Q有利地表示氧原子。

【0020】 R₁較佳表示芳基或雜芳基。更佳地，R₁表示苯基或吡啶基。甚至更佳地，R₁表示苯基。在本發明之一較佳實施例中，R₁表示經1至2個選自以下之基團取代之苯基：直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-OR'、-Y₁-NR'R''、-Y₁-CN、鹵素、環丙基，其中Y₁、R'及R''如針對式(I)所定義。更有利地，R₁表示經1至2個選自氟、氯、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或胺基甲基之基團取代之苯基。

【0021】 R₂較佳表示芳基。更佳地，R₂表示苯基。

【0022】 R₃較佳表示氫原子、直鏈或分支鏈羥基(C₁-C₆)烷基、-C(O)-OR₈基團、-C(O)-NH-R₈基團或



【0023】 更佳地，R₃表示

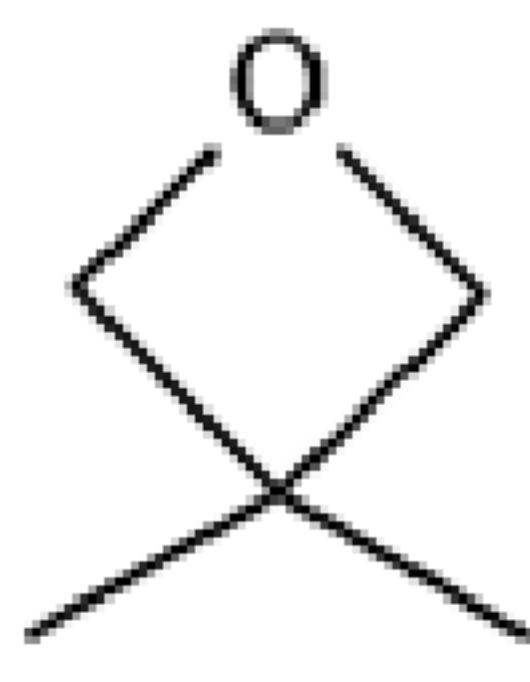
【0024】 有利地，R₄表示氫原子或氟原子。更佳地，R₄表示氫原子。在另一實施例中，當R₄表示氟原子且n等於2時，兩個氟原子較佳表示

變-二氟基團。

【0025】 較佳地， R_5 表示氫原子。

【0026】 較佳地， R_6 表示氫原子或 $-C(O)-OR_8$ 基團。更佳地， R_6 表示氫原子。

【0027】 在較佳之本發明化合物中，J表示 $-C(O)-$ 基團、 $-CH_2-$ 基團、 $-CH[C(O)-O-CH_2-CH_3]-$ 基團、 $-SO_2-$ 基團、 $-CH_2-C(O)-N(R_7)-$ 基團、

$-C(X)-N(R_7)-$ 基團或  基團。

【0028】 較佳地，J表示 $-C(O)-$ 基團、 $-CH_2-$ 基團、 $-SO_2-$ 基團或 $-C(O)-NH-$ 基團。更佳地，J表示 $-C(O)-$ 基團。有利地，J表示 $-CH_2-$ 基團。在另一較佳實施例中，J表示 $-C(O)-NH-$ 基團。

【0029】 K較佳表示一鍵或選自苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、環丙基或環丁基之 $-Cy_1-$ 基團。更佳地，K較佳表示選自苯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基或二氫噻吩并二氧雜環己烯基之一鍵或 $-Cy_1-$ 基團。

【0030】 較佳地， Cy_1 表示環烷基、芳基或雜芳基。較佳地， Cy_1 表示環烷基、芳基或雜芳基，其經1、2或3個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C_1-C_6)烷基、 $-Y_1-OR'$ 、 $-Y_1-NR'R''$ 、側氧基、鹵素，其中 R' 及 R'' 彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基、或成對(R' , R'')連同其所連接之氮原子形成由5至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基取代。較佳地， Cy_1

表示苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、環丙基或環丁基，該等基團經1、2或3個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-OR'、-Y₁-NR'R''、側氧基、鹵素，其中R'及R''彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成由5至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基取代。甚至更佳地，Cy₁表示苯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基或二氫噻吩并氧雜環己烷基，該等基團經1、2或3個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-OR'、-Y₁-NR'R''、側氧基、鹵素，其中R'及R''彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成由5至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基取代。有利地，Cy₁表示苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、環丙基或環丁基，該等基團經1、2或3個選自甲基、氟或氯之基團取代。更有利地，Cy₁表示苯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基或二氫噻吩并二氧雜環己烯基，該等基團經1、2或3個選自以下之基團取代：甲基、氟或氯。

【0031】 有利地，L表示直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、-Cy₂基、-CH₂-Cy₂基團或-CF₂-Cy₂基團。更有利地，L表示-Cy₂基團。較佳地，Cy₂表示環丁基、環戊基、環己基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、吡咯基、噻吩

基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、二氫吡啶基、異喹啉基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、苯并噻唑基或喹啉酮基。更佳地， Cy_2 表示環丁基、環戊基、環己基、四氫吡喃基、苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、二氫吡啶基、異喹啉基或喹啉酮基。

【0032】 較佳地， Cy_2 表示環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其經1、2或3個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C_1-C_6)烷基、 $-Y_1-OR'$ 、 $-Y_1-NR'R''$ 、側氧基、鹵素，其中 R' 及 R'' 彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基，或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成由5至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基取代。更佳地，其中 Cy_2 表示環丁基、環戊基、環己基、吡啶基、四氫吡喃基、苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、二氫吡啶基、異喹啉基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、苯并噻唑基或喹啉酮基，該等基團經1、2或3個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C_1-C_6)烷基、 $-Y_1-OR'$ 、 $-Y_1-NR'R''$ 、側氧基、鹵素，其中 R' 及 R'' 彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基，或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成由5至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基取代。甚至更佳地， Cy_2 表示環丁基、環戊基、環己基、四氫吡喃基、苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、二氫吡啶基、異喹啉基或喹啉酮基，該等基團經1、2或3個選

自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-OR'、-Y₁-NR'R''、側氧基、鹵素，其中R'及R''彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成由5至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基取代。有利地，其中Cy₂表示環丁基、環戊基、環己基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、二氫吡啶基、異喹啉基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、苯并噻唑基或喹啉酮基，該等基團經1、2或3個選自以下之基團取代：氟、溴、碘、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、側氧基及-Y₁-NR'R''，其中Y₁為一鍵且R'及R''表示甲基或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成哌嗪基，更佳4-甲基-哌嗪基、嗎啉基或吡咯啶基。更有利地，Cy₂表示環丁基、環戊基、環己基、四氫哌喃基、苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、二氫吡啶基、異喹啉基或喹啉酮基，該等基團經1、2或3個選自各者之基團取代：氟、溴、碘、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、側氧基及-Y₁-NR'R''，其中Y₁為一鍵且R'及R''表示甲基或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成哌嗪基，更佳4-甲基-哌嗪基、嗎啉基或吡咯啶基。

【0033】 在本發明之一些較佳實施例中，其中K表示苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、環丙基或環丁基，且L表示環丁基、環戊基、環己基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、苯甲基、吡咯基、噻吩基或吡啶基。更佳地，K表示苯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基或二氫

噻吩并二氧雜環己烯基，且L表示環丁基、環戊基、環己基、四氫吡喃基、苯基、苯甲基、吡咯基或吡啶基，該等基團可經1或2個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-NR'R''、鹵素，其中R'及R''彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。甚至較佳地，K表示苯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基或二氫噻吩并二氧雜環己烯基，且L表示環丁基、環戊基、環己基、四氫吡喃基、苯基、苯甲基、吡咯基或吡啶基，該等基團可經1或2個選自氟、氯、甲基、三氟甲基及-Y₁-NR'R''之基團取代，其中Y₁為一鍵且R'及R''表示甲基。

【0034】 在一較佳實施例中，K表示噻吩基且L表示吡啶基，該等基團可經1或2個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-NR'R''、鹵素，其中R'及R''彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。

【0035】 在另一較佳實施例中，K表示吡啶基且L表示苯基、吡咯基或吡啶基，該等基團可經1或2個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-NR'R''、鹵素，其中R'及R''彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。

【0036】 在另一較佳實施例中，K表示嘧啶基且L表示苯基或吡啶基，該等基團可經1或2個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-NR'R''、鹵素，其中R'及R''彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。

【0037】 在另一較佳實施例中，K表示噻唑基且L表示環丁基、環戊基、環己基、四氫吡喃基、苯基、苯甲基或吡啶基，該等基團可經1或2個

選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-NR'R"、鹵素，其中R'及R"彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。

【0038】 在另一較佳實施例中，K表示咪唑基且L表示吡啶基，該等基團可經1或2個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-NR'R"、鹵素，其中R'及R"彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。

【0039】 在另一較佳實施例中，K表示苯基且L表示吡啶基，該等基團可經1或2個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-NR'R"、鹵素，其中R'及R"彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。

【0040】 在另一較佳實施例中，K表示二氫噻吩并二氧雜環己烯基且L表示吡啶基，該等基團可經1或2個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-NR'R"、鹵素，其中R'及R"彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。

【0041】 較佳之本發明之其他化合物為其中K表示一鍵且L表示苯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、二氫吡啶基、異喹啉基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、苯并噻唑基或喹啉酮基的彼等化合物。

【0042】 更佳地，K表示一鍵且L表示苯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、異喹啉基或喹啉酮基，各該基團可經1或2個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-OR'、-Y₁-NR'R"、鹵素，其中R'及R"彼此

獨立地表示直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成由5至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基取代。甚至更佳地，K表示一鍵且L表示苯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、異喹啉基或喹啉酮基，各該基團可經1或2個選自以下之基團取代：氟、溴、碘、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、側氧基及-Y₁-NR'R''，其中Y₁為一鍵且成對(R', R'')連同與其所連接之氮原子形成哌嗪基，更佳4-甲基-哌嗪基、嗎啉基或吡咯啶基。

【0043】 在一較佳實施例中，鍵聯至哌啶基環之-J-K-L基團經定義，諸如J表示-C(O)-基團，K表示-Cy₁-基團，且L表示-Cy₂基團。

【0044】 在另一較佳實施例中，-J-K-L基團經定義，諸如J表示-CH₂-基團，K表示一鍵，且L表示-Cy₂基團。

【0045】 在另一較佳實施例中，-J-K-L基團經定義，諸如J表示-C(O)-基團，K表示一鍵，且L表示-Cy₂基團。

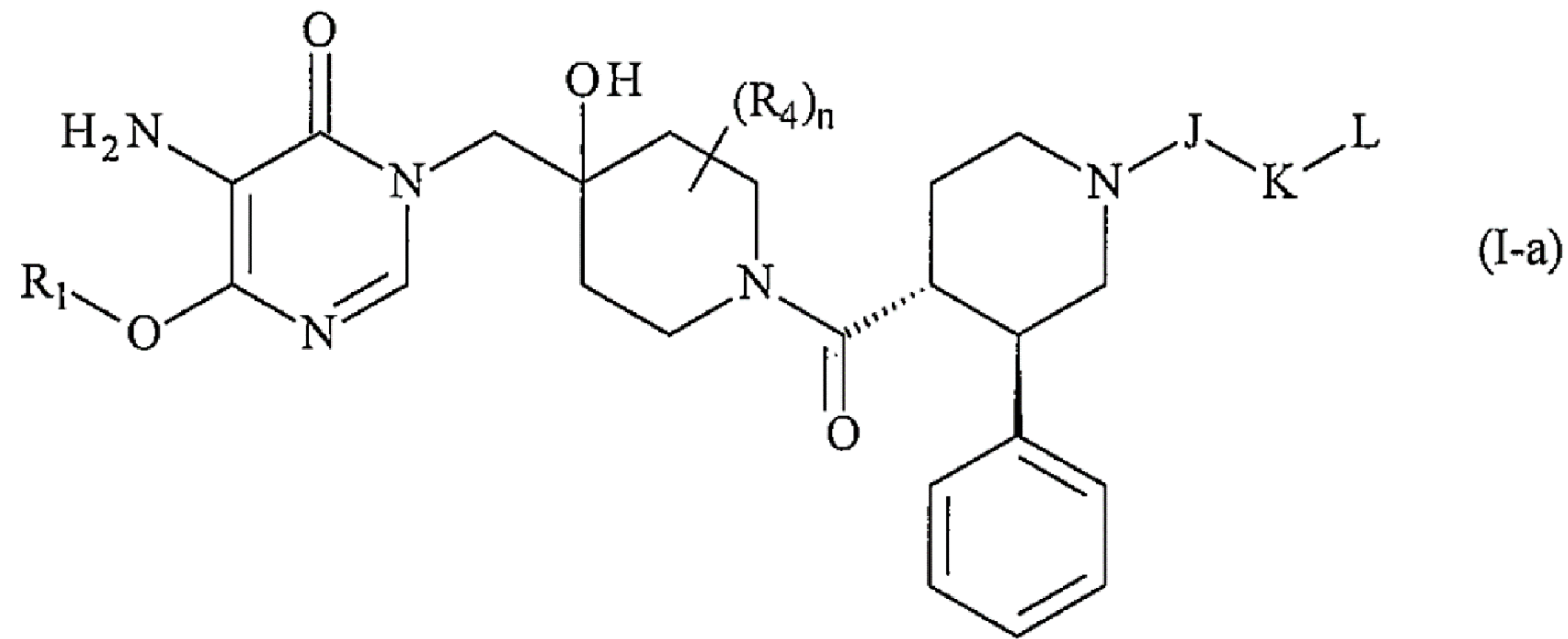
【0046】 在另一較佳實施例中，-J-K-L基團經定義，諸如J表示-CH₂-基團，K表示-Cy₁-基團，且L表示-Cy₂基團。

【0047】 在另一較佳實施例中，-J-K-L基團經定義，諸如J表示-C(O)NH-基團，K表示一鍵，且L表示-Cy₂基團。

【0048】 在另一較佳實施例中，-J-K-L基團經定義，諸如J表示-C(O)NH-基團，K表示-Cy₁-基團且L表示-Cy₂基團。

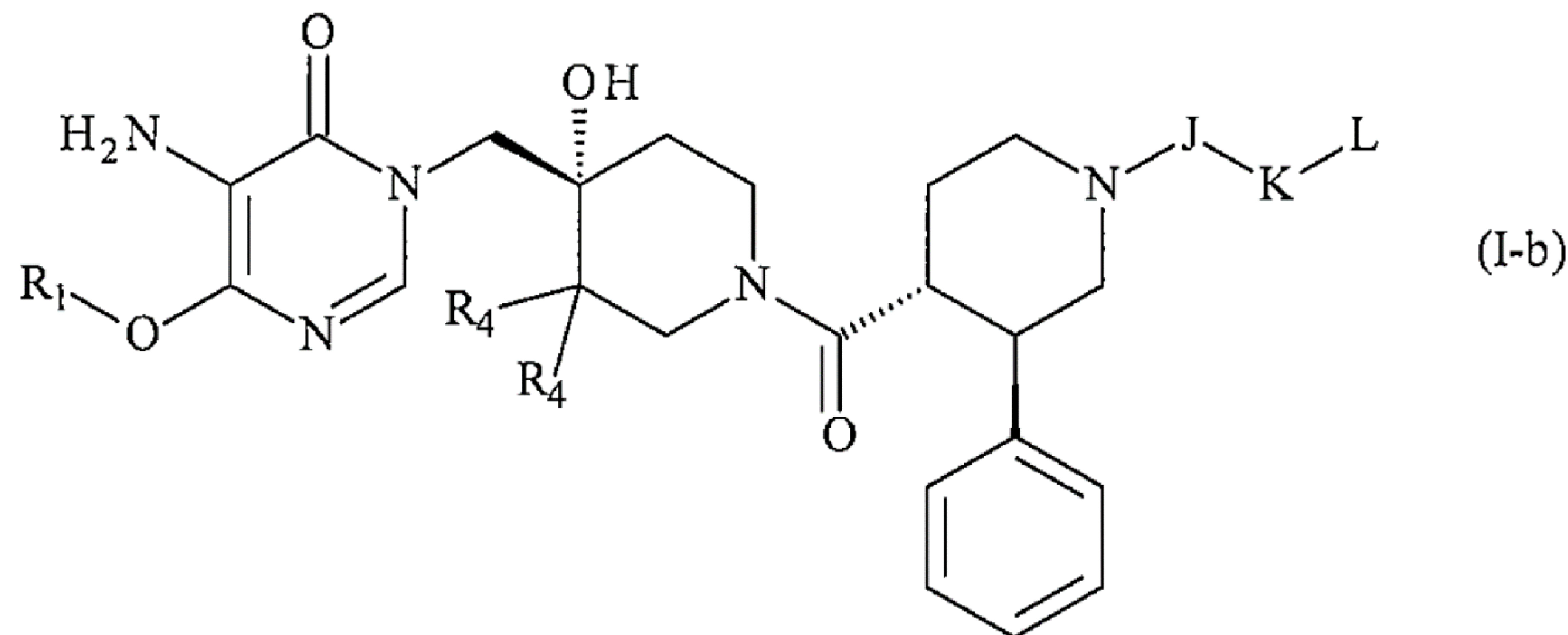
【0049】 在另一較佳實施例中，-J-K-L基團經定義，諸如J表示-SO₂-基團，K表示一鍵，且L表示-Cy₂基團。

【0050】 在本發明之一較佳實施例中，本發明係關於式(I-a)化合物：



其中 R_1 、 R_4 、 J 、 K 、 L 及 n 如針對式(I)所定義。

【0051】 在本發明之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I-b)化合物：



其中 R_1 、 J 、 K 及 L 如針對式(I)所定義，且 R_4 表示鹵素原子，更佳氟原子。

【0052】 R_8 較佳表示直鏈或分支鏈($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基或直鏈或分支鏈鹵基($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基。更佳地， R_8 表示第三丁基或2,2,2-三氟乙基。

【0053】 較佳之本發明化合物為：

- 5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-

4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-

4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-6-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-6-(4-氯-3-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-6-(4-氟-3-甲氧基苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]-6-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-溴-4-甲基-1,3-噁唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(苯磺醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-溴苯甲醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-溴吡啶-3-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(6'-甲基[3,3'-聯吡啶]-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-3-苯基-1-(5-苯基吡啶-3-羰基)哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-苯甲醯基-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-氟-5-碘噻吩-2-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[3-氟-5-(6-甲基吡啶-3-基)噻吩-2-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-3-({(4*S*)-1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噻唑-5-羰基}-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-{2-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基}-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-1-{(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]-6-苯氧基嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-溴噻唑-5-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-氟苯基)甲基]-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-3-[(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-基]甲基]-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-3-[[4*S*)-3,3-二氟-1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-氟苯基)甲基]-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-乙氧基苯甲醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-苯甲基-4-甲基-1,3-噁唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-3-苯基-1-(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(嗎啉-4-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(吡咯啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；
- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[7-(6-甲基吡啶-3-基)-2,3-二氫噁吩并[3,4-*b*][1,4]二氧雜環己烯-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基]

基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

- (3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-*N*-(4-甲氧基苯基)-3-苯基哌啶-1-甲醯胺；

- (3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-3-苯基-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

- (3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-*N*-(3-溴苯基)-3-苯基哌啶-1-甲醯胺；

- (3*R*,4*R*)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-*N*-[3-(6-甲基-3-吡啶基)苯基]-3-苯基-哌啶-1-甲醯胺；

- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-甲基吡啶-3-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[1-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-溴-5-氟苯甲醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(異喹啉-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-({(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噻唑-5-羰基}-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲

基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-1-{(3*R*,4*R*)-1-[3-氟-5-(6-甲基吡啶-3-基)噻吩-2-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[5-氯-3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)噻吩-2-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基]甲基}-6-苯氧基嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[3-氟-5-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲醯基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

- 6-[(3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-3-苯基哌啶-1-羰基]-3-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮；

- 5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-氯-1-甲基-吡啶-2-羰基)-3-苯基-哌啶-

4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3,5-二氟苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3,5-二氯苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(5-氯吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[1-[(3R,4R)-1-(5-氟吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-6-(4-氯-3-氟-苯氧基)-3-[[4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(5-甲基吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-環己基-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[3-(6-甲基-3-吡

啉基)苯基]磺醯基-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[(2-氯嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-環戊基-4-甲基-噁唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-氯-5-甲基-苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(5-吡咯-1-基吡啶-3-羰基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[6-(6-甲基-3-吡啶基)嘧啶-4-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-環丁基-4-甲基-噁唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噁唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(3-吡啶基氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-甲基-3-吡啶基)嘧啶-4-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-[(2-苯基嘧啶-4-基)甲基]哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；
- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮；
- 5-胺基-6-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；
- 5-胺基-6-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；
- 5-胺基-6-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；
- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-[6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；
- 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；
- 5-胺基-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(4-甲基-2-四氫哌喃-4-基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(吡嗪-2-基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(6-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(3-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

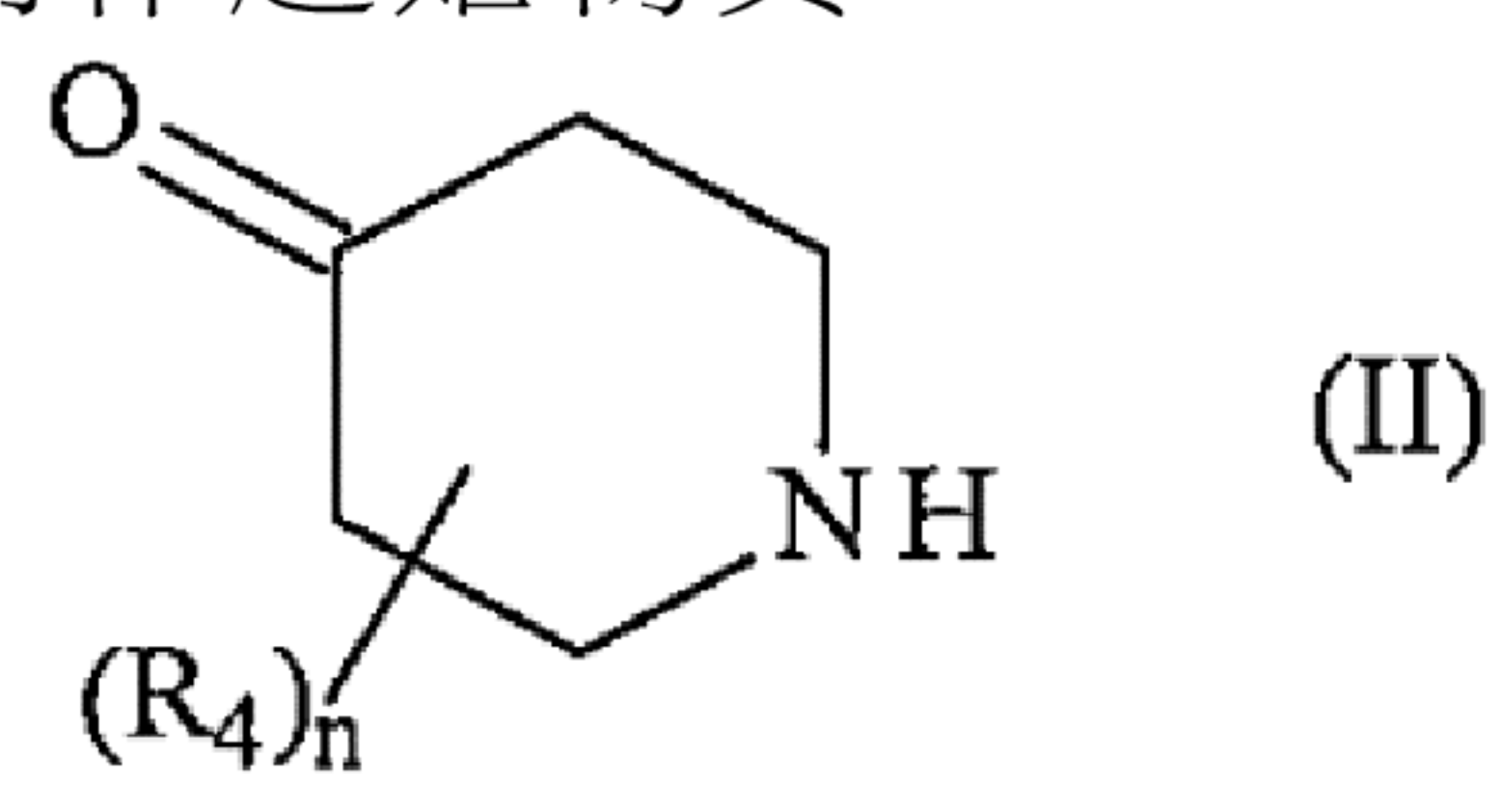
- 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(嘧啶-4-基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

- 5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

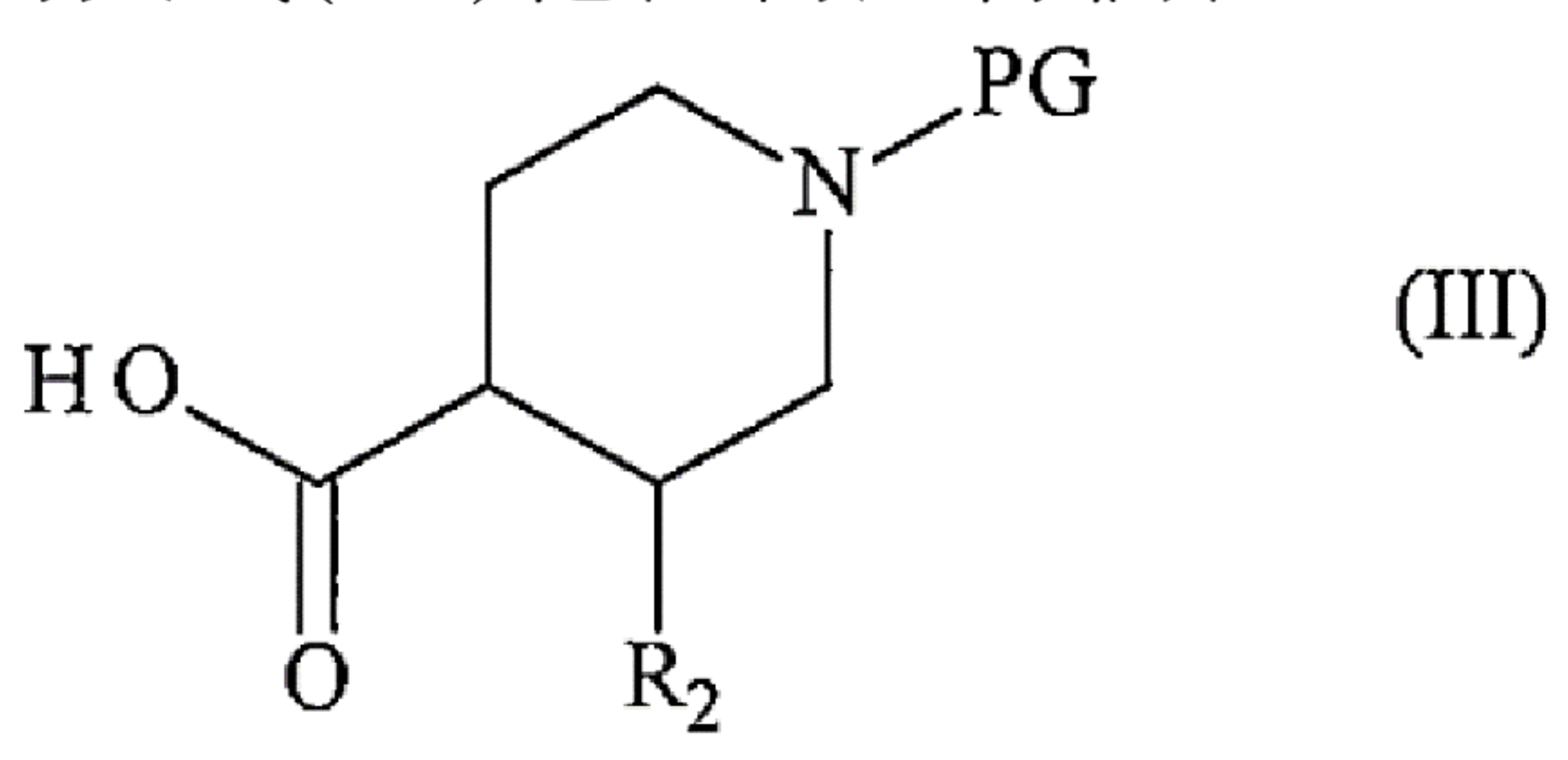
- 5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-(3,5-二氯

苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮.

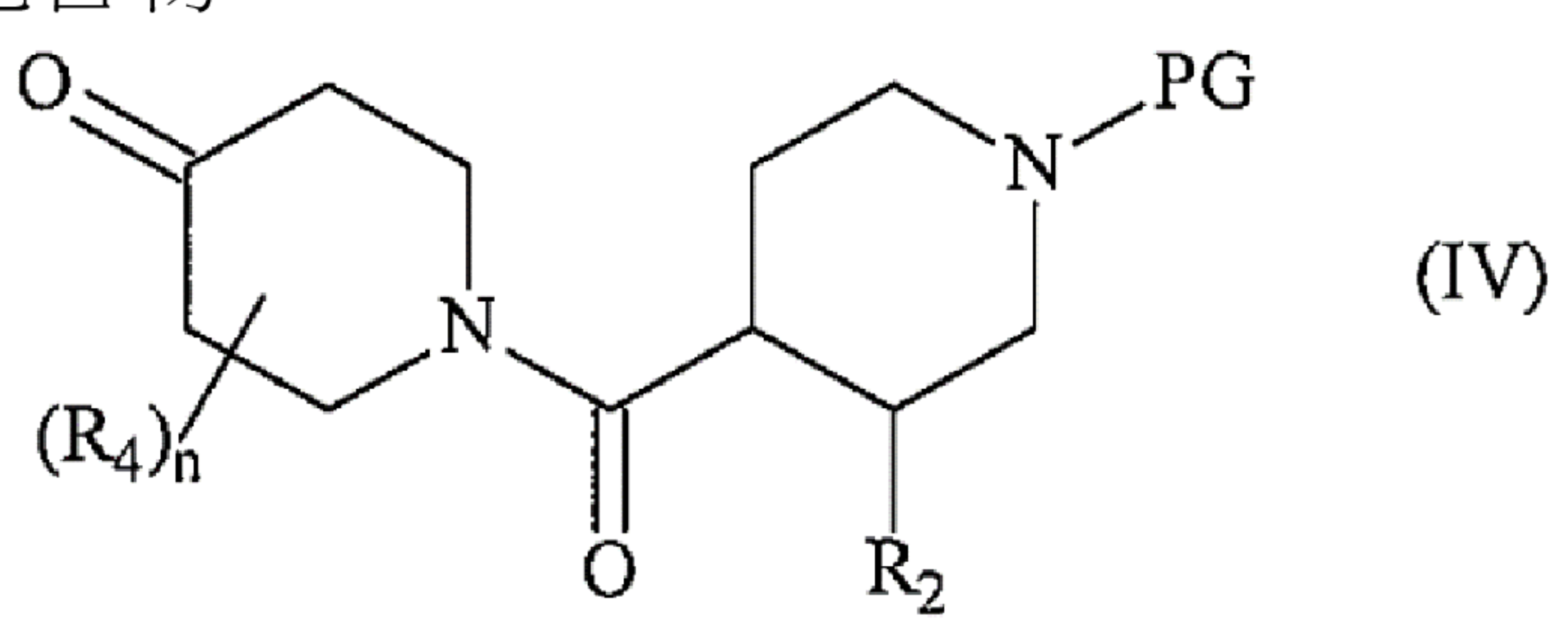
【0054】 本發明亦關於一種用於製備式(I)化合物之方法，該方法之特徵在於將式(II)化合物用作起始物質：



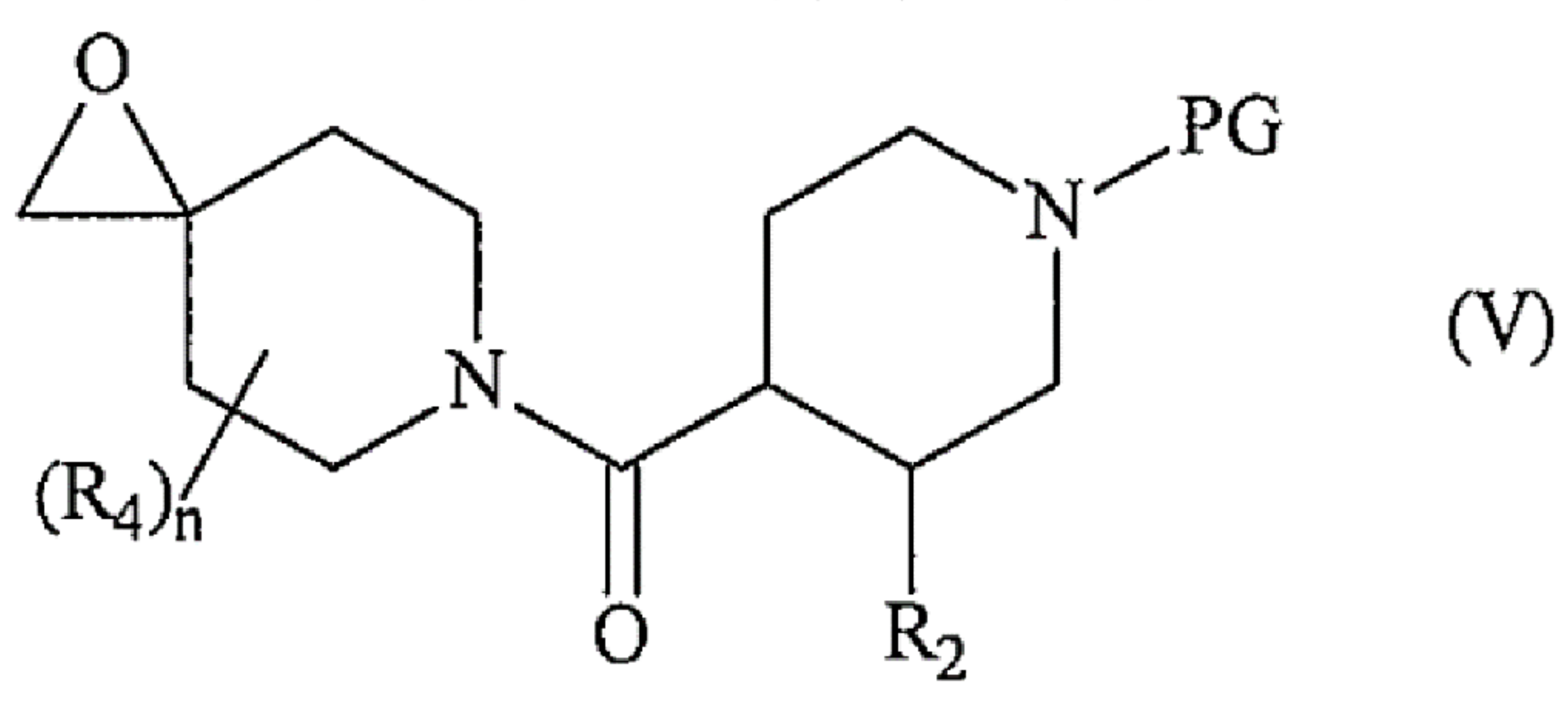
其中R₄及n如針對式(I)所定義，
使該式(II)化合物與式(III)化合物進行偶合：



其中R₂如針對式(I)所定義，且PG表示胺官能基之保護基，
得到式(IV)化合物：

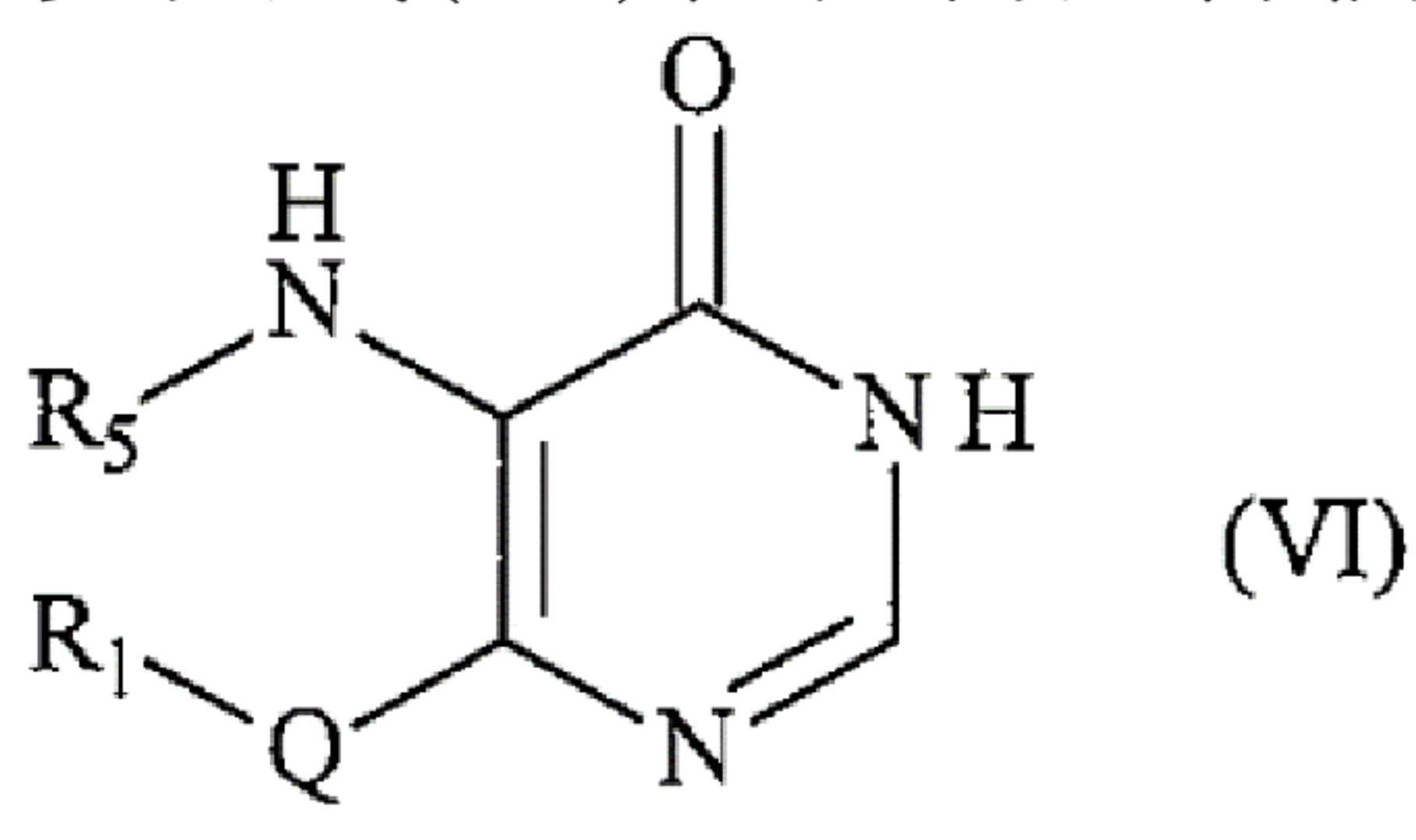


其中R₂、R₄、n及PG如上文所定義，
將式(IV)化合物進一步轉化為式(V)環氧化合物：



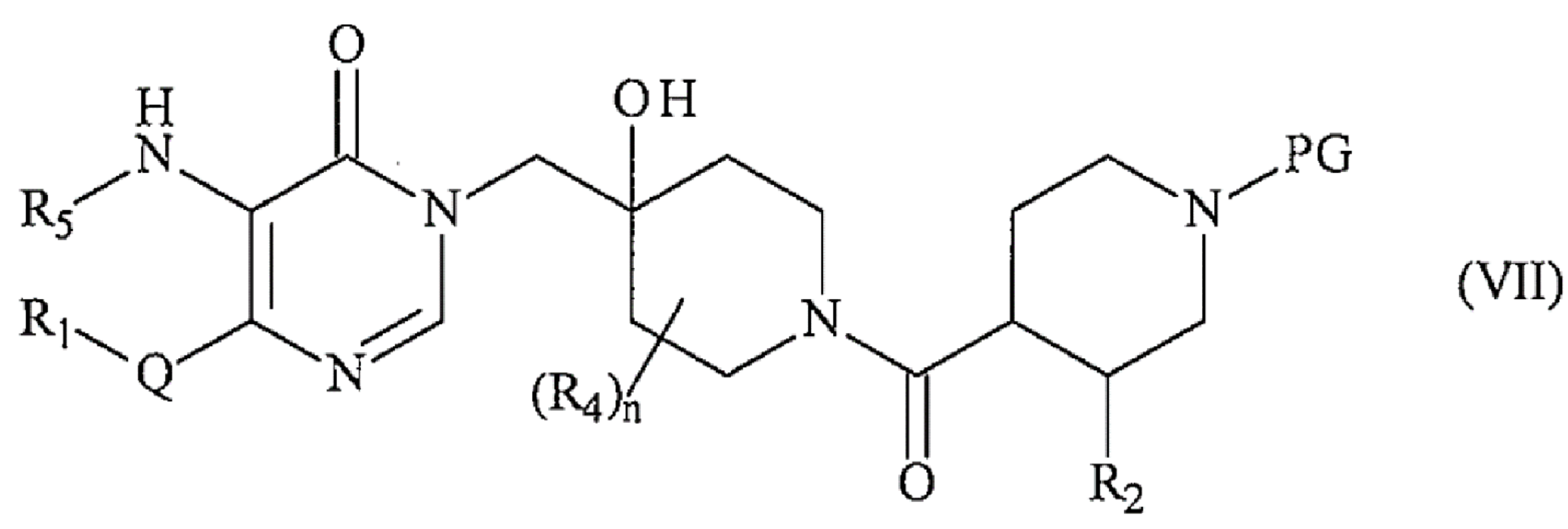
其中R₂、R₄、n及PG如上文所定義，

使式(V)化合物進一步與式(VI)化合物進行偶合：



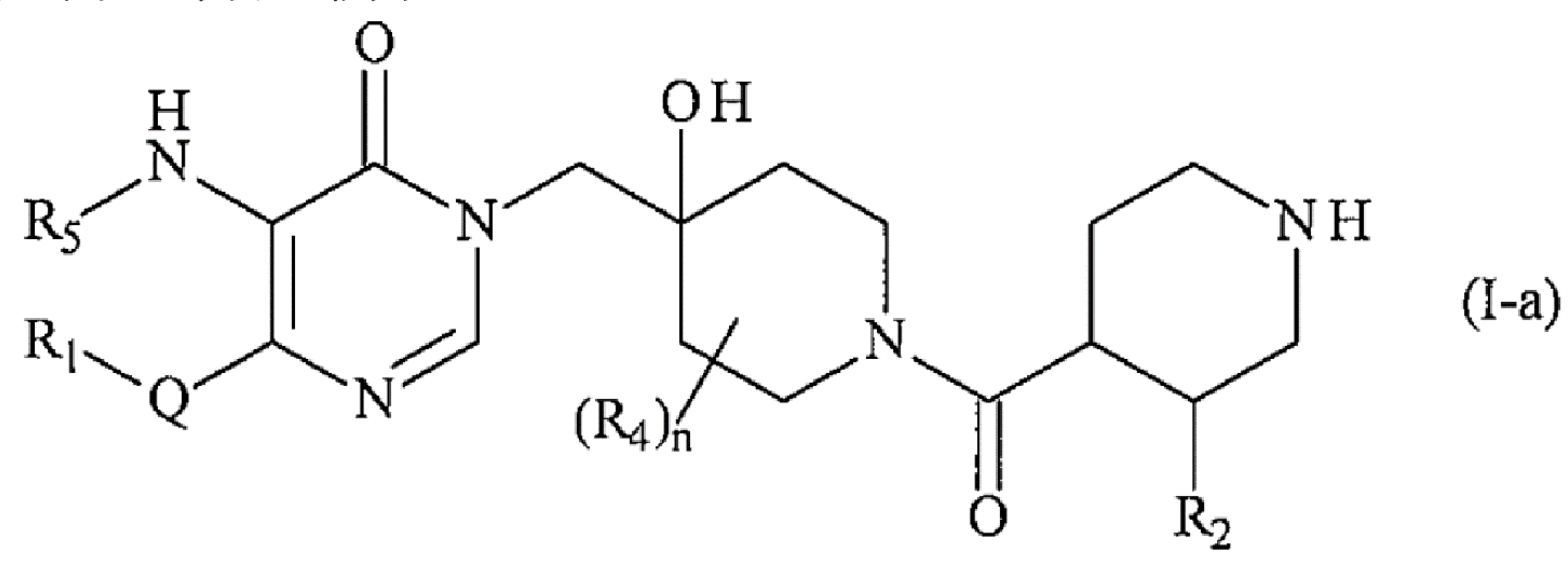
其中R₁、R₅及Q如針對式(I)所定義，

得到式(VII)化合物：



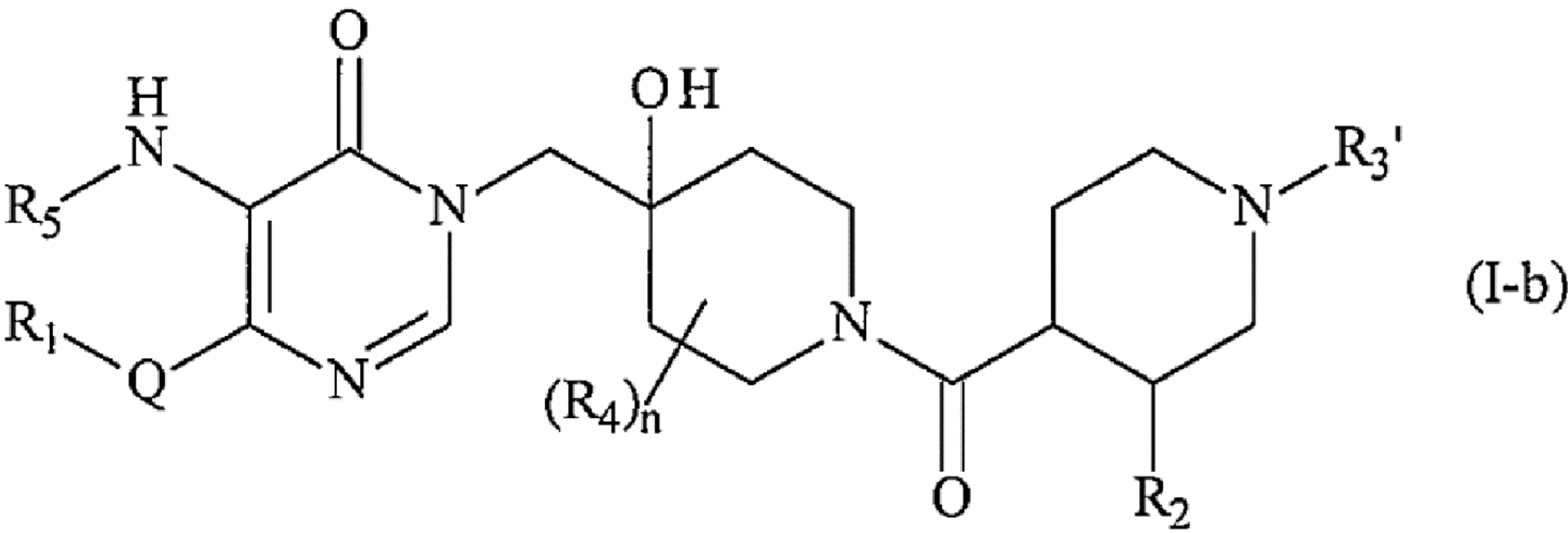
其中R₁、R₂、R₄、R₅、Q、n及PG如上文所定義，

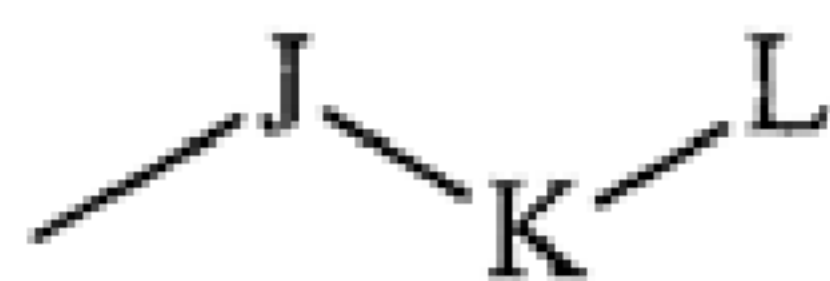
使式(VII)化合物進行移除保護基PG之反應，得到式(I-a)化合物，其為式(I)化合物之特定情況：



其中R₁、R₂、R₄、R₅、Q及n如上文所定義，

使式(I-a)化合物、即式(I)化合物之特定情況在哌啶之氮上進一步進行取代反應以得到式(I-b)化合物：

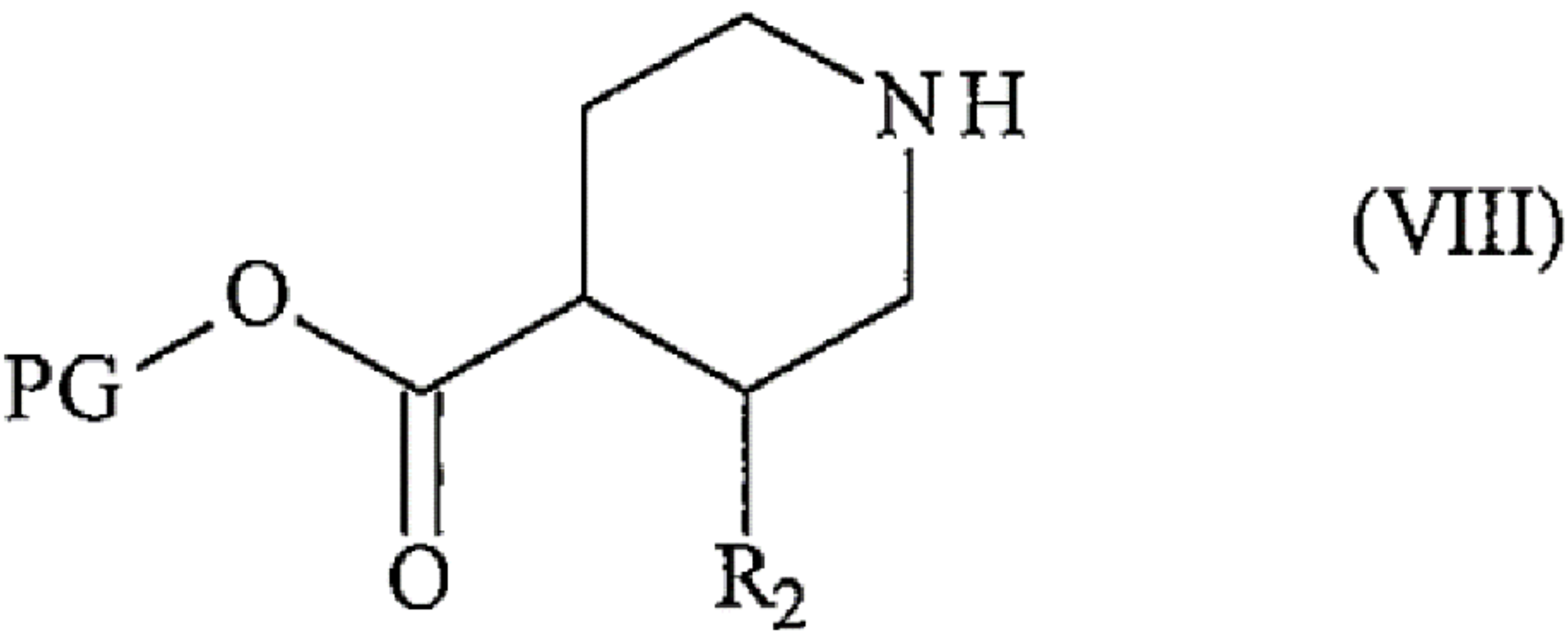


其中R₁、R₂、R₄、R₅、Q及n如上文所定義且R₃'表示直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈羥基(C₁-C₆)烷基、-C(O)-R₈基團、-C(O)-OR₈基團、-C(O)-NH-R₈基團或 基團，

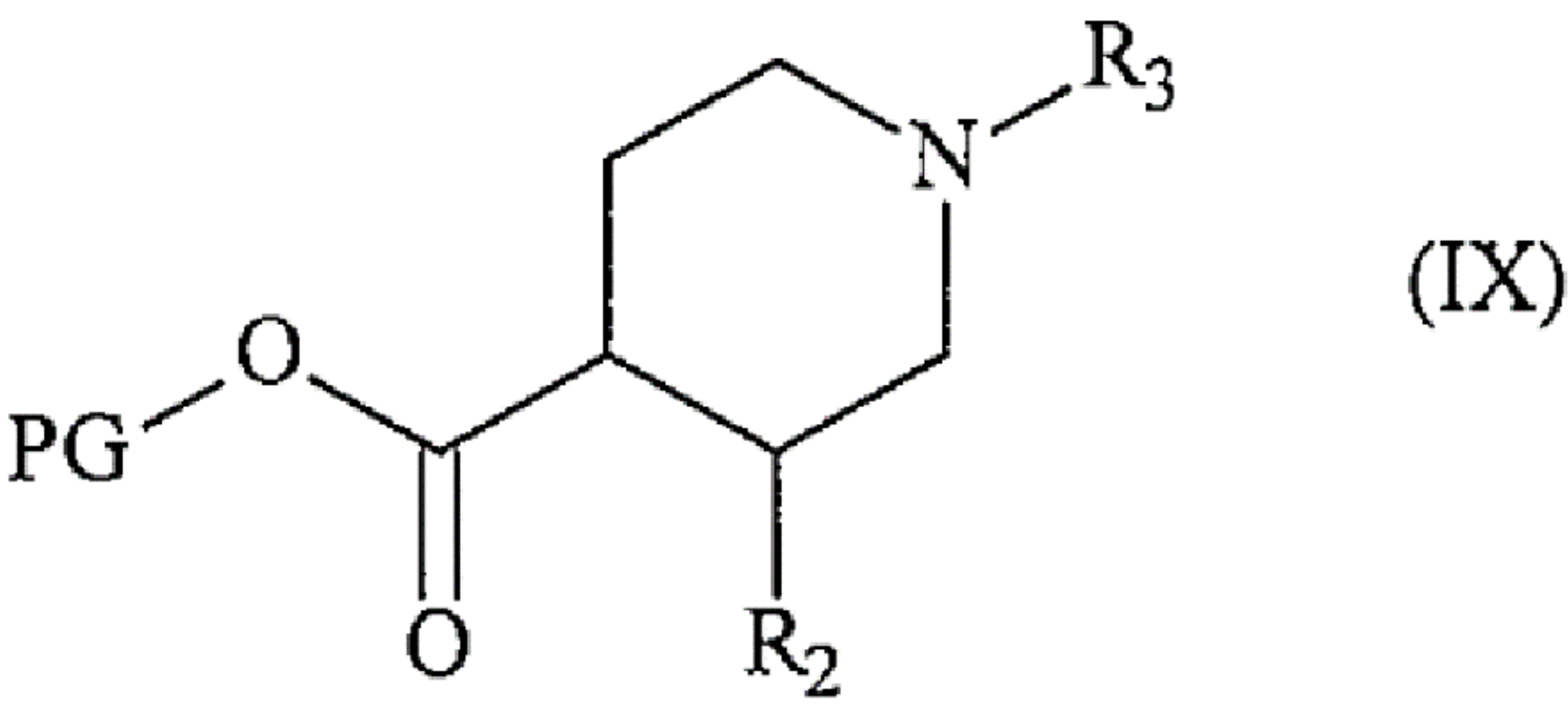
構成全體式(I)化合物的式(I-a)化合物及式(I-b)化合物可隨後根據習知分離技術來純化，視需要轉化成其與醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽，且視情況根據習知分離技術分離成其異構體，

應理解在上述方法過程期間視為適當之任何時刻，根據合成所需，起始試劑或合成中間物之一些基團(羥基、胺基……)可經保護，隨後脫除保護基且官能化。

【0055】 在本發明之另一實施例中，式(I)化合物可使用替代性方法獲得，該方法之特徵在於將式(VIII)化合物用作起始物質：

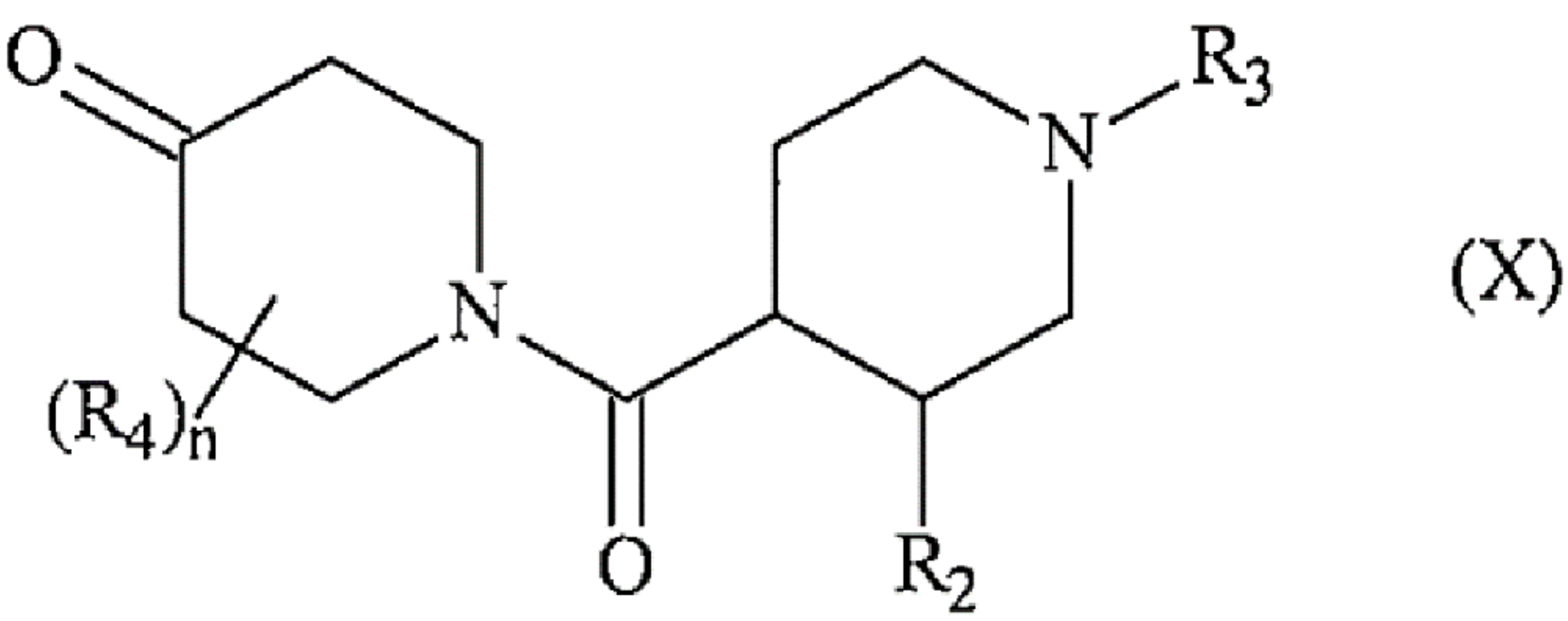


其中R₂如針對式(I)所定義，且PG表示羧酸官能基之保護基，
使式(VIII)化合物在哌啶之氮上進行取代反應以得到式(IX)化合物：

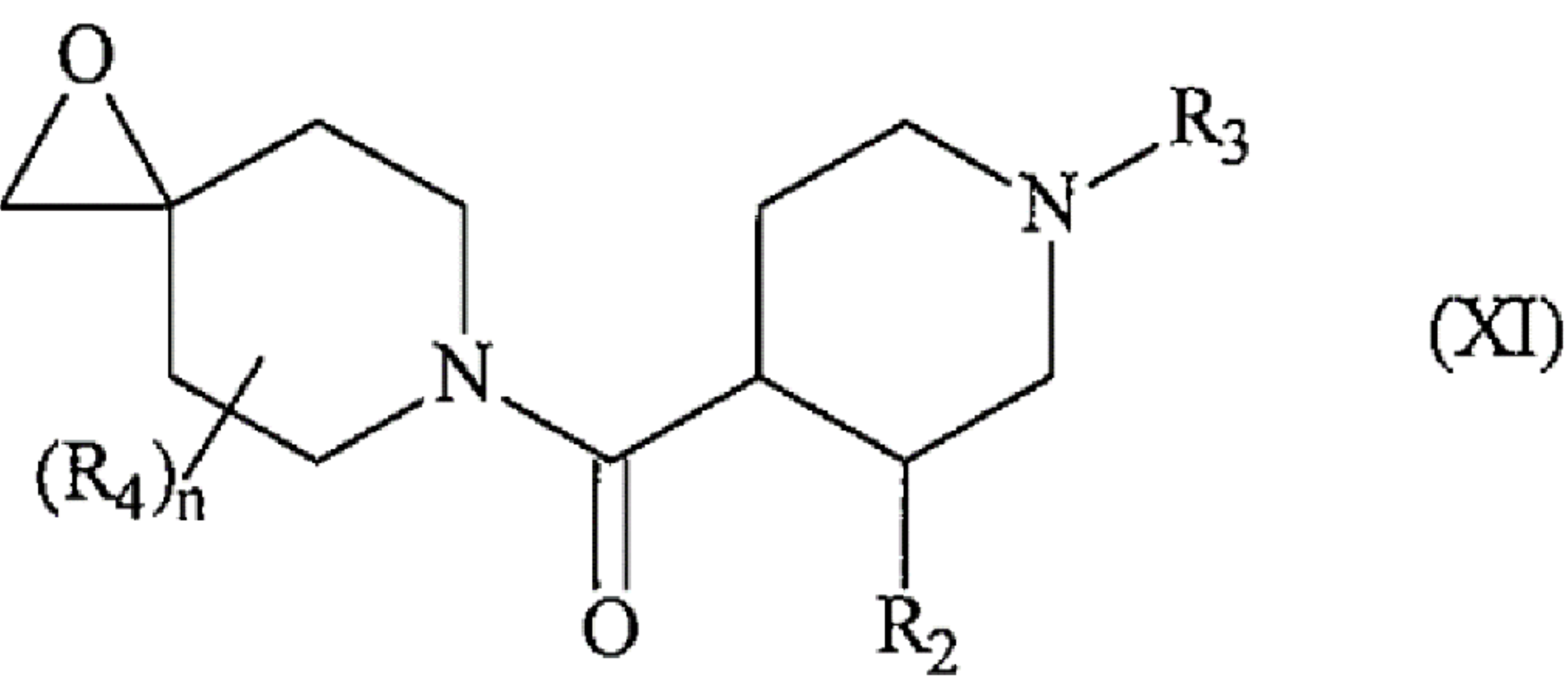


其中R₂及R₃如針對式(I)所定義，且PG表示羧酸官能基之保護基，
在移除保護基PG之反應之後，使式(IX)化合物進一步與式(II)化合物
進行偶合，

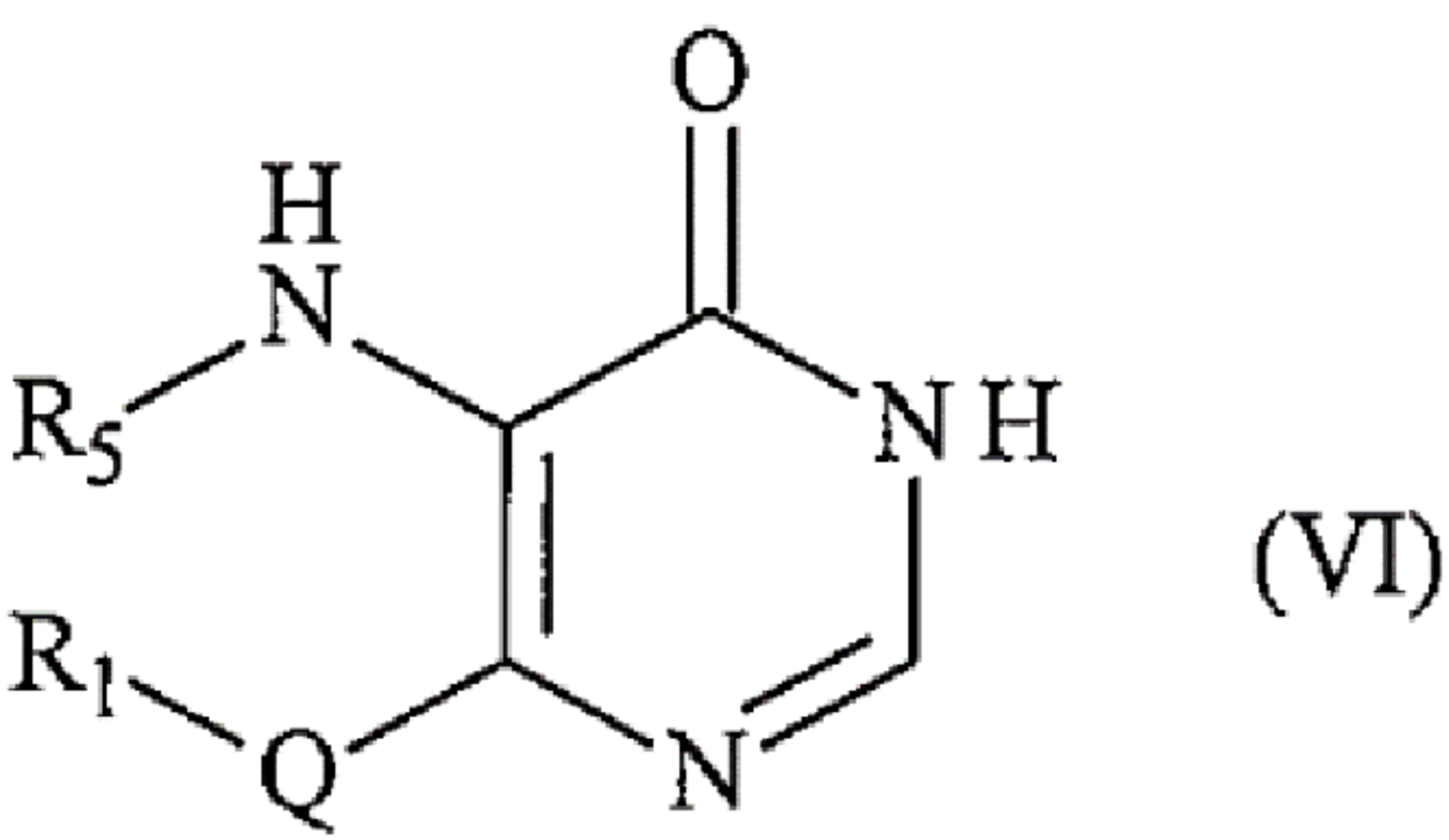
得到式(X)化合物：



其中R₂、R₃、R₄及n如上文所定義，
將式(X)化合物進一步轉化為式(XI)環氧化合物：



其中R₂、R₃、R₄及n如上文所定義，
使式(XI)化合物進一步與式(VI)化合物進行偶合：



其中R₁、R₅及Q如針對式(I)所定義，
得到式(I)化合物，其可根據習知分離技術純化，視需要轉化成其與

醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽，且視情況根據習知分離技術分離成其異構體，

應理解在上述方法過程期間視為適當之任何時刻，根據合成所需，起始試劑或合成中間物之一些基團(羥基、胺基……)可經保護，隨後脫除保護基且官能化。

【0056】 式(II)、(III)、(VI)及(VIII)之化合物為市售的或可由熟習此項技術者使用文獻中所述之習知化學反應獲得。

【0057】 本發明化合物之藥理學研究已展示促細胞凋亡及/或抗增生特性。使癌細胞中之細胞凋亡過程再活化的能力在癌症以及免疫及自體免疫系統疾病之治療中具有重要治療利益。

【0058】 在所設想之癌症治療中，可提及(但不意味著任何限制)治療膀胱癌、腦癌、乳癌及子宮癌、慢性淋巴性白血病、結腸癌、食道癌及肝癌、淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、惡性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胰臟癌及小細胞肺癌。更尤其，根據本發明之化合物將用於治療化療抗性、靶向療法抗性或放射抗性癌症。

【0059】 本發明亦關於醫藥組合物，其包含至少一種式(I)化合物、以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。特定言之，此等醫藥組合物引起關注，用作促細胞凋亡劑及/或抗增生劑，尤其用於治療癌症及自體免疫及免疫系統疾病。較佳地，此等醫藥組合物可用於治療膀胱癌、腦癌、乳癌及子宮癌、慢性淋巴性白血病、結腸癌、食道癌及肝癌、淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、惡性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胰臟癌及小細胞肺癌。

【0060】在根據本發明之醫藥組合物中，更尤其可提及適用於經口、非經腸、經鼻、經皮或透皮、經直腸、經舌、經眼或經呼吸道投與之醫藥組合物，尤其錠劑或糖衣藥丸、舌下錠劑、藥囊、藥包、膠囊、直腸給藥劑型(glossette)、口含錠、栓劑、乳膏、軟膏、皮膚凝膠劑及可飲用或可注射安瓿。

【0061】根據本發明之醫藥組合物包含一或多種選自稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、穩定劑、防腐劑、吸附劑、著色劑、甜味劑、調味劑等之賦形劑或載劑。

【0062】

藉助於非限制性實例，可提及：

- ◆ 作為稀釋劑：乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素、甘油，
- ◆ 作為潤滑劑：二氧化矽、滑石、硬脂酸及其鎂及鈣鹽、聚乙二醇，
- ◆ 作為黏合劑：矽酸鎂鋁、澱粉、明膠、黃蓍、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及聚乙烯吡咯啉酮，
- ◆ 作為崩解劑：瓊脂、褐藻酸及其鈉鹽、發泡性混合物。

【0063】劑量根據患者性別、年齡及體重、投與途徑、治療適應症或任何相關治療之性質而變化，且在每24小時分一或多次投與0.01 mg至1 g範圍內。

【0064】此外，本發明亦關於式(I)化合物與選自以下之抗癌劑之組合：遺傳毒性劑、有絲分裂毒物、抗代謝物、蛋白酶體抑制劑、激酶抑制劑、蛋白質-蛋白質相互作用抑制劑、免疫調節劑、E3連接酶抑制劑、嵌

合抗原受體T細胞療法及抗體，且亦關於包含該類型之組合之醫藥組合物及其在製造供治療癌症，尤其膀胱癌、腦癌、乳癌及子宮癌、慢性淋巴性白血病、結腸癌、食道癌及肝癌、淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、惡性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胰臟癌及小細胞肺癌用之藥物中的用途。

【0065】 式(I)化合物與抗癌劑之組合可同時或依序投與。投與途徑較佳係經口途徑，且相應醫藥組合物可允許活性成份瞬時或延緩釋放。組合之化合物可此外以各自含有活性成份中之一者的兩個獨立醫藥組合物形式投與，或以活性成份呈混合物形式之單一醫藥組合物形式投與。

【0066】 式(I)化合物亦可與放射線療法組合用於治療癌症。

【0067】 以下製備及實例說明本發明但不以任何方式對其進行限制。

【0068】

通用程序

所有獲自商業來源之試劑均未經進一步純化即使用。無水溶劑獲自商業來源且未經進一步乾燥即使用。

【0069】 在具有預裝填矽膠濾筒 (RediSep[®] R_f Gold High Performance)之ISCO CombiFlash Rf 200i上進行急驟層析。

【0070】 使用塗佈有Merck Type 60 F₂₅₄矽膠之5×10 cm板進行薄層層析。

【0071】 在Anton Parr MonoWave或CEM Discover[®]儀器中進行微波加熱。

【0072】 除非另外規定，否則在以99.9 mL min⁻¹之流動速率運行之

具有 Gemini-NX® 5 μ M C18、250 mm×50 mm 內徑管柱之 HANBON NP7000 液相層析系統上用 UV 二極體陣列偵測(210-400 nm)使用 5 mM NH₄HCO₃ 水溶液及 MeCN 作為溶離劑進行製備型 HPLC 純化。

【0073】 分析型 LC-MS:藉由在以正或負離子電噴霧電離模式操作之具有 Agilent 6140 四極 LC/MS 之 Agilent HP1200 上的高效液相層析-質譜分析(HPLC-MS)表徵本發明化合物。分子量掃描範圍為 100 至 1350。在 210 nm 及 254 nm 處進行並行 UV 偵測。在 5 μ L 迴路注射下以於 MeCN 或 THF/H₂O (1:1)中之 1 mM 溶液形式供應樣品。在兩個儀器上進行 LCMS 分析，其中之一者用鹼性溶離劑操作，且另一者用酸性溶離劑操作。

【0074】 鹼性 LCMS：Gemini-NX，3 μ m，C18，50 mm×3.00 mm 內徑管柱在 23°C 下，以 1 mL.min⁻¹ 之流動速率使用 5 mM 碳酸氫銨(溶劑 A) 及乙腈(溶劑 B)，以自 100% 溶劑 A 起始且在 100% 溶劑 B 結束之梯度經各種/ 特定持續時間。

【0075】 酸性 LCMS：ZORBAX Eclipse XDB-C18，1.8 μ m，50 mm×4.6 mm 內徑管柱在 40°C 下，以 1 mL.min⁻¹ 之流動速率，使用 0.02% v/v 甲酸水溶液(溶劑 A)及 0.02% v/v 含甲酸之乙腈(溶劑 B)，且梯度自 100% 溶劑 A 起始且在 100% 溶劑 B 處結束，歷經各種/特定持續時間。

【0076】 在 Bruker Avance III 500 MHz 光譜儀及 Bruker Avance III 400 MHz 光譜儀上，使用 DMSO-d₆ 或 CDCl₃ 作為溶劑進行 ¹H-NMR 量測。¹H NMR 資料呈使用溶劑之殘餘峰(DMSO-d₆ 之 2.50 ppm 及 CDCl₃ 之 7.26 ppm)作為內標以百萬分率(ppm)給出之 δ 值形式。分裂模式表示為：s (單峰)、d (雙重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、quint (五重峰)、sept (七重峰)、m (多重峰)、br. (寬峰信號)、brs (寬單峰)、brd (寬雙重峰)、brt

(寬三重峰)、brq (寬四重峰)、brm (寬多重峰)、vbrs (極寬單峰)、dd (雙二重峰)、td (三二重峰)、dt (雙三重峰)、dq (雙四重峰)、ddd (二雙二重峰)、dm (雙多重峰)、tm (三多重峰)、qm (四多重峰)。

【0077】 在Agilent 6850氣相層析儀及Agilent 5975C質譜儀上，使用具有0.25 μm HP-5MS塗層之15 m×0.25 mm管柱及作為載氣之氮氣進行組合氣相層析及低解析度質譜分析。離子源：EI⁺，70 eV，230℃，四極：150℃，介面：300℃。

【0078】 在與Rxi-5Sil MS管柱15 m×0.25 mm管柱上之Agilent 7693A氣相層析儀連接之JEOL AccuTOF MS儀器上進行高解析度質譜且氮氣用作運載氣體。離子源：EI⁺，70 eV，200℃，介面：250℃。

【0079】 在Shimadzu IT-TOF上測定HRMS，離子源溫度200℃，ESI +/-，電離電壓：(+/-)4.5 kV。質量解析最小值10000。

【0080】 在Thermo Flash EA 1112元素分析器上進行元素分析。

【0081】 使用ACD/Name 2015 Pack 2 (文件版本N20E41，版本號75170，2014年12月19日)或使用在Accelrys Draw 4.2內之『Structure to Name』功能產生IUPAC化學名稱。

【0082】

縮寫列表

縮寫	名稱
abs.	無水
aq.	水溶液
AtaPhos*PdCl ₂	雙(二-第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈹(II)
Boc	第三丁氧基羰基

cc.	經濃縮
DCM	二氯甲烷
DEE	乙醚
disp.	分散液
DMF	二甲基甲醯胺
EDC.HCl	<i>N</i> -(3-二甲胺基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
eq.	當量
LC	液相層析法
MeCN	乙腈
Me-THF	2-甲基四氫呋喃
MSM	甲亞磺醯基甲烷
MTBE	第三丁基甲醚
r.t.	室溫
sat.	飽和
THF	四氫呋喃
TMP.MgCl.LiCl	2,2,6,6-四甲基哌啶基-氯化鎂-氯化鋰(1:1)錯合物

【0083】

通用程序1

將4-氯-6-甲氧基-5-硝基-嘧啶(1.0當量)、適當的苯酚(1.2當量)及碳酸鉀(1.2當量)溶解於MeCN中。將其在80℃下攪拌直至完成，隨後將水添加至反應混合物中。蒸發MeCN。用DCM萃取殘餘物。合併之有機相經MgSO₄乾燥且在減壓下蒸發，得到製備物**R2a-R2n**。

【0084】

通用程序2

向高壓釜裝入製備物**R2a-R2h**及**R2k-R2n** (1.0當量)、阮尼(Raney)-鎳催化劑(10 w/w%)及1,4-二噁烷，且隨後置放於氮氣氛圍下。此後使其充滿10巴15 H₂氣體。在高壓釜中在室溫下攪拌反應混合物20小時。自高壓釜移出反應混合物且過濾。藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)純化濾液。在減壓下蒸發溶劑，得到製備物**R3a-R3h**及**R3k-R3n**。

【0085】

通用程序3

將製備物**R3a-R3n** (1.0當量)溶解於1,4-二噁烷中，隨後添加1 N鹽酸(3.0-5.0當量)。將其在95℃下攪拌直至完成，隨後在減壓下濃縮反應混合物，得到製備物**R4a-R4n**。

【0086】

通用程序4

將製備物**R4a-R4n** (1.0當量)、適當的環氧化物衍生物(1.0當量)及碳酸鉀(3.0當量)溶解於DMF中。將其在70℃下攪拌直至完成。經由針筒過濾器將反應混合物直接注射至製備型HPLC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度5-90%)。收集溶離份且在減壓下濃縮，隨後在真空中在50℃下乾燥隔夜。

【0087】

通用程序5：Boc脫除保護基

將適當的Boc受保護胺(1.0當量)溶解於1,4-二噁烷中且添加1 N鹽酸溶液(5.0當量)。將其在70℃下攪拌直至完成，隨後在減壓下蒸發溶劑，

得到適當的胺衍生物。

【0088】

通用程序6：醯化

將適當的胺(1.0當量)、EDC.HCl (3.0當量)及相應的甲酸(1.0當量)在吡啶中在室溫下攪拌2-24小時。

【0089】

處理1：

將反應混合物蒸發，將殘餘物溶解在DMF中且注入製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μ m管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)。在減壓下蒸發溶劑。

【0090】

處理2：

蒸發反應混合物。將殘餘物用水濕磨，且濾出所得固體。

【0091】

通用程序7：自異氰酸酯製備脲

將適當的胺(1.0當量)及異氰酸酯基衍生物(1.3當量)溶解於DCM中且在室溫下攪拌直至完成。隨後在減壓下蒸發溶劑，溶解於DMF中且注射至製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μ m管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)。在減壓下蒸發溶劑，得到適當的脲衍生物。

【0092】

通用程序8：自胺製備脲

將雙(三氯甲基)碳酸酯(0.5當量)溶解於MeCN中，隨後添加適當的烷基/芳基胺(1.5當量)且攪拌10分鐘，隨後添加N,N-二乙基乙胺(5.0當量)且

攪拌混合物1小時。隨後將含胺基-嘧啶酮衍生物(150 mg，0.2876 mmol，1.0當量)之2 ml MeCN添加至混合物中且在室溫下攪拌直至完成。隨後添加含6 N NH_3 溶液之甲醇且在減壓下蒸發混合物，溶解於DMF/甲醇中，隨後將其注射至製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm 管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)。在減壓下蒸發溶劑，得到適當的脲衍生物。

【0093】

通用程序9：烷基化作用/磺醯化

將適當的胺(1.0當量)、相應的磺醯基氯化物/烷基鹵化物(1.3當量)及 K_2CO_3 (3.0當量)在DMF中在室溫下攪拌直至完成。在減壓下蒸發混合物，溶解於DMF/甲醇中，隨後將其注射至製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm 管柱，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)。在減壓下蒸發溶劑。

【0094】

通用程序10：還原胺化

將適當的胺(100 mg，0.1797 mmol)、醛衍生物(1.3當量)、三乙醯氧基硼氫化鈉(5.0當量)、乙酸(5.0當量)溶解於THF中且在室溫下攪拌直至完成。藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm 管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)純化反應混合物。在減壓下蒸發溶劑。

【0095】

通用程序11

用THF及水(1:1)稀釋相應的鹵化組份(1.0當量)、相應的酮酸(2.5當量)、ATAphos* PdCl_2 (0.1當量)、 Cs_2CO_3 (3.5當量)。用氮氣吹掃混合物且在80°C下微波處理100-150分鐘。經由針筒過濾器將反應混合物注射至

製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μ m管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)。在減壓下蒸發溶劑。

【0096】

製備物R2a：4-(4-氯苯氧基)-6-甲氧基-5-硝基-嘧啶

使用通用程序1及4-氯酚作為試劑，獲得製備物R2a。針對 $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4$ 計算之HRMS：281.0203；實驗值281.0198 (M^+ 形式)。

^1H -NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm 8.6 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 4.1 (s, 3H)。

^{13}C -NMR (100 MHz, dmso-d_6) δ ppm 162.5, 161, 158.7, 150.7, 131, 130.3, 124.1, 56.7。

【0097】

製備物R2b：4-(3-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-甲氧基-5-硝基-嘧啶

使用通用程序1及3-氯-5-甲氧基-酚作為試劑，獲得製備物R2b。針對 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_5$ 計算之HRMS：311.0309；實驗值312.0377 ($(\text{M}+\text{H})^+$ 形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d_6) δ ppm 162.5, 161.4, 160.9, 158.7, 153.3, 134.6, 114.7, 112.9, 107.6, 56.7, 56.5。

【0098】

製備物R2c：4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-6-甲氧基-5-硝基-嘧啶

使用通用程序1及4-氯-3-氟-酚作為試劑，獲得製備物R2c。針對 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClFN}_3\text{O}_4$ 計算之HRMS：299.0109；實驗值300.0179 ($(\text{M}+\text{H})^+$ 形

式)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.72 (t, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.24 (dm, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.11 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 162.5, 160.7, 158.7, 157.7, 151.3, 131.6, 120.9, 119.9, 117.8, 112.1, 56.8

【0099】

製備物R2d：4-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)-6-甲氧基-5-硝基-嘧啶

使用**通用程序1**及4-氟-3-甲氧基-酚作為試劑，獲得**製備物R2d**。針對 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_5$ 計算之HRMS：295.0605；實驗值296.0675 ((M+H)⁺形式)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 159.1, 116.8, 113.8, 108.5, 56.9, 56.9。

【0100】

製備物R2e：4-甲氧基-5-硝基-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶

使用**通用程序1**及3-(三氟甲基)酚作為試劑，獲得**製備物R2e**。針對 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 計算之HRMS：315.0467；實驗值316.0545 ((M+H)⁺形式)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 4.12 (s, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 162.5, 160.9, 158.7, 152.2, 131.7, 131, 126.6, 124, 123.7, 119.5, 56.7。

【0101】

製備物R2f：4-甲氧基-5-硝基-6-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]嘧啶

使用**通用程序1**及3-(三氟甲氧基)酚作為試劑，獲得**製備物R2f**。針對 $C_{12}H_8F_3N_3O_5$ 計算之HRMS：331.0416；實驗值332.0488 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.11 (s, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 162.5, 160.8, 158.7, 152.6, 149.2, 131.8, 121.5, 121.4, 120.1, 119.4, 115.8, 56.7。

【0102】**製備物R2g：4-甲氧基-5-硝基-6-苯氧基-嘧啶**

使用**通用程序1**及苯酚作為試劑，獲得**製備物R2g**。針對 $C_{11}H_9N_3O_4$ 計算之HRMS：247.0593；實驗值248.0672 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 8.59 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (tm, 1H), 7.27 (dm, 2H), 4.1 (s, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 162.4, 161.1, 158.7, 152, 130.4, 126.8, 122.1, 56.6。

【0103】**製備物R2h：4-(4-氟苯氧基)-6-甲氧基-5-硝基-嘧啶**

使用**通用程序1**及4-氟酚作為試劑，獲得**製備物R2h**。針對 $C_{11}H_8FN_3O_4$ 計算之HRMS：265.0499；實驗值265.0496 (M⁺形式)。

¹H-NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 8.59 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 4.1 (s, 3H)。

¹³C-NMR (100 MHz, dmso-d6) δ ppm 162.4, 161.6, 158.6, 124.1, 117, 56.7。

【0104】

製備物R2j：4-(6-甲氧基-5-硝基-嘧啶-4-基)氧基苯甲腈

使用**通用程序1**，以作為試劑之4-羥基苯甲腈為起始物質，獲得**製備物 R2j**。針對 $C_{12}H_8N_4O_4$ 計算之 HRMS：272.0546；實驗值 273.0621 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (400 MHz, dmso-d6) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.12 (s, 3H)

^{13}C -NMR (100 MHz, dmso-d6) δ ppm 162.6, 160.6, 158.7, 155.4, 134.9, 123.5, 118.8, 109.9, 56.8

【0105】

製備物R2k：4-甲氧基-5-硝基-6-(3-吡啶氧基)嘧啶

使用**通用程序1**及吡啶-3-醇作為試劑，獲得**製備物 R2k**。針對 $C_{10}H_8N_4O_4$ 計算之 HRMS：248.0546；實驗值 249.0615 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.82 (ddd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 4.12 (s, 3H)

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 162.5, 160.9, 158.7, 148.8, 147.9, 143.8, 130.2, 125.1, 120.9, 56.7

【0106】

製備物R2l：4-(6-甲氧基-5-硝基-嘧啶-4-基)氧基苯甲醛

使用**通用程序1**及4-羥基苯甲醛作為試劑，獲得**製備物 R2l**。針對 $C_{12}H_9N_3O_5$ 計算之 HRMS：275.0542；實驗值 276.0612 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 10.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03 (dm, 2H), 7.53 (dm, 2H), 4.12 (s, 3H)

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d_6) δ ppm 192.4, 162.6, 160.7, 158.7, 156.4, 134.7, 131.9, 122.9, 121.2, 56.7

【0107】

製備物R2m：4-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-6-甲氧基-5-硝基-嘧啶

使用**通用程序1**及4-氯-3-甲氧基-酚作為試劑，獲得**製備物R2m**。針對 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_5$ 計算之HRMS：311.0309；實驗值312.0385 ($(\text{M}+\text{H})^+$ 形式)

^1H -NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)

^{13}C -NMR (100 MHz, dmso-d_6) δ ppm 162.4, 161, 158.7, 155.8, 151.6, 130.7, 119, 114.9, 107.7, 57, 56.7

【0108】

製備物R2n：4-(4-環丙基-3-甲氧基-苯氧基)-6-甲氧基-5-硝基-嘧啶

使用**通用程序1**及4-環丙基-3-甲氧基-酚作為試劑，獲得**製備物R2n**。針對 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ 計算之HRMS：317.1012；實驗值318.10810 ($(\text{M}+\text{H})^+$ 形式)

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 8.58 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.88/0.62 (m+m, 4H)

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d_6) δ ppm 158.7, 125.5, 113.4, 105, 56.6, 56.2, 9.5, 8.2

【0109】

製備物R3a：4-(4-氯苯氧基)-6-甲氧基-嘧啶-5-胺

使用**通用程序2**，以作為試劑之**製備物R2a**為起始物質，獲得**製備物R3a**。針對 $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$ 計算之HRMS：251.0462；實驗值252.0523 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (400 MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.9 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

¹³C-NMR (100 MHz, dmsO-d6) δ ppm 158.1, 154.3, 153, 142.8, 129.8, 128.8, 123.3, 117.4, 54.4。

【0110】

製備物R3b：4-(3-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-甲氧基-嘧啶-5-胺

使用**通用程序2**，以作為試劑之**製備物R2b**為起始物質，獲得**製備物R3b**。針對 $C_{12}H_{12}ClN_3O_3$ 計算之HRMS：281.0567；實驗值282.0645 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.79 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.73 (t, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmsO-d6) δ ppm 161.2, 158.3, 155.8, 153.8, 142.8, 134.3, 117.8, 113.6, 110.7, 106.5, 56.3, 54.5。

【0111】

製備物R3c：4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-6-甲氧基-嘧啶-5-胺

使用**通用程序2**，以作為試劑之**製備物R2c**為起始物質，獲得**製備物R3c**。針對 $C_{11}H_9ClFN_3O_2$ 計算之HRMS：269.0367；實驗值270.044 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (400 MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.06 (dm, 1H), 4.97 (br., 2H), 3.96 (s, 3H)。

^{13}C -NMR (100 MHz, dmso-d6) δ ppm 158.3, 157.7, 153.9, 153.7, 142.7, 131.2, 118.7, 117.7, 115.4, 110.7, 54.5。

【0112】

製備物R3d：4-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)-6-甲氧基-嘧啶-5-胺

使用通用程序2，以作為試劑之製備物R2d為起始物質，獲得製備物R3d。針對 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$ 計算之 HRMS：265.0863；實驗值 266.0931 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.76 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7 (dd, 1H), 6.69 (dm, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.8 (s, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 142.9, 116.2, 113.3, 108.1。

【0113】

製備物R3e：4-甲氧基-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-5-胺

使用通用程序2，以作為試劑之製備物R2e為起始物質，獲得製備物R3e。針對 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 計算之 HRMS：285.0725；實驗值 286.0796 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.64 (brt, 1H), 7.57 (dm, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.48 (dm, 1H), 4.97 (br., 2H), 3.97 (s, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 158.3, 154.5, 153.9, 142.8, 131.3, 130.7, 125.5, 124.3, 121.5, 118.1, 54.5。

【0114】

製備物R3f：4-甲氧基-6-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]嘧啶-5-胺

使用通用程序2，以作為試劑之製備物R2f為起始物質，獲得製備物

R3f。針對 $C_{12}H_{10}F_3N_3O_3$ 計算之 HRMS：301.0674；實驗值 302.0742 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.96 (br., 2H), 3.96 (s, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 158.3, 153.8, 152.2, 149.2, 142.8, 131.3, 120.5, 120.4/117.2/114.4, 117.8, 54.5。

【0115】

製備物R3g：4-甲氧基-6-苯氧基-嘧啶-5-胺

使用通用程序2，以作為試劑之製備物R2g為起始物質，獲得製備物R3g。針對 $C_{11}H_{11}N_3O_2$ 計算之 HRMS：217.0851；實驗值 218.092 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.85 (brs, 2H), 3.95 (s, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 158, 154.7, 154.1, 142.9, 129.9, 124.9, 121.4, 117.3, 54.4。

【0116】

製備物R3h：4-(4-氟苯氧基)-6-甲氧基-嘧啶-5-胺

使用通用程序2，以作為試劑之製備物R2h為起始物質，獲得製備物R3h。針對 $C_{11}H_{10}FN_3O_2$ 計算之 HRMS：235.0757；實驗值 235.07503 (M⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 159.2, 157.9, 154.9, 150.1,

142.9, 123.4, 116.4, 54.4。

【0117】

製備物R3j：4-(5-胺基-6-甲氧基-嘧啶-4-基)氧基苯甲腈

將製備物R2j (1.0當量)及氯化錫(II)二水合物(3.5當量)溶解於1,4-二噁烷中。在室溫下攪拌反應混合物直至完成。隨後添加飽和NaHCO₃溶液及EtOAc。經由矽藻土過濾懸浮液，用EtOAc洗滌且分離各層。用EtOAc萃取水相且再用DCM-MeOH洗滌矽藻土。收集所有有機相且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃水溶液-MeCN，梯度5-90%)純化殘餘物。收集溶離份且在減壓下濃縮，得到製備物R3j。針對C₁₂H₁₀N₄O₂計算之HRMS：242.0804；實驗值243.088 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.88 (dm, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.32 (dm, 2H), 5.04 (br., 2H), 3.97 (s, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 158.6, 158.1, 152.9, 142.8, 134.5, 121.6, 119.1, 118.5, 107, 54.6。

【0118】

製備物R3k：4-甲氧基-6-(3-吡啶氧基)嘧啶-5-胺

使用通用程序2，以作為試劑之製備物R2k為起始物質，獲得製備物R3k。針對C₁₀H₈N₄O₄計算之HRMS：248.0546；實驗值249.0615 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.82 (ddd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 4.12 (s, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 162.5, 160.9, 158.7, 148.8,

147.9, 143.8, 130.2, 125.1, 120.9, 56.7

【0119】

製備物R3l：4-(5-胺基-6-甲氧基-嘧啶-4-基)氧基苯甲醛

使用**通用程序2**，以作為試劑之**製備物R2l**為起始物質，獲得**製備物R3l**。針對 $C_{12}H_{11}N_3O_3$ 計算之HRMS：245.08；實驗值246.0873 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 9.97 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 192.3, 159.4, 158.6, 153.1, 142.8, 132.8, 131.8, 121, 118.5, 54.6

【0120】

製備物R3m：4-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-6-甲氧基-嘧啶-5-胺

使用**通用程序2**，以作為試劑之**製備物R2m**為起始物質，獲得**製備物R3m**。針對 $C_{12}H_{12}ClN_3O_3$ 計算之HRMS：281.0567；實驗值282.0637 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 158.1, 155.6, 154.3, 154, 142.8, 130.3, 117.4, 117, 114.1, 106.9

【0121】

製備物R3n：4-(4-環丙基-3-甲氧基-苯氧基)-6-甲氧基-嘧啶-5-胺

使用**通用程序2**，以作為試劑之**製備物R2n**為起始物質，獲得**製備物R3n**。針對 $C_{15}H_{17}N_3O_3$ 計算之HRMS：287.127；實驗值288.13500

((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.74 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 4.8 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 0.86/0.59 (m+m, 2H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 142.9, 125.3, 113, 104.7, 56.1, 54.4, 9.5, 8

【0122】

製備物R4a：5-胺基-4-(4-氯苯氧基)-1H-嘧啶-6-酮鹽酸鹽

使用**通用程序3**，以作為試劑之**製備物R3a**為起始物質，獲得**製備物R4a**。針對C₁₀H₈ClN₃O₂計算之HRMS：237.0305；實驗值238.0379 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.92 (brs, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.14 (m, 2H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 159.4, 153, 152.9, 141.8, 129.8, 128.8, 122.5。

【0123】

製備物R4b：5-胺基-4-(3-氯-5-甲氧基-苯氧基)-1H-嘧啶-6-酮鹽酸鹽

使用**通用程序3**，以作為試劑之**製備物R3b**為起始物質，獲得**製備物R4b**。針對C₁₁H₁₀ClN₃O₃計算之HRMS：267.0411；實驗值268.0482 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 13.18 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (brs, 3H), 6.9 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H)。

¹³C-NMR (100 MHz, dmso-d₆) δ ppm 161.3, 159.5, 155.3, 155.3,

144.2, 134.4, 113.5, 111, 106.5。

【0124】

製備物R4c：5-胺基-4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-1H-嘧啶-6-酮鹽酸鹽

使用通用程序3，以作為試劑之製備物R3c為起始物質，獲得製備物R4c。針對C₁₀H₇ClFN₃O₂計算之HRMS：255.0211；實驗值256.0283 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.97 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 6.74 (brs, 3H)。

¹³C-NMR (100 MHz, dmso-d₆) δ ppm 159.5, 157.7, 154, 152.1, 141.7, 131.2, 117.9, 115.2, 109.9。

【0125】

製備物R4d：5-胺基-4-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)-1H-嘧啶-6-酮鹽酸鹽

使用通用程序3，以作為試劑之製備物R3d為起始物質，獲得製備物R4d。針對C₁₁H₁₀FN₃O₃計算之HRMS：251.0706；實驗值252.0777 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.79 (br., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.64 (ddd, 1H), 5.91 (br., 2H), 3.8 (s, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 159.4, 152.3, 150.6, 148.9, 148, 140.5, 116.2, 112.3, 107.3, 56.7。

【0126】

製備物R4e：5-胺基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1H-嘧啶-6-酮鹽酸鹽

使用通用程序3，以作為試劑之製備物R3e為起始物質，獲得製備物R4e。針對C₁₁H₈F₃N₃O₂計算之HRMS：271.0569；實驗值272.0634

((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.73 (brs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.51 (dm, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.39 (dm, 1H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 159.4, 155.1, 148.9, 138.3, 131.3, 130.6, 124.1, 120.8, 116.7。

【0127】

製備物R4f：5-胺基-4-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]-1H-嘧啶-6-酮

使用**通用程序3**，以作為試劑之**製備物R3f**為起始物質，獲得**製備物R4f**。針對C₁₁H₈F₃N₃O₃計算之HRMS：287.0518；實驗值288.0592 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.81 (brs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.17 (dm, 1H), 7.14 (dm, 1H), 7.14 (m, 1H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 159.5, 155.5, 150.5, 149.2, 139.9, 121.5, 121.3, 119.3, 116.8, 113.3。

【0128】

製備物R4g：5-胺基-4-苯氧基-1H-嘧啶-6-酮

使用**通用程序3**，以作為試劑之**製備物R3g**為起始物質，獲得**製備物R4g**。針對C₁₀H₉N₃O₂計算之HRMS：203.0695；實驗值204.077 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.45 (brs, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.6 (s, 2H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 159.3, 147.3, 135.7, 129.8, 123.8, 121.7, 119.7。

^{15}N -NMR (50 MHz, dms o-d6) δ ppm 233, 171, 39。

【0129】

製備物R4h：5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-1H-嘧啶-6-酮鹽酸鹽

使用**通用程序3**，以作為試劑之**製備物R3h**為起始物質，獲得**製備物R4h**。針對 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$ 計算之 HRMS：221.0601；實驗值 222.0669 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dms o-d6) δ ppm 7.87 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2 (m, 2H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dms o-d6) δ ppm 160.7, 159.5, 158.2, 149.8, 143.4, 122.9, 116.6。

【0130】

製備物R4j：4-[(5-胺基-6-側氧基-1H-嘧啶-4-基)氧基]苯甲腈

使用**通用程序3**，以作為試劑之**製備物R3j**為起始物質，獲得**製備物R4j**。針對 $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ 計算之 HRMS：228.0647；實驗值 229.0718 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dms o-d6) δ ppm 12.54 (s, 1H), 7.82 (dm, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.18 (dm, 2H), 4.93 (s, 2H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dms o-d6) δ ppm 159.5, 159.1, 145.1, 135.6, 134.5, 123.3, 119.7, 119.3, 105.8。

【0131】

製備物R4k：5-胺基-4-(3-吡啶氧基)-1H-嘧啶-6-酮

使用**通用程序3**，以作為試劑之**製備物R3k**為起始物質，獲得**製備物R4k**。針對 $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ 計算之 HRMS：204.0647；實驗值 205.0722

((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.5 (brs, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.34 (dm, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (dm, 1H), 7.4 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H)

【0132】

製備物R4l：4-[(5-胺基-6-側氧基-1H-嘧啶-4-基)氧基]苯甲醛

使用**通用程序3**，以作為試劑之**製備物R3l**為起始物質，獲得**製備物R4l**。針對 C₁₁H₉N₃O₃ 計算之 HRMS：231.0644；實驗值 232.0714 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR(400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.55 (brs, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 4.82 (brs, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, dmso-d₆) δ ppm 192.1, 159.6, 131.9, 119.2

【0133】

製備物R4m：5-胺基-4-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-1H-嘧啶-6-酮鹽酸鹽

使用**通用程序3**，以作為試劑之**製備物R3m**為起始物質，獲得**製備物R4m**。針對 C₁₁H₁₀ClN₃O₃ 計算之 HRMS：267.0411；實驗值 268.0481 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.87 (brs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 141.1, 130.3, 113.2, 106.2, 56.8

【0134】

製備物R4n：5-胺基-4-(4-環丙基-3-甲氧基-苯氧基)-1H-嘧啶-6-酮

使用**通用程序3**，以作為試劑之**製備物R3n**為起始物質，獲得**製備物**

R4n。針對 $C_{14}H_{15}N_3O_3$ 計算之 HRMS：273.1113；實驗值 274.1183 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 12.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.47 (dd, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 0.84/0.56 (m+m, 4H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 135.7, 125.3, 111.3, 103.4, 56, 9.5, 7.9

【0135】

製備物R5a：(3R,4R)-4-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-羰基)-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

步驟1：(3R,4R)-4-[(4-側氧基哌啶-1-基)羰基]-3-苯基哌啶-1-甲酸第三丁酯

將4-哌啶酮鹽酸鹽水合物(0.969 g，6.3 mmol)、EDC.HCl (3.623 g，18.9 mmol)及(3R,4R)-1-第三丁氧基羰基-3-苯基-哌啶-4-甲酸(1.928 g，6.3 mmol)溶解於吡啶(10 mL)中，且在室溫下攪拌16小時。將反應混合物蒸發至矽藻土上且藉由急驟層析(DCM:MeOH，梯度)純化，得到標題產物。針對 $C_{22}H_{30}N_2O_4$ 計算之 HRMS：386.2206；實驗值 409.2093 [(M+Na)⁺形式]。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 1.42 (s, 9H), 4.14-1.50 (m, 16H), 7.32-7.15 (m, 5H)。

【0136】

步驟2：製備物R5a

將(3R,4R)-4-[(4-側氧基哌啶-1-基)羰基]-3-苯基哌啶-1-甲酸第三丁

酯(5 g, 155 mmol, 1.0當量)及三甲基氧化銻-碘(85.41 g, 388 mmol, 2.5當量)裝入圓底燒瓶中且溶解/懸浮於MeCN (150 ml)及MTBE (150 ml)中。將NaOH (15.5 g, 388 mmol, 2.5當量)溶解於水(21.6 ml)中(約40%溶液)。將NaOH水溶液添加至混合物中且在60℃下攪拌2小時。在反應完成之後，將混合物冷卻至室溫，經由矽藻土床過濾，濾餅用MTBE (2×60 ml)洗滌。將水(150 ml)添加至有機層中且在萃取之後分離各層。水層用另外的MTBE (2×60 ml)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥且在過濾之後蒸發，得到呈米色固體泡沫狀之**製備物 R5a**。針對C₂₃H₃₂N₂O₄計算之HRMS：400.2362；實驗值423.2247 [(M+Na)⁺形式]。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.41 (s, 9H), 1.79-0.86 (m, 6H), 2.61-2.51 (m, 2H), 4.16-2.73 (m, 10H), 7.33-7.18 (m, 5H)。

【0137】

製備物 R5b：(3R,4R)-4-(4,4-二氟-1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-羰基)-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

步驟1：(3R,4R)-4-(3,3-二氟-4,4-二羥基-哌啶-1-羰基)-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將3,3-二氟哌啶-4-酮鹽酸鹽水合物(3.61 g, 19.041 mmol)、EDC.HCl (10.951 g, 57.123 mmol)及(3R,4R)-1-第三丁氧基羰基-3-苯基-哌啶-4-甲酸(6.397 g, 20.945 mmol)溶解於吡啶(80 mL)中且在室溫下攪拌17小時。在減壓下蒸發反應混合物。將其溶解於DMF中且隨後藉由製備型LC (在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)來對其進行純化。在減壓下蒸發溶劑，得到標題產物。針對C₂₂H₃₀F₂N₂O₅計算之HRMS：440.2123；實驗值463.2008 [(M+Na)⁺形

式]。

【0138】

步驟2：製備物R5b

將(3R,4R)-4-(3,3-二氟-4,4-二羟基-哌啶-1-羰基)-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.048 g, 2.379 mmol, 1.0當量)及三甲基氧化銻-碘(1.309 g, 5.948 mmol, 2.5當量)裝入圓底燒瓶中且溶解/懸浮於MeCN (30 ml)及MTBE (30 mL)中。將NaOH (238 mg 5.948 mmol, 2.5當量)溶解於水(7 ml)中。將NaOH水溶液添加至混合物中且在60°C下攪拌2小時。反應完成之後，將混合物冷卻至室溫，添加15 g MgSO₄及30 ml MTBE，在10分鐘之後過濾混合物，用2×30 ml MTBE洗滌無機固體，在減壓下蒸發母液。隨後添加10 g MgSO₄及DCM，隨後過濾且用20 mL DCM洗滌。在減壓下蒸發有機溶劑，得到製備物R5b。針對C₂₃H₃₀F₂N₂O₄計算之HRMS：436.2174；實驗值459.20595 [(M+Na)⁺形式]。

【0139】

製備物R6a：3-氟-5-碘-噻吩-2-甲酸

步驟1：3-氟-5-碘-噻吩-2-甲酸酯及3-氟-4,5-二碘-噻吩-2-甲酸甲酯

在-45°C下在5分鐘內，向3-氟噻吩-2-甲酸甲酯(2.42 g, 15.1 mmol)於THF (10 ml)中之溶液中逐滴添加TMP.MgCl.LiCl (1 N於THF/甲苯中，25 ml, 25 mmol)。在攪拌30分鐘之後，在-45°C下將含碘(4.04 mg, 15.9 mmol)之THF (10 ml)添加至混合物中。在升溫(1小時)之後，在攪拌的同時將飽和NH₄Cl溶液(50 ml, 水溶液)添加至混合物中。用DEE (5×10 ml)萃取混合物。蒸發經合併之有機層。藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5μm管柱，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)純化殘餘物，分別得到

3-氟-5-碘-噻吩-2-甲酸酯及3-氟-4,5-二碘-噻吩-2-甲酸甲酯。

【0140】

3-氟-5-碘-噻吩-2-甲酸甲酯

針對 $C_6H_4FIO_2S$ 計算之GC-MS：285.8961；實驗值285.9 [(M, EI)形式]。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.52 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 159.4, 158.8, 128.5, 117.2, 86.4, 52.8。

【0141】

3-氟-4,5-二碘-噻吩-2-甲酸甲酯

針對 $C_6H_4FIO_2S$ 計算之GC-MS：411.7927；實驗值411.9 [(M, EI)形式]。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 3.8 (s, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 159, 158.2, 117.4, 96.1, 90.6, 53.1。

【0142】

步驟2：製備物R6a

3-氟-5-碘-噻吩-2-甲酸甲酯(1.188 g, 4.135 mmol)，在70°C下在甲醇(10 ml)及水(10 ml)中攪拌單水合氫氧化鋰(867 mg, 20.7 mmol) 1小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (25 ml, 水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到製備物R6a。針對 $C_5H_2FIO_2S$ 計算之GC-MS：271.8804；實驗值271.9 [(M, EI)形式]。

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 13.48 (brs, 1H), 7.74 (s,

1H)。

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 160.4, 158.3, 128.5, 119, 85.1。

【0143】

製備物R6b：4-溴-5-氯-3-氟-噻吩-2-甲酸

步驟1：5-溴-3-氟-噻吩-2-甲酸甲酯

在-45℃下在5分鐘內，向3-氟噻吩-2-甲酸甲酯(320 mg，2 mmol)於THF (2 ml)中之溶液中逐滴添加TMP.MgCl.LiCl (1 N於THF/甲苯中，4 ml，4 mmol)。在攪拌25分鐘之後，在-45℃下將含1,2-二溴-1,1,2,2-四氯-乙烷(716 mg，2.2 mmol)之THF (2 ml)添加至混合物中。在升溫(30分鐘)之後，在攪拌的同時將飽和NH₄Cl溶液(5 ml，水溶液)添加至混合物中。用乙酸乙酯(3×10 ml)萃取混合物。蒸發經合併之有機層。藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)純化殘餘物，得到標題產物。針對C₆H₄BrFO₂S計算之GC-MS：237.9099；實驗值237.8 [(M, EI)形式]。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.52 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 159.5, 158.2, 123.2, 119.6, 113.8, 53.0。

【0144】

步驟2：4-溴-5-氯-3-氟-噻吩-2-甲酸甲酯

在-45℃下在5分鐘內，向5-溴-3-氟-噻吩-2-甲酸甲酯(210 mg，0.878 mmol)於THF (2 ml)中之溶液中逐滴添加TMP.MgCl.LiCl (1 N於THF/甲苯中，2 ml，2 mmol)。在攪拌20分鐘之後，在-45℃下將含

1,1,1,2,2,2-六氯乙烷(236 mg, 1 mmol)之THF (2 ml)添加至混合物中。在升溫(30分鐘)之後，在攪拌的同時將飽和NH₄Cl溶液(5 ml, 水溶液)添加至混合物中。用乙酸乙酯(3×10 ml)萃取混合物。蒸發經合併之有機層。藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)純化殘餘物，得到標題產物。¹H-NMR (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 3.84 (s, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 159, 154.4, 132.2, 111.3, 104.2, 53.4

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, dmsO-d₆) δ ppm -107.25

【0145】

步驟3：製備物R6b

在50℃下在甲醇(1.5 ml)及水(1.5 ml)中將4-溴-5-氯-3-氟-噻吩-2-甲酸甲酯(116 mg, 0.424 mmol)、單水合氫氧化鋰(53.3 mg, 1.27 mmol, 3.0當量)攪拌20小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到**製備物R6b**。

¹H-NMR (500 MHz, MSM-d₆): δ (ppm) 14.07 (brs, 1H)。

¹³C-NMR (125 MHz, MSM-d₆): δ (ppm) 160.0, 153.8, 131.2, 113.4, 103.9。

¹⁹F-NMR (376.48 MHz, MSM-d₆): δ (ppm) -108.9

【0146】

製備物R7a：(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-甲酸乙酯

步驟1：(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-甲酸乙酯鹽酸鹽

在N₂氛圍下在三頸100 ml燒瓶中，將(3R,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-3-

苯基哌啶-4-甲酸(953 mg ; 3.12 mmol ; 1.0當量)懸浮於無水EtOH (18.2 ml ; 312 mmol ; 100當量)中。在用冰浴冷卻至0°C 之後，經由注射器以將溫度保持在50°C 下之速率添加亞硫醯基-氯化物。隨後，在50°C 下攪拌懸浮液60小時。當在燒瓶中形成白色晶體時，將溶液冷卻至室溫。藉由過濾收集沈澱物；當大部分產物沈澱且再次過濾時，將濾液儲存在-18°C 下2小時。合併之白色晶體用冰冷EtOH (5 ml)及DEE (2×10 ml)洗滌，隨後在真空中乾燥，得到標題產物。

【0147】

步驟2：製備物R7a

在一頸50 ml燒瓶中，將3-苯基哌啶-4-甲酸(3*R*,4*R*)-乙酯(270 mg ; 1.0 mmol ; 1.0當量)之鹽酸鹽溶解於H₂O (5 ml)中。將DCM (10 ml)添加至溶液中。隨後，將溶解於水(0.6 M ; 252 mg ; 3.0 mmol ; 3.0當量)中之NaHCO₃添加至兩相系統中。劇烈攪拌混合物40分鐘。分離有機層；用DCM (3×10 ml)萃取有機相。經合併之有機相用鹽水(5 ml)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發至乾燥，得到製備物R7a。針對C₁₄H₁₉NO₂計算之HRMS：233.1416；實驗值234.1487 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.29-7.14 (m, 5H), 3.8 (q, 2H), 2.98/2.57 (dm+m, 2H), 2.87/2.53 (dm+m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.31 (vbrs, 1H), 1.8/1.54 (dm+m, 2H), 0.87 (t, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 59.8, 53.3, 48.1, 46.6, 45.4, 30.4, 14.3

【0148】

製備物R7b：1-(3-(1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基

哌啶-4-甲酸(3*R*,4*R*)-乙酯

在單頸50 ml燒瓶中，在室溫下向氧雜環丁烷-3-酮(288 mg；4.0 mmol；2.0當量)及**製備物R7a** (467 mg；2.0 mmol；1.0當量)於經戊烯穩定之DCM (0.2 M；10 ml)中的攪拌溶液中添加1*H*-苯并[d][1,2,3]三唑(262 mg；2.2 mmol；1.1當量)。在室溫下攪拌混合物90分鐘且在50℃下蒸發至乾燥。粗產物不經任何純化即用於以下步驟中。

【0149】**製備物R8a：(3*R*,4*R*)-3-苯基-1-(3-苯基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸****步驟1：(3*R*,4*R*)-3-苯基-1-(3-苯基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯**

經由注射器添加溴化苯基鎂(0.3 M；6 mL；1.8 mmol；2.0當量)至配備有溫度計、氮氣入口及隔膜之火焰乾燥3頸100 mL燒瓶中。將ZnCl₂ (2.0 M Me-THF溶液；0.540 mL；1.08 mmol；1.2當量)逐滴添加至格林納(Grignard)溶液中，保持溫度在25-30℃之間。在室溫下攪拌所形成之有機鋅試劑15分鐘，隨後以用水浴將溫度保持在25-30℃之間的速率添加**製備物R7b** (0.2 M無水THF；4.5 ml；0.9 mmol；1.0當量)。在室溫下攪拌溶液30分鐘，隨後用水(3 mL)淬滅。將DEE (20 mL)及飽和Na₂CO₃ (3 mL)添加至懸浮液中且再攪拌5分鐘。白色懸浮液經由短矽藻土墊過濾，該矽藻土墊用3×15 mL DEE洗滌。濾液用飽和Na₂CO₃ (5 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下在旋轉式蒸發器上濃縮至乾燥。藉由急驟層析(己烷/乙酸乙酯3/1)純化粗產物。蒸發溶離份，得到(3*R*,4*R*)-3-苯基-1-(3-苯基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯。針對C₂₃H₂₇NO₃計算之HRMS：365.1991；實驗值366.2062 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.42-7.09 (m, 10H), 4.79-4.69

(m, 4H), 3.8 (m, 2H), 3.44 (td, 1H), 3.01 (td, 1H), 2.93/1.62 (d+td, 2H), 2.81/1.54 (dm+t, 2H), 1.89/1.75 (dm+qd, 2H), 0.85 (t, 3H)

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 174.1, 80.1/79.9, 66.6, 59.9, 53.1, 47.2, 45.8, 45.6, 29.4, 14.3

【0150】

步驟2：製備物R8a

在室溫下在乙醇(5 ml)及水(5 ml)中將(3R,4R)-3-苯基-1-(3-苯基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯(375 mg, 1.026 mmol)、單水合氫氧化鋰(172 mg, 4.104 mmol, 4.0當量)攪拌28小時。部分蒸發混合物且用1 N HCl水溶液酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到製備物R8a。針對C₂₁H₂₃NO₃計算之HRMS：337.1678；實驗值338.1743 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 11.89 (s, 1H), 3 (m, 1H), 7.41-7.08 (m, 10H), 4.81-4.68 (m, 4H), 2.93/1.59 (m+m, 2H), 2.79/1.48 (m+m, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.93/1.73 (m+m, 2H)

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 66.6, 53.4, 47, 45.8, 45.4, 29.7

【0151】

製備物R8b：(3R,4R)-1-[3-(2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：製備溴化(2-氟苯基)鎂

在N₂氛圍下在三頸100 ml燒瓶中，將1-溴-2-氟苯(0.984 ml；9.0 mmol；6.0當量)溶解於18 ml無水THF中。將溶液冷卻至-10℃。隨後，經

由注射器添加氯化異丙基鎂溶液(0.5 M於無水THF中；18 ml；9.0 mmol；6.0當量)，同時使溫度保持在-5℃下。格林納試劑在此溫度下保持在-10℃與-5℃之間且立即用於下一步驟。

【0152】

步驟2：(3R,4R)-1-(3-(2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸乙酯

在N₂氛圍下在三頸100 ml燒瓶中，根據以上步驟1製備溴化(2-氟苯基)鎂溶液(0.25 M於無水THF中；36 ml；9.0 mmol；6.0當量)。向新鮮製備之格林納試劑中，經由注射器以將溫度保持在-10℃與-5℃之間的速率添加ZnCl₂溶液(2.0 M於無水Me-THF中；2.5 ml；4.9 mmol；3.3當量)。攪拌澄清溶液5分鐘之後，將**製備物R7b** (0.2 M於無水THF中；7.5 ml；1.5 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在-10℃與-5℃之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用3 ml濃Na₂CO₃溶液淬滅，同時使溫度保持在30℃下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml濃Na₂CO₃溶液洗滌。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(85/15己烷/乙酸乙酯)純化，得到呈無色油狀之(3R,4R)-1-(3-(2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸乙酯。

【0153】

步驟3：製備物R8b

在室溫下在乙醇(3 ml)及水(3 ml)中將(3R,4R)-1-(3-(2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸乙酯(300 mg，0.782 mmol)、單水合氫氧化鋰(65.6 mg，1.565 mmol，2.0當量)攪拌56小時。部分蒸發混合物，

且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到**製備物R8b**。針對C₂₁H₂₂FNO₃計算之HRMS：355.1584；實驗值356.1653 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 11.93 (brs, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.81/4.76/4.74 (d+d+s, 4H), 3.03/1.64 (d+t, 2H), 3.02 (t, 1H), 2.89/1.53 (d+t, 2H), 2.42 (t, 1H), 1.95/1.75 (ddd+ddd, 2H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 175.8, 160.6, 142.7, 130.6, 130.2, 128.7, 128.2, 127, 124.4, 123.7, 116.2, 79.2/79, 64.8, 53.3, 47, 45.8, 45.3, 29.7

【0154】

製備物R8c：(3R,4R)-1-[3-(4-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：(3R,4R)-1-[3-(4-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯

在N₂氛圍下向三頸100 ml燒瓶中，經由注射器添加溴化(4-氟苯基)鎂溶液(0.5 M於無水THF中；24 ml；12.0 mmol；6.0當量)。用冰NaCl冷卻浴使格林納溶液冷卻至-10℃，且經由注射器以將溫度保持在-10℃與-5℃之間的速率添加ZnCl₂溶液(2.0 M於無水Me-THF中；3.3 ml；6.6 mmol；3.3當量)。攪拌澄清溶液5分鐘之後，將**製備物R7b** (0.2 M於無水THF中；10 ml；2.0 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在-10℃與-5℃之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5 ml濃Na₂CO₃溶液淬滅，同時使溫度保持在30℃下。向所得懸浮液中添加40

ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml濃 Na_2CO_3 溶液洗滌。有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(4/1己烷/乙酸乙酯)純化，得到(3R,4R)-1-[3-(4-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯。針對 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FNO}_3$ 計算之HRMS：383.1897；實驗值384.196 ($(\text{M}+\text{H})^+$ 形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7.24 (t, 2H), 7.21 (dd, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 4.74/4.69 (d+d, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.8 (q, 2H), 3 (t, 1H), 2.92/1.59 (dd+t, 2H), 2.8/1.53 (dd+d, 2H), 2.46 (t, 1H), 1.89/1.74 (ddd+ddd, 2H), 0.85 (t, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 174.1, 161.6, 142.1, 133.5, 129.9, 128.7, 128.2, 127.1, 114.9, 80.1, 79.9, 66.2, 59.9, 53, 47.2, 45.8, 45.5, 29.4, 14.3

【0155】

步驟2：製備物R8c

在80℃下在乙醇(3 ml)及水(3 ml)中將(3R,4R)-1-[3-(4-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯(130 mg，0.339 mmol)、單水合氫氧化鋰(28.4 mg，0.678 mmol，2.0當量)攪拌41小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到製備物R8c。針對 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FNO}_3$ 計算之HRMS：355.1584；實驗值356.1659 ($(\text{M}+\text{H})^+$ 形式)。

^1H -NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7.40-7.10 (br., 9H), 3.01 (br., 1H), 4.90-4.60 (br., 4H), 2.92/1.58 (br.+br., 2H), 2.79/1.48 (br.+br., 2H),

2.39 (br., 1H), 1.94/1.73 (br.+br., 2H)

^{13}C -NMR (100 MHz, dms o-d_6) δ ppm 80, 53.3, 47.1, 45.8, 45.4, 29.7

【0156】

製備物R8d：(3R,4R)-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：(3R,4R)-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯

在 N_2 氛圍下向三頸100 ml燒瓶中，經由注射器添加氯化甲基鎂溶液(0.5 M於THF中；24 ml；12.0 mmol；6.0當量)。用冰 NaCl 冷卻浴使格林納溶液冷卻至 -10°C ，且經由注射器以將溫度保持在 -10°C 與 5°C 之間的速率添加 ZnCl_2 溶液(2.0 M於無水 Me-THF 中；3.3 ml；6.6 mmol；3.3當量)。攪拌5分鐘之後，將**製備物R7b** (0.2 M於無水THF中；10 ml；2.0 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在 -10°C 與 -5°C 之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5 ml濃 Na_2CO_3 溶液淬滅，同時使溫度保持在 30°C 下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml濃 Na_2CO_3 溶液洗滌。有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(3/1己烷/乙酸乙酯)純化，得到(3R,4R)-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯。針對 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 計算之HRMS：303.1834；實驗值304.1909 ($(\text{M}+\text{H})^+$ 形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.25 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 4.4/4.06 (d+d, 2H), 4.4/4.11 (d+d, 2H), 3.82 (q, 2H), 2.93 (t, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.58/2.18 (dd+td, 2H), 2.46/2.14 (dd+td, 2H), 1.92/1.69 (ddd+ddd, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.89 (t, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 174.2, 142.2, 128.6, 128.2, 127.1, 81.2, 81.1, 60.1, 59.9, 52.4, 47.6, 45.7, 44.7, 29.6, 14.8, 14.3

【0157】

步驟2：製備物R8d

在80℃下在乙醇(2 ml)及水(2 ml)中將(3R,4R)-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯(69 mg, 0.227 mmol)、單水合氫氧化鋰(19.0 mg, 0.454 mmol, 2.0當量)攪拌41小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物且將其用2×5 ml DCM萃取。合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮濾液，得到製備物R8c。針對 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 計算之HRMS：275.1521；實驗值276.1592 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (400/500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 12.52-11.62 (br., 1H), 7.50-7.00 (br., 5H), 5.20-3.95 (br., 4H), 3.62-2.01 (br., 6H), 2.32-1.57 (br., 2H), 1.64/1.23 (br.+br., 3H)

【0158】

製備物R8e：(3R,4R)-1-(3-異丙基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：(3R,4R)-1-(3-異丙基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯

在 N_2 氛圍下向三頸100 ml燒瓶中，經由注射器添加氯化異丙基鎂溶液(0.5 M於無水THF中；31 ml；15.6 mmol；6.0當量)。用冰NaCl冷卻浴使格林納溶液冷卻至-10℃，且經由注射器以將溫度保持在-10℃與-5℃之間的速率添加 ZnCl_2 溶液(2.0 M於無水Me-THF中；4.3 ml；6.6 mmol；3.3當量)。攪拌澄清溶液5分鐘之後，將製備物R7b (0.2 M於無水THF中；13 ml；2.6 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在-10℃與-5℃之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5 ml

濃 Na_2CO_3 溶液淬滅，同時使溫度保持在 30°C 下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml濃 Na_2CO_3 溶液洗滌。有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(83/17己烷/乙酸乙酯)純化，得到呈無色油狀之(3R,4R)-1-(3-異丙基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯。針對 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ 計算之HRMS：331.2148；實驗值332.22154 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 7.25 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 4.52/4.23 (d+d, 2H), 4.47/4.23 (d+d, 2H), 3.82 (q, 2H), 2.89/2.5 (d+t, 2H), 2.86 (t, 1H), 2.75/2.49 (d+t, 2H), 2.69 (t, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.91/1.63 (d+dd, 2H), 0.97 (d, 6H), 0.88 (t, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d_6) δ ppm 174.3, 142.3, 128.6, 128.2, 127.1, 74.7, 74.5, 66.2, 59.9, 53.9, 47.8, 46.6, 46.3, 31.3, 30.3, 18.4, 14.3

【0159】

步驟2：製備物R8e

在室溫下在乙醇(3 ml)及水(3 ml)中將(3R,4R)-1-(3-異丙基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯(280 mg，0.844 mmol)、單水合氫氧化鋰(106 mg，2.534 mmol，3.0當量)攪拌44小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物且將其蒸發至矽藻土。隨後，其使用DCM及MeOH作為溶離劑經由急驟層析純化。在減壓下蒸發溶劑，得到製備物R8e。針對 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 計算之HRMS：303.1834；實驗值304.1902 ((M+H)⁺形式)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm (m, 5H), 4.52/4.47/4.24 (br./br.+br., 4H), 2.91/2.5 (br.+br., 2H), 2.87 (br., 1H), 2.75/2.45 (br.+br., 2H), 2.63 (br., 1H), 2.08 (br., 1H), 1.95/1.63 (d+br., 2H), 0.96 (d, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 74.5, 54.1, 47.4, 46.4, 46, 31, 30.4, 18.4

【0160】

製備物R8f：(3R,4R)-1-[3-(2-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：3-苯基-1-(3-(鄰甲苯基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯

在 N_2 氛圍下向三頸100 ml燒瓶中，經由注射器添加鄰甲基-苯基-MgBr溶液(0.41 M於無水THF中；21 ml；8.6 mmol；6.0當量)。用冰NaCl冷卻浴使格林納溶液冷卻至 -10°C ，且經由注射器以將溫度保持在 -10°C 與 -5°C 之間的速率添加 ZnCl_2 溶液(2.0 M於無水2-甲基四氫呋喃；2.3 ml；4.6 mmol；3.2當量)。攪拌5分鐘之後，將**製備物R7b** (0.2 M於無水THF中；7.1 ml；1.43 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在 -10°C 與 -5°C 之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5 ml飽和 Na_2CO_3 溶液淬滅，同時使溫度保持在 30°C 下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml飽和 Na_2CO_3 溶液洗滌。有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(4:1己烷/EtOAc)純化，得到1-(3-(2-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙

酯。針對 $C_{24}H_{29}NO_3$ 計算之HRMS：379.2148；實驗值380.2222 ($(M+H)^+$ 形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.29-6.93 (m, 9H), 4.95-4.81 (m, 4H), 3.82/3.79 (m+m, 2H), 3.08/2.22 (m+m, 2H), 2.97/2.23 (m+m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.93/1.64 (m+m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 59.9, 53.2, 47.8, 46.1, 45.8, 29.8, 20, 14.3

【0161】

步驟2：製備物R8f

在50°C下在乙醇(4 ml)及水(4 ml)中將3-苯基-1-(3-(鄰甲苯基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯(369 mg, 0.972 mmol)、單水合氫氧化鋰(122 mg, 2.917 mmol, 3.0當量)攪拌80小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到製備物R8f。針對 $C_{22}H_{25}NO_3$ 計算之HRMS：351.1834；實驗值352.1907 ($(M+H)^+$ 形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 12.3 (brs, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.92/4.9/4.85 (d+d+d, 4H), 3.07/2.2 (d+t, 2H), 2.96/2.17 (d+t, 2H), 2.86 (td, 1H), 2.53 (td, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.96/1.61 (ddd+ddd, 2H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 175.9, 142.7, 139.1, 136.6, 131.8, 128.8, 128.7, 128.2, 127.7, 127, 125.5, 77.1/77, 68.8, 53.4, 47.6,

46, 45.7, 30.1, 20

【0162】

製備物R8g：(3R,4R)-1-[3-(2-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：1-(3-(2-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯

在N₂氛圍下向三頸100 ml燒瓶中，經由注射器添加鄰甲氧基-苯基-MgBr溶液(0.35 M於無水THF中；17 ml；6.0 mmol；6.0當量)。用冰NaCl冷卻浴使格林納溶液冷卻至-10℃，且經由注射器以將溫度保持在-10℃與-5℃之間的速率添加ZnCl₂溶液(2.0 M於無水2-甲基四氫呋喃中；1.6 ml；3.2 mmol；3.2當量)。攪拌5分鐘之後，將**製備物R7b** (0.2 M於無水THF中；5 ml；1.00 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在-10℃與-5℃之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5 ml飽和Na₂CO₃溶液淬滅，同時使溫度保持在30℃下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml飽和Na₂CO₃溶液洗滌。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(4:1己烷/EtOAc)純化，得到1-(3-(2-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯。針對C₂₄H₂₉NO₄計算之HRMS：395.2097；實驗值396.2171 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 7.27 (m, 1H), 7.27-7.12 (7, 5H), 7.02 (dm, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.88 (dm, 1H), 4.82-4.6 (m, 4H), 3.82/3.78 (m+m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.1/1.65 (m+m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.96/1.62 (m+m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.89/1.75 (m+m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d_6) δ ppm 129.7, 129.3, 120.3, 112.3, 59.8, 55.7, 53.3, 47.5, 45.9, 45.9, 29.7, 14.3

【0163】

步驟2：製備物R8g

在45℃下在乙醇(4 ml)及水(4 ml)中將1-(3-(2-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯(274 mg, 0.692 mmol)、單水合氫氧化鋰(87 mg, 2.078 mmol, 3.0當量)攪拌20小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到製備物R8g。針對 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 計算之HRMS：367.1783；實驗值368.1855 ($(\text{M}+\text{H})^+$ 形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 12.33 (brs, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.78/4.71/4.64 (d+d+d, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.1/1.63 (d+t, 2H), 2.99 (td, 1H), 2.93/1.56 (d+t, 2H), 2.36 (td, 1H), 1.92/1.72 (ddd+ddd, 2H)。

^{13}C -NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 176, 157.8, 143, 129.7, 129.3, 128.7, 128.2, 127, 125, 120.4, 112.3, 79.2/79.1, 65.8, 55.7, 53.6, 47.4, 46.1, 45.5, 30

【0164】

製備物R8h：(3R,4R)-3-苯基-1-[3-[3-(三氟甲基)苯基]氧雜環丁烷-3-基]哌啶-4-甲酸

步驟1：3-苯基-1-(3-(3-(三氟甲基)苯基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯

在N₂氛圍下向三頸100 ml燒瓶中，經由注射器添加間三氟甲基-苯基-MgBr溶液(0.35 M於無水THF中；12 ml；4.2 mmol；6.0當量)。用冰NaCl冷卻浴使格林納溶液冷卻至-10℃，且經由注射器以將溫度保持在-10℃與-5℃之間的速率添加ZnCl₂溶液(2.0 M於無水2-甲基四氫呋喃中；1.1 ml；2.24 mmol；3.2當量)。攪拌5分鐘之後，將**製備物R7b** (0.2 M於無水THF中；3.5 ml；0.70 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在-10℃與-5℃之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5 ml飽和Na₂CO₃溶液淬滅，同時使溫度保持在30℃下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml飽和Na₂CO₃溶液洗滌。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(4:1己烷/EtOAc)純化，得到3-苯基-1-(3-(3-(三氟甲基)苯基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯。針對C₂₄H₂₆F₃NO₃計算之HRMS：433.1865；實驗值434.1934 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.69 (dm, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.48 (dm, 1H), 7.27-7.13 (m, 5H), 4.81-4.71 (m, 4H), 3.81/3.77 (m+m, 2H), 3 (m, 1H), 2.99/1.58 (m+m, 2H), 2.88/1.52 (m+m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.89/1.75 (m+m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 132, 129.3, 124.5, 124.2, 59.9, 52.9, 47.1, 45.8, 45.5, 29.4, 14.2

【0165】

步驟2：製備物R8h

在45℃下在乙醇(3 ml)及水(3 ml)中將3-苯基-1-(3-(3-(三氟甲基)苯

基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯(235 mg, 0.542 mmol)、單水合氫氧化鋰(68 mg, 1.626 mmol, 3.0當量)攪拌18小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到**製備物 R8h**。針對 $C_{22}H_{22}F_3NO_3$ 計算之 HRMS：405.1552；實驗值406.1624 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 11.94 (brs, 1H), 7.79-7.4 (m, 4H), 7.25 (t, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 4.78 (brd, 4H), 3.01/1.56 (br.+br., 2H), 3 (br., 1H), 2.87/1.45 (br.+br., 2H), 2.41 (br., 1H), 1.94/1.75 (br.+br., 2H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 128.7, 128.3, 128.2, 79.7, 53, 47, 45.8, 45.4, 29.6

【0166】

製備物 R8i：(3R,4R)-1-[3-(3-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：1-(3-(3-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯

在N₂氛圍下向三頸100 ml燒瓶中，經由注射器添加間氟-苯基-MgBr溶液(0.35 M於無水THF中；13.7 ml；4.8 mmol；6.0當量)。用冰NaCl冷卻浴使格林納溶液冷卻至-10℃，且經由注射器以將溫度保持在-10℃與-5℃之間的速率添加ZnCl₂溶液(2.0 M於無水2-甲基四氫呋喃中；1.3 ml；2.6 mmol；3.2當量)。攪拌5分鐘之後，將**製備物 R7b** (0.2 M於無水THF中；4.0 ml；0.80 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在-10℃與-5℃之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5

ml飽和 Na_2CO_3 溶液淬滅，同時使溫度保持在 30°C 下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml飽和 Na_2CO_3 溶液洗滌。有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(7:3己烷/EtOAc)純化，得到1-(3-(3-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯。針對 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FNO}_3$ 計算之HRMS：383.1897；實驗值384.198 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 7.41 (m, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 7.07 (dm, 1H), 6.99 (dm, 1H), 4.79-4.66 (m, 4H), 3.81/3.78 (m+m, 2H), 3 (m, 1H), 2.94/1.63 (m+m, 2H), 2.83/1.55 (m+m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.89/1.74 (m+m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d_6) δ ppm 130.1, 124, 114.8, 114.5, 59.9, 53, 47.2, 45.8, 45.6, 29.4, 14.3

【0167】

步驟2：製備物R8i

在 45°C 下在乙醇(3 ml)及水(3 ml)中將1-(3-(3-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯(245 mg，0.638 mmol)、單水合氫氧化鋰(80 mg，1.916 mmol，3.0當量)攪拌42小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到製備物R8a。針對 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FNO}_3$ 計算之HRMS：355.1584；實驗值356.1654 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 11.91 (brs, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.77-4.68 (m, 4H), 3 (t, 1H), 2.93/1.61 (d+d, 2H), 2.8/1.49

(d+d, 2H), 2.39 (t, 1H), 1.93/1.73 (dd+dd, 2H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dms o-d_6) δ ppm 130, 128.7, 128.3, 127, 124, 114.8, 114.5, 80/79.7, 53.3, 47, 45.8, 45.4, 29.7

【0168】

製備物R8j：(3R,4R)-1-[3-(3-溴苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：1-(3-(3-溴苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯

在 N_2 氛圍下在三頸100 ml燒瓶中，將1,3-二溴苯(0.93 ml；7.7 mmol；7當量)溶解於8 ml無水THF中。將溶液冷卻至 -10°C 。隨後，經由注射器添加*i*-PrMgCl-溶液(1.3 M於無水THF中；5.1 ml；6.6 mmol；6.0當量)，同時使溫度保持在 -5°C 下，在 -10°C 下攪拌反應混合物1小時，得到間溴-苯基-MgBr之溶液。

【0169】 在 N_2 氛圍下在三頸100 ml燒瓶中，製備間溴-苯基-MgBr (0.46 M於無水THF中；14 ml；6.6 mmol；6.0當量)之溶液。向新鮮製備之格林納試劑中，經由注射器以將溫度保持在 -10°C 與 -5°C 之間的速率添加 ZnCl_2 溶液(2.0 M於無水2-甲基四氫呋喃中；1.76 ml；3.52 mmol；3.2當量)。攪拌5分鐘之後，將**製備物R7b** (0.2 M於無水THF中；5.5 ml；1.1 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在 -10°C 與 -5°C 之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5 ml飽和 Na_2CO_3 溶液淬滅，同時使溫度保持在 30°C 下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml飽和 Na_2CO_3 溶液洗滌。有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，隨

後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(75:25己烷/EtOAc)純化，得到1-(3-(3-溴苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯。針對 $C_{23}H_{26}BrNO_3$ 計算之HRMS：443.1096；實驗值444.1167 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.51 (dm, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28-7.14 (m, 5H), 7.17 (dm, 1H), 4.78-4.66 (m, 4H), 3.81/3.78 (m+m, 2H), 3 (m, 1H), 2.94/1.62 (m+m, 2H), 2.83/1.54 (m+m, 2H), 2.5 (m, 1H), 1.9/1.74 (m+m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 130.6, 130.4, 130.4, 127, 59.9, 53, 47.1, 45.8, 45.5, 29.4, 14.3

【0170】

步驟2：製備物R8j

在45°C下在乙醇(3 ml)及水(3 ml)中將1-(3-(3-溴苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯(303 mg，0.681 mmol)、單水合氫氧化鋰(85 mg，2.045 mmol，3.0當量)攪拌42小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到製備物R8j。針對 $C_{21}H_{22}BrNO_3$ 計算之HRMS：415.0783；實驗值416.0847 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 11.9 (brs, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.76-4.68 (m, 4H), 3 (t, 1H), 2.94/1.61 (d+t, 2H), 2.81/1.48 (d+t, 2H), 2.42 (t, 1H), 1.94/1.73 (d+dd, 2H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 130.6, 130.4, 130.3, 128.7,

128.3, 127, 127, 79.9/79.7, 53.2, 46.9, 45.8, 45.4, 29.7

【0171】

製備物R8k：(3R,4R)-1-[3-(3-氯苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：1-(3-(3-氯苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯

在N₂氛圍下向三頸100 ml燒瓶中，經由注射器添加間氯-苯基-MgBr溶液(0.42 M於無水THF中；15.7 ml；6.6 mmol；6.0當量)。用冰NaCl冷卻浴使格林納溶液冷卻至-10℃，且經由注射器以將溫度保持在-10℃與-5℃之間的速率添加ZnCl₂溶液(2.0 M於無水2-甲基四氫呋喃中；1.8 ml；3.5 mmol；3.2當量)。攪拌5分鐘之後，將**製備物R7b** (0.2 M於無水THF中；5 ml；1.1 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在-10℃與-5℃之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5 ml飽和Na₂CO₃溶液淬滅，同時使溫度保持在30℃下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml飽和Na₂CO₃溶液洗滌。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(7:3己烷/EtOAc)純化，得到1-(3-(3-氯苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯。針對C₂₃H₂₆ClNO₃計算之HRMS：399.1601；實驗值400.1672 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.43-7.09 (m, 9H), 4.79-4.65 (m, 4H), 3.81/3.78 (m+m, 2H), 3 (m, 1H), 2.94/1.62 (m+m, 2H), 2.84/1.54 (m+m, 2H), 2.5 (m, 1H), 1.9/1.74 (m+m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d_6) δ ppm 59.9, 53, 47.1, 45.8, 45.5, 29.4, 14.3

【0172】

步驟2：製備物R8k

在45°C下在乙醇(3 ml)及水(3 ml)中將1-(3-(3-(氯苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯(353 mg, 0.882 mmol)、單水合氫氧化鋰(111 mg, 2.648 mmol, 3.0當量)攪拌42小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到製備物R8k。針對 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$ 計算之HRMS：371.1288；實驗值372.1355 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 11.91 (brs, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.8-4.67 (m, 4H), 3 (t, 1H), 2.94/1.6 (d+t, 2H), 2.81/1.48 (d+t, 2H), 2.41 (t, 1H), 1.94/1.73 (d+dd, 2H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d_6) δ ppm 130.1, 128.7, 128.3, 127.8, 127.7, 127.1, 126.6, 79.9/79.7, 53.2, 46.9, 45.8, 45.4, 29.7

【0173】

製備物R8l：(3R,4R)-3-苯基-1-[3-(對甲苯基)氧雜環丁烷-3-基]哌啶-4-甲酸

步驟1：3-苯基-1-(3-(對甲苯基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯

在 N_2 氛圍下向三頸100 ml燒瓶中，經由注射器添加對甲基-苯基-MgBr溶液(0.50 M於無水THF中；15 ml；7.5 mmol；6.0當量)。用冰

NaCl冷卻浴使格林納溶液冷卻至-10℃，且經由注射器以將溫度保持在-10℃與-5℃之間的速率添加ZnCl₂溶液(2.0 M於無水2-甲基四氫呋喃中；2.0 ml；4.0 mmol；3.2當量)。攪拌5分鐘之後，將製備物R7b (0.2 M於無水THF中；6.3 ml；1.25 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在-10℃與-5℃之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5 ml飽和Na₂CO₃溶液淬滅，同時使溫度保持在30℃下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml飽和Na₂CO₃溶液洗滌。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(7:3己烷/EtOAc)純化，得到3-苯基-1-(3-(對甲苯基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯。針對C₂₄H₂₉NO₃計算之HRMS：379.2148；實驗值380.2219 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.27-7.13 (m, 5H), 7.17 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.78-4.65 (m, 4H), 3.82/3.78 (m+m, 2H), 3 (m, 1H), 2.91/1.61 (m+m, 2H), 2.78/1.54 (m+m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.88/1.74 (m+m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 128.7, 127.7, 59.9, 53.1, 47.2, 45.8, 45.6, 29.4, 21.2, 14.3

【0174】

步驟2：製備物R8l

在50℃下在乙醇(4 ml)及水(4 ml)中將3-苯基-1-(3-(對甲苯基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯(295 mg，0.777 mmol)、單水合氫氧化鋰(98 mg，2.332 mmol，3.0當量)攪拌20小時。部分蒸發混合物，且用

1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到**製備物R8l**。針對 $C_{22}H_{25}NO_3$ 計算之HRMS：351.1834；實驗值352.19090 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12.41 (brs, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.74/4.69 (d+d, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.99 (td, 1H), 2.9/1.59 (d+t, 2H), 2.76/1.5 (d+t, 2H), 2.36 (td, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.91/1.72 (ddd+ddd, 2H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 175.8, 142.7, 136.6, 134.3, 128.7, 128.7, 128.2, 127.8, 127, 80.2, 80, 66.3, 53.4, 47, 45.8, 45.3, 29.7, 21.2

【0175】

製備物R8m：(3R,4R)-1-[3-(4-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：1-(3-(4-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯

在N₂氛圍下向三頸100 ml燒瓶中，經由注射器添加對甲氧基-苯基-MgBr溶液(0.50 M於無水THF中；15 ml；7.5 mmol；6.0當量)。用冰NaCl冷卻浴使格林納溶液冷卻至-10℃，且經由注射器以將溫度保持在-10℃與-5℃之間的速率添加ZnCl₂溶液(2.0 M於無水2-甲基四氫呋喃中；2.0 ml；4.0 mmol；3.2當量)。攪拌5分鐘之後，將**製備物R7b** (0.2 M於無水THF中；6.3 ml；1.25 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在-10℃與-5℃之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用5 ml飽和Na₂CO₃溶液淬滅，同時使溫度保持在30℃下。向所得懸浮液

中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml飽和 Na_2CO_3 溶液洗滌。有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(7:3己烷/EtOAc)純化，得到1-(3-(4-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯。針對 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ 計算之HRMS：395.2097；實驗值396.2173 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 7.27-7.13 (m, 5H), 7.07 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 4.77-4.65 (m, 4H), 3.82/3.77 (m+m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3 (m, 1H), 2.89/1.61 (m+m, 2H), 2.77/1.55 (m+m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.88/1.73 (m+m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d_6) δ ppm 129.1, 113.4, 59.9, 55.5, 53.1, 47.2, 45.8, 45.6, 29.4, 14.3

【0176】

步驟2：製備物R8m

在50°C下在乙醇(4 ml)及水(4 ml)中將3-苯基-1-(3-(對甲苯基)氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸(3R,4R)-乙酯(295 mg，0.777 mmol)、單水合氫氧化鋰(98 mg，2.332 mmol，3.0當量)攪拌20小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。將所得沈澱物濾出，用水洗滌且乾燥，得到製備物R8m。針對 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 計算之HRMS：367.1783；實驗值368.1856 ((M+H)⁺形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 12.3 (brs, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 4.73/4.68 (d+d, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.99 (td, 1H), 2.89/1.59 (d+t, 2H), 2.75/1.48

(d+t, 2H), 2.36 (td, 1H), 1.92/1.72 (ddd+ddd, 2H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 175.8, 158.6, 142.7, 129.3, 129.1, 128.7, 128.2, 127, 113.5, 80.3, 80.1, 66.1, 55.5, 53.4, 47, 45.8, 45.4, 29.7

【0177】

製備物R8n：(3R,4R)-1-[3-(2-氯苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸

步驟1：(3R,4R)-1-[3-(2-氯苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯

在N₂氛圍下在三頸100 ml燒瓶中，將1-溴-2-氯苯(1.5 g；7.7 mmol；7當量)溶解於8 ml無水THF中。將溶液冷卻至-10℃。隨後，經由注射器添加*i*-PrMgCl.LiCl溶液(1.3 M於無水THF中；5 ml；6.6 mmol；6.0當量)，同時使溫度保持在-5℃下。將格林納試劑在-10℃與-5℃之間攪拌1小時，得到鄰氯-苯基-MgBr (0.5 M於無水THF中；13 ml；6.6 mmol；6.0當量)之溶液。向新鮮製備之格林納試劑中，經由注射器以將溫度保持在-10℃與-5℃之間的速率添加ZnCl₂溶液(2.0 M於無水2-甲基四氫呋喃中；1.76 ml；3.52 mmol；3.2當量)。攪拌5分鐘之後，將**製備物R7b** (0.2 M於無水THF中；7.5 ml；1.5 mmol；1.0當量)逐滴添加至有機鋅試劑中，保持溫度仍在-10℃與-5℃之間。使反應混合物在20分鐘內升溫至室溫，隨後用3 ml飽和Na₂CO₃溶液淬滅，同時使溫度保持在30℃下。向所得懸浮液中添加40 ml DCM，隨後劇烈攪拌5分鐘。漿液經由短矽藻土墊過濾，用60 ml DCM稀釋，隨後用10 ml飽和Na₂CO₃溶液洗滌。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，隨後蒸發至乾燥。藉由急驟層析(70:30己烷

/EtOAc)純化，得到(3R,4R)-1-[3-(2-氯苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯。針對 $C_{23}H_{26}ClNO_3$ 計算之HRMS：399.1601；實驗值400.1678 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.46-7.05 (m, 4H), 7.28-7.15 (m, 5H), 4.93-4.69 (m, 4H), 3.82/3.78 (m+m, 2H), 3.25/1.88 (m+m, 2H), 3.11/1.85 (m+m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.92/1.74 (m+m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 59.9, 53.4, 47.4, 46.1, 46, 29.6, 14.3

【0178】

步驟2：製備物R8n：

在50℃下在乙醇(4 ml)及水(4 ml)中將(3R,4R)-1-[3-(2-氯苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-甲酸乙酯(203 mg，0.507 mmol)、單水合氫氧化鋰(64 mg，1.522 mmol，3.0當量)攪拌20小時。部分蒸發混合物，且用1 N HCl (水溶液)酸化水性殘餘物。蒸發溶劑，藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM水性0.2 w% HCOOH-MeCN，梯度)純化所得沈澱物且蒸發，得到製備物R8m。針對 $C_{21}H_{22}ClNO_3$ 計算之HRMS：371.1288；實驗值372.13610 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 11.94 (brs, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.9/4.73 (d+d, 2H), 4.84/4.74 (d+d, 2H), 3.23/1.86 (d+t, 2H), 3.09/1.78 (d+t, 2H), 2.97 (td, 1H), 2.45 (td, 1H), 1.96/1.71 (ddd+ddd, 2H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dms o-d6) δ ppm 175.9, 142.7, 135.1, 132.7, 131.2, 130.9, 129.8, 128.7, 128.2, 127.1, 127, 89, 77.9, 68.1, 53.7, 47.2, 46.3, 45.6, 30

【0179】

製備物R9b：1-[(3R,4R)-1-[3-(2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]哌啶-4-酮

使用通用程序6，以作為試劑之製備物R8b及4哌啶酮鹽酸鹽水合物為起始物質，獲得製備物R9b。針對 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3$ 計算之HRMS：436.2162；實驗值437.22339 ((M+H) $^+$ 形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dms o-d6) δ ppm 7.43-7.10 (m, 9H), 4.85-4.72 (m, 4H), 3.79-3.21 (m, 4H), 3.24-1.68 (m, 8H), 2.19-1.53 (m, 4H)

^{13}C -NMR (125 MHz, dms o-d6) δ ppm 207.5, 172.8

【0180】

製備物R9c：1-[(3R,4R)-1-[3-(4-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]哌啶-4-酮

使用通用程序6，以作為試劑之製備物R8c及4-哌啶酮鹽酸鹽水合物為起始物質，獲得製備物R9c。針對 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3$ 計算之HRMS：436.2162；實驗值437.2228 ((M+H) $^+$ 形式)。

^1H -NMR (500 MHz, dms o-d6) δ ppm 7.24-7.11 (m, 9H), 4.77-4.68 (m, 4H), 3.71/3.66/3.51/3.28 (m+m+m+m, 4H), 3.13 (t, 1H), 2.99 (dd, 1H), 2.88/1.67 (t+d, 2H), 2.81/1.67 (dd+t, 2H), 2.12/2.07/1.81/1.61 (m+m+m+m, 4H), 1.75/1.68 (m+m, 2H)。

^{13}C -NMR (125 MHz, dms o-d6) δ ppm 80.3/80, 52.5, 45.8, 45.6,

43.3/40.4, 42.8, 41.3/40.8, 29.7

【0181】

製備物R9d：1-[(3R,4R)-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]哌啶-4-酮

使用**通用程序6**，以作為試劑之**製備物R8d**及4-哌啶酮鹽酸鹽水合物為起始物質，獲得**製備物R9d**。針對 $C_{21}H_{28}N_2O_3$ 計算之HRMS：356.21；實驗值357.2159 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.25 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.42/4.41/4.12/4.07 (d+d+d+d, 4H), 3.75/3.72/3.59/3.3 (m+m+m+m, 4H), 3.14 (t, 1H), 3.05 (t, 1H), 2.56/2.25 (d+t, 2H), 2.47/2.29 (d+t, 2H), 2.16/2.14/1.85/1.63 (m+m+m+m, 4H), 1.78/1.73 (t+t, 2H), 1.28 (s, 3H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d6) δ ppm 207.5, 172.9, 143.1, 128.7, 128.3, 127, 81.3/81.2, 60.2, 51.8, 45.8, 44.8, 43.4/40.5, 43.2, 41.2/40.8, 29.9, 14.7

【0182】

製備物R9e：1-[(3R,4R)-1-(3-異丙基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]哌啶-4-酮

使用**通用程序6**，以作為試劑之**製備物R8e**及4-哌啶酮鹽酸鹽水合物為起始物質，獲得**製備物R9e**。針對 $C_{23}H_{32}N_2O_3$ 計算之HRMS：384.2413；實驗值385.2485 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d6) δ ppm 7.25 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.52/4.49/4.25/4.24 (d+d+d+d, 4H), 3.79-1.60 (m, 14H),

3.19 (t, 1H), 2.98 (t, 1H), 2.11 (m, 1H), 0.99 (d, 6H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 207.6, 173, 143.2, 128.7, 128.3, 127, 74.7/74.6, 66.2, 46.6, 43.5, 31.2, 18.5/18.4

【0183】

製備物R10b：[(3R,4R)-1-[3-(2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-4-哌啶基]-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮

在室溫下在MeCN (8 ml)及MTBE (8 ml)中攪拌製備物R9b (180 mg, 0.412 mmol)及三甲基氧化銻-碘(1.031 mmol, 2.5當量)，且將NaOH (1.031 mmol, 2.5當量)於水(1.1 ml)中之溶液添加至混合物中。隨後在60℃下攪拌反應混合物21小時。在減壓下蒸發反應混合物。將其溶解於8 ml DCM及5 ml水中。分離各層且用2×8 ml DCM萃取水相。經合併之有機層經MgSO₄乾燥，在減壓下蒸發，得到製備物R10b。針對C₂₇H₃₁FN₂O₃計算之HRMS：450.2319；實驗值451.2384 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.38 (m, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.22 (td, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.14 (dd, 1H), 4.81/4.74 (d+d, 4H), 4.75 (s, 4H), 3.74-0.89 (m, 14H), 3.14 (t, 1H), 3 (m, 1H), 2.56/2.52 (t+dd, 2H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 130.7, 130.1, 128.6, 128.3, 126.9, 124.4, 116.2, 79.3, 79.1, 53.4/53.1, 45.7, 42.5/42.4

【0184】

製備物R10c：[(3R,4R)-1-[3-(4-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-4-哌啶基]-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮

在室溫下在MeCN (3 ml)及MTBE (3 ml)中攪拌製備物R9c (68 mg,

0.156 mmol)及三甲基氧化銻-碘(0.389 mmol，2.5當量)，且將NaOH (0.389 mmol，2.5當量)於水(0.4 ml)中之溶液添加至混合物中。隨後在60℃下攪拌反應混合物19小時。在減壓下蒸發反應混合物。將其溶解於3 ml DCM及2 ml水中。分離各層且用2×3 ml DCM萃取水相。合併之有機層經MgSO₄乾燥，在減壓下蒸發，得到**製備物R10c**。針對C₂₇H₃₁FN₂O₃計算之HRMS：450.2319；實驗值451.2396 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.28-7.10 (m, 9H), 4.79-4.66 (s, 4H), 3.77-2.88 (m, 6H), 3.18-1.57 (m, 6H), 2.60-2.48 (m, 2H), 1.37-0.87 (m, 4H)。

【0185】

製備物R10d：[(3R,4R)-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-4-哌啶基]-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮

在室溫下在MeCN (2 ml)及MTBE (2 ml)中攪拌**製備物R9d** (14 mg，0.039 mmol)及三甲基氧化銻-碘(0.098 mmol，2.5當量)，且將NaOH (0.098 mmol，2.5當量)於水(0.2 ml)中之溶液添加至混合物中。隨後在60℃下攪拌反應混合物19小時。在減壓下蒸發反應混合物。將其溶解於2 ml DCM及2 ml水中。分離各層且用2×2 ml DCM萃取水相。合併之有機層經MgSO₄乾燥，在減壓下蒸發，得到**製備物R10d**。針對C₂₂H₃₀N₂O₃計算之HRMS：370.2256；實驗值371.2340 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.30-7.12 (m, 5H), 4.44-4.04 (d+d, 4H), 3.81-2.97 (m, 6H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.62-2.18 (m, 4H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.44-0.89 (m, 4H), 1.27 (s, 3H)

【0186】

製備物R10e：[(3R,4R)-1-(3-異丙基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-4-哌啶基]-(1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)甲酮

在室溫下在MeCN (2 ml)及MTBE (2 ml)中攪拌製備物R9e (30 mg, 0.078 mmol)及三甲基氧化銻-碘(0.195 mmol, 2.5 當量), 且將NaOH (0.195 mmol, 2.5 當量)於水(0.2 ml)中之溶液添加至混合物中。隨後在60 °C下攪拌反應混合物18小時。在減壓下蒸發反應混合物。將其溶解於3 ml DCM及3 ml水中。分離各層且用2×3 ml DCM萃取水相。合併之有機層經MgSO₄乾燥, 在減壓下蒸發, 得到製備物R10e。針對C₂₄H₃₄N₂O₃計算之HRMS: 398.257; 實驗值399.2646 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 7.40-7.05 (m, 5H), 4.55-4.18 (m, 4H), 3.90-2.50 (m, 12H), 2.1 (m, 1H), 1.80-0.90 (m, 6H), 0.99 (d, 6H)

【0187】

製備物R11a：5-胺基-3-[[[(3S,4S)-3-氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮及5-胺基-3-[[[(3R,4R)-3-氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮

及

製備物R11b：5-胺基-3-[[[(3R,4S)-3-氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮及5-胺基-3-[[[(3S,4R)-3-氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮

將氫氧化鈉(216 mg, 2.5 當量, 5.4088 mmol)溶解於水(0.4 mL)中且添加至3-氟-4-側氧基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(470 mg, 2.1635 mmol)、三甲基氧化銻、溶解於乙腈(3 mL)中之碘化物(1:1) (2.5 當量, 5.4088

mmol)及2-甲氧基-2-甲基-丙烷(3 mL)中之攪拌混合物中。隨後在60℃下加熱混合物2小時。隨後向此混合物中添加碳酸鉀(598 mg, 2當量, 4.327 mmol)及製備物**R4h** (649 mg, 1當量, 2.163 mmol)且在70℃下攪拌17小時。隨後蒸發反應混合物。藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上, 5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液, 梯度)純化殘餘物且蒸發。隨後藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上, 5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液, 48% (ACN)等度方法)再次純化產物且蒸發, 得到:

- (3S,4S)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3R,4R)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯之混合物, 以及

- (3S,4R)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3R,4S)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯之混合物。

【0188】 (3S,4S)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3R,4R)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯之混合物使用通用程序5進行反應, 得到製備物**R11a**。針對C₁₆H₁₈F₂N₄O₃計算之HRMS: 352.1347; 實驗值353.1413 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.2 (t, 2H), 7.09 (dd, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.41 (ddd, 1H), 4.2/3.98 (d+d, 2H), 2.87/2.78 (m+m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.42/1.33 (m+m, 2H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 159.2, 158.8, 151, 146.8,

139.2, 121.8, 120.1, 116.4, 92, 71.7, 51.6, 45.5, 40.8, 35。

【0189】 (3S,4R)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯及(3R,4S)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯之混合物使用**通用程序5**進行反應，得到**製備物R11b**之混合物。針對 $C_{16}H_{18}F_2N_4O_3$ 計算之HRMS：352.1347；實驗值353.1418 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.65 (s, 1H), 7.2 (t, 2H), 7.09 (dd, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.38/3.75 (dd+d, 2H), 4.19 (dd, 1H), 2.94/2.85 (td+dd, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.92 (br., 2H), 1.59/1.14 (td+dt, 2H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 159.3, 158.8, 151, 146.8, 139.3, 121.7, 120.2, 116.4, 90.6, 70.5, 51.4, 46, 40.8, 32.2。

【0190】

實例

以下實例說明本發明但不以任何方式限制本發明。

【0191】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氯苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例1)

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4a**及**製備物R5a**為起始物質，獲得**實例1**。針對 $C_{33}H_{40}ClN_5O_6$ 計算之HRMS：637.2667；實驗值638.2738 ((M+H)⁺形式)。

【0192】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(3-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例2)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4b及製備物R5a為起始物質，獲得實例2。針對 $C_{34}H_{42}ClN_5O_7$ 計算之HRMS：667.2773；實驗值668.286 (M+H)⁺形式)。

【0193】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例3)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4c及製備物R5a為起始物質，獲得實例3。針對 $C_{33}H_{39}ClFN_5O_6$ 計算之HRMS：655.2573；實驗值678.2461 (M+Na)⁺形式)。

【0194】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例4)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4d及製備物R5a為起始物質，獲得實例4。針對 $C_{34}H_{42}FN_5O_7$ 計算之HRMS：651.3068；實驗值652.3146 ((M+H)⁺形式)。

【0195】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-6-側氧基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例5)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4e及製備物R5a為起始物質，獲得實例5。針對 $C_{34}H_{40}F_3N_5O_6$ 計算之HRMS：671.2931；實驗值672.2993 ((M+H)⁺形式)。

【0196】

- (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-6-側氧基-4-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例6)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4f及製備物R5a為起始物質，獲得實例6。針對 $C_{34}H_{40}F_3N_5O_7$ 計算之HRMS：687.288；實驗值688.2958 ((M+H)⁺形式)。

【0197】

- (3R,4R)-4-[4-[(5-胺基-6-側氧基-4-苯氧基-嘧啶-1-基)甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例7)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4g及製備物R5a為起始物質，獲得實例7。針對 $C_{33}H_{41}N_5O_6$ 計算之HRMS：603.3057；實驗值604.314 ((M+H)⁺形式)。

【0198】

- (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例8)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4h及製備物R5a為起始物質，獲得實例8。針對 $C_{33}H_{40}FN_5O_6$ 計算之HRMS：621.2963；實驗值622.3033 ((M+H)⁺形式)。

【0199】

- (3R,4R)-4-[(4S)-4-[(5-胺基-6-側氧基-4-苯氧基-嘧啶-1-基)甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例9)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4g及製備物R5b為起始物質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到實例9。針對 $C_{33}H_{39}F_2N_5O_6$ 計

算之HRMS：639.2869；實驗值662.2762 ((M+Na)⁺形式)。

【0200】

■ (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例10)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4h及製備物R5b為起始物質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到實例10。針對C₃₃H₃₈F₃N₅O₆計算之HRMS：657.2774；實驗值680.2659 ((M+Na)⁺形式)。

【0201】

■ 5-胺基-3-[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘓啶-4-酮(實例11)

使用通用程序5，以作為試劑之實例10為起始物質，藉由製備型LC(在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)來純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到實例11。針對C₂₈H₃₀F₃N₅O₄計算之HRMS：557.225；實驗值558.2314 ((M+H)⁺形式)。

【0202】

■ 5-胺基-3-[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-苯氧基-嘓啶-4-酮(實例12)

使用通用程序5，以作為試劑之實例9為起始物質，藉由製備型LC(在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)來純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到實例12。針對C₂₈H₃₁F₂N₅O₄計算之HRMS：539.2344；實驗值540.2406 (M+H)⁺形式)。

【0203】

■ 5-胺基-3-[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘓啶-4-基)甲

基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮
(實例13)

使用通用程序9，以作為試劑之實例11及4-(氯甲基)-2-甲基-嘧啶為起始物質，獲得實例13。針對 $C_{34}H_{36}F_3N_7O_4$ 計算之HRMS：663.2781；實驗值664.2849 ((M+H)⁺形式)。

【0204】

■ 5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(實例14)

使用通用程序5，以作為試劑之實例1為起始物質，藉由製備型LC(在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)來純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到實例14。針對 $C_{28}H_{32}ClN_5O_4$ 計算之HRMS：537.2143；實驗值538.2222 ((M+H)⁺形式)。

【0205】

■ 5-胺基-6-(3-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例15)

使用通用程序5，以作為試劑之實例2為起始物質，藉由製備型LC(在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)來純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到實例15。針對 $C_{29}H_{34}ClN_5O_5$ 計算之HRMS：567.2249；實驗值568.232 ((M+H)⁺形式)。

【0206】

■ 5-胺基-6-(4-氯-3-氟-苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例16)

使用通用程序5，以作為試劑之實例3為起始物質，藉由製備型LC

(在C-18 Gemini-NX 5 μ m管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)來純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到**實例 16**。針對 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_4$ 計算之HRMS：555.2048；實驗值556.2118 ((M+H)⁺形式)。

【0207】

■ **5-胺基-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(實例17)**

使用**通用程序5**，以作為試劑之**實例4**為起始物質，藉由製備型LC(在C-18 Gemini-NX 5 μ m管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)來純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到**實例17**。針對 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_5$ 計算之HRMS：551.2544；實驗值552.2614 ((M+H)⁺形式)。

【0208】

■ **5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(實例18)**

使用**通用程序5**，以作為試劑之**實例5**為起始物質，獲得**實例18**。針對 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ 計算之HRMS：571.2407；實驗值572.2466 ((M+H)⁺形式)。

【0209】

■ **5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(實例19)**

使用**通用程序5**，以作為試劑之**實例6**為起始物質，獲得**實例19**。針對 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$ 計算之HRMS：587.2355；實驗值588.2414 ((M+H)⁺形式)。

【0210】

■ 5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-苯氧基-嘧啶-4-酮(實例20)

使用通用程序5，以作為試劑之實例7為起始物質，藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)來純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到實例20。針對C₂₈H₃₃N₅O₄計算之HRMS：503.2533；實驗值504.2602 ((M+H)⁺形式)。

【0211】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例21)

使用通用程序5，以作為試劑之實例8為起始物質，藉由製備型LC (在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)來純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到實例21。針對C₂₈H₃₂FN₅O₄計算之HRMS：521.2438；實驗值522.2499 ((M+H)⁺形式)。

【0212】

■ 5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮(實例22)

使用通用程序6，以作為試劑之實例14及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例22。針對C₃₉H₄₀ClN₇O₅S計算之HRMS：753.25；實驗值754.2583 ((M+H)⁺形式)。

【0213】

■ 5-胺基-6-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-

(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例23)

使用通用程序6，以作為試劑之實例15及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例23。針對C₄₀H₄₂ClN₇O₆S計算之HRMS：783.2606；實驗值784.2664 ((M+H)⁺形式)。

【0214】

■ 5-胺基-6-(4-氯-3-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例24)

使用通用程序6，以作為試劑之實例16及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例24。針對C₃₉H₃₉ClFN₇O₅S計算之HRMS：771.2406；實驗值772.2473 ((M+H)⁺形式)。

【0215】

■ 5-胺基-6-(4-氟-3-甲氧基苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例25)

使用通用程序6，以作為試劑之實例17及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例25。針對C₄₀H₄₂FN₇O₆S計算之HRMS：767.2902；實驗值768.2968 ((M+H)⁺形式)。

【0216】

■ 5-胺基-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例26)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例18**及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例26**。針對 $C_{40}H_{40}F_3N_7O_5S$ 計算之HRMS：787.2764；實驗值788.284 ((M+H)⁺形式)。

【0217】

■ 5-胺基-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基]-6-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例27)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例19**及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例27**。針對 $C_{40}H_{40}F_3N_7O_6S$ 計算之HRMS：803.2713；實驗值804.27833 ((M+H)⁺形式)。

【0218】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-3-苯基-1-(噻唑-4-羰基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例28)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及噻唑-4-甲酸為起始物質，獲得**實例28**。針對 $C_{32}H_{33}FN_6O_5S$ 計算之HRMS：632.2217；實驗值633.2285 ((M+H)⁺形式)。

【0219】

■ 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例29)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例29**。針對 $C_{33}H_{34}BrFN_6O_5S$ 計算之HRMS：724.1479；實驗值725.1548 ((M+H)⁺形式)。

【0220】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(苯磺醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-經基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例30)

使用通用程序9，以作為試劑之實例21及苯磺醯基氯化物為起始物質，獲得實例30。針對 $C_{34}H_{36}FN_5O_6S$ 計算之HRMS：661.2371；實驗值662.2443 ((M+H)⁺形式)。

【0221】

■ 5-胺基-3-({1-[(3R,4R)-1-(3-溴苯甲醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-經基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3H)-酮(實例31)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及3-溴苯甲酸為起始物質，獲得實例31。針對 $C_{35}H_{35}BrFN_5O_5$ 計算之HRMS：703.1805；實驗值704.1875 ((M+H)⁺形式)。

【0222】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-經基-1-[(3R,4R)-1-[3-(6-甲基-3-吡啶基)苯甲醯基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例32)

使用通用程序11，以作為試劑之實例31及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得實例32。針對 $C_{41}H_{41}FN_6O_5$ 計算之HRMS：716.3123；實驗值717.3189 ((M+H)⁺形式)。

【0223】

■ 5-胺基-3-({1-[(3R,4R)-1-(5-溴吡啶-3-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-經基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3H)-酮(實例33)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及5-溴吡啶-3-甲酸為起始物質，獲得實例33。針對 $C_{34}H_{34}BrFN_6O_5$ 計算之HRMS：704.1758；實驗值705.1831 ((M+H)⁺形式)。

【0224】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(6'-甲基[3,3'-聯吡啶]-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例34)**

使用通用程序11，以作為試劑之實例33及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得實例34。針對C₄₀H₄₀FN₇O₅計算之HRMS：717.3075；實驗值718.3149 ((M+H)⁺形式)。

【0225】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-3-苯基-1-(5-苯基吡啶-3-羰基)哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例35)**

使用通用程序11，以作為試劑之實例33及苯基酮酸為起始物質，獲得實例35。針對C₄₀H₃₉FN₆O₅計算之HRMS：702.2966；實驗值703.3035 ((M+H)⁺形式)。

【0226】

■ **5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-苯甲醯基-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例36)**

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及苯甲酸為起始物質，獲得實例36。針對C₃₅H₃₆FN₅O₅計算之HRMS：625.27；實驗值626.2775 ((M+H)⁺形式)。

【0227】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例37)**

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及1-甲基吡啶-2-甲酸為起始物質，獲得實例37。針對C₃₈H₃₉FN₆O₅計算之HRMS：678.2966；實驗值

679.3032 ((M+H)⁺形式)。

【0228】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(1-甲基-5-苯基-吡咯-2-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例38)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及1-甲基-5-苯基-吡咯-2-甲酸為起始物質，獲得實例38。針對C₄₀H₄₁FN₆O₅計算之HRMS：704.3123；實驗值705.3197 ((M+H)⁺形式)。

【0229】

■ 5-胺基-3-({1-[(3R,4R)-1-(3-氟-5-碘噻吩-2-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3H)-酮(實例39)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及製備物R6a為起始物質，獲得實例39。針對C₃₃H₃₂F₂IN₅O₅S計算之HRMS：775.1137；實驗值776.1198 ((M+H)⁺形式)。

【0230】

■ 5-胺基-3-[(1-[(3R,4R)-1-[3-氟-5-(6-甲基吡啶-3-基)噻吩-2-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3H)-酮(實例40)

使用通用程序11，以作為試劑之實例39及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得實例40。針對C₃₉H₃₈F₂N₆O₅S計算之HRMS：740.2592；實驗值741.2675 ((M+H)⁺形式)。

【0231】

■ 5-胺基-3-({(4S)-1-[(3R,4R)-1-(2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3H)-

酮(實例41)

使用通用程序6，以作為試劑之實例11及2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例41。針對 $C_{33}H_{32}BrF_3N_6O_5S$ 計算之 HRMS：760.129；實驗值761.139 ((M+H)⁺形式)。

【0232】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噻唑-5-羰基}-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例42)

使用通用程序11，以作為試劑之實例29及[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]酞酸為起始物質，獲得實例42。針對 $C_{39}H_{37}F_4N_7O_5S$ 計算之 HRMS：791.2513；實驗值792.258 ((M+H)⁺形式)。

【0233】

■ 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-{2-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基}-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例43)

使用通用程序11，以作為試劑之實例29及[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]酞酸為起始物質，獲得實例43。針對 $C_{40}H_{43}FN_8O_5S$ 計算之 HRMS：766.3061；實驗值767.3131 ((M+H)⁺形式)。

【0234】

■ 5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-1-{(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例44)

使用通用程序11，以作為試劑之實例41及(4-氟苯基)酞酸為起始物

質，獲得**實例44**。針對 $C_{39}H_{36}F_4N_6O_5S$ 計算之HRMS：776.2404；實驗值777.2481 ((M+H)⁺形式)。

【0235】

■ 5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例45)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例11**及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例45**。針對 $C_{39}H_{38}F_3N_7O_5S$ 計算之HRMS：773.2607；實驗值774.2668 ((M+H)⁺形式)。

【0236】

■ 5-胺基-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]-6-苯氧基嘧啶-4(3*H*)-酮(實例46)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例20**及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例46**。針對 $C_{39}H_{41}N_7O_5S$ 計算之HRMS：719.289；實驗值720.2948 ((M+H)⁺形式)。

【0237】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例47)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例47**。針對 $C_{39}H_{40}FN_7O_5S$ 計算之HRMS：737.2795；實驗值738.2863 ((M+H)⁺形式)。

【0238】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例48)

使用通用程序11，以作為試劑之實例29及(4-氟苯基)酞酸為起始物質，獲得實例48。針對C₃₉H₃₈F₂N₆O₅S計算之HRMS：740.2592；實驗值741.2661 ((M+H)⁺形式)。

【0239】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-甲基噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例49)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及2-甲基噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例49。針對C₃₃H₃₅FN₆O₅S計算之HRMS：646.2374；實驗值647.2452 ((M+H)⁺形式)。

【0240】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-溴噻唑-5-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例50)

使用通用程序9，以作為試劑之實例21及2-溴-5-(溴甲基)噻唑為起始物質，獲得實例50。針對C₃₂H₃₄BrFN₆O₄S計算之HRMS：696.153；實驗值697.1602 ((M+H)⁺形式)。

【0241】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-{[2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例51)

使用**通用程序10**，以作為試劑之**實例21**及2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲醛為起始物質，獲得**實例51**。針對 $C_{38}H_{40}FN_7O_4S$ 計算之HRMS：709.2847；實驗值710.2918 ((M+H)⁺形式)。

【0242】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(1-((3*R*,4*R*)-1-[(2-氟苯基)甲基]-3-苯基哌啶-4-羰基)-4-羥基哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例52)

使用**通用程序10**，以作為試劑之**實例21**及2-氟苯甲醛為起始物質，獲得**實例52**。針對 $C_{35}H_{37}F_2N_5O_4$ 計算之HRMS：629.2814；實驗值630.2878 ((M+H)⁺形式)。

【0243】

■ 5-胺基-3-((4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[[2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-基]甲基]-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例53)

使用**通用程序10**，以作為試劑之**實例11**及2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲醛為起始物質，獲得**實例53**。針對 $C_{38}H_{38}F_3N_7O_4S$ 計算之HRMS：745.2658；實驗值746.2726 ((M+H)⁺形式)。

【0244】

■ 5-胺基-3-[[[(4*S*)-3,3-二氟-1-((3*R*,4*R*)-1-[(2-氟苯基)甲基]-3-苯基哌啶-4-羰基)-4-羥基哌啶-4-基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例54)

使用**通用程序10**，以作為試劑之**實例11**及2-氟苯甲醛為起始物質，獲得**實例54**。針對 $C_{35}H_{35}F_4N_5O_4$ 計算之HRMS：665.2625；實驗值666.2686 ((M+H)⁺形式)。

【0245】

■ **5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-乙氧基苯甲醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例55)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及3-乙氧基苯甲酸為起始物質，獲得**實例55**。針對 $C_{37}H_{40}FN_5O_6$ 計算之HRMS：669.2963；實驗值670.3033 ((M+H)⁺形式)。

【0246】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醯基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例56)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸為起始物質，獲得**實例56**。針對 $C_{40}H_{46}FN_7O_5$ 計算之HRMS：723.3544；實驗值724.3609 ((M+H)⁺形式)。

【0247】

■ **6-[(3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-3-苯基哌啶-1-羰基]喹啉-4(3*H*)-酮(實例57)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及4-側氧基-3*H*-喹啉-6-甲酸為起始物質，獲得**實例57**。針對 $C_{37}H_{36}FN_7O_6$ 計算之HRMS：693.2711；實驗值694.2768 ((M+H)⁺形式)。

【0248】

■ **5-[(3*R*,4*R*)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-羰基]吡啶-2,3-二酮(實例58)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及2,3-二側氧基吡啶-5-甲酸為起始物質，獲得**實例58**。針對 $C_{37}H_{35}FN_6O_7$ 計算之HRMS：694.2551；實驗值695.2622 ((M+H)⁺形式)。

【0249】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-[(5-溴-2-噻吩基)磺醯基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例59)

使用通用程序9，以作為試劑之實例21及5-溴噻吩-2-磺醯基氯化物為起始物質，獲得實例59。針對 $C_{32}H_{33}BrFN_5O_6S_2$ 計算之 HRMS：745.1039；實驗值746.1123 ((M+H)⁺形式)

【0250】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-N,3-二苯基-哌啶-1-硫代碳醯胺(實例60)

使用通用程序7，以作為試劑之實例21及異硫氰基苯為起始物質，獲得實例60。針對 $C_{35}H_{37}FN_6O_4S$ 計算之 HRMS：656.2581；實驗值657.2656 ((M+H)⁺形式)

【0251】

■ 5-胺基-3-({1-[(3R,4R)-1-(2-苯甲基-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3H)-酮(實例61)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及2-苯甲基-4-甲基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例61。針對 $C_{40}H_{41}FN_6O_5S$ 計算之 HRMS：736.2843；實驗值737.2903 ((M+H)⁺形式)。

【0252】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-[(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮(實例62)

使用通用程序9，以作為試劑之實例21及3-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽為起

始物質，獲得**實例62**。針對 $C_{34}H_{37}FN_6O_4$ 計算之HRMS：612.286；實驗值613.2922 ((M+H)⁺形式)。

【0253】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(吡嗪-2-基甲基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例63)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例21**及2-(氯甲基)吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例63**。針對 $C_{33}H_{36}FN_7O_4$ 計算之HRMS：613.2813；實驗值614.2890 ((M+H)⁺形式)

【0254】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(嗎啉-4-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮(實例64)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及4-甲基-2-嗎啉基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例64**。針對 $C_{37}H_{42}FN_7O_6S$ 計算之HRMS：731.2902；實驗值732.2964 ((M+H)⁺形式)。

【0255】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(吡咯啶-1-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮(實例65)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及4-甲基-2-吡咯啶-1-基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例65**。針對 $C_{37}H_{42}FN_7O_5S$ 計算之HRMS：715.2952；實驗值716.3019 ((M+H)⁺形式)。

【0256】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例66)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及4-甲基-2-苯基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例66。針對C₃₉H₃₉FN₆O₅S計算之HRMS：722.2687；實驗值723.2770 ((M+H)⁺形式)。

【0257】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-溴-2,3-二氫噻吩并[3,4-*b*][1,4]二氧雜環己烯-7-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例67)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及5-溴-2,3-二氫噻吩并[3,4-*b*][1,4]二氧雜環己烯-7-甲酸為起始物質，獲得實例67。針對C₃₅H₃₅BrFN₅O₇S計算之HRMS：767.1425；實驗值768.1486 ((M+H)⁺形式)。

【0258】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[7-(6-甲基吡啶-3-基)-2,3-二氫噻吩并[3,4-*b*][1,4]二氧雜環己烯-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例68)

使用通用程序11，以作為試劑之實例67及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得實例68。針對C₄₁H₄₁FN₆O₇S計算之HRMS：780.2742；實驗值781.2803 ((M+H)⁺形式)。

【0259】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-溴苯基)磺醯基-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例69)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例21**及3-溴苯磺醯基氯化物為起始物質，獲得**實例69**。針對 $C_{34}H_{35}BrFN_5O_6S$ 計算之HRMS：739.1475；實驗值740.1540 ((M+H)⁺形式)

【0260】

■ **2-[(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-1-哌啶基]-2-苯基-乙酸乙酯(實例70)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例21**及2-溴-2-苯基-乙酸乙酯為起始物質，獲得**實例70**。針對 $C_{38}H_{42}FN_5O_6$ 計算之HRMS：683.3119；實驗值684.3224 及684.3192 ((M+H)⁺形式)。

【0261】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(3-苯基環丁羰基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘓啶-4-酮，非對映異構體1 (實例71)**

及

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(3-苯基環丁羰基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘓啶-4-酮，非對映異構體2 (實例72)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例11**及3-苯基環丁烷甲酸為起始物質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到**實例71**及**實例72**。

實例71：針對 $C_{39}H_{40}F_3N_5O_5$ 計算之HRMS：715.2982；實驗值716.3053 ((M+H)⁺形式)。

實例72：針對 $C_{39}H_{40}F_3N_5O_5$ 計算之HRMS：715.2982；實驗值716.3044 ((M+H)⁺形式)。

【0262】

- **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例73)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例21**及2,2-二甲基環氧乙烷為起始物質，獲得**實例73**。針對 $C_{32}H_{40}FN_5O_5$ 計算之HRMS：593.3013；實驗值594.3078 ((M+H)⁺形式)。

【0263】

- **2-[(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-1-哌啶基]-N-甲基-N-苯基-乙醯胺(實例74)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例21**及2-溴-N-甲基-N-苯基-乙醯胺為起始物質，獲得**實例74**。針對 $C_{37}H_{41}FN_6O_5$ 計算之HRMS：668.3123；實驗值669.3199 ((M+H)⁺形式)。

【0264】

- **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2,2-二氟-2-苯基-乙醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例75)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及2,2-二氟-2-苯基-乙酸為起始物質，獲得**實例75**。針對 $C_{36}H_{36}F_3N_5O_5$ 計算之HRMS：675.2668；實驗值676.274 ((M+H)⁺形式)。

【0265】

- **(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-N,3-二苯基-哌啶-1-甲醯胺(實例76)**

使用**通用程序7**，以作為試劑之**實例21**及異氰酸苯為起始物質，獲得**實例76**。針對 $C_{35}H_{37}FN_6O_5$ 計算之HRMS：640.2809；實驗值641.2878

((M+H)⁺形式)。

【0266】

■ (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-N,3-二苯基-哌啶-1-甲醯胺(實例77)

使用通用程序7，以作為試劑之實例11及異氰酸苯為起始物質，獲得實例77。針對C₃₅H₃₅F₃N₆O₅計算之HRMS：676.2621；實驗值677.269 ((M+H)⁺形式)。

【0267】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-N-甲基-N,3-二苯基-哌啶-1-甲醯胺(實例78)

將實例21 (150 mg，0.2786 mmol)、N-甲基-N-苯基-胺甲醯基氯化物(1.3當量，0.373 mmol)、N,N-二乙基乙胺(2.0當量，0.5752 mmol)溶解於DCM (5 mL)中。在室溫下攪拌混合物1小時，隨後添加5 mL異丙醇，接著藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)來對其進行純化。在減壓下蒸發溶劑，得到實例78。針對C₃₆H₃₉FN₆O₅計算之HRMS：654.2966；實驗值655.3051 ((M+H)⁺形式)。

【0268】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-N-苯甲基-3-苯基-哌啶-1-甲醯胺(實例79)

使用通用程序7，以作為試劑之實例21及異氰酸酯基甲基苯為起始物質，獲得實例79。針對C₃₆H₃₉FN₆O₅計算之HRMS：654.2966；實驗值655.3025 ((M+H)⁺形式)。

【0269】

■ (3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-*N*-(4-甲氧基苯基)-3-苯基哌啶-1-甲醯胺(實例80)

使用通用程序7，以作為試劑之實例21及1-異氰酸酯基-4-甲氧基-苯為起始物質，獲得實例80。針對C₃₆H₃₉FN₆O₆計算之HRMS：670.2915；實驗值671.299 ((M+H)⁺形式)。

【0270】

■ (3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-3-苯基-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺(實例81)

使用通用程序7，以作為試劑之實例21及1-異氰酸酯基-3-(三氟甲基)苯為起始物質，獲得實例81。針對C₃₆H₃₆F₄N₆O₅計算之HRMS：708.2683；實驗值709.276 ((M+H)⁺形式)。

【0271】

■ (3*R*,4*R*)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-*N*-(2,4-二甲氧基苯基)-3-苯基-哌啶-1-甲醯胺(實例82)

使用通用程序7，以作為試劑之實例21及1-異氰酸酯基-2,4-二甲氧基-苯為起始物質，獲得實例82。針對C₃₇H₄₁FN₆O₇計算之HRMS：700.3021；實驗值701.3091 ((M+H)⁺形式)。

【0272】

■ (3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-*N*-(3-溴苯基)-3-苯基哌啶-1-甲醯胺(實例83)

使用通用程序7，以作為試劑之實例21及1-溴-3-異氰酸酯基-苯為起始物質，獲得實例83。針對C₃₅H₃₆BrFN₆O₅計算之HRMS：718.1915；實

驗值719.1973 ((M+H)⁺形式)。

【0273】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-N-(4-氟苯基)-3-苯基-哌啶-1-甲醯胺(實例84)

使用通用程序7，以作為試劑之實例21及1-氟-4-異氰酸酯基-苯為起始物質，獲得實例84。針對C₃₅H₃₆F₂N₆O₅計算之HRMS：658.2715；實驗值659.2782 ((M+H)⁺形式)。

【0274】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-N-[3-(6-甲基-3-吡啶基)苯基]-3-苯基-哌啶-1-甲醯胺(實例85)

使用通用程序11，以作為試劑之實例83及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得實例85。針對C₄₁H₄₂FN₇O₅計算之HRMS：731.3231；實驗值732.3295 ((M+H)⁺形式)。

【0275】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-N-噻唑-2-基-哌啶-1-甲醯胺(實例86)

使用通用程序8，以作為試劑之實例21及噻唑-2-胺為起始物質，獲得實例86。針對C₃₂H₃₄FN₇O₅S計算之HRMS：647.2326；實驗值648.2396 ((M+H)⁺形式)。

【0276】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-苯基-哌啶-1-甲醯胺(實例87)

使用**通用程序8**，以作為試劑之**實例21**及1,3-苯并噻唑-2-胺為起始物質，獲得**實例87**。針對 $C_{36}H_{36}FN_7O_5S$ 計算之HRMS：697.2483；實驗值698.2558 ((M+H)⁺形式)。

【0277】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-N-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]哌啶-1-甲醯胺(實例88)

使用**通用程序8**，以作為試劑之**實例21**及4-(三氟甲基)噻唑-2-胺為起始物質，獲得**實例88**。針對 $C_{33}H_{33}F_4N_7O_5S$ 計算之HRMS：715.22；實驗值716.2273 ((M+H)⁺形式)。

【0278】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-N-(2-氟苯基)-3-苯基-哌啶-1-甲醯胺(實例89)

使用**通用程序7**，以作為試劑之**實例21**及1-氟-2-異氰酸酯基-苯為起始物質，獲得**實例89**。針對 $C_{35}H_{36}F_2N_6O_5$ 計算之HRMS：658.2715；實驗值659.2779 ((M+H)⁺形式)。

【0279】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-甲醯胺(實例90)

使用**通用程序8**，以作為試劑之**實例21**及2,2,2-三氟乙胺為起始物質，獲得**實例90**。針對 $C_{31}H_{34}F_4N_6O_5$ 計算之HRMS：646.2527；實驗值647.2617 ((M+H)⁺形式)。

【0280】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(2-甲基吡啶-4-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例91)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及2-甲基吡啶-4-甲酸為起始物質，獲得**實例91**。針對 $C_{35}H_{37}FN_6O_5$ 計算之HRMS：640.2809；實驗值641.28822 ((M+H)⁺形式)。

【0281】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(5-甲基吡啶-3-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3H)-酮(實例92)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及5-甲基吡啶-3-甲酸為起始物質，獲得**實例92**。針對 $C_{35}H_{37}FN_6O_5$ 計算之HRMS：640.2809；實驗值641.28802 ((M+H)⁺形式)。

【0282】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(6-甲基吡啶-2-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例93)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及6-甲基吡啶-2-甲酸為起始物質，獲得**實例93**。針對 $C_{35}H_{37}FN_6O_5$ 計算之HRMS：640.2809；實驗值641.2876 ((M+H)⁺形式)。

【0283】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(4-甲基吡啶-2-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例94)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及4-甲基吡啶-2-甲酸為起始物質，獲得**實例94**。針對 $C_{35}H_{37}FN_6O_5$ 計算之HRMS：640.2809；實驗值641.2868 ((M+H)⁺形式)。

【0284】

■ 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-溴-1-甲基-1*H*-咪唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例95)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及2-溴-1-甲基-1*H*-咪唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例95。針對C₃₃H₃₅BrFN₇O₅計算之HRMS：707.1867；實驗值708.1924 ((M+H)⁺形式)。

【0285】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[1-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例96)

使用通用程序11，以作為試劑之實例95及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得實例96。針對C₃₉H₄₁FN₈O₅計算之HRMS：720.3184；實驗值721.3253 ((M+H)⁺形式)

【0286】

■ 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例97)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及2,6-二甲基吡啶-4-甲酸為起始物質，獲得實例97。針對C₃₆H₃₉FN₆O₅計算之HRMS：654.2966；實驗值654.2966 ((M+H)⁺形式)。

【0287】

■ 5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-溴-5-氟苯甲醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例98)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及3-溴-5-氟-苯甲酸為起始物

質，獲得**實例98**。針對 $C_{35}H_{34}BrF_2N_5O_5$ 計算之HRMS：721.1711；實驗值722.1787 ((M+H)⁺形式)。

【0288】

■ **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-氟-5-碘-噻吩-2-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮(實例99)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例18**及製備物**R6a**為起始物質，獲得**實例99**。針對 $C_{34}H_{32}F_4IN_5O_5S$ 計算之HRMS：825.1105；實驗值826.12 ((M+H)⁺形式)。

【0289】

■ **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮(實例100)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例18**及2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例100**。針對 $C_{34}H_{34}BrF_3N_6O_5S$ 計算之HRMS：774.1447；實驗值775.1515 ((M+H)⁺形式)。

【0290】

■ **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-氟-5-(6-甲基-3-吡啶基)噻吩-2-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮(實例101)**

使用**通用程序11**，以作為試劑之**實例99**及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得**實例101**。針對 $C_{40}H_{38}F_4N_6O_5S$ 計算之HRMS：790.256；實驗值791.2615 ((M+H)⁺形式)

【0291】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(異喹啉-5-羰基)-3-苯**

基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例102)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及異喹啉-5-甲酸為起始物質，獲得實例102。針對C₃₈H₃₇FN₆O₅計算之HRMS：676.2809；實驗值677.28794 ((M+H)⁺形式)。

【0292】

■ 5-胺基-3-({(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噁唑-5-羰基}-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例103)

使用通用程序11，以作為試劑之實例41及[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]酞酸為起始物質，獲得實例103。針對C₃₉H₃₅F₆N₇O₅S計算之HRMS：827.2325；實驗值828.2406 ((M+H)⁺形式)。

【0293】

■ 5-胺基-3-[[{(4*S*)-3,3-二氟-1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-氟-5-碘-噁吩-2-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例104)

使用通用程序6，以作為試劑之實例11及製備物R6a為起始物質，獲得實例104。針對C₃₃H₃₀F₄IN₅O₅S計算之HRMS：811.0948；實驗值812.1033 ((M+H)⁺形式)。

【0294】

■ 5-胺基-3-{{[(4*S*)-3,3-二氟-1-{(3*R*,4*R*)-1-[3-氟-5-(6-甲基吡啶-3-基)噁吩-2-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例105)

使用通用程序11，以作為試劑之實例104及(6-甲基-3-吡啶基)酞酸為

起始物質，獲得**實例 105**。針對 $C_{39}H_{36}F_4N_6O_5S$ 計算之 HRMS：776.2404；實驗值777.2477 ((M+H)⁺形式)。

【0295】

■ **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(4-溴-5-氯-3-氟-噻吩-2-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例106)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及製備物**R6b**為起始物質，獲得**實例106**。針對 $C_{33}H_{31}BrClF_2N_5O_5S$ 計算之 HRMS：761.0886；實驗值762.09571 ((M+H)⁺形式)。

【0296】

■ **5-胺基-3-[(1-{(3R,4R)-1-[5-氯-3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)噻吩-2-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3H)-酮(實例107)**

使用**通用程序11**，以作為試劑之**實例106**及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得**實例 107**。針對 $C_{39}H_{37}ClF_2N_6O_5S$ 計算之 HRMS：774.2203；實驗值775.2268 ((M+H)⁺形式)

【0297】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(3-苯基氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例108)**

步驟1：4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯

使用**通用程序4**，以作為試劑之製備物**R4h**及1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯為起始物質，獲得4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。針對 $C_{21}H_{27}FN_4O_5$ 計算之

HRMS：434.1965；實驗值435.2033 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.67 (brs., 2H), 3.93 (s, 2H), 3.66/3.05 (brd+br., 4H), 1.44/1.33 (td+brd., 4H), 1.39 (s, 9H)。

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 159.1, 158.8, 154.3, 151, 146.8, 139.2, 121.7, 120.2, 116.4, 79, 69.4, 54.4, 39.8, 34.8, 28.6

【0298】

步驟2：5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽

使用通用程序5，以4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯為起始物質，獲得5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽。針對C₁₆H₁₉FN₄O₃計算之HRMS：334.1441；實驗值335.1508 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 9.1/8.88 (m+m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.12/2.98 (m+m, 4H), 1.79/1.56 (m+m, 4H)

¹³C-NMR (125 MHz, dmso-d₆) δ ppm 159.2, 153, 145.3, 122.8, 116.6, 53.9, 39.5, 31.4

【0299】

步驟3：實例108

使用通用程序6，以作為試劑之5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽及製備物R8a為起始物質，獲得實例108。針對C₃₇H₄₀FN₅O₅計算之HRMS：653.3013；實驗值654.308 ((M+H)⁺形

式)。

【0300】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例109)**

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4h及製備物R10b為起始物質，獲得實例109。針對 $C_{37}H_{39}F_2N_5O_5$ 計算之HRMS：671.2919；實驗值672.2981 ((M+H)⁺形式)。

【0301】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(4-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例110)**

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4h及製備物R10c為起始物質，獲得實例110。針對 $C_{37}H_{39}F_2N_5O_5$ 計算之HRMS：671.2919；實驗值672.2996 ((M+H)⁺形式)。

【0302】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例111)**

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4h及製備物R10d為起始物質，獲得實例111。針對 $C_{32}H_{38}FN_5O_5$ 計算之HRMS：591.2857；實驗值592.2925 ((M+H)⁺形式)。

【0303】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(3-異丙基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例112)**

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4h及製備物R10e為起始物

質，獲得**實例112**。針對 $C_{34}H_{42}FN_5O_5$ 計算之HRMS：619.317；實驗值620.324 ((M+H)⁺形式)。

【0304】

■ **5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-苯氧基-嘧啶-4-酮(實例113)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4g**及**製備物R10d**為起始物質，獲得**實例113**。針對 $C_{32}H_{39}N_5O_5$ 計算之HRMS：573.2951；實驗值574.302 ((M+H)⁺形式)。

【0305】

■ **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(2-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-苯氧基-嘧啶-4-酮(實例114)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4g**及**製備物R10e**為起始物質，獲得**實例114**。針對 $C_{37}H_{40}FN_5O_5$ 計算之HRMS：653.3013；實驗值654.3089 ((M+H)⁺形式)。

【0306】

■ **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(4-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-苯氧基-嘧啶-4-酮(實例115)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4g**及**製備物R10c**為起始物質，獲得**實例115**。針對 $C_{37}H_{40}FN_5O_5$ 計算之HRMS：653.3013；實驗值654.3086 ((M+H)⁺形式)。

【0307】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-[3-(哌啶-3-基)苯甲醯基]哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮(實例116)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及3-(1-第三丁氧基羰基-3-哌啶基)苯甲酸為起始物質，獲得作為粗產物之3-[3-[(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-羰基]苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯，且使用**通用程序5**直接進行反應，得到**實例116**。針對 $C_{40}H_{45}FN_6O_5$ 計算之HRMS：708.3436；實驗值709.35076 ((M+H)⁺形式)。

【0308】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[5-(6-甲基-3-吡啶基)-2-噻吩基]磺醯基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘓啶-4-酮(實例117)

使用**通用程序11**，以作為試劑之**實例59**及(6-甲基-3-吡啶基)醯酸為起始物質，獲得**實例117**。針對 $C_{38}H_{39}FN_6O_6S_2$ 計算之HRMS：758.2357；實驗值759.2423 ((M+H)⁺形式)。

【0309】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-[[5-(2-噻吩基)-2-噻吩基]磺醯基]哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘓啶-4-酮(實例118)

使用**通用程序11**，以作為試劑之**實例59**及2-噻吩基醯酸為起始物質，獲得**實例118**。針對 $C_{36}H_{36}FN_5O_6S_3$ 計算之HRMS：749.1812；實驗值750.1883 ((M+H)⁺形式)。

【0310】

■ 5-胺基-3-{[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-{(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基]甲基}-6-苯氧基嘓啶-4(3H)-酮(實例119)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例12**及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例119**。針對 $C_{39}H_{39}F_2N_7O_5S$ 計算之HRMS：755.2701；實驗值756.27677 ((M+H)⁺形式)。

【0311】

■ 5-胺基-3-((4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-甲基-1-苯基-1*H*-吡啶-3-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例120)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例11**及5-甲基-1-苯基-吡啶-3-甲酸為起始物質，獲得**實例120**。針對 $C_{39}H_{38}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：741.2886；實驗值742.2948 ((M+H)⁺形式)。

【0312】

■ 5-胺基-3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-氟-5-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲醯基]-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮(實例121)

使用**通用程序11**，以作為試劑之**實例98**及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得**實例121**。針對 $C_{41}H_{40}F_2N_6O_5$ 計算之HRMS：734.3028；實驗值735.3104 ((M+H)⁺形式)。

【0313】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-3-苯基-1-[5-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-羰基]哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮(實例122)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及5-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸為起始物質，獲得**實例122**。針對 $C_{35}H_{34}F_4N_6O_5$ 計算之HRMS：694.2527；實驗值695.2593 ((M+H)⁺形式)。

【0314】

■ 6-[(3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-3-苯基哌啶-1-羰基]-3-甲基喹唑啉-4(3*H*)-酮(實例123)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及3-甲基-4-側氧基-喹唑啉-6-甲酸為起始物質，獲得實例123。針對C₃₈H₃₈FN₇O₆計算之HRMS：707.2867；實驗值708.2929 ((M+H)⁺形式)。

【0315】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-氟-5-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]噻吩-2-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮(實例124)

使用通用程序11，以作為試劑之實例99及[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]酞酸為起始物質，獲得實例124。針對C₄₀H₃₅F₇N₆O₅S計算之HRMS：844.2278；實驗值845.2348 ((M+H)⁺形式)。

【0316】

■ 5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮(實例125)

使用通用程序11，以作為試劑之實例100及[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]酞酸為起始物質，獲得實例125。針對C₄₀H₃₇F₆N₇O₅S計算之HRMS：841.2481；實驗值842.255 ((M+H)⁺形式)。

【0317】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮(實例126)

基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮(實例126)

使用通用程序11，以作為試劑之實例100及[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]酞酸為起始物質，獲得實例126。針對 $C_{41}H_{43}F_3N_8O_5S$ 計算之HRMS：816.3029；實驗值817.3114 ((M+H)⁺形式)。

【0318】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-氯-1-甲基-吡啶-2-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例127)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及3-氯-1-甲基-吡啶-2-甲酸為起始物質，獲得實例127。針對 $C_{38}H_{38}ClFN_6O_5$ 計算之HRMS：712.2576；實驗值713.2653 ((M+H)⁺形式)。

【0319】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-N-[2-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺(實例128)

使用通用程序8，以作為試劑之實例21及2-(三氟甲基)苯胺為起始物質，獲得實例128。針對 $C_{36}H_{36}F_4N_6O_5$ 計算之HRMS：708.2683；實驗值709.2756 ((M+H)⁺形式)。

【0320】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3,5-二氟苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例129)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及3,5-二氟苯甲酸為起始物質，獲得實例129。針對 $C_{35}H_{34}F_3N_5O_5$ 計算之HRMS：661.2512；實驗值662.2579 ((M+H)⁺形式)。

【0321】

■ **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3,5-二氯苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例130)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及3,5-二氯苯甲酸為起始物質，獲得**實例130**。針對 $C_{35}H_{34}Cl_2FN_5O_5$ 計算之HRMS：693.1921；實驗值694.1991 ((M+H)⁺形式)。

【0322】

■ **5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例131)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4j**及**製備物R5a**為起始物質，獲得(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

【0323】 使用**通用程序5**，以作為試劑之(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯為起始物質，藉由製備型LC (在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0324】 使用**通用程序6**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌基-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-

3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0325】 使用**通用程序2**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈為起始物質，獲得**實例131**。針對 $C_{40}H_{44}N_8O_5S$ 計算之HRMS：748.3156；實驗值749.32279 ((M+H)⁺形式)。

【0326】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(1-苯基環丙烷羰基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例132)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及1-苯基環丙烷甲酸為起始物質，獲得**實例132**。針對 $C_{38}H_{40}FN_5O_5$ 計算之HRMS：665.3013；實驗值666.3087 ((M+H)⁺形式)。

【0327】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(5-氯吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例133)

使用**通用程序6**，以作為試劑**實例21**及5-氯吡啶-3-甲酸為起始物質，獲得**實例133**。針對 $C_{34}H_{34}ClFN_6O_5$ 計算之HRMS：660.2263；實驗值661.23313 ((M+H)⁺形式)。

【0328】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[1-[(3R,4R)-1-(5-氟吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例134)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及5-氟吡啶-3-甲酸為起始物質，獲得**實例134**。針對 $C_{34}H_{34}F_2N_6O_5$ 計算之HRMS：644.2559；實驗值

645.26271 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0329】

■ (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-胺基-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-基]氧基甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例135)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4d及製備物R5b為起始物質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到實例135。針對 $C_{34}H_{40}F_3N_5O_7$ 計算之HRMS：687.288；實驗值710.2764 ($[M+Na]^+$ 形式)。

【0330】

■ [(4S)-4-[[5-胺基-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-基]氧基甲基]-3,3-二氟-4-羥基-1-哌啶基]-[(3R,4R)-3-苯基-4-哌啶基]甲酮鹽酸鹽(實例136)

使用通用程序5，以作為試劑之實例135為起始物質，獲得實例136。針對 $C_{29}H_{32}F_3N_5O_5$ 計算之HRMS：587.2355；實驗值588.2426 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0331】

■ (3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-6-側氧基-4-(3-吡啶基氧基)嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例137)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4k及製備物R5a為起始物質，獲得實例137。針對 $C_{32}H_{40}N_6O_6$ 計算之HRMS：604.3009；實驗值605.3079 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0332】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[3-(o-tolyl)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例138)

使用**通用程序6**，以作為試劑之5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽及**製備物R8f**為起始物質，獲得**實例138**。針對 $C_{38}H_{42}FN_5O_5$ 計算之HRMS：667.317；實驗值668.3237 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0333】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[3-(2-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例139)

使用**通用程序6**，以作為試劑之5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽及**製備物R8g**為起始物質，獲得**實例139**。針對 $C_{38}H_{42}FN_5O_6$ 計算之HRMS：683.3119；實驗值684.3175 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0334】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(2-氯苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例140)

使用**通用程序6**，以作為試劑之5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽及**製備物R8n**為起始物質，獲得**實例140**。針對 $C_{37}H_{39}ClFN_5O_5$ 計算之HRMS：687.2624；實驗值688.2687 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0335】

■ (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-胺基-6-側氧基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-1-基]甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例141)

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4e**及**製備物R5b**為起始物

質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到**實例141**。針對 $C_{34}H_{38}F_5N_5O_6$ 計算之HRMS：707.2742；實驗值730.2632 ($[M+Na]^+$ 形式)。

【0336】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮, 鹽酸鹽(實例142)**

使用**通用程序5**，以作為試劑之**實例141**為起始物質，獲得**實例142**。針對 $C_{29}H_{30}F_5N_5O_4$ 計算之HRMS：607.2218；實驗值608.2283 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0337】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮(實例143)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例142**及4-(氯甲基)-2-甲基-嘧啶為起始物質，獲得**實例143**。針對 $C_{35}H_{36}F_5N_7O_4$ 計算之HRMS：713.2749；實驗值714.2814 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0338】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮(實例144)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例142**及2-(氯甲基)-5-甲基-吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例144**。針對 $C_{35}H_{36}F_5N_7O_4$ 計算之HRMS：713.2749；實驗值714.2813 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0339】

■ (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-胺基-4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例145)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4c及製備物R5b為起始物質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到實例145。針對 $C_{33}H_{37}ClF_3N_5O_6$ 計算之HRMS：691.2385；實驗值714.2275 ($[M+Na]^+$ 形式)。

【0340】

■ 5-胺基-6-(4-氯-3-氟-苯氧基)-3-[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘓啶-4-酮, 鹽酸鹽(實例146)

使用通用程序5，以作為試劑之實例145為起始物質，獲得實例146。針對 $C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_4$ 計算之HRMS：591.186；實驗值592.1923 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0341】

■ 5-胺基-6-(4-氯-3-氟-苯氧基)-3-[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘓啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘓啶-4-酮(實例147)

使用通用程序9，以作為試劑之實例146及4-(氯甲基)-2-甲基-嘓啶為起始物質，獲得實例147。針對 $C_{34}H_{35}ClF_3N_7O_4$ 計算之HRMS：697.2391；實驗值698.2453 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0342】

■ 5-胺基-6-(4-氯-3-氟-苯氧基)-3-[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘓啶-4-酮

(實例148)

使用通用程序9，以作為試劑之實例146及2-(氯甲基)-5-甲基-吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得實例148。針對 $C_{34}H_{35}ClF_3N_7O_4$ 計算之HRMS：697.2391；實驗值698.2447 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0343】

■ 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮(實例149)

使用通用程序9，以作為試劑之實例136及4-(氯甲基)-2-甲基-嘧啶為起始物質，獲得實例149。針對 $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：693.2886；實驗值694.2959 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0344】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(2-噻吩基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例150)

使用通用程序11，以作為試劑之實例29及2-噻吩基酮酸為起始物質，獲得實例150。針對 $C_{37}H_{37}FN_6O_5S_2$ 計算之HRMS：728.2251；實驗值729.2313 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0345】

■ 5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(3-吡啶基氧基)嘧啶-4-酮，鹽酸鹽(實例151)

使用通用程序5，以作為試劑之實例137為起始物質，獲得實例151。針對 $C_{27}H_{32}N_6O_4$ 計算之HRMS：504.2485；實驗值505.2555 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0346】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-[3-[3-(三氟甲基)苯基]氧雜環丁烷-3-基]哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例152)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽及**製備物R8h**為起始物質，獲得**實例152**。針對 $C_{38}H_{39}F_4N_5O_5$ 計算之HRMS：721.2888；實驗值722.2945 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0347】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(3-氟苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例153)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽及**製備物R8i**為起始物質，獲得**實例153**。針對 $C_{37}H_{39}F_2N_5O_5$ 計算之HRMS：671.2919；實驗值672.2976 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0348】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮(實例154)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例136**及2-(氯甲基)-5-甲基-吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例154**。針對 $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：693.2886；實驗值694.2949 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0349】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-[3-(對甲苯基)氧雜環丁烷-3-基]哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例155)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽及**製備物R8l**為起始物質，獲得**實例155**。針對 $C_{38}H_{42}FN_5O_5$ 計算之HRMS：667.317；實驗值668.3237 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0350】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[3-(4-甲氧基苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例156)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽及**製備物R8m**為起始物質，獲得**實例156**。針對 $C_{38}H_{42}FN_5O_6$ 計算之HRMS：683.3119；實驗值684.3186 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0351】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(5-甲基吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例157)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例11**及5-甲基吡啶-3-甲酸為起始物質，獲得**實例157**。針對 $C_{35}H_{35}F_3N_6O_5$ 計算之HRMS：676.2621；實驗值677.2682 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0352】

■ **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-環己基-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例158)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及2-環己基-4-甲基-噻唑-5-甲

酸為起始物質，獲得**實例 158**。針對 $C_{39}H_{45}FN_6O_5S$ 計算之 HRMS：728.3156；實驗值 729.3221 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0353】

■ **5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[3-(6-甲基-3-吡啶基)苯基]磺醯基-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例159)**

使用**通用程序11**，以作為試劑之**實例69**及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得**實例159**。針對 $C_{40}H_{41}FN_6O_6S$ 計算之 HRMS：752.2792；實驗值 753.2871 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0354】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[(2-氯嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例160)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例11**及2-氯-4-(氯甲基)嘧啶為起始物質，獲得**實例160**。針對 $C_{33}H_{33}ClF_3N_7O_4$ 計算之 HRMS：683.2234；實驗值 684.2304 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0355】

■ **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-環戊基-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例161)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及2-環戊基-4-甲基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例161**。針對 $C_{38}H_{43}FN_6O_5S$ 計算之 HRMS：714.3；實驗值 715.3061 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0356】

■ **5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-氯-5-甲基-苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例162)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及3-氯-5-甲基-苯甲酸為起始物質，獲得**實例162**。針對 $C_{36}H_{37}ClFN_5O_5$ 計算之HRMS：673.2467；實驗值674.2543 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0357】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(5-吡咯-1-基吡啶-3-羰基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例163)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及5-吡咯-1-基吡啶-3-甲酸為起始物質，獲得**實例163**。針對 $C_{38}H_{38}FN_7O_5$ 計算之HRMS：691.2919；實驗值692.3003 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0358】

■ 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[6-(6-甲基-3-吡啶基)嘧啶-4-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例164)

使用**通用程序9**，以**實例11**及4-氯-6-(氯甲基)嘧啶為起始物質，獲得作為粗產物之5-胺基-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[(6-氯嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮且使用**通用程序11**與(6-甲基-3-吡啶基)酮酸直接進行反應，得到**實例164**。針對 $C_{39}H_{39}F_3N_8O_4$ 計算之HRMS：740.3046；實驗值741.3119 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0359】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-環丁基-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例165)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及2-環丁基-4-甲基-噻唑-5-甲

酸為起始物質，獲得**實例 165**。針對 $C_{37}H_{41}FN_6O_5S$ 計算之 HRMS：700.2843；實驗值 701.2913 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0360】

■ **(3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-胺基-4-(4-氯苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例166)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物 R4a**及**製備物 R5b**為起始物質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到**實例 166**。針對 $C_{33}H_{38}ClF_2N_5O_6$ 計算之 HRMS：673.2479；實驗值 696.2384 ($[M+Na]^+$ 形式)。

【0361】

■ **5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘓啶-4-酮(實例167)**

使用**通用程序5**，以作為試劑之**實例166**為起始物質，藉由製備型 LC (在 C-18 Gemini-NX 5 μ m 管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN 水溶液，梯度) 純化粗產物且蒸發溶劑，得到**實例167**。針對 $C_{28}H_{30}ClF_2N_5O_4$ 計算之 HRMS：573.1954；實驗值 574.2028 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0362】

■ **5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘓啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘓啶-4-酮(實例168)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例167**及4-(氯甲基)-2-甲基-嘓啶為起始物質，獲得**實例 168**。針對 $C_{34}H_{36}ClF_2N_7O_4$ 計算之 HRMS：679.2485；實驗值 680.2556 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0363】

■ 5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(3-吡啶基氧基)嘧啶-4-酮(實例169)

使用通用程序6，以作為試劑之實例151及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例169。針對 $C_{38}H_{40}N_8O_5S$ 計算之HRMS：720.2842；實驗值721.2914 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0364】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(3-溴苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例170)

使用通用程序6，以作為試劑之5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽及製備物R8j為起始物質，獲得實例170。針對 $C_{37}H_{39}BrFN_5O_5$ 計算之HRMS：731.2119；實驗值732.2182 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0365】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-[3-(3-氯苯基)氧雜環丁烷-3-基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例171)

使用通用程序6，以作為試劑之5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-4-哌啶基)甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽及製備物R8k為起始物質，獲得實例171。針對 $C_{37}H_{39}ClFN_5O_5$ 計算之HRMS：687.2624；實驗值688.2697 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0366】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(3-哌啶基)

噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例172)

使用通用程序6，以實例21及2-(1-第三丁氧基羰基-3-哌啶基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得作為粗產物之3-[5-[(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-羰基]-4-甲基-噻唑-2-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯且使用通用程序5直接進行反應，得到實例172。針對 $C_{38}H_{44}FN_7O_5S$ 計算之HRMS：729.3109；實驗值730.3178 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0367】

■ (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-胺基-4-(3-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例173)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物4b及製備物5b為起始物質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到實例173。針對 $C_{34}H_{40}ClF_2N_5O_7$ 計算之HRMS：703.2584；實驗值604.2122 ($[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$ 形式)。

【0368】

■ 5-胺基-6-(3-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(實例174)

使用通用程序5，以作為試劑之實例173為起始物質，獲得實例174。針對 $C_{29}H_{32}ClF_2N_5O_5$ 計算之HRMS：603.206；實驗值604.213 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0369】

■ 5-胺基-6-(3-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲

基]嘧啶-4-酮(實例175)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例174**及4-(氯甲基)-2-甲基-嘧啶為起始物質，獲得**實例175**。針對 $C_{35}H_{38}ClF_2N_7O_5$ 計算之 HRMS：709.2591；實驗值710.2668 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0370】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-甲基-3-吡啶基)嘧啶-4-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例176)**

使用**通用程序11**，以作為試劑之**實例160**及(6-甲基-3-吡啶基)酮酸為起始物質，獲得**實例176**。針對 $C_{39}H_{39}F_3N_8O_4$ 計算之 HRMS：740.3046；實驗值741.3102 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0371】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-[(2-苯基嘧啶-4-基)甲基]哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例177)**

使用**通用程序11**，以作為試劑之**實例160**及苯基酮酸為起始物質，獲得**實例177**。針對 $C_{39}H_{38}F_3N_7O_4$ 計算之 HRMS：725.2938；實驗值726.3025 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0372】

■ **5-胺基-6-(3-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例178)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例174**及2-(氯甲基)-5-甲基-吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例178**。針對 $C_{35}H_{38}ClF_2N_7O_5$ 計算之 HRMS：

709.2591；實驗值710.2653 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0373】

■ 5-胺基-3-[[**(4S)**-3,3-二氟-4-羥基-1-[[**(3R,4R)**-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮(實例179)

使用通用程序6，以作為試劑之實例136及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例179。針對 $C_{40}H_{40}F_3N_7O_6S$ 計算之HRMS：803.2713；實驗值804.2772 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0374】

■ **(3R,4R)**-4-[[**(4S)**-4-[[5-胺基-4-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例180)

使用通用程序4，以作為試劑之製備物R4m及製備物5b為起始物質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到實例180。針對 $C_{34}H_{40}ClF_2N_5O_7$ 計算之HRMS：703.2584；實驗值726.2469 ($[M+Na]^+$ 形式)。

【0375】

■ 5-胺基-6-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[**(4S)**-3,3-二氟-4-羥基-1-[[**(3R,4R)**-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(實例181)

使用通用程序5，以作為試劑之實例180為起始物質，獲得實例181。針對 $C_{29}H_{32}ClF_2N_5O_5$ 計算之HRMS：603.206；實驗值604.2127 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0376】

■ 5-胺基-6-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[**(4S)**-3,3-二氟-4-羥基-1-

[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例182)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例181**及4-(氯甲基)-2-甲基-嘧啶為起始物質，獲得**實例182**。針對 $C_{35}H_{38}ClF_2N_7O_5$ 計算之 HRMS：709.2591；實驗值710.2659 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0377】

■ **5-胺基-6-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例183)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例181**及2-(氯甲基)-5-甲基-吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例183**。針對 $C_{35}H_{38}ClF_2N_7O_5$ 計算之 HRMS：709.2591；實驗值710.2656 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0378】

■ **5-胺基-6-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例184)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例181**及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得**實例184**。針對 $C_{40}H_{40}ClF_2N_7O_6S$ 計算之 HRMS：819.2418；實驗值820.2483 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0379】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-[6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例185)**

使用**通用程序11**，以作為試劑之**實例41**及2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶為起始物質，獲得**實例185**。針對 $C_{40}H_{37}F_6N_7O_5S$ 計算之HRMS：841.2481；實驗值842.2549 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0380】

■ (3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-胺基-4-(4-環丙基-3-甲氧基-苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例186)

使用**通用程序4**，以作為試劑之製備物**R4n**及製備物**R5b**為起始物質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到**實例186**。針對 $C_{37}H_{45}F_2N_5O_7$ 計算之HRMS：709.3287；實驗值732.3172 ($[M+Na]^+$ 形式)。

【0381】

■ 5-胺基-6-(4-環丙基-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮鹽酸鹽(實例187)

使用**通用程序5**，以作為試劑之**實例186**為起始物質，獲得**實例187**。針對 $C_{32}H_{37}F_2N_5O_5$ 計算之HRMS：609.2763；實驗值610.2834 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0382】

■ 5-胺基-6-(4-環丙基-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例188)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例187**及4-(氯甲基)-2-甲基-嘧啶為起始物質，獲得**實例188**。針對 $C_{38}H_{43}F_2N_7O_5$ 計算之HRMS：715.3293；

實驗值716.3353 ([M+H]⁺形式)。

【0383】

■ 5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例189)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及2-(3,3-二氟環丁基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例189。針對C₃₇H₃₉F₃N₆O₅S計算之HRMS：736.2655；實驗值737.2724 ([M+H]⁺形式)。

【0384】

■ 5-胺基-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例190)

使用通用程序6，以作為試劑之實例11及2-(3,3-二氟環丁基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例190。針對C₃₇H₃₇F₅N₆O₅S計算之HRMS：772.2466；實驗值773.2533 ([M+H]⁺形式)。

【0385】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(4-甲基-2-四氫哌喃-4-基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例191)

使用通用程序6，以作為試劑之實例21及4-甲基-2-四氫哌喃-4-基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例191。針對C₃₈H₄₃FN₆O₆S計算之HRMS：730.2949；實驗值731.3013 ([M+H]⁺形式)。

【0386】

■ 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(4-甲基-2-四氫吡喃-4-基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例192)

使用通用程序6，以作為試劑之實例11及4-甲基-2-四氫吡喃-4-基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例192。針對 $C_{38}H_{41}F_3N_6O_6S$ 計算之HRMS：766.2761；實驗值767.2827 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0387】

■ (3R,4R)-4-[(3SR,4RS)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯
及

(3R,4R)-4-[(3RS,4SR)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例193)

使用通用程序6，以作為試劑之製備物R11b及(3R,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-3-苯基哌啶-4-甲酸為起始物質，獲得實例193。針對 $C_{33}H_{39}F_2N_5O_6$ 計算之HRMS：639.2869；實驗值540.2411及540.2424 ($[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$ 形式)。

【0388】

■ (3R,4R)-4-[(3SR,4SR)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯
及

(3R,4R)-4-[(3RS,4RS)-4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-3-氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例194)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**製備物R11a**及(3R,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-3-苯基哌啶-4-甲酸為起始物質，獲得**實例194**。針對 $C_{33}H_{39}F_2N_5O_6$ 計算之HRMS：639.2869；實驗值540.2403及540.2401 ($[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$ 形式)。

【0389】

■ **5-胺基-3-[[[(3SR,4RS)-3-氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮鹽酸鹽**

及

5-胺基-3-[[[(3RS,4SR)-3-氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮鹽酸鹽(實例195)

使用**通用程序5**，以作為試劑之**實例193**為起始物質，獲得**實例195**。針對 $C_{28}H_{31}F_2N_5O_4$ 計算之HRMS：539.2344；實驗值540.2407及540.2410 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0390】

■ **5-胺基-3-[[[(3SR,4SR)-3-氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮鹽酸鹽**

及

5-胺基-3-[[[(3RS,4RS)-3-氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮鹽酸鹽(實例196)

使用**通用程序5**，以作為試劑之**實例194**為起始物質，獲得**實例196**。針對 $C_{28}H_{31}F_2N_5O_4$ 計算之HRMS：539.2344；實驗值540.2399及540.2398 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0391】

■ 5-胺基-3-[[[(3SR,4RS)-3-氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮

及

5-胺基-3-[[[(3RS,4SR)-3-氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮 (實例197)

使用通用程序6，以作為試劑之實例195及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例197。針對 $C_{39}H_{39}F_2N_7O_5S$ 計算之HRMS：755.2701；實驗值756.2764及756.2767 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0392】

■ 5-胺基-3-[[[(3SR,4SR)-3-氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮

及

5-胺基-3-[[[(3RS,4RS)-3-氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例198)

使用通用程序6，以作為試劑之實例196及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得實例198。針對 $C_{39}H_{39}F_2N_7O_5S$ 計算之HRMS：755.2701；實驗值756.2769及756.2759 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0393】

■ 5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(1-甲基-3-

哌啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例199)

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例21**及4-甲基-2-(1-甲基-3-哌啶基)噻唑-5-甲酸鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例199**。針對 $C_{39}H_{46}FN_7O_5S$ 計算之HRMS：743.3265；實驗值744.3326 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0394】

■ **5-胺基-6-[4-(羥基甲基)苯氧基]-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例200)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4I**及**製備物R5a**為起始物質，獲得作為粗產物之(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-甲醯基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

【0395】 使用**通用程序5**使(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-甲醯基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯反應，得到4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲醛鹽酸鹽，其使用**通用程序9**與2-(氯甲基)-4-甲基-嘧啶進行反應，得到4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲醛。

【0396】 在室溫下將4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲醛(24 mg，0.037 mmol)及硼氫化鈉(1.4 mg，1當量)溶解於甲醇(3 mL) 20小時。將殘餘物直接注射至製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μ m管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)中且蒸發，得到**實例**

200。針對 $C_{35}H_{41}N_7O_5$ 計算之 HRMS：639.3169；實驗值 640.3221 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0397】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例 201)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例11**及2-(氯甲基)-5-甲基-吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例201**。針對 $C_{34}H_{36}F_3N_7O_4$ 計算之 HRMS：663.2781；實驗值 664.2846 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0398】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(吡嗪-2-基甲基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例202)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例11**及2-(氯甲基)吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例202**。針對 $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4$ 計算之 HRMS：649.2625；實驗值 650.2687 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0399】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(嗒嗪-3-基甲基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例203)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例11**及3-(溴甲基)嗒嗪氫溴酸鹽為起始物質，獲得**實例203**。針對 $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4$ 計算之 HRMS：649.2625；實驗值 650.2687 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0400】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(嘧啶-2-基甲基)**

哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例204)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例11**及2-(氯甲基)嘧啶鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例204**。針對 $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4$ 計算之HRMS：649.2625；實驗值650.2706 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0401】

■ 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(4-甲基嘧啶-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例205)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例11**及2-(氯甲基)-4-甲基-嘧啶為起始物質，獲得**實例205**。針對 $C_{34}H_{36}F_3N_7O_4$ 計算之HRMS：663.2781；實驗值664.2844 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0402】

■ 5-胺基-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[(4,6-di甲基嘧啶-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例206)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例11**及2-(氯甲基)-4,6-二甲基-嘧啶為起始物質，獲得**實例206**。針對 $C_{35}H_{38}F_3N_7O_4$ 計算之HRMS：677.2938；實驗值678.302 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0403】

■ 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(6-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例207)

使用**通用程序9**，以作為試之劑**實例11**及2-(氯甲基)-6-甲基-吡嗪鹽

酸鹽為起始物質，獲得**實例207**。針對 $C_{34}H_{36}F_3N_7O_4$ 計算之HRMS：663.2781；實驗值664.2874 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0404】

■ **(3R,4R)-4-[(4S)-4-[[5-胺基-4-(4-氟基苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-3,3-二氟-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(實例208)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4j**及**製備物R5b**為起始物質，藉由對掌性層析分離對映異構體，得到**實例208**。針對 $C_{34}H_{38}F_2N_6O_6$ 計算之HRMS：664.2821；實驗值687.2704 ($[M+Na]^+$ 形式)。

【0405】

■ **4-[5-胺基-1-[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘓啶-4-基]氧基苯甲腈鹽酸鹽(實例209)**

使用**通用程序5**，以作為試劑之**實例208**為起始物質，獲得**實例209**。針對 $C_{29}H_{30}F_2N_6O_4$ 計算之HRMS：564.2297；實驗值565.2355 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0406】

■ **5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘓啶-4-酮(實例210)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例209**及4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得作為粗產物之4-[5-胺基-1-[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘓啶-4-基]氧基苯甲腈且使用

通用程序2直接進行反應，得到**實例210**。針對 $C_{40}H_{42}F_2N_8O_5S$ 計算之HRMS：784.2967；實驗值785.3033 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0407】

■ 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(3-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例211)

使用通用程序9，以作為試劑之**實例11**及2-(氯甲基)-3-甲基-吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例211**。針對 $C_{34}H_{36}F_3N_7O_4$ 計算之HRMS：663.2781；實驗值664.2847 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0408】

■ 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(嘧啶-4-基甲基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮(實例212)

使用通用程序9，以作為試劑之**實例11**及4-(氯甲基)嘧啶為起始物質，獲得**實例212**。針對 $C_{33}H_{34}F_3N_7O_4$ 計算之HRMS：649.2625；實驗值650.2672 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0409】

■ 5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(吡嗪-2-基甲基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮(實例213)

使用通用程序9，以作為試劑之**實例136**及2-(氯甲基)吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例213**。針對 $C_{34}H_{36}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：679.273；實驗值680.2784 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0410】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(嗒嗪-3-基甲基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮(實例214)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例136**及3-(溴甲基)嗒嗪氫溴酸鹽為起始物質，獲得**實例214**。針對 $C_{34}H_{36}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：679.273；實驗值680.2781 ($[M+H]^+$ 形式)

【0411】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮(實例215)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例136**及2-(氯甲基)嘧啶鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例215**。針對 $C_{34}H_{36}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：679.273；實驗值680.2786 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0412】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(4-甲基嘧啶-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮(實例216)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例136**及2-(氯甲基)-4-甲基-嘧啶為起始物質，獲得**實例216**。針對 $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：693.2886；實驗值694.2953 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0413】

■ **5-胺基-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[(4,6-di甲基嘧啶-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧**

啖-4-酮(實例217)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例136**及2-(氯甲基)-4,6-二甲基-啖啖為起始物質，獲得**實例217**。針對 $C_{36}H_{40}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：707.3043；實驗值708.3094 ($[M+H]^+$ 形式)

【0414】

■ 5-胺基-3-[[**(4S)**-3,3-二氟-4-羥基-1-[(**3R,4R**)-1-[(6-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-啖啖-4-羰基]-4-啖啖基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)啖啖-4-酮(實例218)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例136**及2-(氯甲基)-6-甲基-吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例218**。針對 $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：693.2886；實驗值694.2942 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0415】

■ 5-胺基-3-[[**(4S)**-3,3-二氟-4-羥基-1-[(**3R,4R**)-1-[(3-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-啖啖-4-羰基]-4-啖啖基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)啖啖-4-酮(實例219)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例136**及2-(氯甲基)-3-甲基-吡嗪鹽酸鹽為起始物質；獲得**實例219**。針對 $C_{35}H_{38}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：693.2886；實驗值694.2938 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0416】

■ 5-胺基-3-[[**(4S)**-3,3-二氟-4-羥基-1-[(**3R,4R**)-3-苯基-1-(啖啖-4-基甲基)啖啖-4-羰基]-4-啖啖基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)啖啖-4-酮(實例220)

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例136**及4-(氯甲基)啖啖為起始物

質，獲得**實例220**。針對 $C_{34}H_{36}F_3N_7O_5$ 計算之HRMS：679.273；實驗值680.2795 ($[M+H]^+$ 形式)

【0417】

■ **5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例221)**

使用**通用程序9**，以作為試劑之**實例167**及2-(氯甲基)-5-甲基-吡嗪鹽酸鹽為起始物質，獲得**實例221**。針對 $C_{34}H_{36}ClF_2N_7O_4$ 計算之HRMS：679.2485；實驗值680.2539 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0418】

■ **5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-(3,5-二氯苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例222)**

使用**通用程序6**，以作為試劑之**實例209**及3,5-二氯苯甲酸為起始物質，獲得作為粗產物之4-[5-胺基-1-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-(3,5-二氯苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈且使用**通用程序2**直接進行反應，得到**實例222**。針對 $C_{36}H_{36}Cl_2F_2N_6O_5$ 計算之HRMS：740.2092；實驗值741.2176 ($[M+H]^+$ 形式)。

【0419】

■ **N-[[4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯基]甲基]胺甲酸第三丁酯(實例223)**

將**實例210** (1.0當量)、第三丁氧基羰基碳酸第三丁酯(3.8當量)及碳酸氫鈉(5.0當量)溶解於THF及水(1:1)中。在室溫下攪拌反應混合物直至完成。用EtOAc萃取反應混合物。經MgSO₄乾燥經合併之有機相且蒸發溶劑。藉由製備型LC (在C-18 Gemini-NX 5 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到**實例223**。針對C₄₅H₅₂N₈O₇S計算之HRMS：848.368；實驗值849.3732 ([M+H]⁺形式)。

【0420】

■ **5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮** (實例224)

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4j**及**製備物R5a**為起始物質，獲得(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

【0421】 使用**通用程序5**，以作為試劑之(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯為起始物質，藉由製備型LC (在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0422】 使用**通用程序9**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈及**5-[5-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基吡啶**為起始物質，獲得4-

[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0423】 使用**通用程序2**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈為起始物質，獲得**實例224**。針對 $C_{39}H_{44}N_8O_4S$ 計算之HRMS：720.3206；實驗值721.3275((M+H)⁺形式)。

【0424】

■ **5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(吡啶-3-羰基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例225)**

及

5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[1-[(3R,4R)-1-(5-氯吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例226)

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4j**及**製備物R5a**為起始物質，獲得(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

【0425】 使用**通用程序5**，以作為試劑之(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯為起始物質，藉由製備型LC (在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0426】 使用**通用程序6**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-

[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈及**5-氯吡啶-3-甲酸**為起始物質，獲得4-[5-胺基-1-[[1-[(3R,4R)-1-(5-氯吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0427】 使用**通用程序2**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[1-[(3R,4R)-1-(5-氯吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈為起始物質，獲得**實例225**及**實例226**。

實例 225：針對 $C_{35}H_{39}N_7O_5$ 計算之 HRMS：637.3013；實驗值 638.3085 ((M+H)⁺形式)。

實例 226：針對 $C_{35}H_{38}ClN_7O_5$ 計算之 HRMS：671.2623；實驗值 672.2701 ((M+H)⁺形式)。

【0428】

■ **5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例227)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4j**及**製備物R5a**為起始物質，獲得(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

【0429】 使用**通用程序5**，以作為試劑之(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯為起始物質，藉由製備型LC (在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶

基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0430】 使用**通用程序6**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈及2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得4-[5-胺基-1-[[1-[(3R,4R)-1-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0431】 使用**通用程序11**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[1-[(3R,4R)-1-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈及[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]酞酸為起始物質，獲得4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0432】 使用**通用程序2**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈為起始物質，獲得**實例227**。針對 $C_{40}H_{41}F_3N_8O_5S$ 計算之HRMS：802.2873；實驗值803.2939 ((M+H)⁺形式)。

【0433】

■ **5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例228)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4j**及**製備物R5a**為起始物質，獲得(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲

基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

【0434】 使用**通用程序5**，以作為試劑之(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯為起始物質，藉由製備型LC (在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0435】 使用**通用程序6**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈及2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸為起始物質，獲得4-[5-胺基-1-[[1-[(3R,4R)-1-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0436】 使用**通用程序11**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[1-[(3R,4R)-1-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈及[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]酞酸為起始物質，獲得4-[5-胺基-1-[[1-[(3R,4R)-1-[2-[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0437】 使用**通用程序2**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[1-[(3R,4R)-1-[2-[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈為起始物質，獲得**實例228**。針對C₄₁H₄₇N₉O₅S計算之HRMS：777.3421；實驗值778.3506 ((M+H)⁺形式)。

【0438】

■ **5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[5-(6-甲基-3-吡啶基)吡啶-3-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例 229)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4j**及**製備物R5a**為起始物質，獲得(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

【0439】 使用**通用程序5**，以作為試劑之(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯為起始物質，藉由製備型LC (在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0440】 使用**通用程序6**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈及**5-氯吡啶-3-甲酸**為起始物質，獲得4-[5-胺基-1-[[1-[(3R,4R)-1-(5-氯吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0441】 使用**通用程序11**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[1-[(3R,4R)-1-(5-氯吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈及(6-甲基-3-吡啶基)酞酸為起始物質，獲得4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[5-(6-甲基-3-吡啶基)吡啶-3-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯

甲腈。

【0442】 使用**通用程序2**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[5-(6-甲基-3-吡啶基)吡啶-3-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈為起始物質，獲得**實例229**。針對 $C_{41}H_{44}N_8O_5$ 計算之HRMS：728.3434；實驗值729.3489 ((M+H)⁺形式)。

【0443】

■ **5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(異喹啉-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮(實例230)**

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4j**及**製備物R5a**為起始物質，獲得(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

【0444】 使用**通用程序5**，以作為試劑之(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯為起始物質，藉由製備型LC (在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH_4HCO_3 -MeCN水溶液，梯度)純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0445】 使用**通用程序6**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈及異喹啉-5-甲酸為起始物質，獲得4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(異喹啉-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0446】 使用**通用程序2**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(異喹啉-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘧啶-4-基]氧基苯甲腈為起始物質，獲得**實例230**。針對 $C_{39}H_{41}N_7O_5$ 計算之HRMS：687.3169；實驗值688.3237 ((M+H)⁺形式)。

【0447】

■ **5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-甲基-3-吡啶基)嘧啶-4-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮**
(**實例231**)

步驟1：2-(6-甲基-3-吡啶基)嘧啶-4-甲醛

將2-氯嘧啶-4-甲醛(17.7 g，124 mmol)、(6-甲基-3-吡啶基)酮酸(34 g，248 mmol，2當量)、雙(二第三丁基(4-二甲胺基苯基)磷化氫)二氯鉀(II) (1.76 g，0.02 當量，2.48 mmol)及碳酸鉀(80.9 g，2 當量，248 mmol，100質量%)溶解於THF (85mL)及水(85 mL)中。在100℃下攪拌直至完成之後，分離各相且用EtOAc萃取水相。用1M HCl將水相設定成pH=7，隨後用DCM萃取。合併有機相且蒸發。將粗產物溶解於500 mL DCM中，隨後添加105 g矽藻土且在減壓下移除揮發物。隨後其使用DCM及EtOAc作為溶離劑經由急驟層析純化，梯度方法0-50%，得到2-(6-甲基-3-吡啶基)嘧啶-4-甲醛。針對 $C_{11}H_9N_3O$ 計算之HRMS：199.0746；實驗值200.0813 ((M+H)⁺形式)。

¹H-NMR (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm 10.03 (s, 1H), 9.46 (d, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 2.58 (s, 3H)

【0448】

步驟2：實例231

使用**通用程序4**，以作為試劑之**製備物R4j**及**製備物R5a**為起始物質，獲得(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯。

【0449】 使用**通用程序5**，以作為試劑之(3R,4R)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氰基苯氧基)-6-側氧基-嘓啶-1-基]甲基]-4-羥基-哌啶-1-羰基]-3-苯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯為起始物質，藉由製備型LC (在C-18 Luna 10 μm管柱上，5 mM NH₄HCO₃-MeCN水溶液，梯度)純化粗產物。在減壓下蒸發溶劑，得到4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘓啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0450】 使用**通用程序10**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘓啶-4-基]氧基苯甲腈及2-(6-甲基-3-吡啶基)嘓啶-4-甲醛(正如在以上步驟1中所獲得的)為起始物質，獲得4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-甲基-3-吡啶基)嘓啶-4-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘓啶-4-基]氧基苯甲腈。

【0451】 使用**通用程序2**，以作為試劑之4-[5-胺基-1-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-甲基-3-吡啶基)嘓啶-4-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-側氧基-嘓啶-4-基]氧基苯甲腈為起始物質，獲得**實例231**。針對C₄₀H₄₅N₉O₄計算之HRMS：715.3594；實驗值716.3677 ((M+H)⁺形式)

【0452】

藥理學研究

實例A：藉由螢光強度(FLINT)讀數評估USP7之抑制

USP7活性使用若丹明(Rhodamine)-110 c端標記泛素作為受質(*UbiQ Bio*)來量測。與USP7一起培育導致引起螢光增加之若丹明-110釋放，此可用於連續量測USP7活性。

【0453】 USP7反應在50 μ L體積中在384孔黑色固體低結合盤(Corning #3575)中進行。反應緩衝液由100 mM二甘胺酸pH 8.0、0.01% TritonX100、1 mM TCEP及10% DMSO組成。

【0454】 在30 $^{\circ}$ C下將0.25 nM His-His-USP7 (aa208-560，[C315A])與化合物(最終濃度10% DMSO)一起培育60分鐘。隨後藉由添加500 nM泛素-若丹明-110受質或4 μ M泛素-若丹明-110受質引發反應，且每3分鐘讀取盤持續21分鐘以量測若丹明-110之釋放。螢光強度(FLINT)讀數使用Biomek Neo盤讀取器來量測(Ex.485 nm，Em.535 nm)。

【0455】 化合物之增加劑量之抑制表示為與在『僅DMSO』及『總抑制』對照(無USP7)之間建立之動力學速率相比之動力學速率的減小百分比。由11點劑量反應曲線在XL-Fit中使用4參數邏輯模型205 (S形劑量-反應模型)確定給出50%動力學速率降低之抑制濃度(IC₅₀)。根據Cer等人 *Nucleic Acids Res.* 2009年7月1日; 37(WebServer期刊): W441-W445自IC₅₀值測定K_i值。

【0456】 呈現於下表1中之結果展示，本發明化合物抑制USP7蛋白與上文所描述之螢光肽之間的相互作用。

【0457】

實例B：活體外細胞毒性

藉由MTT [溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑]分析評估

細胞毒性研究，且對Z138套細胞淋巴瘤腫瘤細胞株進行。將細胞分佈至微量培養盤上且曝露於測試化合物96小時。隨後添加MTT持續4小時且藉由NAD (P) H依賴性細胞氧化還原酶於甲月替中轉化，其具有紫色顏色。活細胞數目與甲月替鹽之產量成正比且可藉由用分光光度計在540 nm處溶液之吸收率定量細胞存活率(Carmichael等人, *Cancer Res.* 1987, 47, 936-942)。結果以IC₅₀ (相比於僅經DMSO處理之細胞，將細胞活力抑制50%之化合物之濃度)表現且呈現於下表1中。

【0458】 結果顯示本發明化合物為細胞毒性的。

表1：對於Z138細胞USP7抑制及細胞毒性之IC₅₀

實例	Ki (M) USP7 FLINT	IC ₅₀ (M) MTT	實例	Ki (M) USP7 FLINT	IC ₅₀ (M) MTT
1	1.03E-07	NT	21	1.03E-07	NT
2	1.91E-07	NT	22	3.0E-09	4.0E-09
3	1.25E-07	NT	23	7.46E-09	2.77E-09
4	1.15E-07	NT	24	4.0E-09	9.9E-09
5	2.99E-07	NT	25	2.9E-09	2.3E-09
6	3.98E-07	NT	26	6.1E-09	2.0E-08
7	1.37E-07	NT	27	8.8E-09	1.7E-08
8	1.31E-07	NT	28	6.41E-08	1.38E-07
9	8.25E-08	NT	29	7.1E-09	1.8E-09
10	1.04E-07	NT	30	2.84E-08	9.1E-09
11	9.94E-08	3.9E-07	31	9.15E-09	5.45E-09
13	2.33E-08	1.06E-08	32	4.6E-09	NT
14	1.15E-07	NT	33	7.77E-09	2.55E-09
15	2.86E-07	NT	34	3.58E-09	1.1E-08
16	2.32E-07	NT	35	1.13E-08	5.0E-09
17	1.16E-07	NT	36	1.51E-08	8.93E-09
18	3.29E-07	NT	37	1.36E-08	6.66E-09
19	3.44E-07	NT	38	1.4E-08	1.1E-08
20	1.12E-07	NT	39	8.2E-09	1.3E-08

實例	Ki (M) USP7 FLINT	IC ₅₀ (M) MTT	實例	Ki (M) USP7 FLINT	IC ₅₀ (M) MTT
40	4.19E-09	1.7E-09	73	3.26E-07	NT
41	6.7E-09	2.5E-09	74	7.8E-08	7.0E-08
42	4.1E-09	3.66E-09	75	3.9E-08	4.3E-08
43	6.42E-09	1.2E-09	76	1.7E-08	2.2E-08
44	1.81E-08	7.4E-09	77	3.7E-08	1.3E-08
45	3.6E-09	1.4E-09	78	5.8E-08	1.5E-08
46	2.9E-09	3.1E-09	79	1.21E-07	NT
47	2.2E-09	9.2E-10	80	1.9E-08	6.2E-09
48	5.2E-09	3.0E-09	81	4.4E-08	5.1E-09
49	2.49E-08	3.1E-08	82	1.6E-08	NT
50	7.89E-09	6.17E-09	83	4.2E-08	8.5E-09
51	2.6E-09	1.4E-09	84	2.1E-08	1.8E-08
52	1.3E-08	5.4E-09	85	9.9E-09	3.4E-08
53	6.6E-09	3.4E-09	86	5.8E-08	8.38E-07
54	1.3E-08	9.1E-09	87	8.8E-08	4.5E-08
55	1.5E-08	1.2E-08	88	1.87E-07	NT
56	1.6E-08	4.2E-08	89	2.0E-08	2.6E-08
57	5.1E-09	NT	90	3.45E-07	NT
58	6.51E-09	NT	91	1.3E-08	7.6E-08
59	3.58E-08	4.11E-08	92	4.9E-09	4.57E-08
60	7.59E-08	1.28E-07	93	5.1E-08	8.64E-08
61	7.9E-09	1.7E-08	94	3.0E-08	4.9E-08
62	1.4E-08	1.4E-08	95	2.1E-08	2.7E-08
63	1.24E-08	1.63E-08	96	7.21E-09	2.73E-08
64	6.4E-09	8.39E-09	97	9.8E-09	4.27E-08
65	4.2E-09	7.66E-09	98	3.05E-09	7.0E-09
66	6.5E-09	4.5E-09	99	5.6E-08	1.2E-07
67	1.4E-08	2.78E-08	100	2.4E-08	4.76E-08
68	4.0E-09	6.67E-09	101	1.1E-08	2.53E-08
69	1.81E-08	2.17E-08	102	4.1E-09	9.31E-09
70	6.3E-08	3.4E-08	103	6.4E-09	6.63E-09
71	1.12E-07	NT	104	1.5E-08	3.72E-08
72	2.35E-07	NT	105	2.6E-09	5.08E-09

實例	Ki (M) USP7 FLINT	IC ₅₀ (M) MTT	實例	Ki (M) USP7 FLINT	IC ₅₀ (M) MTT
106	1.5E-08	1.86E-08	140	1.2E-08	2.0E-08
107	3.3E-09	7.64E-09	143	4.2E-08	2.17E-07
108	6.3E-08	5.0E-08	144	2.2E-08	8.02E-08
109	6.5E-08	1.1E-08	147	1.9E-08	4.87E-08
110	1.82E-07	NT	148	7.5E-09	3.99E-08
111	3.12E-07	NT	149	1.4E-08	2.41E-08
112	2.03E-07	NT	150	2.19E-08	NT
113	3.06E-08	NT	151	2.14E-07	NT
114	6.6E-08	2.2E-08	152	8.2E-08	2.02E-07
115	4.18E-07	NT	153	2.87E-08	6.2E-08
116	8.0E-09	NT	154	7.8E-09	1.14E-08
117	2.86E-08	2.76E-08	155	9.7E-08	5.88E-07
118	1.23E-07	NT	156	1.4E-07	NT
119	1.53E-09	4.3E-09	157	4.83E-09	5.18E-09
120	4.54E-08	4.13E-08	158	1.07E-08	5.24E-09
121	4.68E-09	6.4E-09	159	2.22E-08	8.18E-09
122	1.36E-08	2.3E-08	160	1.69E-08	6.47E-09
123	6.92E-09	4.32E-08	161	1.01E-08	3.63E-09
124	1.2E-08	3.15E-08	162	1.27E-08	3.72E-09
125	7.98E-09	2.66E-08	163	9.76E-09	1.41E-09
126	4.44E-09	2.95E-08	164	6.48E-09/5.16E-09	1.83E-09
127	5.93E-09	2.04E-08	165	9.33E-09	2.74E-09
128	3.86E-08	7.5E-08	168	3.85E-08	1.38E-08
129	2.87E-09	5.2E-09	169	3.47E-09	1.66E-08
130	1.83E-09	7.5E-09	170	7.85E-08	NT
131	6.4E-11	5.3E-09	171	4.28E-08	3.14E-08
132	3.54E-08	4.78E-08	172	7.64E-09	3.85E-07
133	1.52E-09	9.8E-09	175	8.12E-08	2.65E-08
134	3.7E-09	1.7E-08	176	3.2E-09	1.52E-09
135	2.06E-07	NT	177	9.99E-09	2.32E-09
137	2.26E-07	NT	178	7.01E-08	3.18E-08
138	4.5E-08	2.4E-08	179	5.58E-09	1.34E-09
139	1.9E-08	2.46E-08	182	4.04E-08	9.95E-09

實例	Ki (M) USP7 FLINT	IC ₅₀ (M) MTT	實例	Ki (M) USP7 FLINT	IC ₅₀ (M) MTT
183	3.7E-08	9.5E-09	206	3.72E-08	2.05E-08
184	7.28E-09	3.96E-09	207	2.74E-08	1.18E-08
185	1.3E-08	7.65E-09	210	2.15E-10	1.85E-09
188	6.99E-08	6.9E-08	211	2.77E-08	2.49E-08
189	1.11E-08	6.34E-09	212	3.41E-08	2.14E-08
190	1.24E-08	6.82E-09	213	3.64E-08	1.56E-08
191	1.77E-08	2.01E-08	214	4.83E-08	3.13E-08
192	8.8E-09	8.48E-09	215	5.41E-08	2.46E-08
197	1.4E-08	9.7E-09	216	2.57E-08	1.91E-08
198	1.07E-08	3.14E-09	217	4.26E-08	2.31E-08
199	9.23E-09	3.41E-08	218	3.01E-08	1.15E-08
200	3.0E-08	1.06E-07	219	3.03E-08	2.34E-08
201	2.39E-08	7.51E-09	220	9.82E-08	NT
202	2.18E-08	1.17E-08	221	3.55E-08	1.02E-08
203	4.71E-08	3.3E-08	222	5.58E-10	7.42E-08
204	3.65E-08	2.69E-08	223	4.2E-09	7.32E-08
205	3.58E-08	2.35E-08			

NT：未測試

【0459】

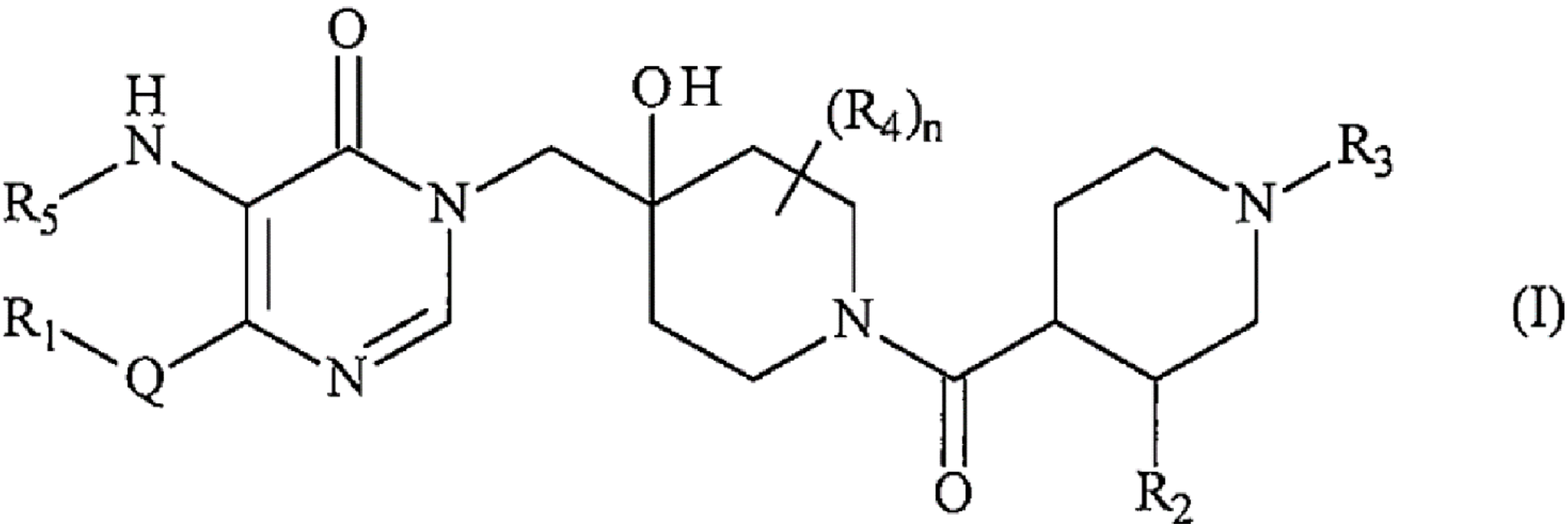
實例C：醫藥組合物：錠劑

1000個含有5 mg之劑量的選自實例1至231之化合物的錠劑		5 g
小麥澱粉.....		20 g
玉米澱粉.....		20 g
乳糖		30 g
硬脂酸鎂.....		2 g
二氧化矽.....		1 g
經基丙基纖維素		2 g

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物：



其中：

Q表示氧原子或硫原子，

R₁表示環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，

R₂表示芳基或雜芳基，

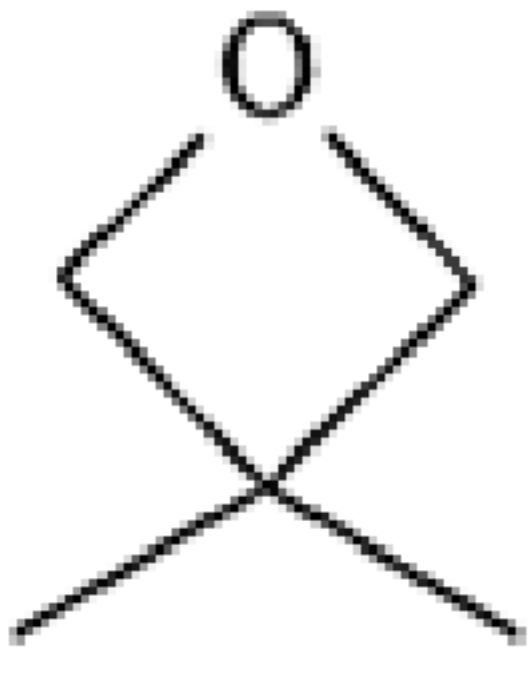
R₃表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈羥基(C₁-C₆)烷基、-C(O)-R₈基團、-C(O)-OR₈基團、-C(O)-NH-R₈基團或  基團，

R₄表示氫原子或鹵素原子，

R₅表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基或芳基(C₁-C₆)烷基，

n為等於0、1或2之整數，

J表示-C(O)-基團、-CH(R₆)-基團、-SO₂-基團、-C(X)-N(R₇)-基團、

-CH₂-C(O)-N(R₇)-基團或  基團，

R₆表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基或-C(O)-OR₈基團，

R₇表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

R_8 表示氫原子、直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基或直鏈或分支鏈鹵基(C_1-C_6)烷基，

K 表示一鍵或 $-Cy_1$ -基團，

L 表示直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基、 $-Cy_2$ 基團或 $-C(R_9)_2-Cy_2$ 基團，

X 表示氧原子或硫原子，

R_9 表示氫原子或鹵素原子，

Cy_1 表示環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其鍵聯至基團 J 及基團 L ，

Cy_2 表示環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，

應瞭解：

「芳基」意謂苯基、萘基或茚烷基，

「雜芳基」意謂任何由5至10個環成員構成、具有至少一個芳族部分且含有1至3個選自氧、硫及氮之雜原子的單環或稠合雙環基團，

「環烷基」意謂任何含有3至7個環成員之單環或稠合雙環非芳族碳環基團，

「雜環烷基」意謂任何含有3至10個環成員且含有1至3個選自氧、硫及氮之雜原子之非芳族單環或稠合雙環基團，

經如此定義之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基可以經1至4個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C_1-C_6)烷基、直鏈或分支鏈(C_2-C_6)烯基、直鏈或分支鏈(C_2-C_6)炔基、直鏈或分支鏈鹵基(C_1-C_6)烷基、 $-Y_1-OR'$ 、 $-Y_1-NR'R''$ 、 $-Y_1-S(O)_m-R'$ 、側氧基、 N -氧化物(適當時)、五氟硫基、硝基、 $-Y_1-CN$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-C(O)-OR'$ 、 $-O-C(O)-R'$ 、 $-Y_1-C(O)-NR'R''$ 、 $-Y_1-NR'-C(O)-R''$ 、 $-Y_1-NR'-C(O)-OR''$ 、鹵素、環丙基及吡啶

基，其可經直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基取代，

應瞭解：

Y₁表示一鍵、直鏈或分支鏈(C₁-C₄)伸烷基或直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₄)伸烷基，

R'及R''彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈(C₂-C₆)烯基、直鏈或分支鏈(C₂-C₆)炔基、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷氧基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈羥基(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、甲醯基、苯基、苯甲基、環丙基、環丙基甲基、四氫吡喃基，或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成由4至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經1至2個表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基之基團取代，

m為等於0、1及2之整數，

其對映異構體、非對映異構體及其與醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中Q表示氧原子。

【第3項】

如請求項1之化合物，其中R₁表示芳基或雜芳基。

【第4項】

如請求項3之化合物，其中R₁表示苯基或吡啶基。

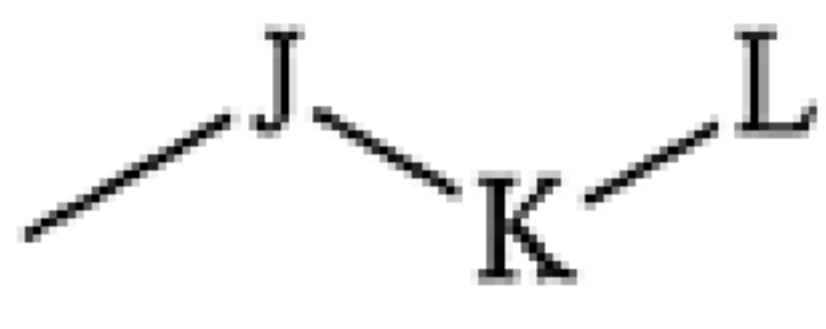
【第5項】

如請求項1之化合物，其中R₂表示芳基。

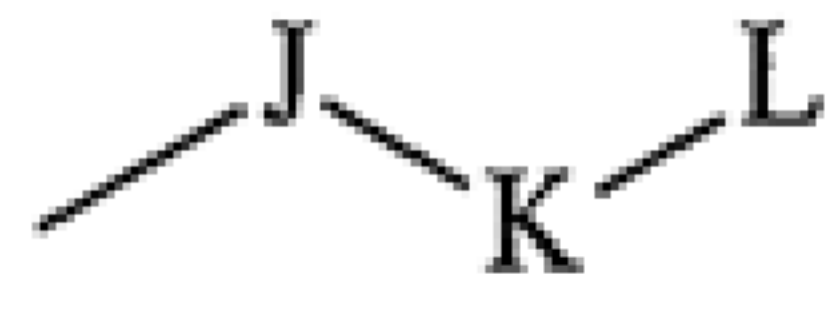
【第6項】

如請求項5之化合物，其中R₂表示苯基。

【第7項】

如請求項1之化合物，其中R₃表示氫原子、直鏈或分支鏈羥基(C₁-C₆)
烷基、-C(O)-OR₈基團、-C(O)-NH-R₈基團或  基團。

【第8項】

如請求項7之化合物，其中R₃表示  基團。

【第9項】

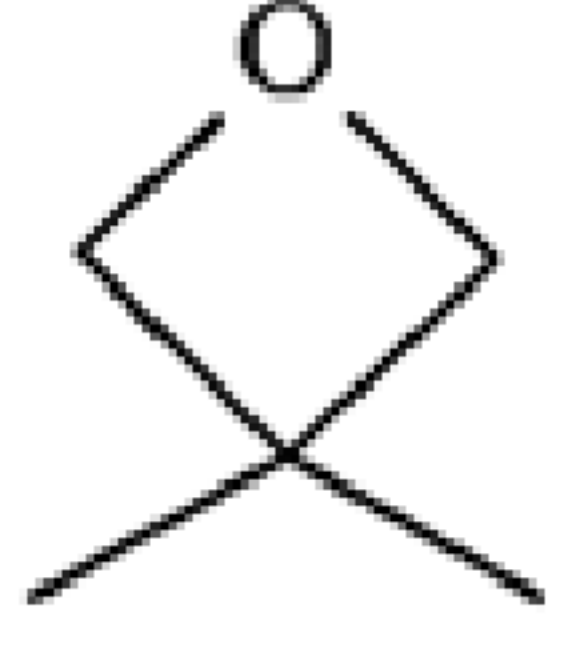
如請求項1之化合物，其中R₄表示氫原子或氟原子。

【第10項】

如請求項1之化合物，其中R₅表示氫原子。

【第11項】

如請求項1之化合物，其中J表示 -C(O)- 基團、 -CH₂- 基團、 -
CH[C(O)-O-CH₂-CH₃]- 基團、 -SO₂- 基團、 -CH₂-C(O)-N(R₇)- 基團、 -

C(X)-N(R₇)-基團或  基團。

【第12項】

如請求項11之化合物，其中J表示-C(O)-基團、-CH₂-基團、-SO₂-基
團或-C(O)-NH-基團。

【第13項】

如請求項1之化合物，其中K表示一鍵或選自苯基、吡咯基、噻吩
基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氫噻吩并二
氧雜環己烯基、環丙基或環丁基之-Cy₁-基團。

【第14項】

如請求項1之化合物，其中L表示直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、-Cy₂基團、-CH₂-Cy₂基團或-CF₂-Cy₂基團。

【第15項】

如請求項1之化合物，其中Cy₂表示環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其經1、2或3個選自以下之基團取代：直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、-Y₁-OR'、-Y₁-NR'R''、側氧基、鹵素，其中R'及R''彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，或成對(R', R'')連同其所連接之氮原子形成由5至7個環成員構成之非芳族環，除氮以外，其亦可含有選自氧及氮之第二雜原子，應理解，所討論之第二氮可經直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基取代。

【第16項】

如請求項14或15之化合物，其中Cy₂表示環丁基、環戊基、環己基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、二氫吡啶基、異喹啉基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、苯并噻唑基或喹啉酮基。

【第17項】

如請求項1之化合物，其中K表示苯基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、二氫噻吩并二氧雜環己烯基、環丙基或環丁基，且L表示環丁基、環戊基、環己基、哌啶基、四氫哌喃基、苯基、苯甲基、吡咯基、噻吩基或吡啶基。

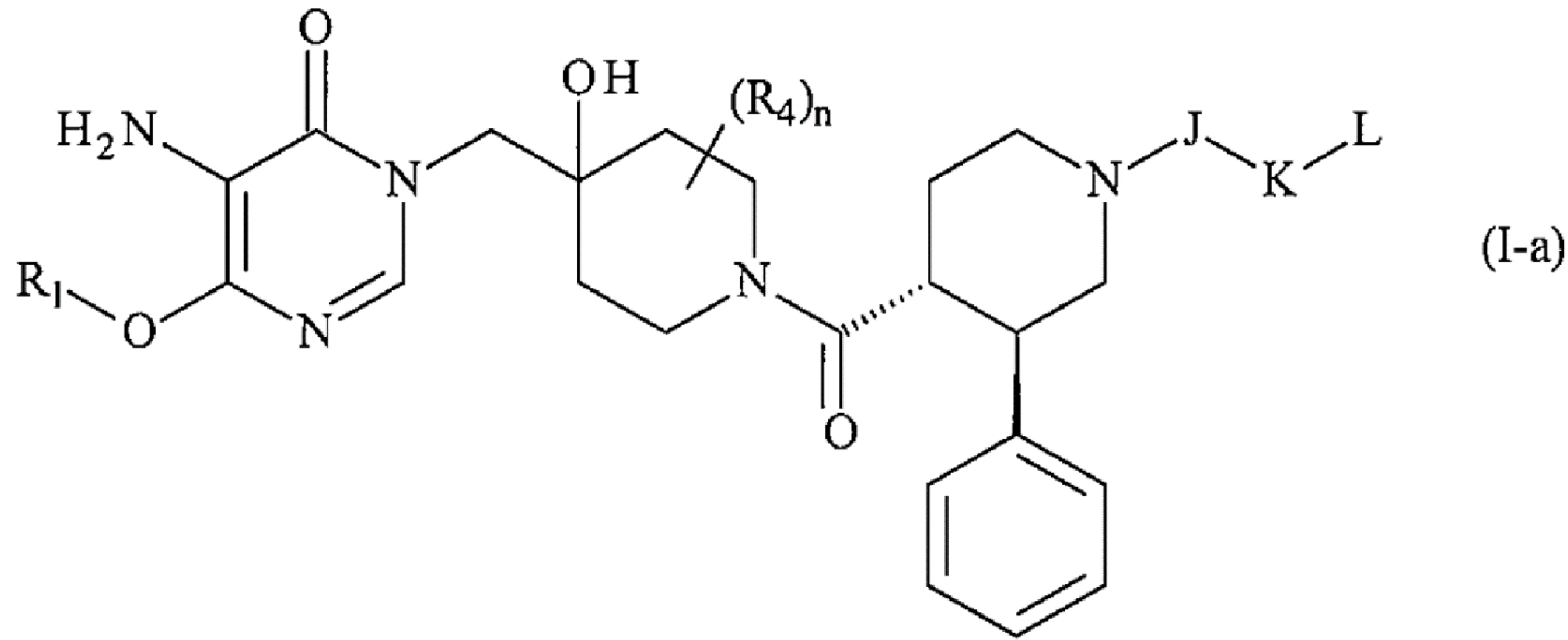
【第18項】

如請求項1之化合物，其中K表示一鍵且L表示苯基、噻吩基、噻唑

基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、二氢吡啶基、異喹啉基、二氢噻吩并二氧雜環己烯基、苯并噻唑基或喹啉酮基。

【第19項】

如請求項1之化合物，其為式(I-a)化合物：



其中R₁、R₄、J、K、L及n係如針對請求項1所定義。

【第20項】

如請求項1之化合物，其為：

5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氯-3-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-

甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟-3-甲氧基苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]-6-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(苯磺醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-溴苯甲醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-溴吡啶-3-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(6'-甲基[3,3'-聯吡啶]-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-3-苯基-1-(5-苯基吡啶-3-羰基)哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-苯甲醯基-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-氟-5-碘噻吩-2-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[3-氟-5-(6-甲基吡啶-3-基)噻吩-2-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({(4*S*)-1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-溴-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噻唑-5-羰基}-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-{2-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基}-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-1-{(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟

苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]-6-苯氧基嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-{(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[2-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[(2-溴噻唑-5-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-{{2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-基}甲基}-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[(2-氟苯基)甲基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-{{2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-基}甲基}-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-{{(4*S*)-3,3-二氟-1-{(3*R*,4*R*)-1-[(2-氟苯基)甲基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基}甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-乙氧基苯甲醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-

4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2-苯甲基-4-甲基-1,3-噁唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-3-苯基-1-[(吡啶-3-基)甲基]哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(嗎啉-4-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(吡咯啶-1-基)-1,3-噁唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[7-(6-甲基吡啶-3-基)-2,3-二氫噁吩并[3,4-*b*][1,4]二氧雜環己烯-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

(3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-*N*-(4-甲氧基苯基)-3-苯基哌啶-1-甲醯胺；

(3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-3-苯基-*N*-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

(3*R*,4*R*)-4-(4-{[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基}-4-羥基哌啶-1-羰基)-*N*-(3-溴苯基)-3-苯基哌啶-1-甲醯胺；

(3*R*,4*R*)-4-[4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基-嘧啶-1-基]甲基]-4-

羥基-哌啶-1-羰基]-N-[3-(6-甲基-3-吡啶基)苯基]-3-苯基-哌啶-1-甲醯胺；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-甲基吡啶-3-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[(4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[1-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1*H*-咪唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基)甲基]嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(2,6-二甲基吡啶-4-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-溴-5-氟苯甲醯基)-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-({4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-(異喹啉-5-羰基)-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-({(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-{4-甲基-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,3-噻唑-5-羰基}-3-苯基哌啶-4-羰基]哌啶-4-基}甲基)-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-氟-5-(6-甲基吡啶-3-基)噻吩-2-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基]甲基}-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-[(1-{(3*R*,4*R*)-1-[5-氯-3-氟-4-(6-甲基吡啶-3-基)噻吩-2-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-{[(4*S*)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1,3-噻唑-5-羰基]-3-苯基哌啶-4-羰基}哌啶-4-基]甲基}-6-苯氧基

嘧啶-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-[(1-[(3*R*,4*R*)-1-[3-氟-5-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲醯基]-3-苯基哌啶-4-羰基]-4-羥基哌啶-4-基)甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4(3*H*)-酮；

6-[(3*R*,4*R*)-4-(4-[[5-胺基-4-(4-氟苯氧基)-6-側氧基嘧啶-1(6*H*)-基]甲基]-4-羥基哌啶-1-羰基)-3-苯基哌啶-1-羰基]-3-甲基喹啉-4(3*H*)-酮；

5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-[2-[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-[3-(三氟甲基)苯氧基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3-氯-1-甲基-吡啶-2-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3,5-二氟苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(3,5-二氯苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[4-羥基-1-[(3*R*,4*R*)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-氯吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[1-[(3*R*,4*R*)-1-(5-氟吡啶-3-羰基)-3-苯基-

哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-(4-氯-3-氟-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(5-甲基吡啶-3-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-環己基-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[3-(6-甲基-3-吡啶基)苯基]磺醯基-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[(2-氯嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-環戊基-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(3-氯-5-甲基-苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-(4-氟苯氧基)-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(5-吡咯-1-基吡啶-3-羰基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[6-(6-甲基-3-吡啶基)嘧啶-4-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)

嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-(2-環丁基-4-甲基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(3-吡啶基氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[[2-(6-甲基-3-吡啶基)嘧啶-4-基]甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-[(2-苯基嘧啶-4-基)甲基]哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟-3-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(2-甲基嘧啶-4-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-(4-氯-3-甲氧基-苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-

[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-[6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-[2-(3,3-二氟環丁基)-4-甲基-噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-(4-甲基-2-四氫哌喃-4-基-噻唑-5-羰基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(吡嗪-2-基甲基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(6-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[4-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)噻唑-5-羰基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(3-甲基吡嗪-2-基)

甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

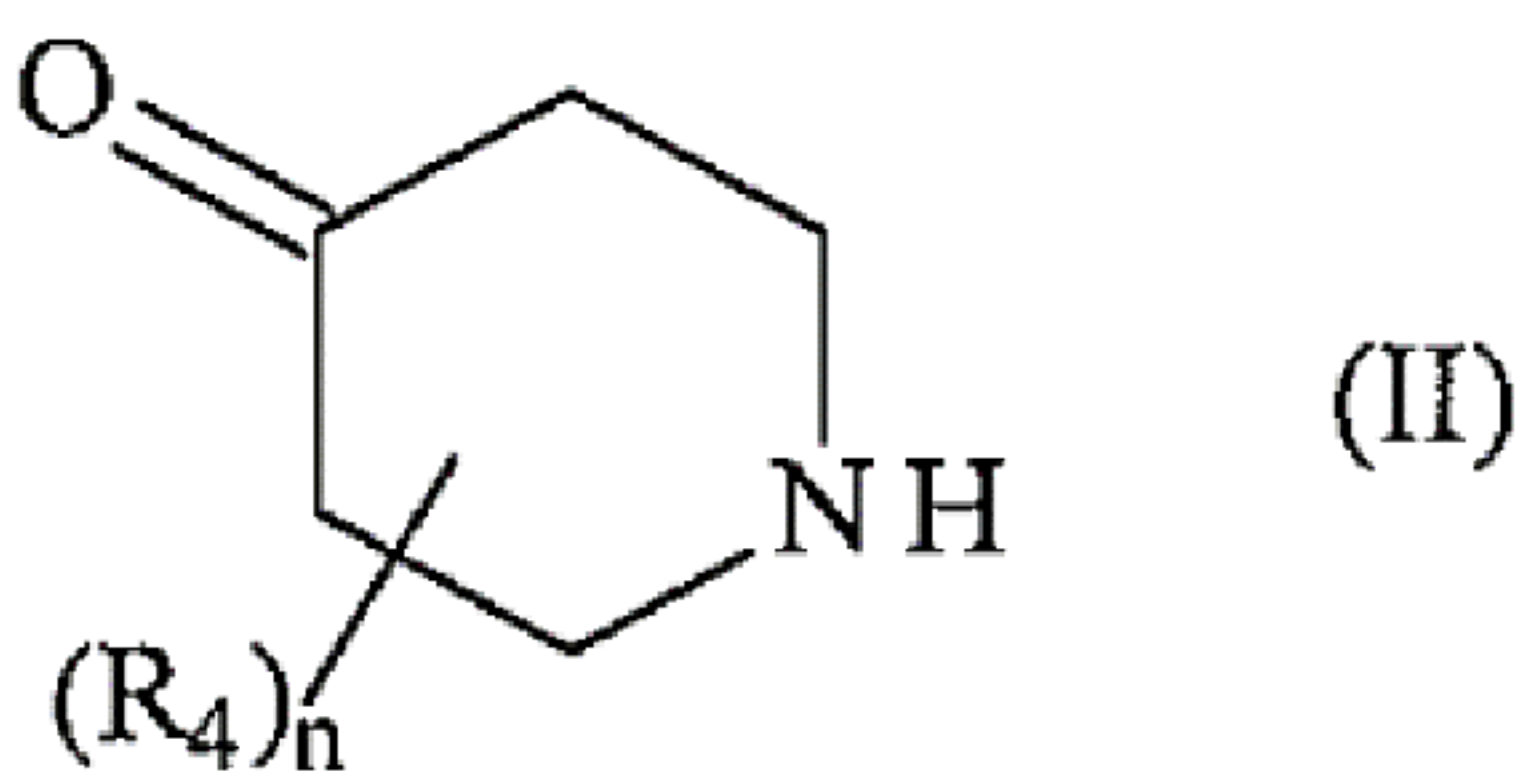
5-胺基-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-3-苯基-1-(嘧啶-4-基甲基)哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]-6-(4-氟苯氧基)嘧啶-4-酮；

5-胺基-6-(4-氯苯氧基)-3-[[[(4S)-3,3-二氟-4-羥基-1-[(3R,4R)-1-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]-3-苯基-哌啶-4-羰基]-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮；

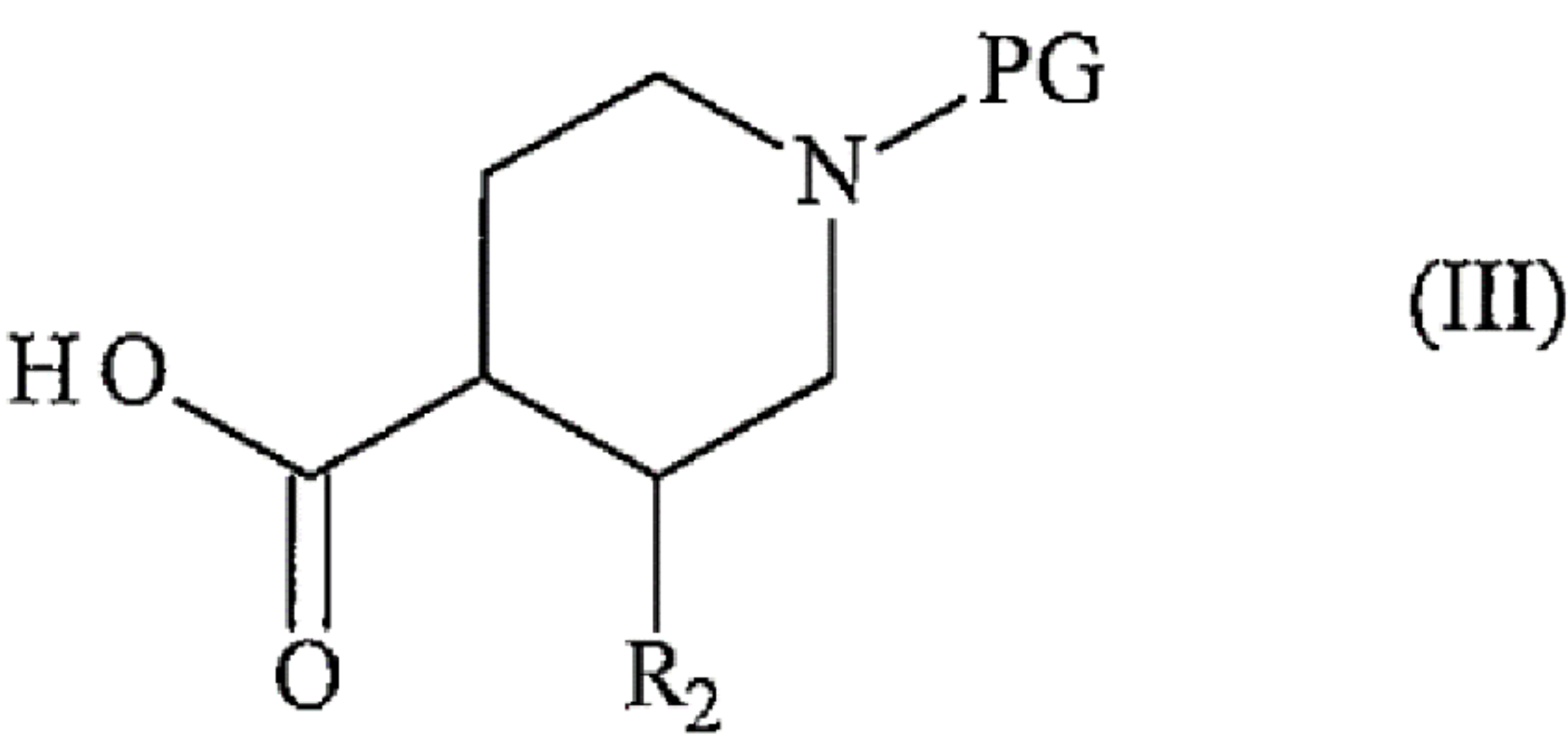
5-胺基-6-[4-(胺基甲基)苯氧基]-3-[[[(4S)-1-[(3R,4R)-1-(3,5-二氯苯甲醯基)-3-苯基-哌啶-4-羰基]-3,3-二氟-4-羥基-4-哌啶基]甲基]嘧啶-4-酮。

【第21項】

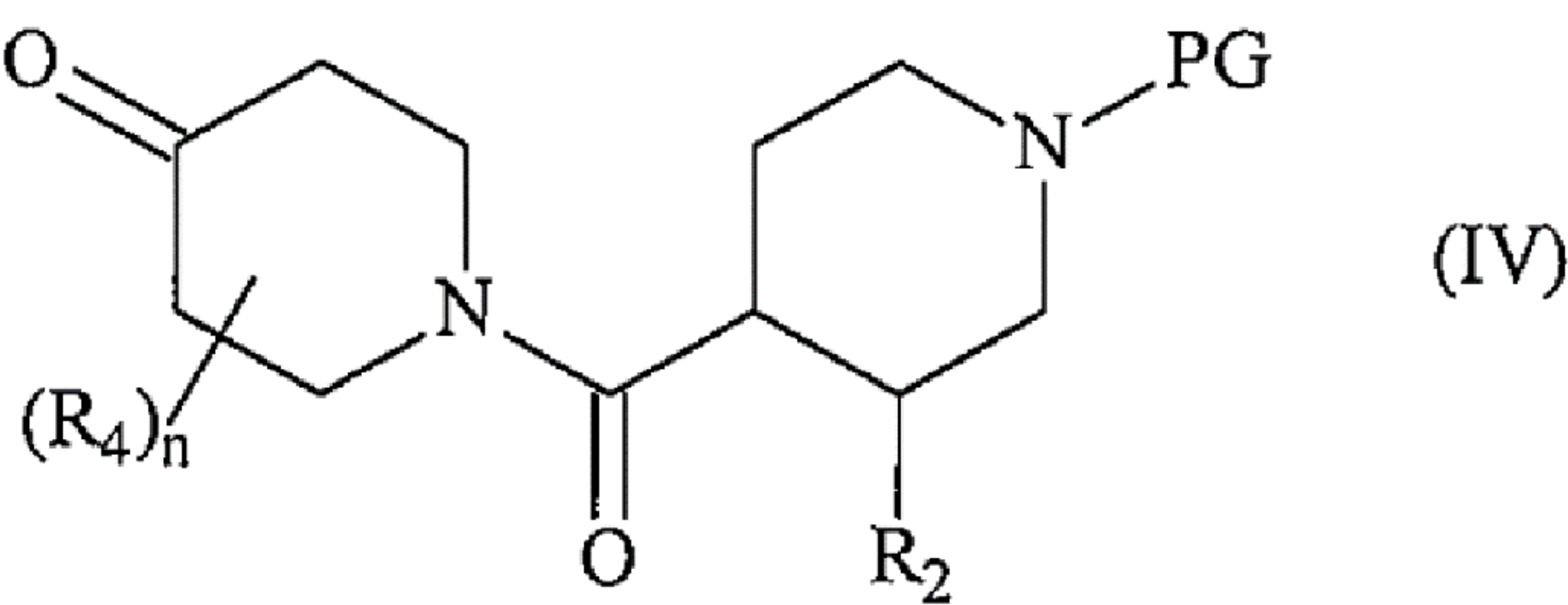
一種製備如請求項1之式(I)化合物之方法，其特徵在於使用式(II)化合物作為起始物質：



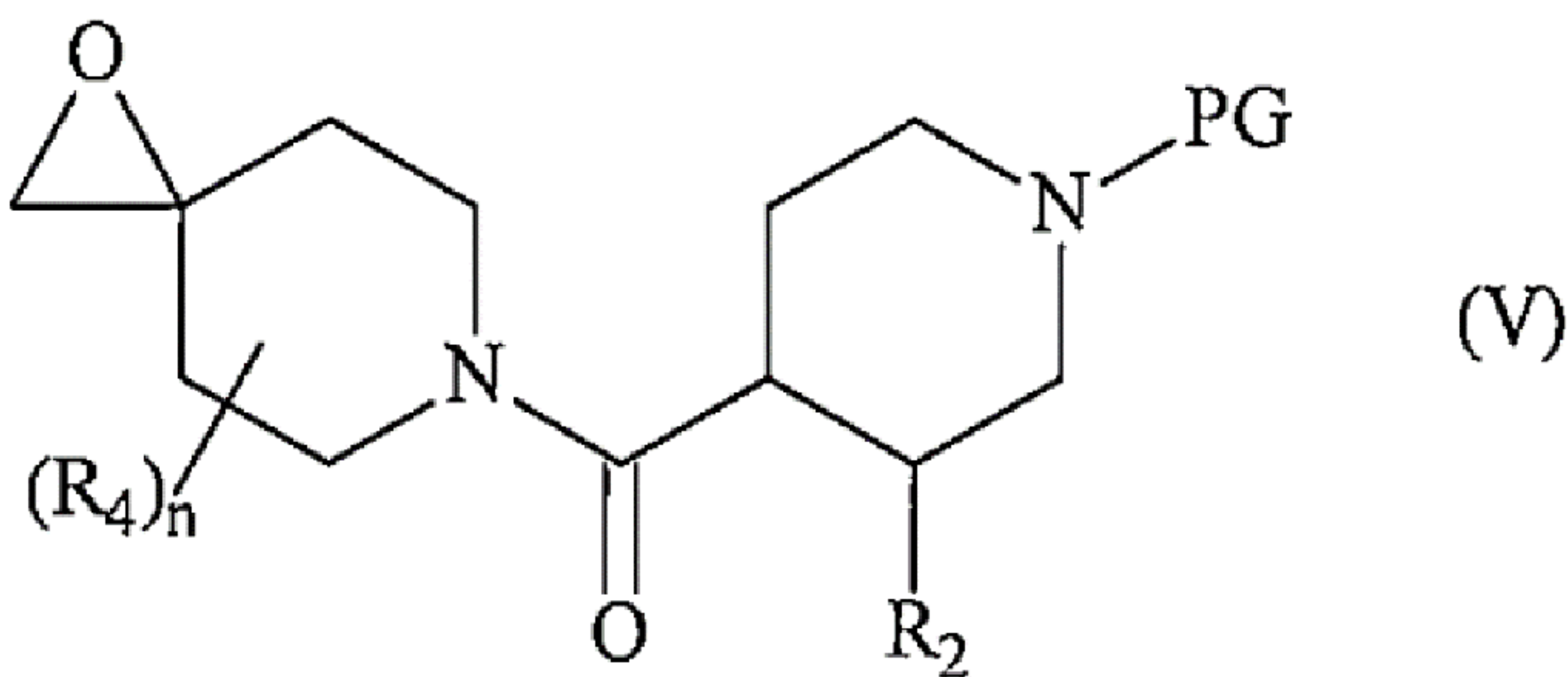
其中R₄及n係如針對式(I)所定義，
使該式(II)化合物與式(III)化合物進行偶合：



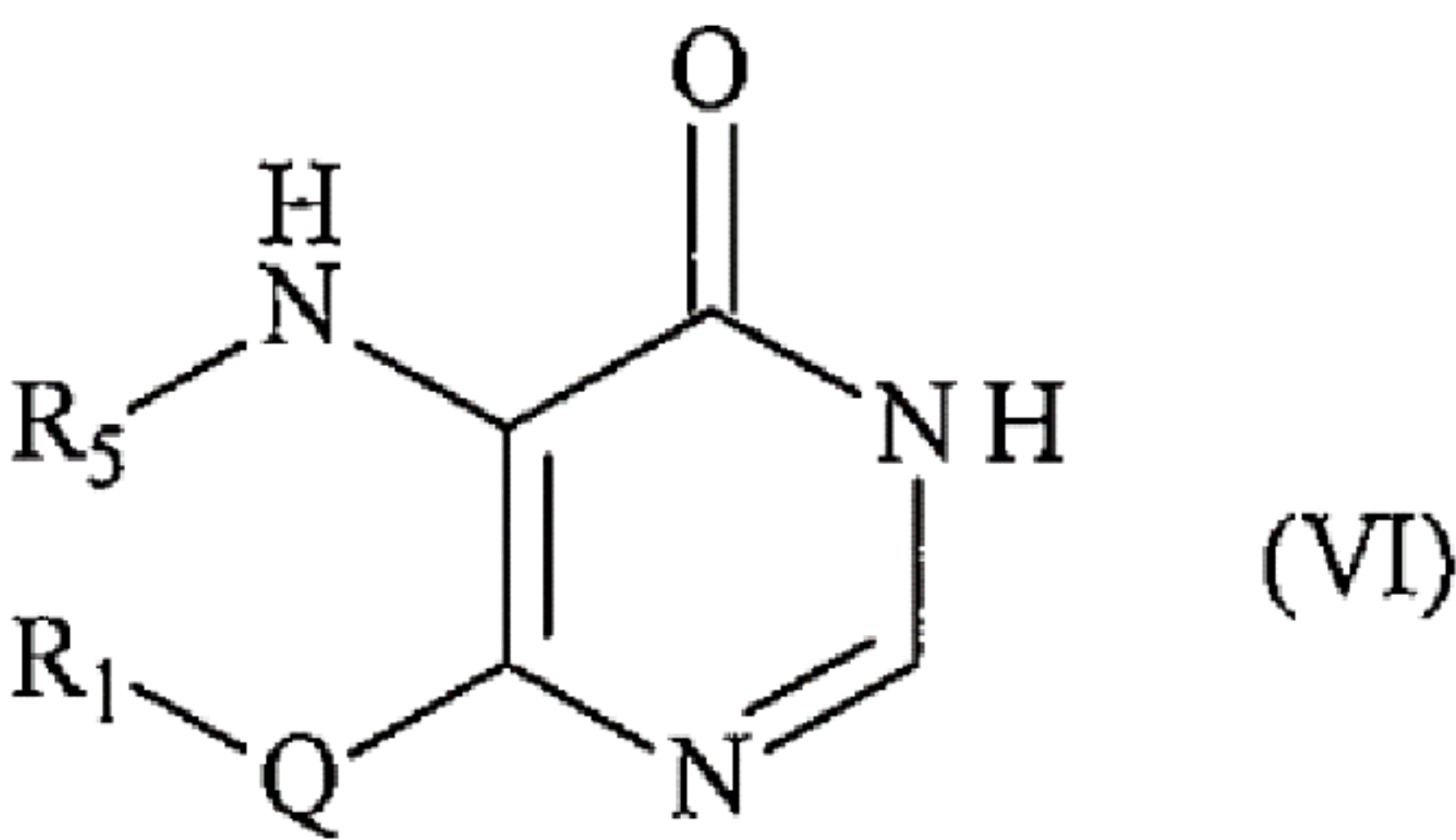
其中R₂係如針對式(I)所定義，且PG表示胺官能基之保護基，
得到式(IV)化合物：



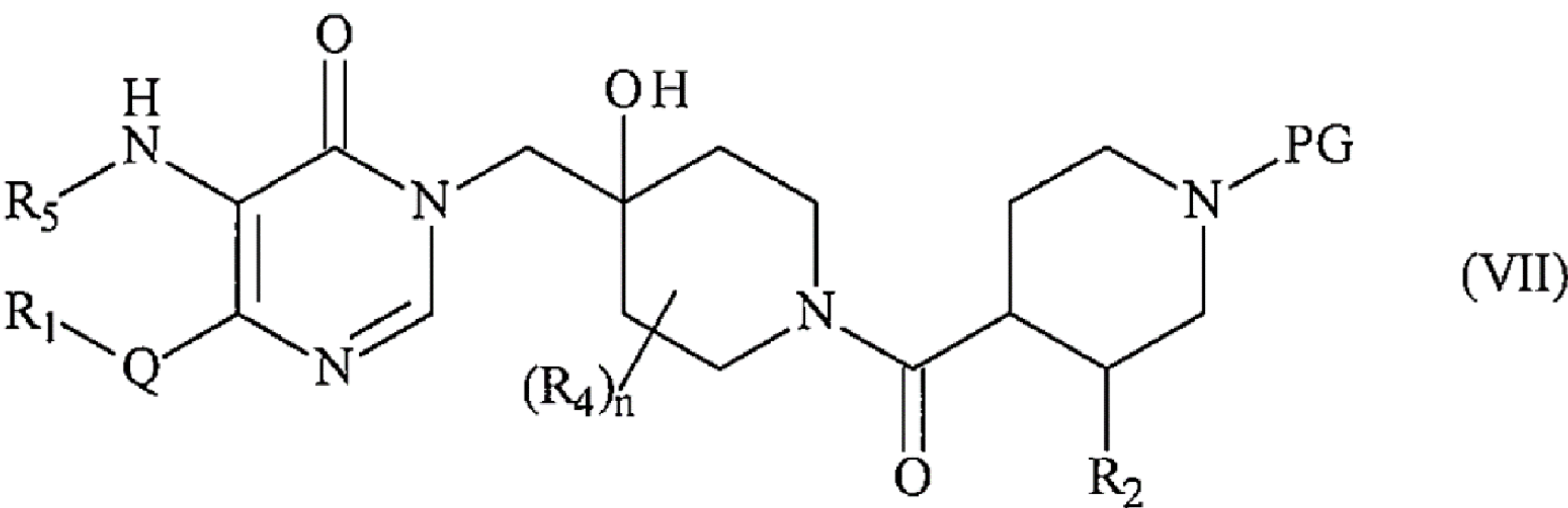
其中R₂、R₄、n及PG係如上文所定義，
將式(IV)化合物進一步轉化為式(V)環氧化合物：



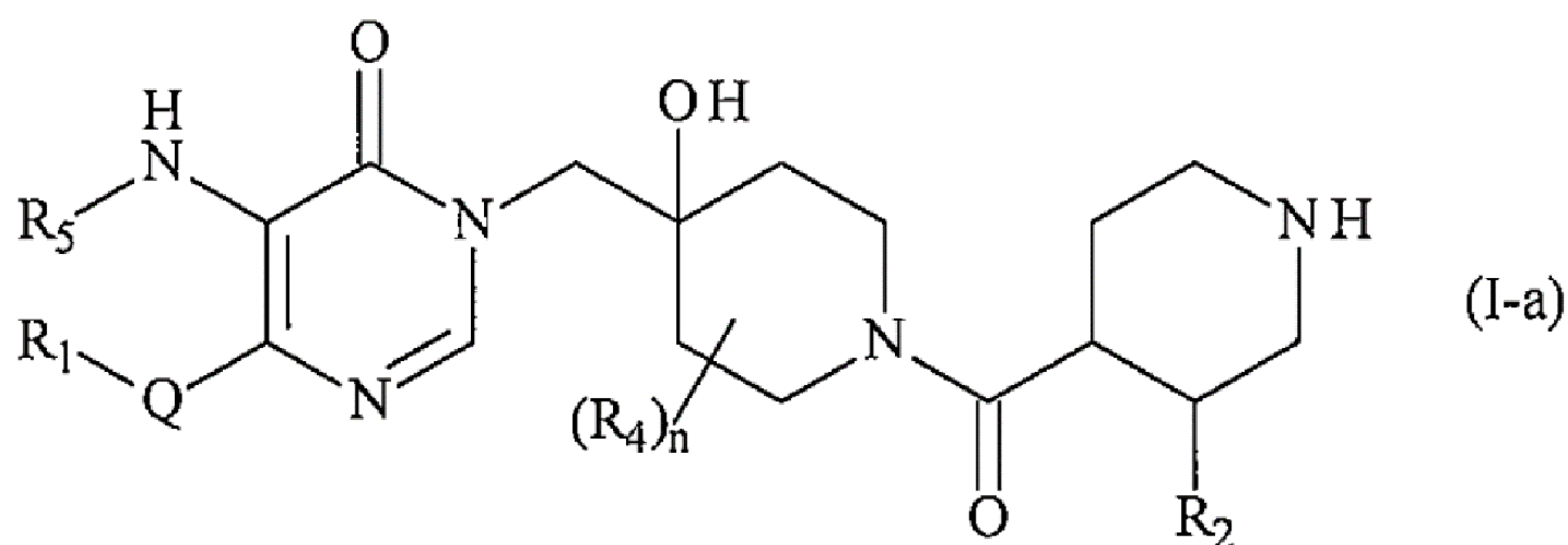
其中R₂、R₄、n及PG係如上文所定義，
使式(V)化合物進一步與式(VI)化合物進行偶合：



其中R₁、R₅及Q係如針對式(I)所定義，
得到式(VII)化合物：

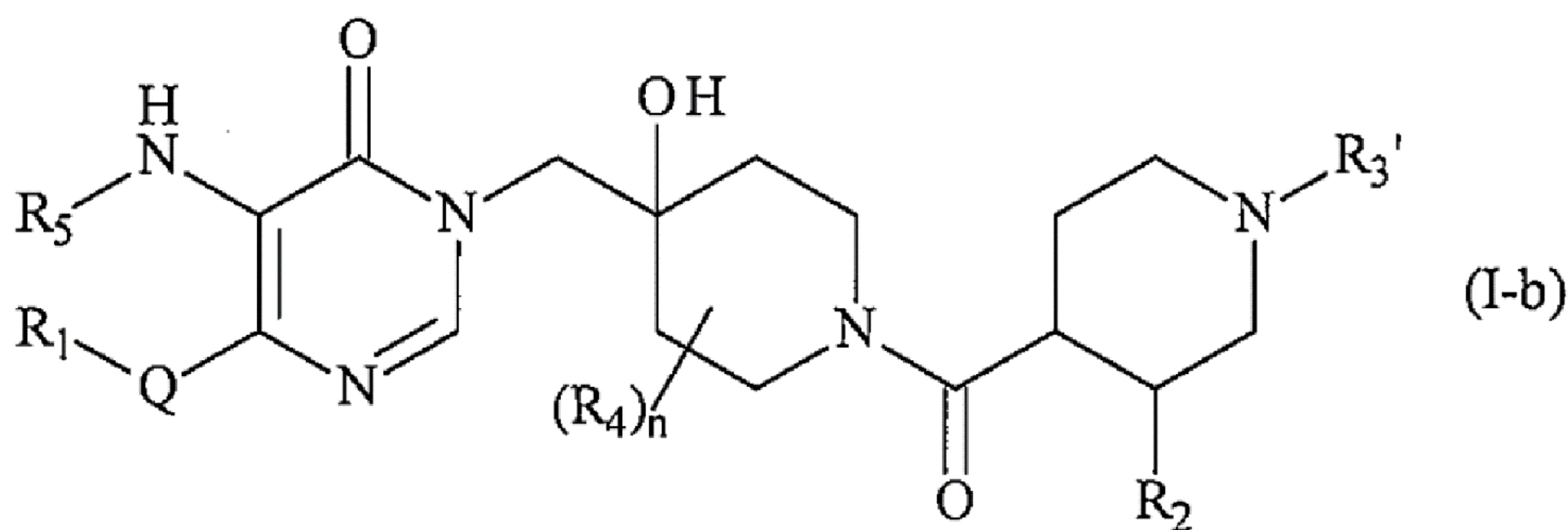


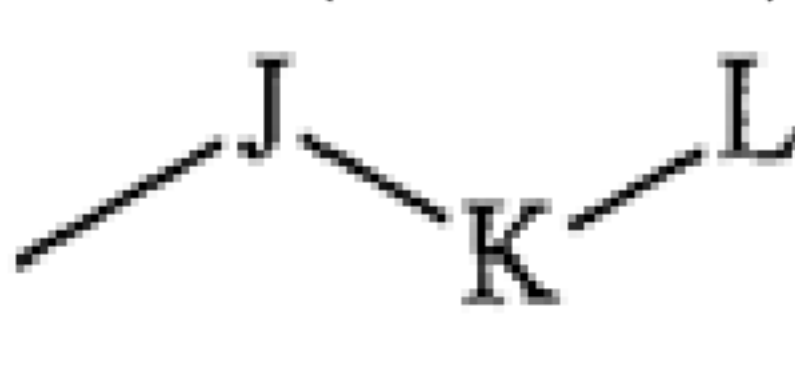
其中R₁、R₂、R₄、R₅、Q、n及PG係如上文所定義，
使式(VII)化合物進行移除保護基PG之反應，得到式(I-a)化合物，其
為式(I)化合物之特定情況：



其中R₁、R₂、R₄、R₅、Q及n係如上文所定義，

使式(I-a)化合物，即式(I)化合物之特定情況，在哌啶之氮上進一步進行取代反應以得到式(I-b)化合物：



其中R₁、R₂、R₄、R₅、Q及n係如上文所定義且R₃'表示直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈鹵基(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈羥基(C₁-C₆)烷基、-C(O)-R₈基團、-C(O)-OR₈基團、-C(O)-NH-R₈基團或 基團，

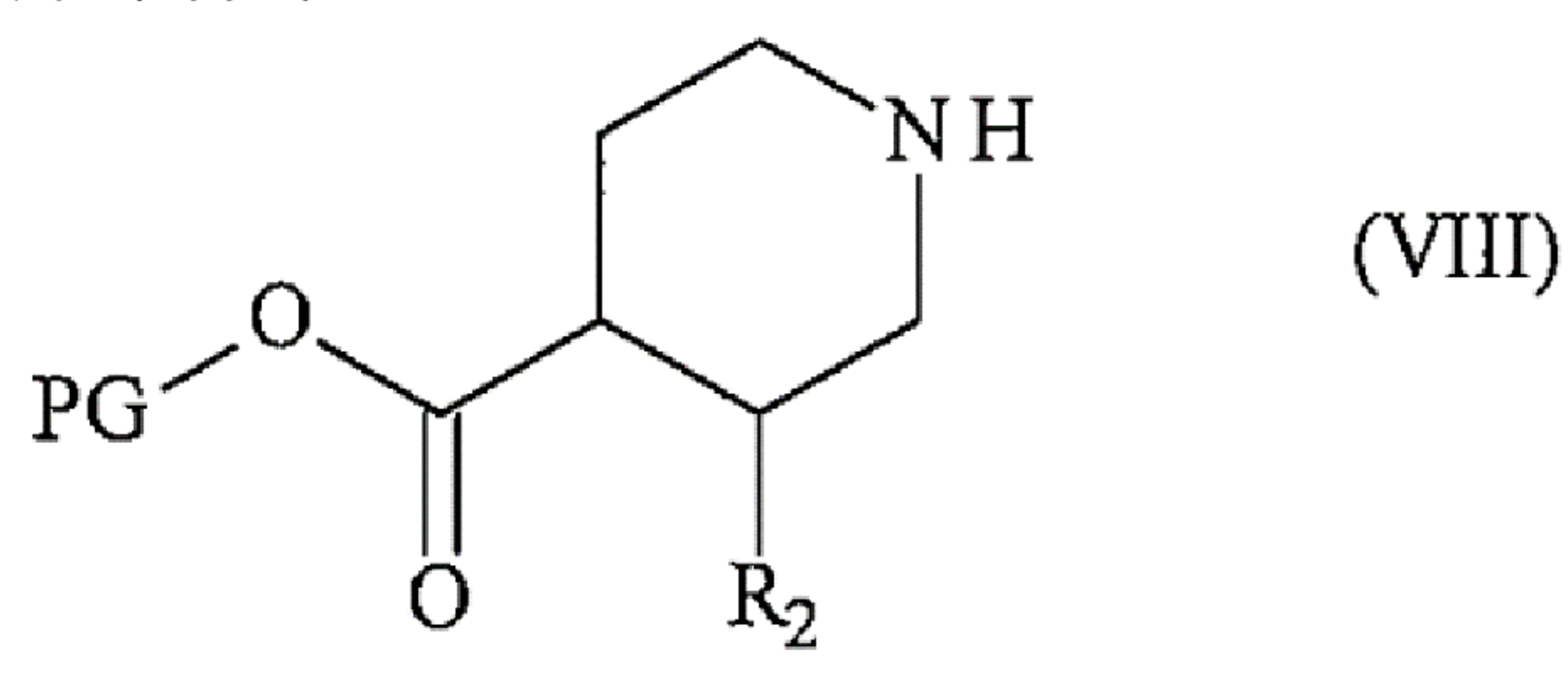
構成全體式(I)化合物的式(I-a)化合物及式(I-b)化合物可隨後根據習知分離技術來純化，視需要轉化成其與醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽，且視情況根據習知分離技術分離成其異構體，

應理解在上述方法過程期間據認為適當之任何時刻，根據合成所需，起始試劑或合成中間物之一些基團(羥基、胺基……)可經保護，隨後脫除保護基且官能化。

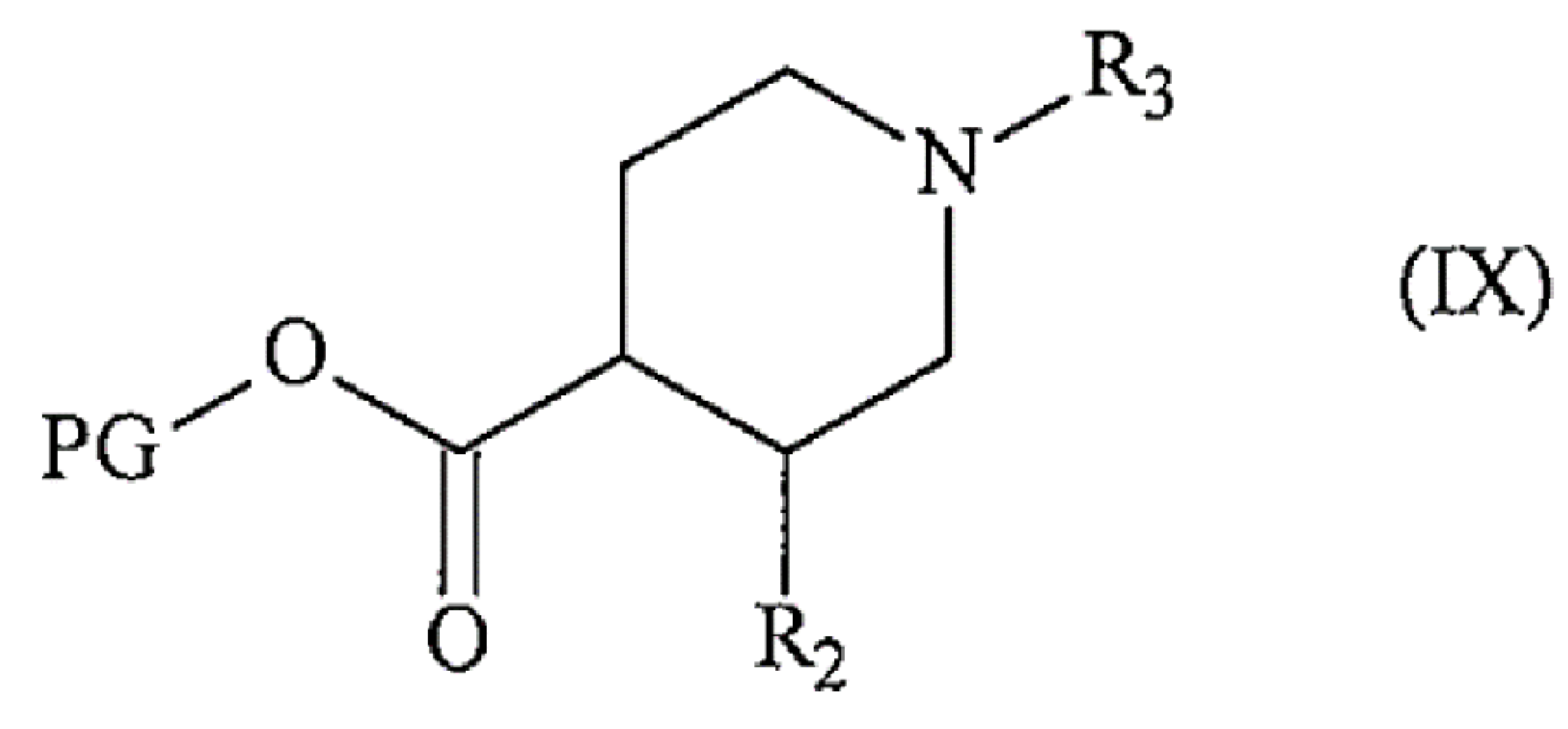
【第22項】

一種用於製備如請求項1之式(I)化合物之方法，其特徵在於使用式

(VIII)化合物作為起始物質：

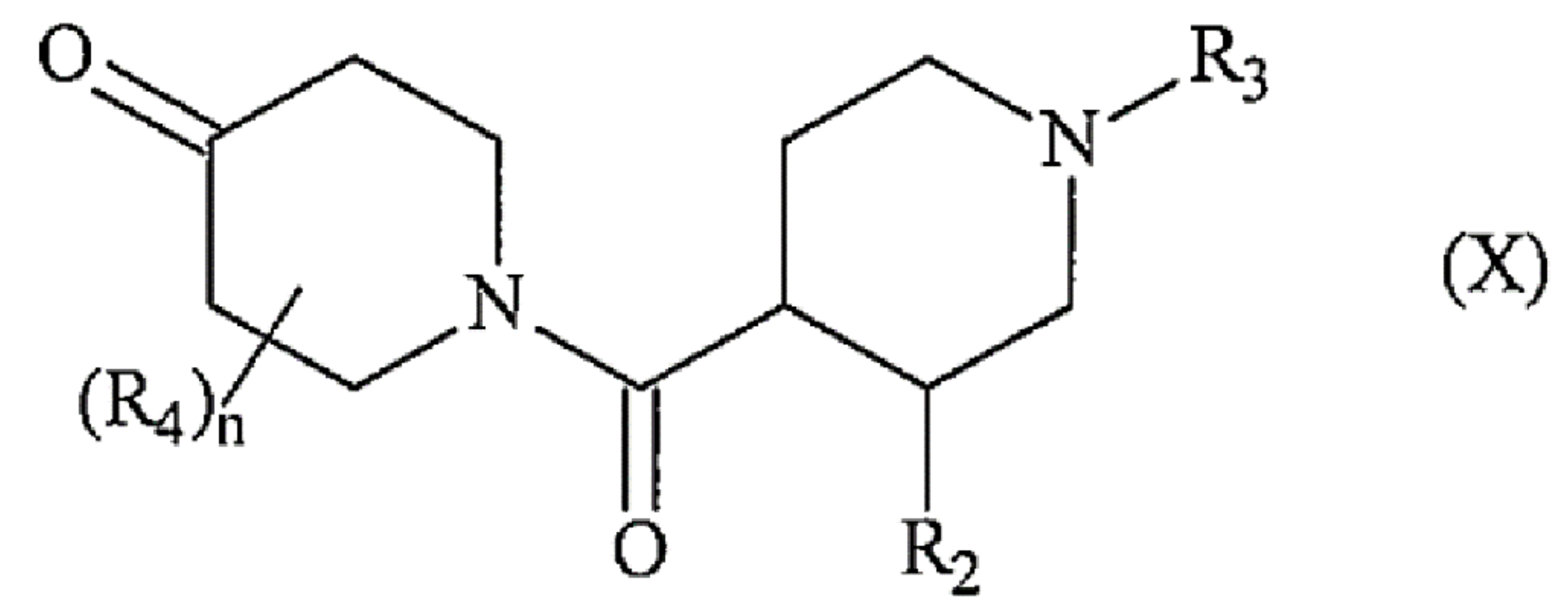


其中R₂係如針對式(I)所定義，且PG表示羧酸官能基之保護基，
使該式(VIII)化合物在哌啶之氮上進行取代反應以得到式(IX)化合物：

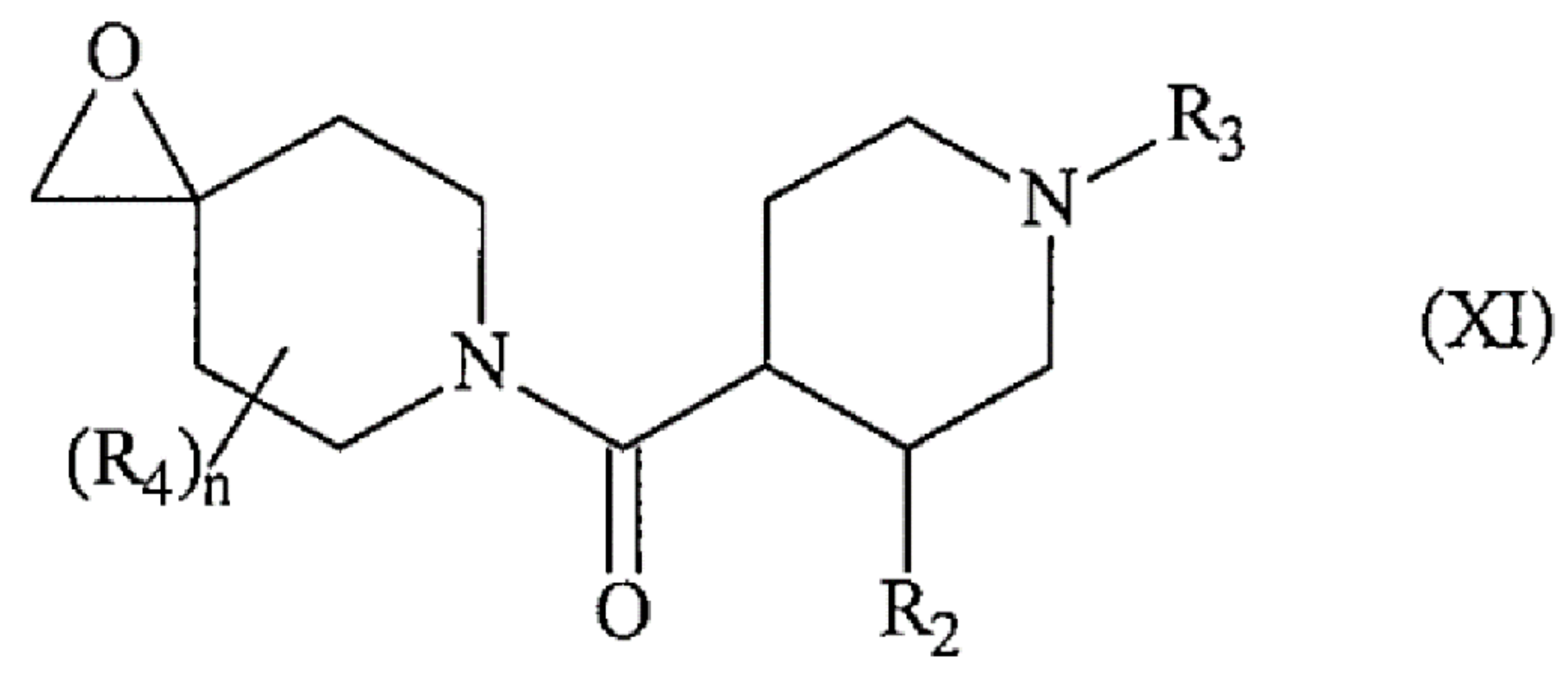


其中R₂及R₃係如針對式(I)所定義，且PG表示羧酸官能基之保護基，
在移除保護基PG之反應之後，使式(IX)化合物進一步與式(II)化合物
進行偶合，

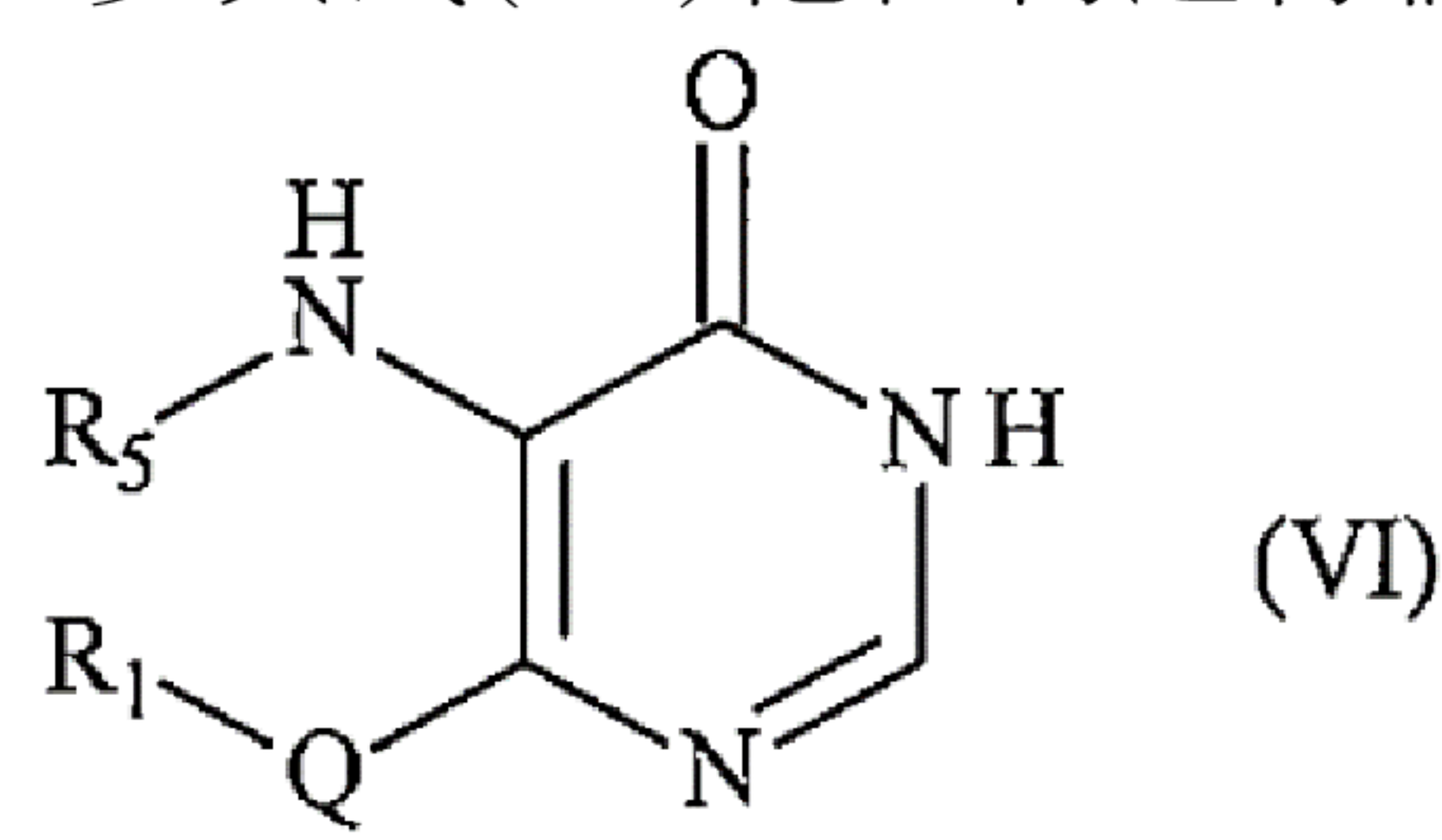
得到式(X)化合物：



其中R₂、R₃、R₄及n係如上文所定義，
將式(X)化合物進一步轉化為式(XI)環氧化合物：



其中 R_2 、 R_3 、 R_4 及 n 係如上文所定義，
使式(XI)化合物進一步與式(VI)化合物進行偶合：



其中 R_1 、 R_5 及 Q 係如針對式(I)所定義，

得到該式(I)化合物，其可根據習知分離技術純化，視需要轉化成其與醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽，且視情況根據習知分離技術分離成其異構體，

應理解在上述方法過程期間據認為適當之任何時刻，根據合成所需，起始試劑或合成中間物之一些基團(羥基、胺基……)可經保護，隨後脫除保護基且官能化。

【第23項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至20中任一項之式(I)化合物或其與醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第24項】

如請求項23之醫藥組合物，其用作促細胞凋亡劑及/或抗增生劑。

【第25項】

如請求項24之醫藥組合物，其用於治療癌症及自體免疫及免疫系統疾病。

【第26項】

如請求項25之醫藥組合物，其用於治療膀胱癌、腦癌、乳癌及子宮

癌、慢性淋巴性白血病、結腸癌、食道癌及肝癌、淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、惡性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胰臟癌及小細胞肺癌。

【第27項】

如請求項1至20中任一項之式(I)化合物或其與醫藥學上可接受之酸或鹼的加成鹽，其用於治療膀胱癌、腦癌、乳癌及子宮癌、慢性淋巴性白血病、結腸癌、食道癌及肝癌、淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、惡性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、胰臟癌及小細胞肺癌。

【第28項】

一種如請求項1至20中任一項之式(I)化合物與抗癌劑之組合，該等抗癌劑係選自遺傳毒性劑、有絲分裂毒物、抗代謝物、蛋白酶體抑制劑、激酶抑制劑、蛋白質-蛋白質相互作用抑制劑、免疫調節劑、E3接合酶抑制劑、嵌合抗原受體T細胞療法及抗體。

【第29項】

一種醫藥組合物，其包含與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合之如請求項28之組合。

【第30項】

如請求項28之組合，其用於治療癌症。

【第31項】

如請求項1至20中任一項之式(I)化合物，其用於治療需要放射線療法之癌症。