I756257

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I756257 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：106129594 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 30 日

(51)Int. Cl.： ***C07D213/69 (2006.01)*** ***C07D401/06 (2006.01)***
C07D401/12 (2006.01) ***C07D405/12 (2006.01)***
C07D409/06 (2006.01) ***C07D413/06 (2006.01)***
C07D413/12 (2006.01) ***C07D417/06 (2006.01)***
C07D471/04 (2006.01) ***C07D498/04 (2006.01)***
C07B59/00 (2006.01) ***A61K31/44 (2006.01)***
A61K31/443 (2006.01) ***A61K31/4436 (2006.01)***
A61K31/4439 (2006.01) ***A61K31/444 (2006.01)***
A61K31/498 (2006.01) ***A61K31/517 (2006.01)***
A61K31/538 (2006.01) ***A61P9/00 (2006.01)***

(30)優先權：2016/08/31 中國大陸 201610789384.9
2017/01/09 中國大陸 201710014133.8

(71)申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)
中國大陸
大陸商上海恆瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：楊方龍 YANG, FANGLONG (CN) ；王偉民 WANG, WEIMIN (CN) ；李曉東 LI, XIAODONG (CN) ；陳剛 CHEN, GANG (CN) ；賀峰 HE, FENG (CN) ；陶維康 TAO, WEIKANG (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

TW I337866B WO 2015/120777A1
WO 2016/046156A1

審查人員：蔡榮哲

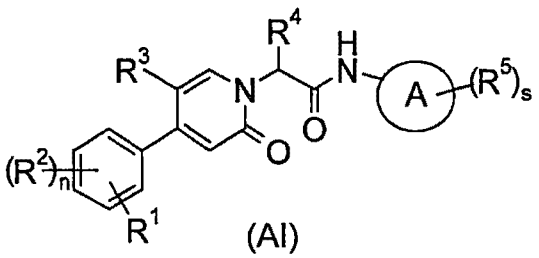
申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 317 頁

(54)名稱

吡啶酮醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

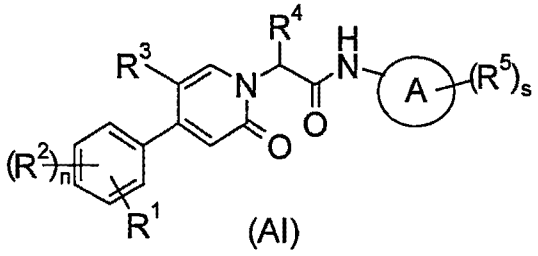
(57)摘要

本發明涉及吡啶酮醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(AI)所示的吡啶酮醯胺類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的藥物組成物以及其作為治療劑，特別是作為凝血因子 Xia(Factor XIa，簡稱 FXIa)的抑制劑和在製備治療血栓栓塞等疾病的藥物中的用途，其中通式(AI)中的各取代基的定義與說明書中的定義相同。



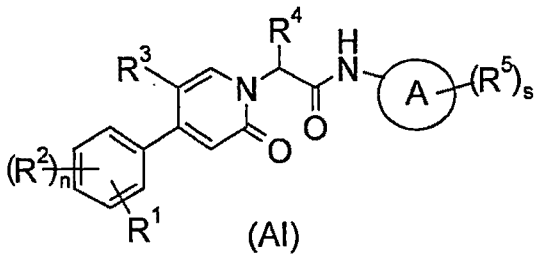
(AI)

The present invention relates to oxo-pyridine amide derivatives, preparation process thereof and pharmaceutical use thereof. Specifically, the present invention relates to a oxo-pyridine amide derivatives as shown in the formula(AI), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing the derivative and a use thereof as therapeutic agent. Particularly, a use as a Factor XIa inhibitor and a use in the preparation of drugs for the treatment of diseases such as thromboembolism, wherein each substitute of general formula(AI)is defined as the specification.



(AI)

特徵化學式：



(AI)

公告本

I756257

發明摘要

※申請案號：106129594

※申請日：106/08/30

※IPC分類：C07D 213/69 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/4436 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/538 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

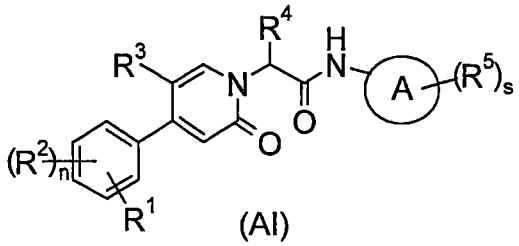
【發明名稱】(中文/英文)

吡啶酮醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

OXO-PYRIDINE AMIDE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESS THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【中文】

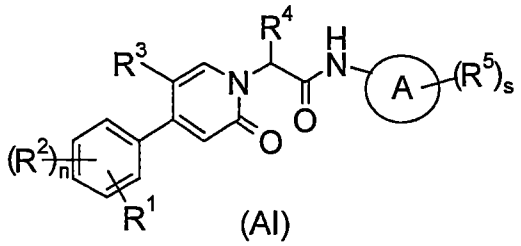
本發明涉及吡啶酮醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(AI)所示的吡啶酮醯胺類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的藥物組成物以及其作為治療劑，特別是作為凝血因子Xia(Factor XIa，簡稱 FXIa)的抑制劑和在製備治療血栓栓塞等疾病的藥物中的用途，其中通式(AI)中的各取代基的定義與說明書中的定義相同。



(AI)

【英文】

The present invention relates to oxo-pyridine amide derivatives, preparation process thereof and pharmaceutical use thereof. Specifically, the present invention relates to a oxo-pyridine amide derivatives as shown in the formula(AI), a preparation method thereof, a pharmaceutical composition containing the derivative and a use thereof as therapeutic agent. Particularly, a use as a Factor XIa inhibitor and a use in the preparation of drugs for the treatment of diseases such as thromboembolism, wherein each substitute of general formula(AI)is defined as the specification.



(AI)

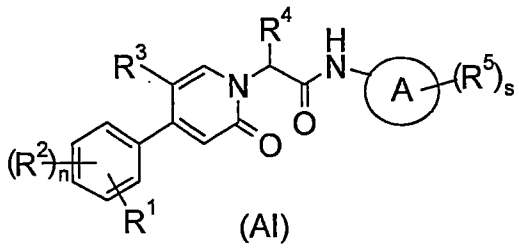
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（　　）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(AI)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

吡啶酮醯胺類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

OXO-PYRIDINE AMIDE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESS THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【技術領域】

本發明涉及一類新的吡啶酮醯胺類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑特別是作為凝血 XIa（Factor XIa，簡稱 FXIa）的抑制劑和在製備治療和預防血栓栓塞等疾病的藥物中的用途。

【先前技術】

全球每年腦血管、腦梗塞、心肌梗塞、冠心病、動脈硬化等心腦血管疾病奪走近 1200 萬人的生命，接近世界總死亡人數的 1/4，成為人類健康的頭號大敵。中國每年死於心血管疾病的人數達到 260 萬人以上，存活的患者 75%致殘，其中 40%以上重殘。由心腦血管疾病和糖尿病及其併發症引起的血栓問題，成為當今要解決的刻不容緩的問題。

據獨立市場分析機構 Datamonitor 2011 年資料預計，隨著仿製藥的生產，心血管及代謝疾病在七大主要市場的份額將在 2011 年達到頂峰，之後逐漸降低，其銷售額將從

2010年的1090億美元將至2019年的1010億美元。其中血栓市場保持基本穩定，由2010年的195億美元微降至2019年的189億美元(Datamonitor: HC00034-001、HC00139-001)。廣州標點2011年的調研報告也顯示，2011年中國抗血栓藥物市場規模可達81.35億元，同比增長20.52%，具有巨大的市場潛力(抗血栓藥物市場研究報告：廣州標點(2011))。

人體血液凝固過程由內源性途徑(intrinsic pathway)、外源性途徑(extrinsic pathway)和共同通路組成(Annu. Rev. Med. 2011. 62: 41-57)，是藉由多種酶原經順序啟動而過程不斷得到加強和放大的一種連鎖反應。凝血級聯反應由內源性途徑(又稱接觸啟動途徑)及外源性途徑(又稱組織因子途徑)啟動生成FXa，再經共同途徑生成凝血酶(FIIa)，最終形成纖維蛋白。

內源性途徑是指由XII因子經啟動形XIa-VIIIa-Ca2±PL複合物、並啟動X因子的過程，外源性凝血途徑則是從組織因子(TF)釋放到TF-VIIaCa2 +複合物形成並啟動因子X的過程。共同通路是指因子Xa形成後，兩條途徑合二為一，啟動凝血酶原並最終生成纖維蛋白的過程，其中FXI是維持內源性途徑所必需的，而且在凝血級聯反應放大過程中發揮關鍵作用。在凝血級聯反應中，凝血酶可回饋啟動FXI，活化的FXI(FXIa)又促使凝血酶的大量產生，從而使凝血級聯反應放大。因此，FXI的拮抗劑經廣泛開發，用於各種血栓的治療。

傳統的抗凝藥物，如華法林、肝素、低分子量肝素(LMWH)，以及近年上市的新藥，如 FXa 抑制劑(利伐沙班、阿呱沙班等)和凝血酶抑制劑(達比加群酯、水蛭素等)，對減少血栓形成均具有較好效果，以其顯著有效性佔據廣大心腦血管市場，然而其副作用也越來越顯著，其中“出血風險(bleeding risk)”是首當其衝最為嚴峻的問題之一(N Engl J Med 1991; 325:153-8、Blood. 2003; 101:4783-4788)。

人類 FXI 缺陷症(FXI 活性＜15U/dL)又稱 C 型血友病，該類病人出血表型溫和，少許發生自發性出血，即使在受傷或手術中機體的止血功能也不受影響，血友病 C 患者可以正常懷孕分娩(Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:388-392)。由此可知 FXIa 安全性顯著優於 FXa。因此，靶點 FXIa 成為各大公司及研究機構的研究熱門。研究發現，在血栓模型中，抑制 FXIa 因子可以有效抑制血栓的形成，但在更為嚴重的血栓情況下，FXIa 的作用微乎其微(Blood. 2010;116(19):3981-3989)。臨床統計顯示，提高 FXIa 的量會增加 VTE 的患病率(Blood 2009;114:2878-2883)，而 FXIa 嚴重不足者其患有 DVT 的風險性減少(Thromb Haemost 2011; 105: 269 - 273)。

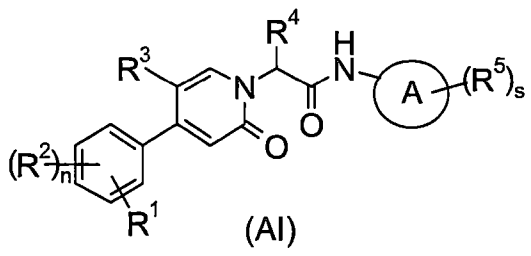
FXIa 作為新興靶點，公開具有 FXIa 抑制活性的化合物的專利申請有 WO9630396、WO9941276、WO2013093484、WO2004002405 、 WO2013056060 、 WO2017005725 和 US20050171148。其中，僅拜耳公司的反義寡核苷酸(antisense oligonucleotides，ASO)BAY-2306001 進入了臨床

二期研究，並取得良好效果。在該藥的臨床 I 期試驗中，受試者 FXI 活性出現持續的、劑量依賴地減少，並伴隨著 aPTT 延長，即使體內 FXI 降至不能被檢測的位準時，也不會出現與藥物相關的出血症狀，顯示出 FXIa 作為新興靶點的潛力 (Arterioscler Thromb Vasc Biol,2013,33(7)1670-1678)。但 FXI ASO 需注射給藥，且起效較慢，需要數周時間才能形成抗栓效果，在作為防治藥物時可能會受到一定限制。在小分子抑制劑方面，僅有 BMS 公司的 FXIa 抑制劑於 2014 年進入臨床一期，到目前為止尚無臨床結果報導，因此新型 FXIa 抑制劑的研究具有重要意義。

本發明設計了具有通式(AI)結構的新的小分子 FXIa 拮抗劑，其中通式中 R^1 為 $C(O)R^7$，對整個化合物的抗凝血作用和藥物代謝吸收活性具有顯著改善，與已公開的具有類似母核結構的專利化合物相比，本發明化合物具有更高的活性。特別是本發明化合物表現出優異的對人血液的抗凝血作用，並具有良好的藥物代謝活性，可用於有效治療和/或預防心腦血管疾病及血栓症狀。

【發明內容】

本發明的目的在於提供一種通式(AI)所示的化合物：



(AI)

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽，或其前藥，

其中：

環 A 為芳基或雜芳基；

R^1 為 $-C(O)R^7$；

R^2 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^3 選自鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、環烷基氧基、鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基和烷硫基，其中所述的烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基和烷硫基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基和羥烷基中的一個或多個取代基所取代；

R^4 選自氫原子、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥烷基、環烷基、環烷基氧基、雜環基、芳基和雜芳基，其中所述的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步經一個或多個 R^9 取代基所取代；

R^5 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、烷氧基、側氧、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-NHC(O)R^8$、$-NHC(O)OR^8$、$-NR^{10}R^{11}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-CH_2NHC(O)OR^8$、$-CH_2NR^{10}R^{11}$、-

$C(O)OCH(R^{10})R^{11}$ 和 $-S(O)_mR^8$，其中所述的烷基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、$-NR^{10}R^{11}$ 和 $-NHC(O)OR^8$ 中的一個或多個取代基所取代；

R^7 選自氫原子、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、羥基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中所述的烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步經選自氫原子、氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、環烷基氧基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^8 選自氫原子、烷基、鹵烷基、羥基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^9 選自氫原子、氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、環烷基氧基、雜環基、芳基和雜芳基，其中所述的環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、環烷基氧基、雜環基、$-NHC(O)R^{12}$ 和 R^{13} 中的一個或多個取代基所取代；

R^{10} 和 R^{11} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、$-C(O)OR^8$ 和 $-OC(O)OR^{12}$，其中所述的環烷基和雜環基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、側氧、胺基、硝基、氰基、

羥基和羥烷基中的一個或多個取代基所取代；

R^{12}選自氫原子、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

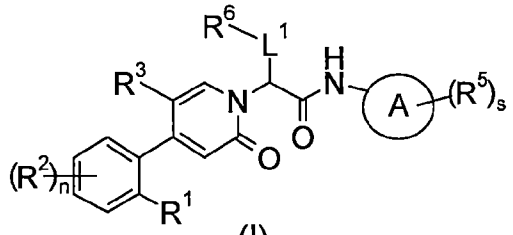
R^{13}為芳基或雜芳基，其中所述的芳基和雜芳基視需要進一步經選自氫原子、氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、環烷基氧基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；

n 為 0、1、2、3 或 4；

m 為 0、1 或 2；且

s 為 0、1、2、3 或 4。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(AI)所示的化合物為通式(I)所示的化合物：



(I)

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽、或其前藥，

其中：

L^1為亞烷基，其中所述的亞烷基視需要進一步經鹵素或氘原子中的一個或多個取代基所取代；

R^6選自氫原子、氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、環烷基氧基、雜環

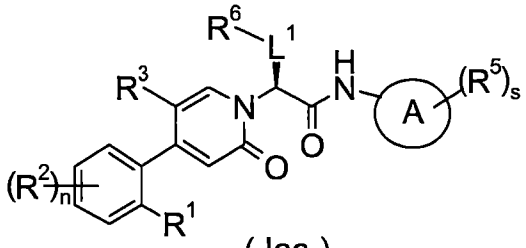
基、芳基和雜芳基，其中所述的環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、環烷基氧基、雜環基、-NHC(O)R^{12}和 R^{13} 中的一個或多個取代基所取代；

R^{12}選自氫原子、烷基、鹵烷基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^{13}為芳基或雜芳基，其中所述的芳基和雜芳基視需要進一步經選自氫原子、氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、羥烷基、環烷基、環烷基氧基和雜環基中的一個或多個取代基所取代；

環 A、R^1~R^3、R^5、n 和 s 如通式(AI)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(AI)所示的化合物為通式(Iaa)所示的化合物：



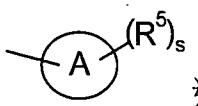
(Iaa)

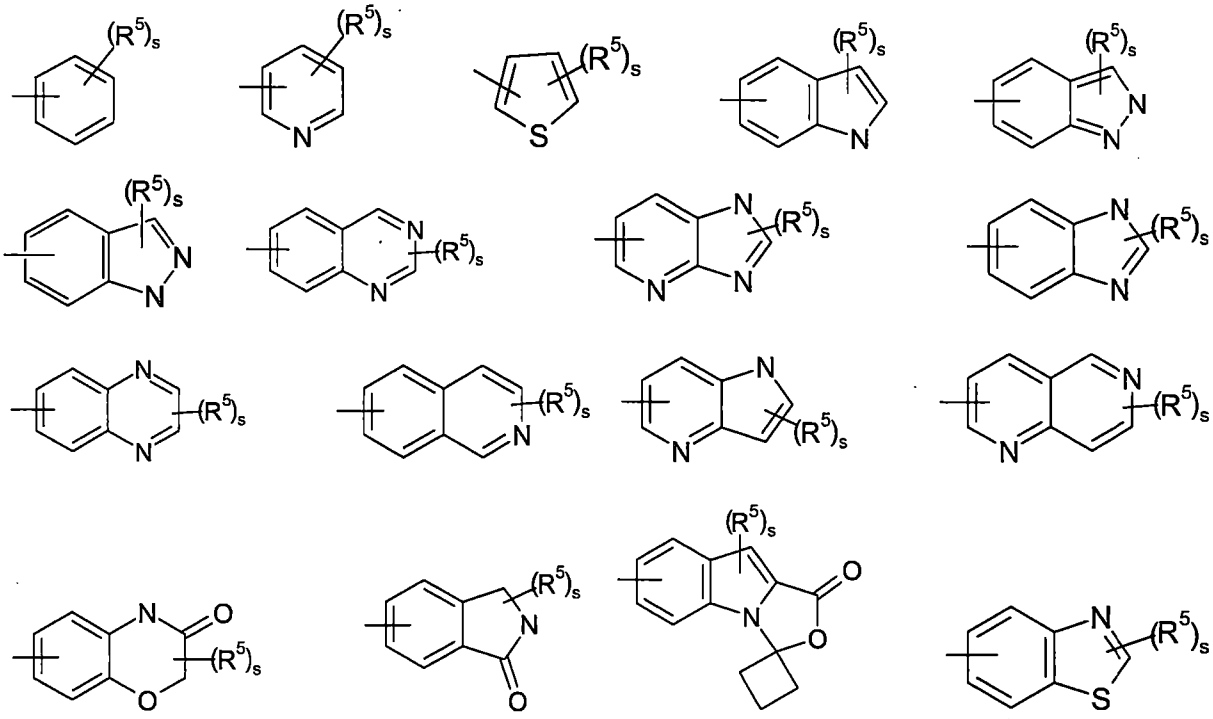
或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽、或其前藥，

其中：

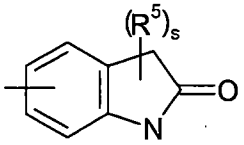
環 A、L^1、R^1~R^3、R^5~R^6、n 和 s 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(AI)所

示的化合物，其中  選自：

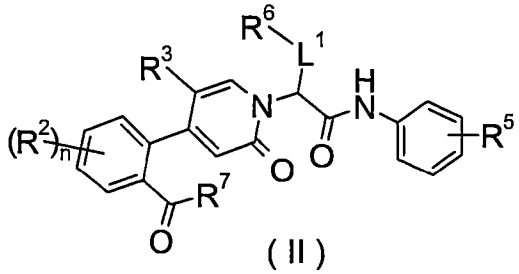


和



；其中 R^5 和 s 如通式(AI)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(AI)所示的化合物為通式(II)所示的化合物：



(II)

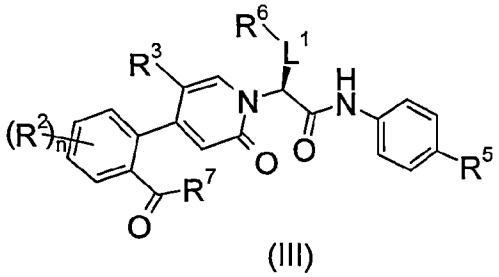
其中：

R^7選自烷基、環烷基和鹵烷基，其中所述的烷基或環烷基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基和環烷基中的一個或多個取代基所取代；

L^1、R^2、R^3、R^5、R^6和 n 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(AI)所示的化合物，其中 R^5 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、烷氧基、側氧、鹵素、鹵烷基、氰基、羥基、-C(O)OR^8、-NHC(O)OR^8、-C(O)$NR^{10}R^{11}$、-CH_2NHC(O)OR^8、-$CH_2NR^{10}R^{11}$、-C(O)OCH(R^{10})R^{11}和-S(O)$_m R^8$；R^8選自氫原子、烷基、羥基和胺基；R^{10}和 R^{11}相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、-C(O)OR^8和-OC(O)OR^{12}，其中所述的環烷基和雜環基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、側氧、胺基、硝基、氰基、羥基和羥烷基中的一個或多個取代基所取代；R^{12}為烷基。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(AI)所示的化合物，其中 R^1 為-C(O)R^7；R^7選自烷基、環烷基和鹵烷基，其中所述的烷基或環烷基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基和環烷基中的一個或多個取代基所取代。在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(AI)所示的化合物為通式(III)所示的化合物：



(III)

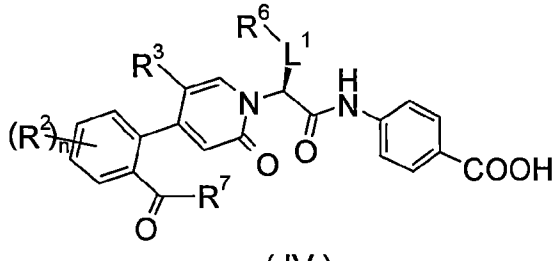
其中：

R^5 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、烷氧基、側氧、鹵素、鹵烷基、氰基、羥基、-C(O)OR^8、-NHC(O)OR^8、-C(O)$NR^{10}R^{11}$、-CH_2NHC(O)OR^8、-$CH_2NR^{10}R^{11}$、-C(O)OCH(R^{10})R^{11}和-S(O)$_m R^8$；R^8選自氫原子、烷基、羥基和胺基；R^{10}和 R^{11}相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、-C(O)OR^8和-OC(O)OR^{12}，其中所述的環烷基和雜環基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、側氧、胺基、硝基、氰基、羥基和羥烷基中的一個或多個取代基所取代；R^{12}為烷基；

R^7選自烷基、環烷基和鹵烷基，其中所述的烷基或環烷基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基和環烷基中的一個或多個取代基所取代；

L^1、R^2、R^3、R^6和 n 如通式(I)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(AI)所示的化合物，其為通式(IV)所示的化合物：



(IV)

其中：

L^1、R^2、R^3、R^6、R^7和 n 如通式(III)中所定義。

在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(AI)所

示的化合物，其中 R^2 為鹵素；n 為 0、1 或 2。

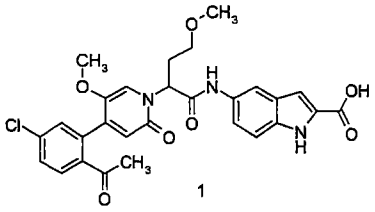
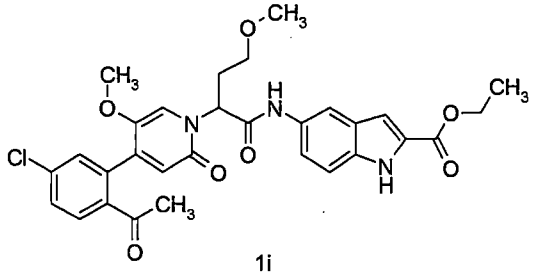
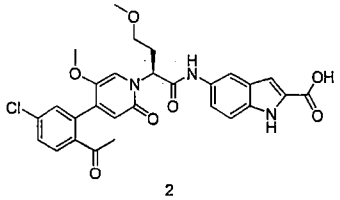
在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(AI)所示的化合物，其中 R^3 為烷氧基，其中所述的烷氧基視需要進一步經氘原子和鹵素中的一個或多個所取代。

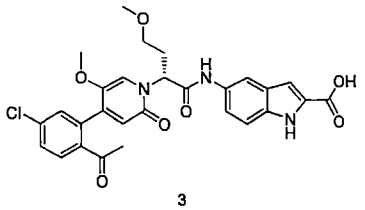
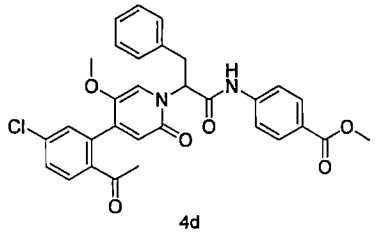
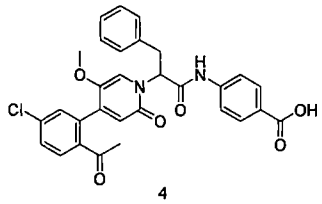
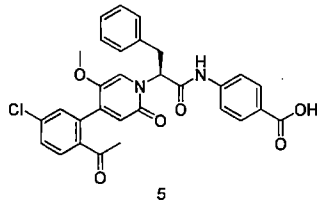
在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 L^1 為 $-(CR^{14}_2)_x-$，x 為 1~4 的整數；R^{14} 為氫原子或氘原子；R^6 選自氫原子、氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、環烷基、環烷基氧基、雜環基、芳基和雜芳基；其中所述的環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、$-NHC(O)R^{12}$ 和 R^{13} 中的一個或多個取代基所取代；R^{12} 為烷基或環烷基；R^{13} 為芳基或雜芳基，其中所述的芳基和雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基和羥基中的一個或多個取代基所取代。。

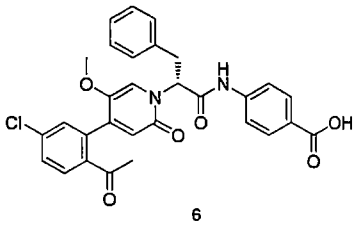
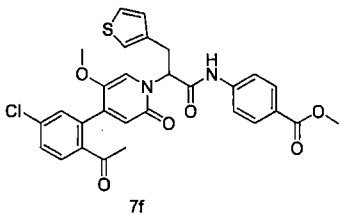
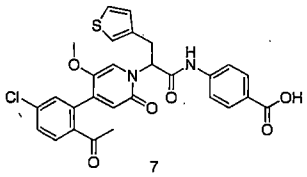
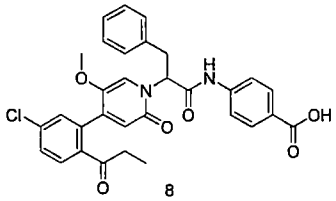
在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 L^1 為 $-CH_2-$ 或 $-CD_2-$，其中 D 為氘原子；R^6 選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；其中所述的環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、$-NHC(O)R^{12}$ 和 R^{13} 中的一個或多個取代基所取代；R^{12} 為烷基或環烷基；R^{13} 為芳基或雜芳基，其中所述的芳基和雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、硝基、氰基和羥基中的一個或多個取代基所取代。

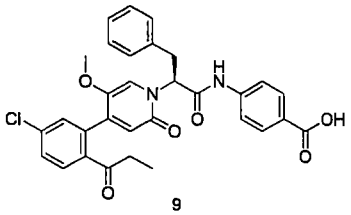
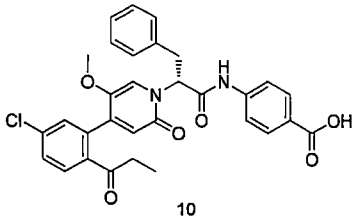
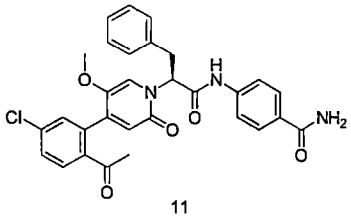
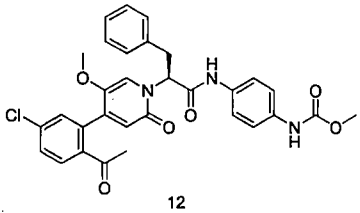
在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中 L^1 為 $-CH_2CH_2-$；R^6 為烷基、烷氧基或環烷基氧基。

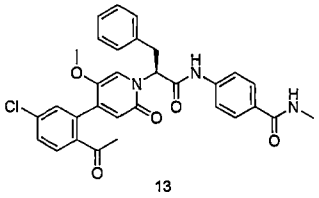
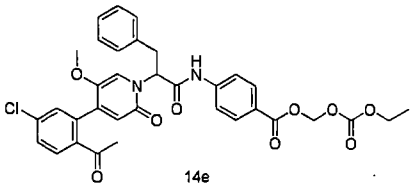
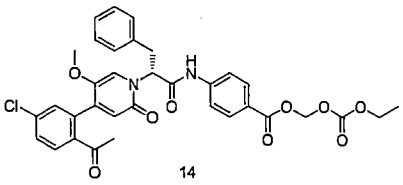
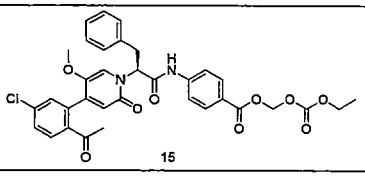
通式(AI)的典型化合物，包括但不限於：

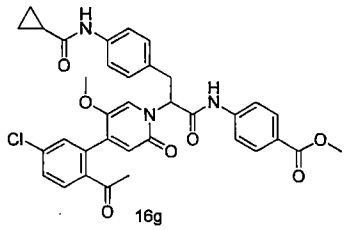
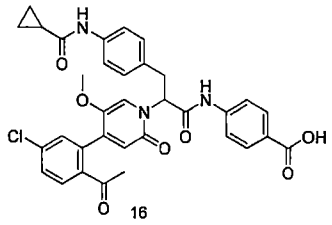
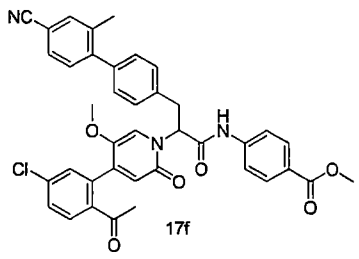
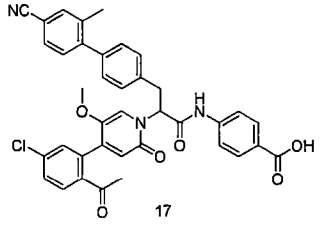
實施例編號	化合物結構與命名
1	 1
	5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯基胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸
1i	 1i
	5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯 1i
2	 2
	(*S*)-5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡

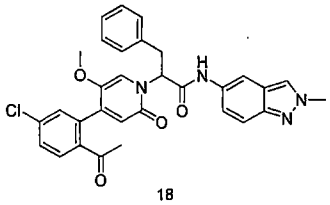
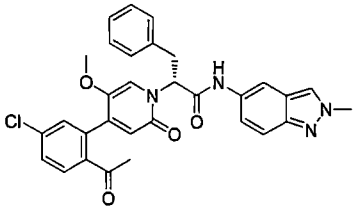
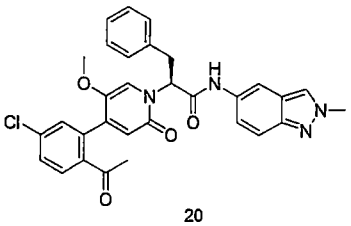
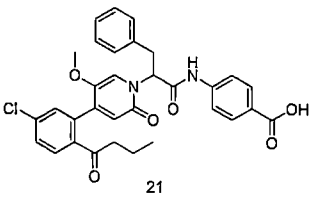
	啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸 2
3	 3
	(*R*)-5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸 3
4d	 4d
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸甲酯 4d
4	 4
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 4
5	 5
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 5

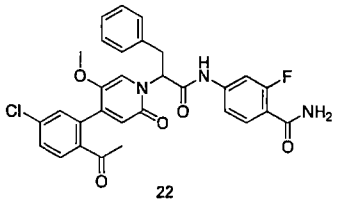
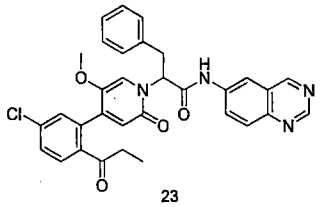
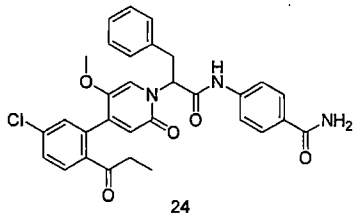
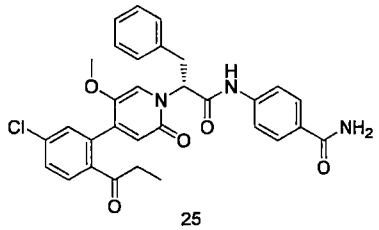
6	 6
	(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 6
7f	 7f
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(噻吩-3-基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 7f
7	 7
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(噻吩-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 7
8	 8
	4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 8

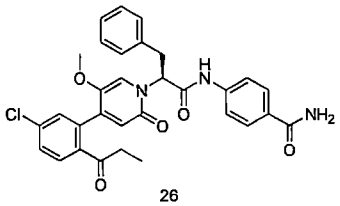
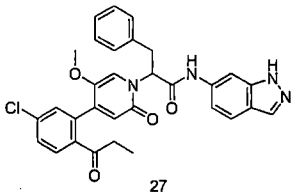
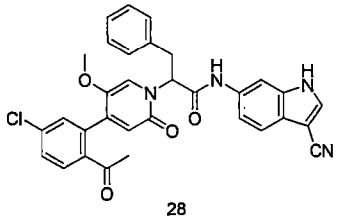
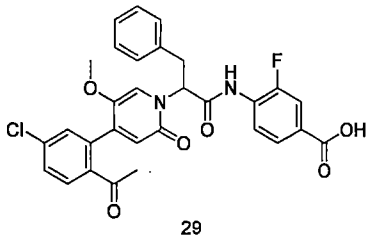
9	 9
	(*S*)-4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 9
10	 10
	(*R*)-4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 10
11	 11
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲醯胺 11
12	 12
	(*S*)-(4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯基)胺基甲酸甲酯 12

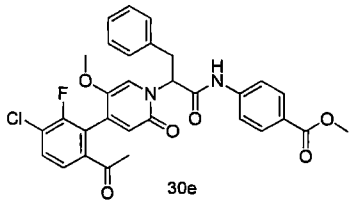
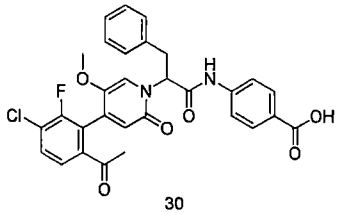
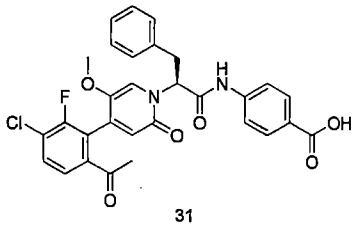
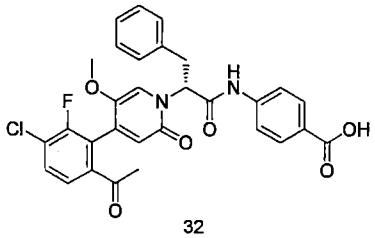
13	 13
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-*N*-甲基苯甲醯胺 13
14e	 14e
	((乙氧羰基)氧基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸酯 14e
14	 14
	(*R*)-((乙氧羰基)氧基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸酯 14
15	 15
	(*S*)-((乙氧羰基)氧基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸酯 15

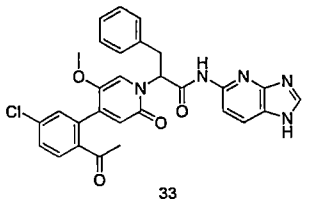
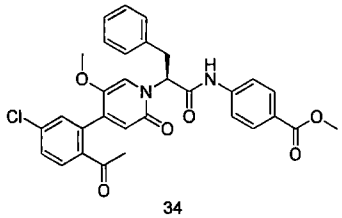
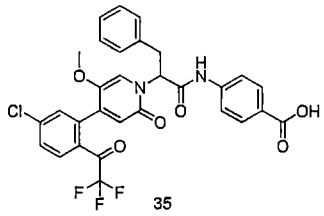
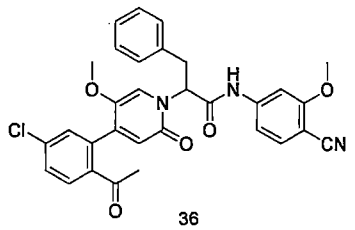
16g	 16g
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-(環丙烷基甲醯胺基)苯基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 16g
16	 16
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-(環丙烷基甲醯胺基)苯基)丙醯胺基)苯甲酸 16
17f	 17f
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4'-氰基-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 17f
17	 17
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮

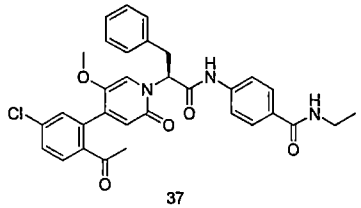
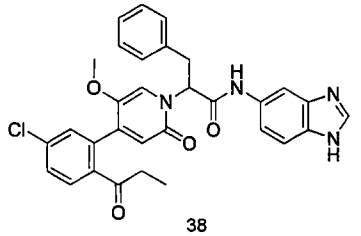
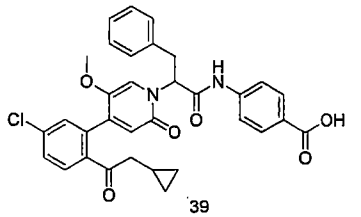
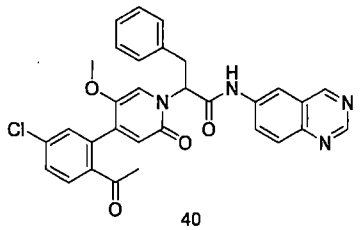
	-1(2*H*)-基)-3-(4'-氰基-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 17
18	 18
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-苯基丙醯胺 18
19	 19
	(*R*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-苯基丙醯胺 19
20	 20
	(*S*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-苯基丙醯胺 20
21	 21

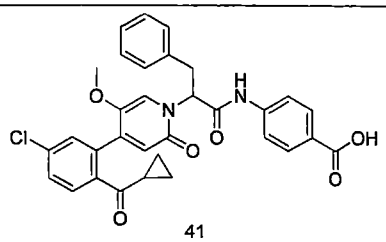
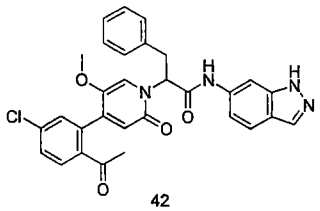
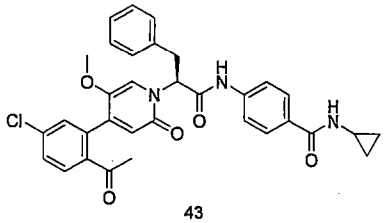
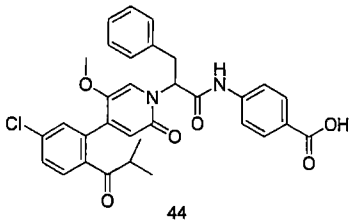
	4-(2-(4-(2-丁醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 21
22	 22
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-2-氟苯甲醯胺 22
23	 23
	2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(喹唑啉-6-基)丙醯胺 23
24	 24
	4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲醯胺 24
25	 25
	(*R*)-4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲醯胺 25

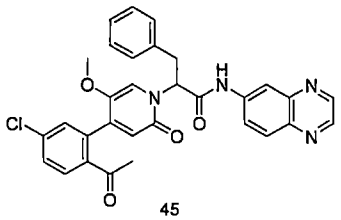
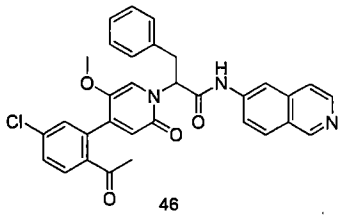
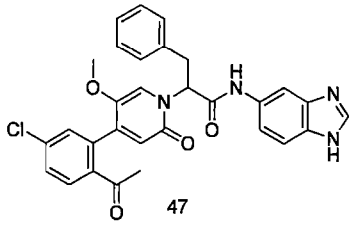
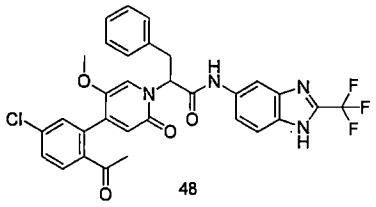
26	 26
	(*S*)-4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲醯胺 26
27	 27
	2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(1*H*-吲唑-6-基)-3-苯基丙醯胺 27
28	 28
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(3-氰基-1*H*-吲哚-6-基)-3-苯基丙醯胺 28
29	 29
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-3-氟苯甲酸 29

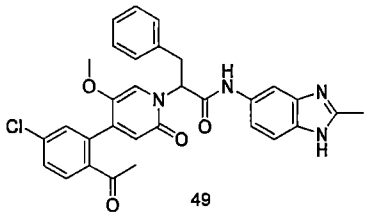
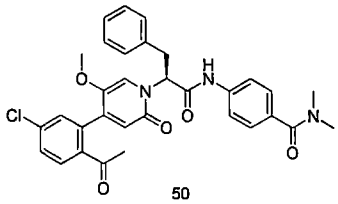
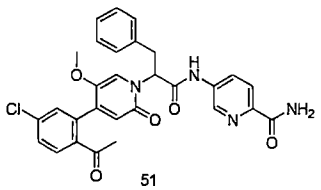
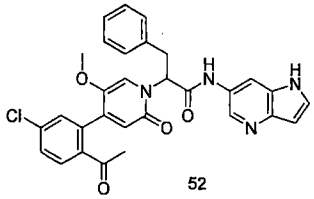
30e	 30e
	4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸甲酯 30e
30	 30
	4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 30
31	 31
	(*S*)-4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 31
32	 32
	(*R*)-4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 32

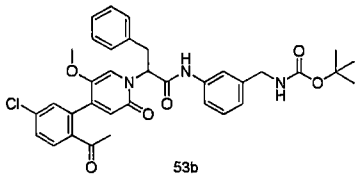
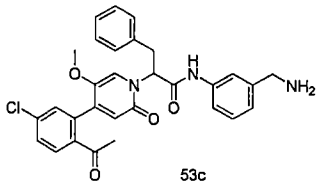
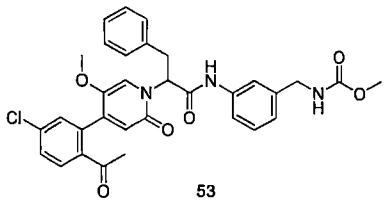
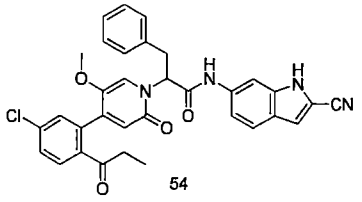
33	 33
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-3-苯基丙醯胺 33
34	 34
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸甲酯 34
35	 35
	4-(2-(4-(5-氯-2-(2,2,2-三氟乙醯基)苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 35
36	 36
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-3-苯基丙醯胺 36

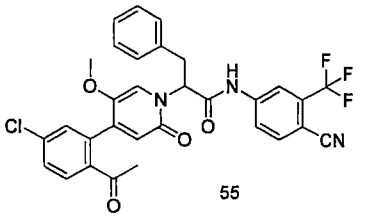
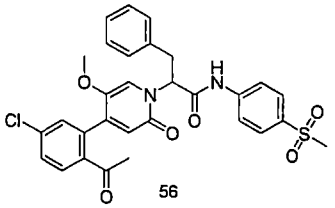
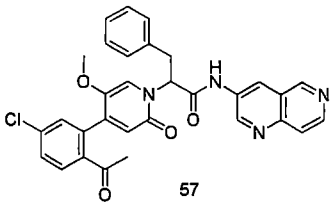
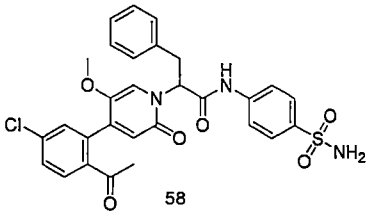
37	 37
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-*N*-乙基苯甲醯胺 37
38	 38
	N-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺 38
39	 39
	4-(2-(4-(5-氯-2-(2-環丙基乙醯基)苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸
40	 40
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(喹唑啉-6-基)丙醯胺 40

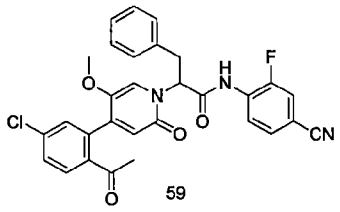
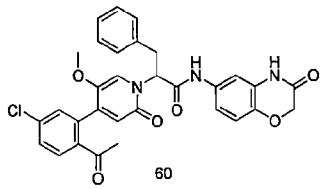
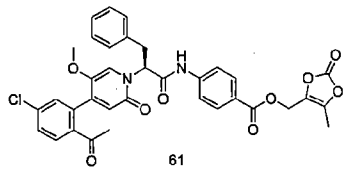
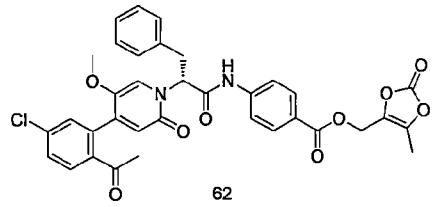
41	 41
	4-(2-(4-(5-氯-2-(環丙甲醯基)苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 41
42	 42
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(1*H*-吲唑-6-基)-3-苯基丙醯胺 42
43	 43
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-*N*-環丙基苯甲醯胺 43
44	 44
	4-(2-(4-(5-氯-2-異丁醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 44

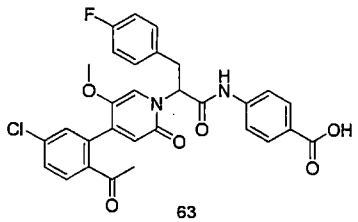
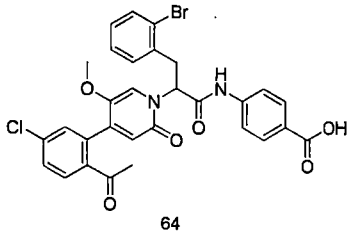
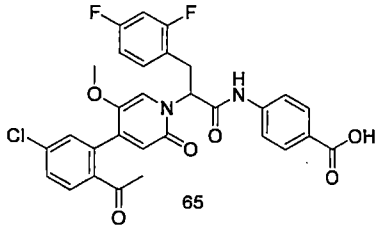
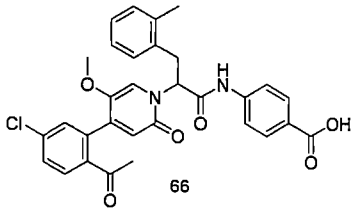
45	 45
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(喹噁啉-6-基)丙醯胺 45
46	 46
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(異喹啉-6-基)-3-苯基丙醯胺 46
47	 47
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-3-苯基丙醯胺 47
48	 48
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)丙醯胺 48

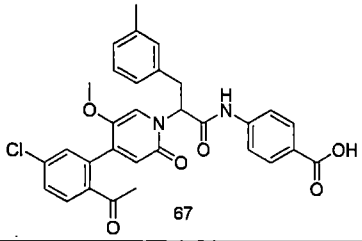
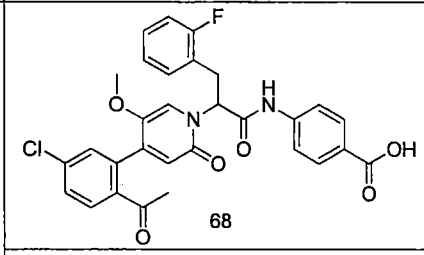
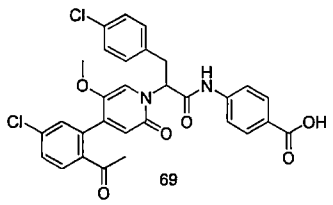
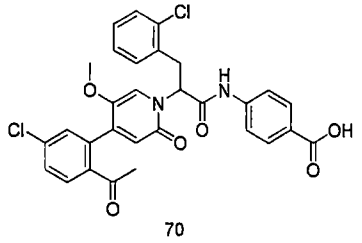
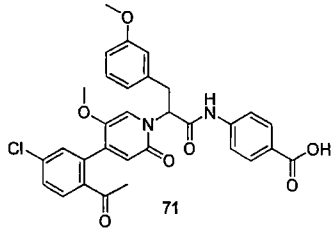
49	 49
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-3-苯基丙醯胺 49
50	 50
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺 50
51	 51
	5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-2-吡啶醯胺 51
52	 52
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-6-基)丙醯胺 52

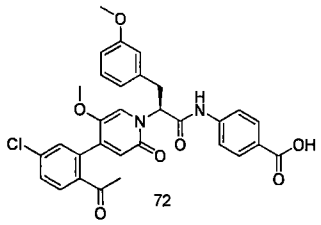
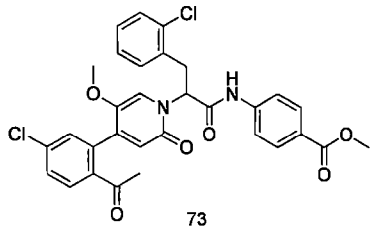
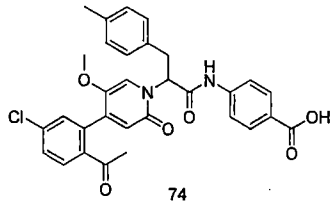
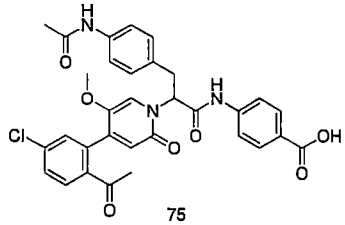
53b	 53b
	3-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苄基胺基甲酸第三丁酯 53b
53c	 53c
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(3-(胺甲基)苯基)-3-苯基丙醯胺 53c
53	 53
	3-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苄基胺基甲酸甲酯 53
54	 54
	2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-氰基-1*H*-吲哚-6-基)-3-苯基丙

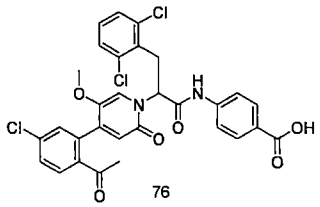
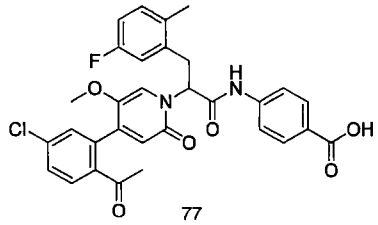
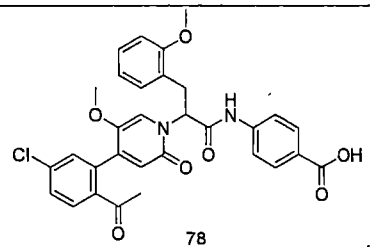
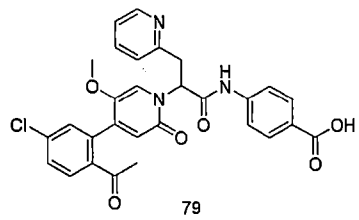
	醯胺 54
55	 55
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-3-苯基丙醯胺 55
56	 56
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(4-(甲基磺醯基)苯基)-3-苯基丙醯胺 56
57	 57
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(1,6-萘啶-3-基)-3-苯基丙醯胺 57
58	 58
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(4-胺基磺醯基苯基)丙醯

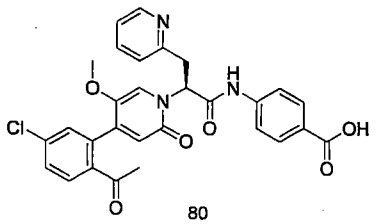
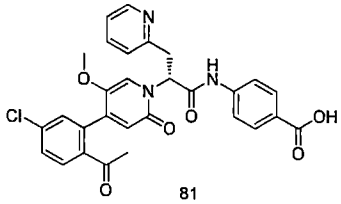
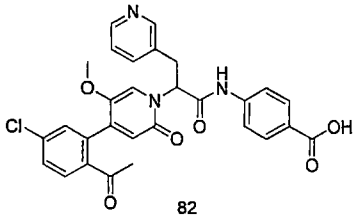
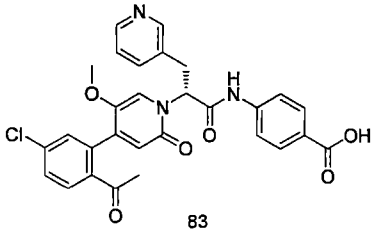
	胺 58
59	 59
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(4-氰基-2-氟苯基)-3-苯基丙醯胺 59
60	 60
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁呯-6-基)-3-苯基丙醯胺 60
61	 61
	(*S*)-(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酯 61
62	 62
	(*R*)-(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲

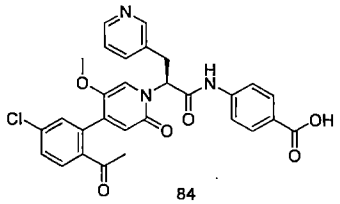
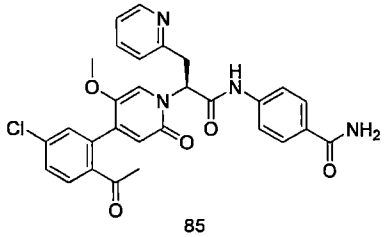
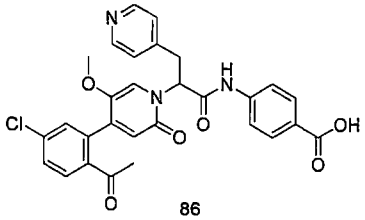
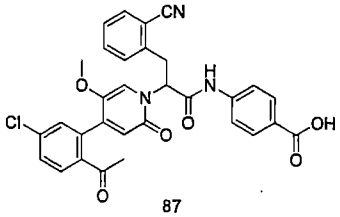
	基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酯 62
63	 63
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-氟苯基)丙醯胺基)苯甲酸 63
64	 64
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2-溴苯基)丙醯胺基)苯甲酸 64
65	 65
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2,4-二氟苯基)丙醯胺基)苯甲酸 65
66	 66
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(鄰甲基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 66

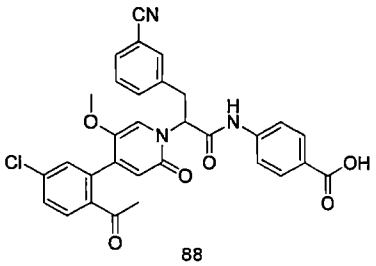
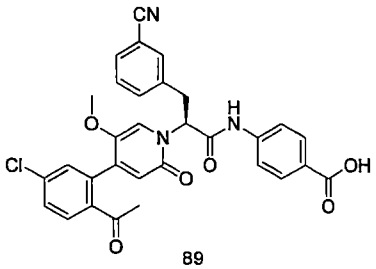
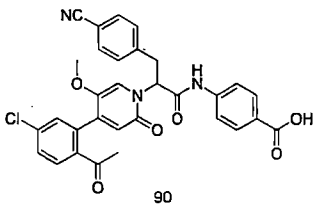
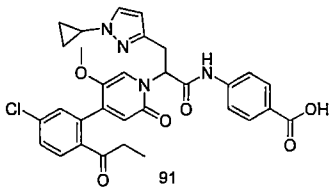
67	 67
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(間甲基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 67
68	 68
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2-氟苯基)丙醯胺基)苯甲酸 68
69	 69
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-氯苯基)丙醯胺基)苯甲酸 69
70	 70
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2-氯苯基)丙醯胺基)苯甲酸 70
71	 71

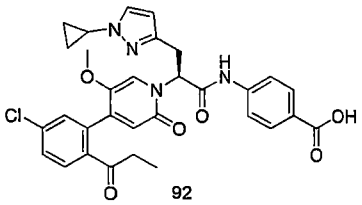
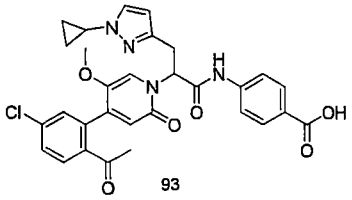
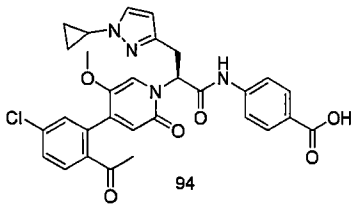
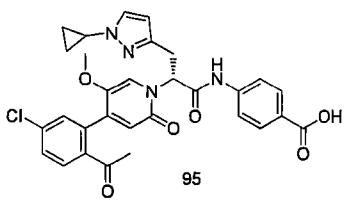
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(3-甲氧基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 71
72	 72
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(3-甲氧基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 72
73	 73
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2-氯苯基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 73
74	 74
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(對甲基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 74
75	 75

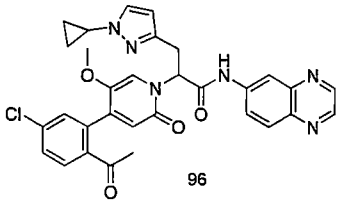
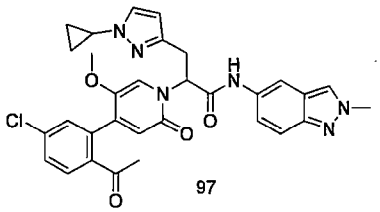
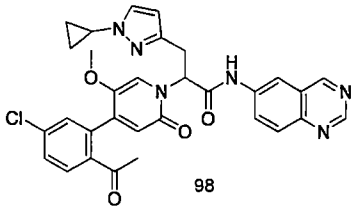
	4-(3-(4-乙醯胺基苯基)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丙醯胺基)苯甲酸 75
76	 76
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2,6-二氯苯基)丙醯胺基)苯甲酸 76
77	 77
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 77
78	 78
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2-甲氧基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 78
79	 79

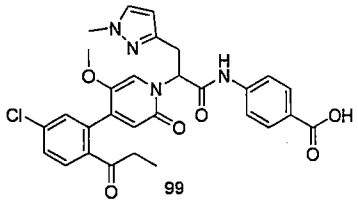
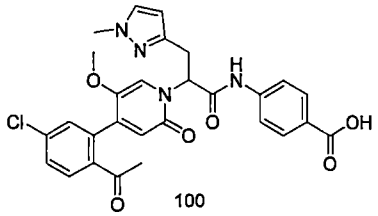
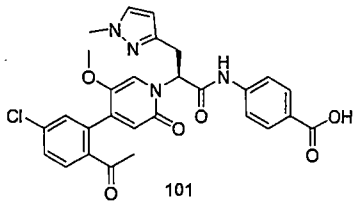
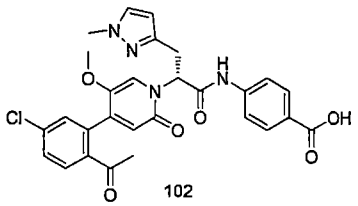
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 79
80	 80
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 80
81	 81
	(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 81
82	 82
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 82
83	 83
	(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡

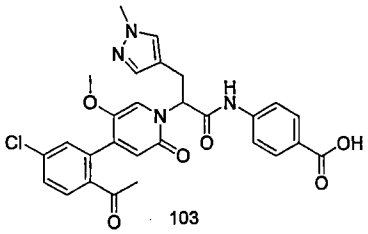
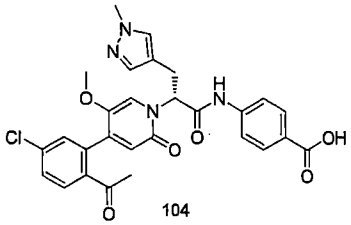
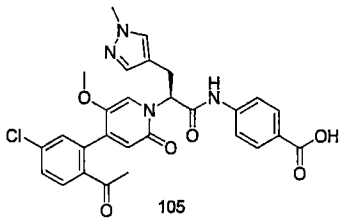
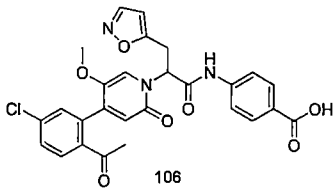
	啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 83
84	 84
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 84
85	 85
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲醯胺 85
86	 86
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 86
87	 87
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮

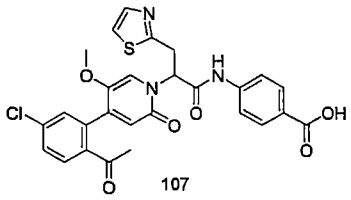
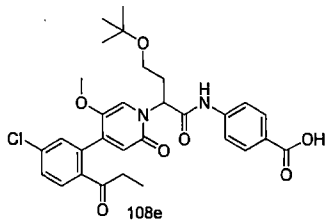
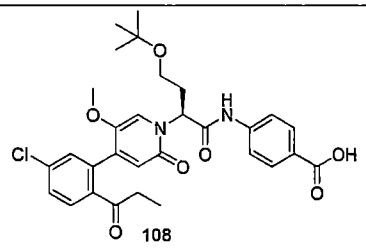
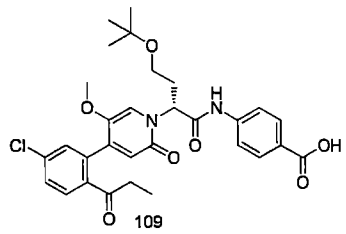
	-1(2*H*)-基)-3-(2-氰基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 87
88	 88
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(3-氰基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 88
89	 89
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(3-氰基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 89
90	 90
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-氰基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 90
91	 91
	4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮

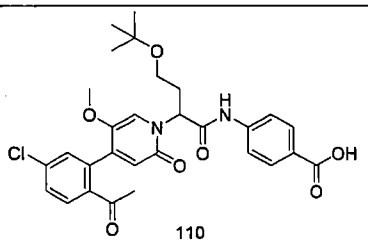
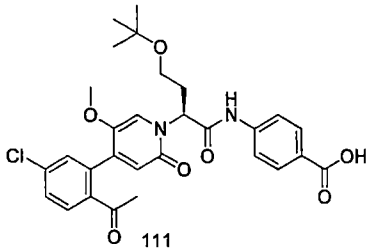
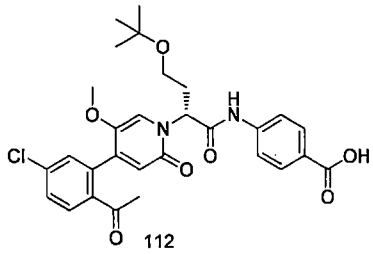
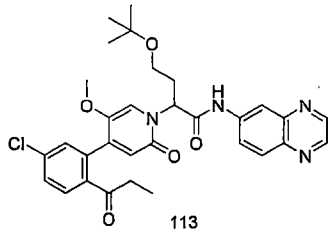
	-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 91
92	 92
	(*S*)-4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 92
93	 93
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 93
94	 94
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 94
95	 95

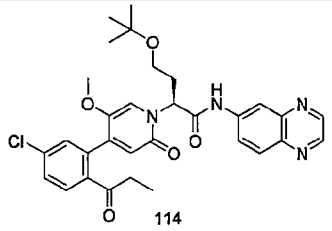
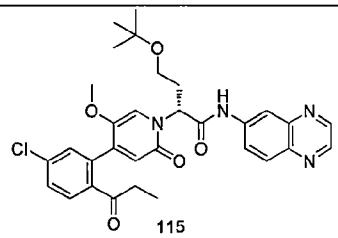
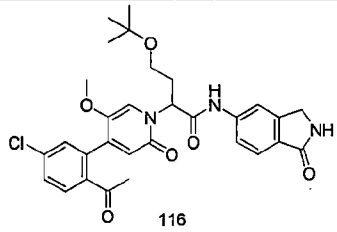
	(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 95
96	 96
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-(喹噁啉-6-基)丙醯胺 96
97	 97
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)丙醯胺 97
98	 98
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-(喹唑啉-6-基)丙醯胺 98

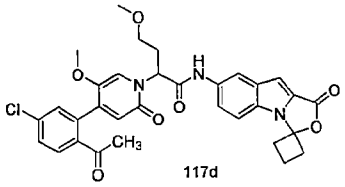
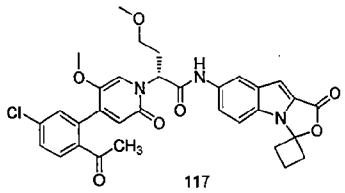
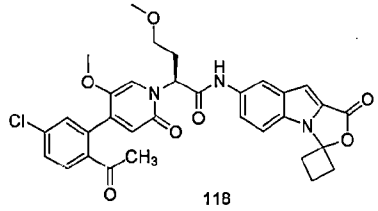
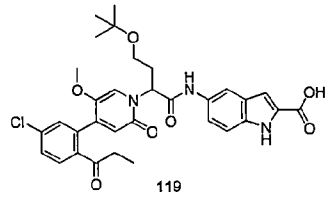
99	 99
	4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 99
100	 100
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 100
101	 101
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 101
102	 102
	(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺

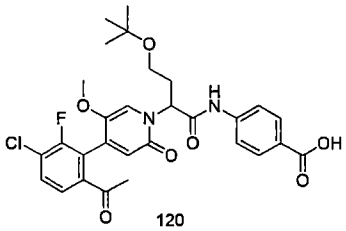
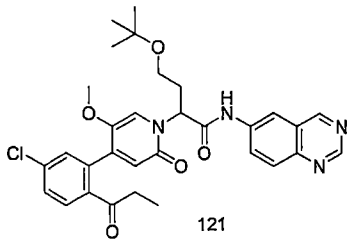
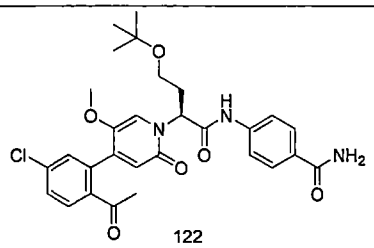
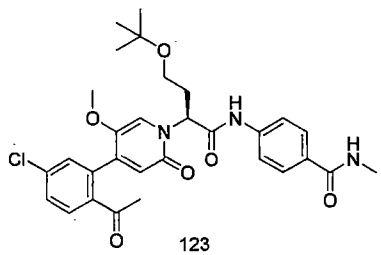
	基)苯甲酸 102
103	 103
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 103
104	 104
	(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 104
105	 105
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 105
106	 106
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮

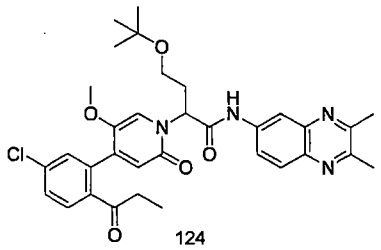
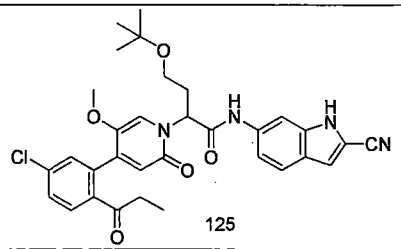
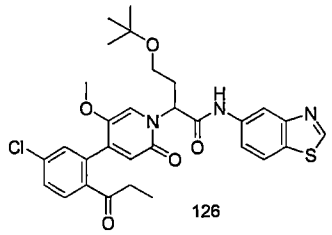
	-1(2*H*)-基)-3-(異噁唑-5-基)丙醯胺基)苯甲酸 106
107	 107
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(噻唑-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 107
108e	 108e
	4-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)苯甲酸 108e
108	 108
	(*S*)-4-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)苯甲酸 108
109	 109
	(*R*)-4-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)苯

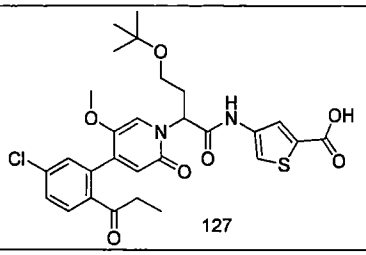
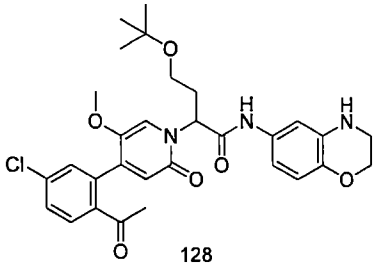
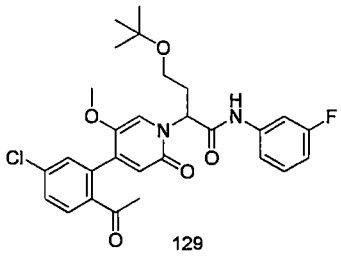
	甲酸 109
110	 110
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)苯甲酸 110
111	 111
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)苯甲酸 111
112	 112
	(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)苯甲酸 112
113	 113

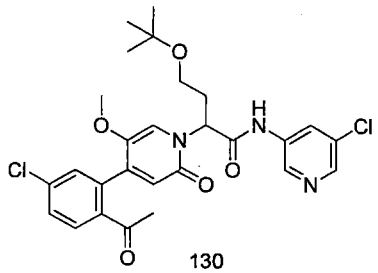
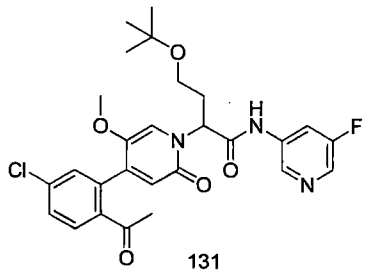
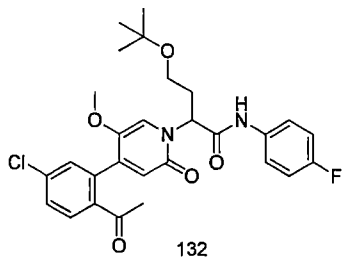
	4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(喹噁啉-6-基)丁醯胺 113
114	 114
	(*S*)-4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(喹噁啉-6-基)丁醯胺 114
115	 115
	(*R*)-4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(喹噁啉-6-基)丁醯胺 115
116	 116
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(1-側氧異吲哚啉-5-基)丁醯胺 116

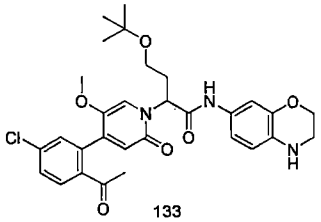
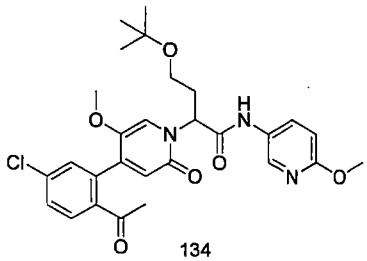
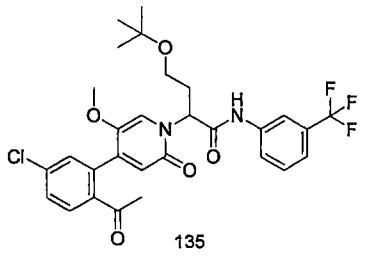
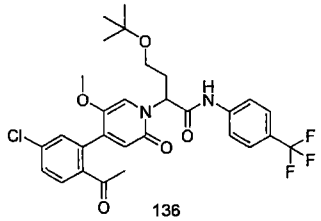
117d	 117d
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基-*N*-(1'-側氧-1'*H*-螺[環丁烷-1,3'-喔唑并[3,4-*a*]吲哚]-7'-基)丁醯胺 117d
117	 117
	(*R*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基-*N*-(1'-側氧-1'*H*-螺[環丁烷-1,3'-喔唑并[3,4-*a*]吲哚]-7'-基)丁醯胺 117
118	 118
	(*S*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基-*N*-(1'-側氧-1'*H*-螺[環丁烷-1,3'-喔唑并[3,4-*a*]吲哚]-7'-基)丁醯胺 118
119	 119
	5-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)-1*H*-吲哚

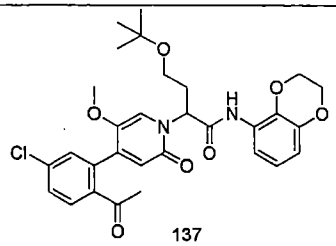
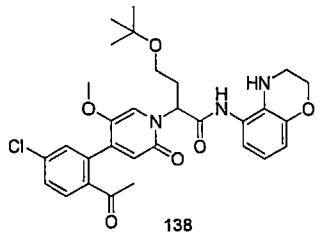
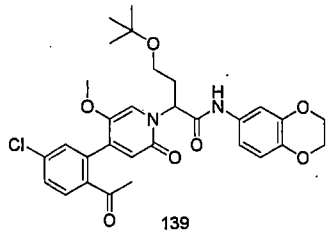
	-2-羧酸 119
120	 120
	4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)苯甲酸 120
121	 121
	4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(喹唑啉-6-基)丁醯胺 121
122	 122
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)苯甲醯胺 122
123	 123

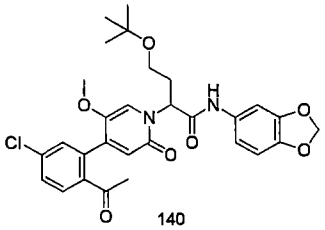
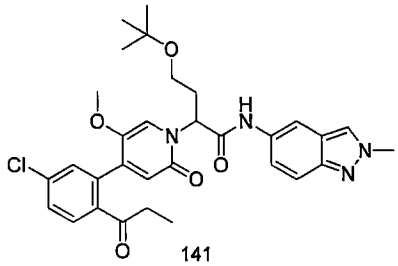
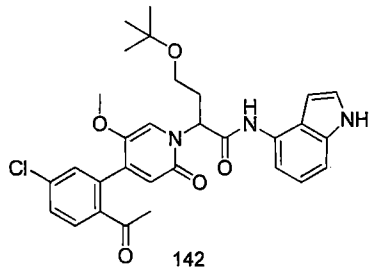
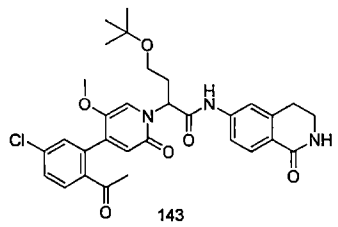
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)-*N*-甲基苯甲醯胺 123
124	 124
	4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)丁醯胺 124
125	 125
	4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-氰基-1*H*-吲哚-6-基)丁醯胺 125
126	 126
	N-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺 126

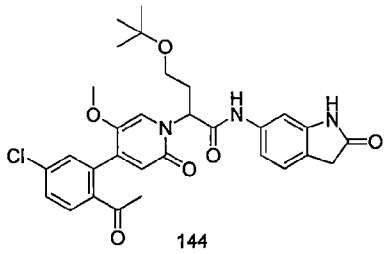
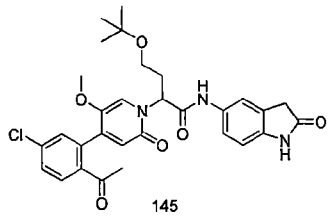
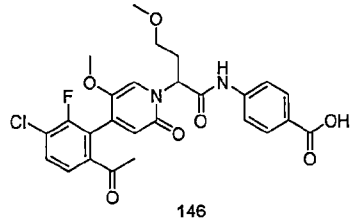
127	 127
	4-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)噻吩-2-羧酸 127
128	 128
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-6-基)丁醯胺 128
129	 129
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(3-氟苯基)丁醯胺 129

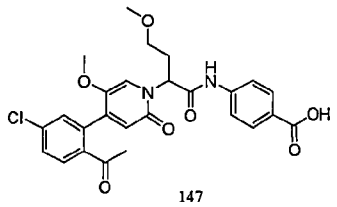
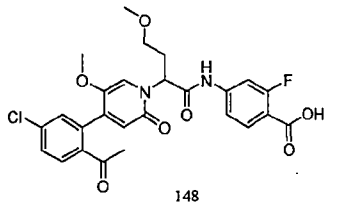
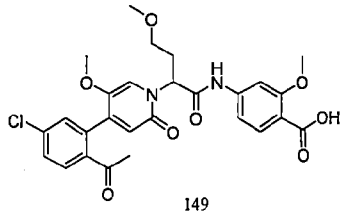
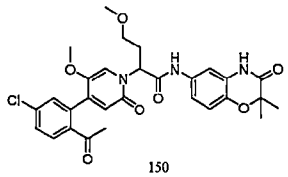
130	 130
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(5-氯吡啶-3-基)丁醯胺 130
131	 131
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(5-氟吡啶-3-基)丁醯胺 131
132	 132
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(4-氟苯基)丁醯胺 132

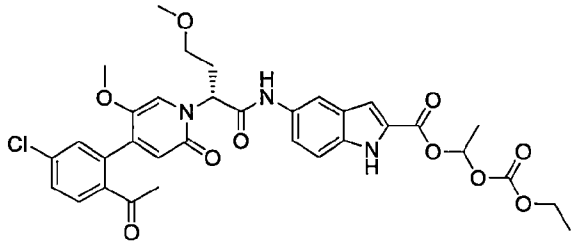
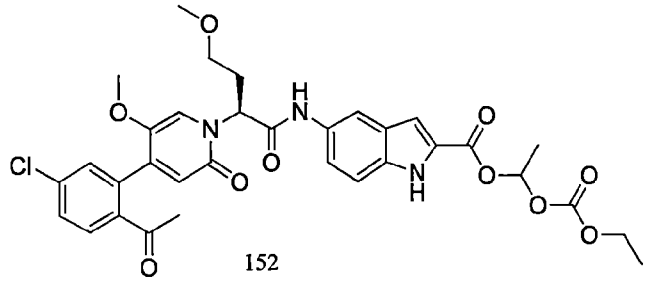
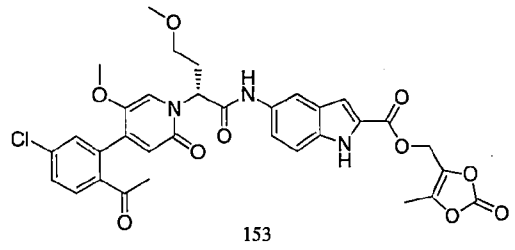
133	 133
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吡-7-基)丁醯胺 133
134	 134
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)丁醯胺 134
135	 135
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)丁醯胺 135
136	 136

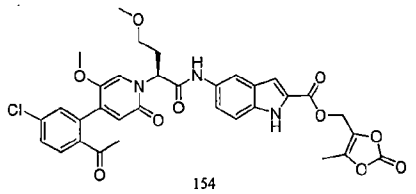
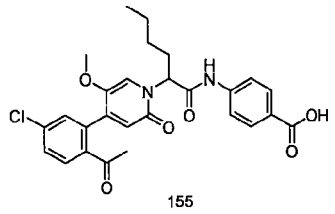
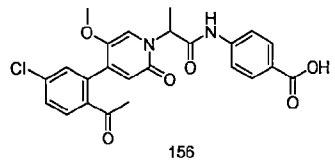
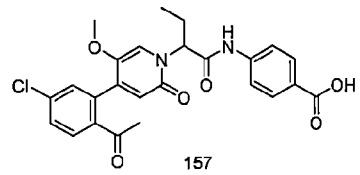
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(4-(三氟甲基)苯基)丁醯胺 136
137	 137
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二噁呾-5-基)丁醯胺 137
138	 138
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁呾-5-基)丁醯胺 138
139	 139
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二噁呾-6-基)丁醯胺 139

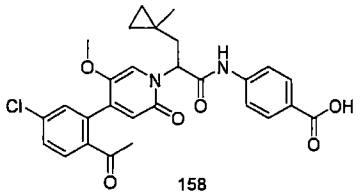
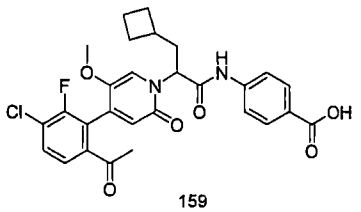
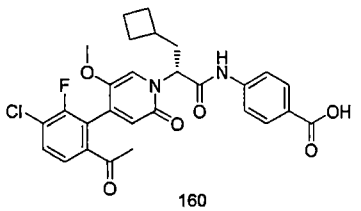
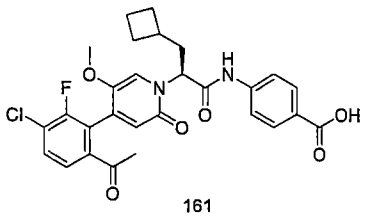
140	 140
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺 140
141	 141
	4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)丁醯胺 141
142	 142
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(1*H*-吲哚-4-基)丁醯胺 142
143	 143

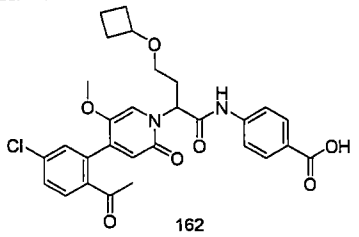
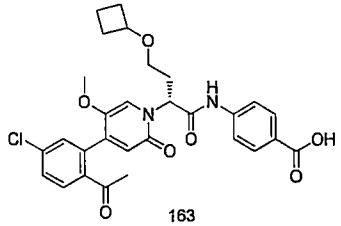
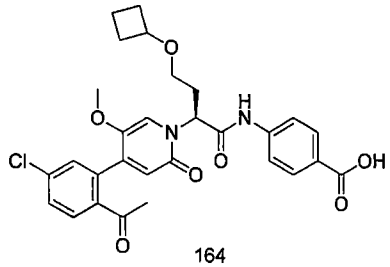
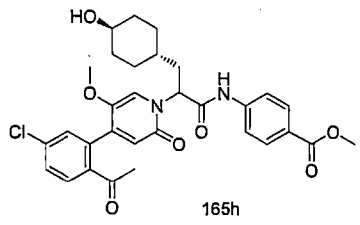
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)丁醯胺 143
144	 144
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(2-側氧吲哚啉-6-基)丁醯胺 144
145	 145
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(2-側氧吲哚啉-5-基)丁醯胺 145
146	 146
	4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)苯甲酸 146

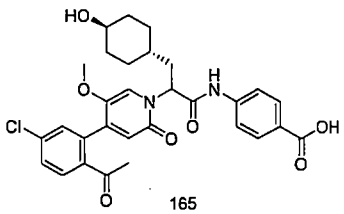
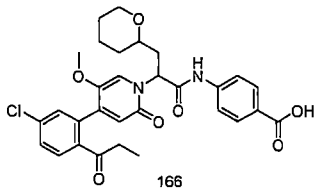
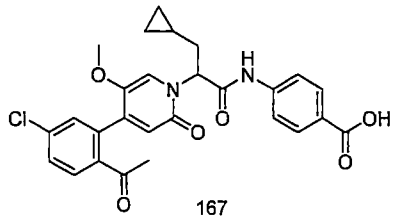
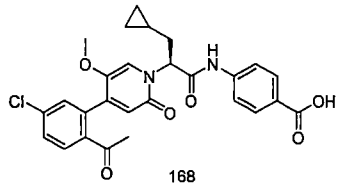
147	 147
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)苯甲酸 147
148	 148
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-2-氟苯甲酸 148
149	 149
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-2-甲氧基苯甲酸 149
150	 150
	2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2,2-二甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁啡-6-基)-4-甲氧基丁醯胺 150

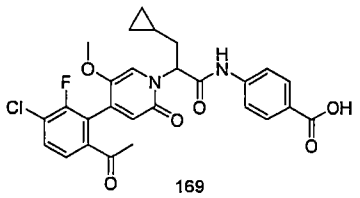
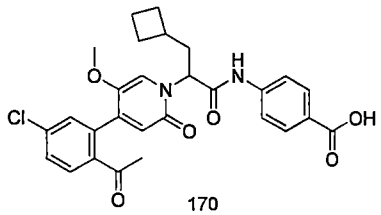
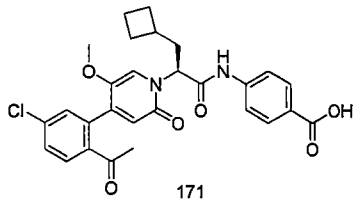
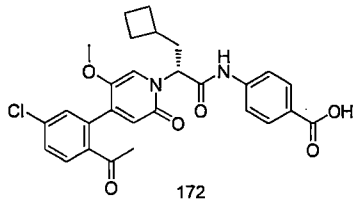
151	 151
	1-((乙氧羰基)氧基)乙基 5-((*R*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸酯 151
152	 152
	1-((乙氧羰基)氧基)乙基 5-((*S*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸酯 152
153	 153
	(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基(*R*)-5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸酯 153

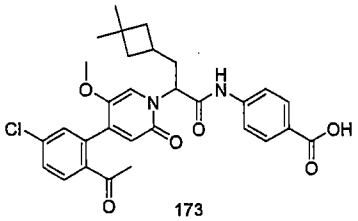
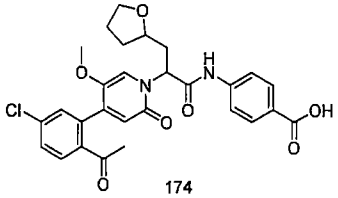
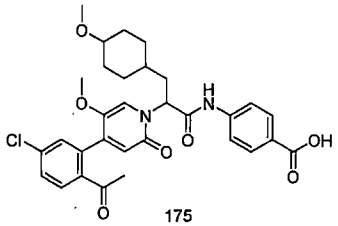
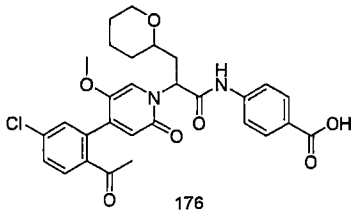
154	 154
	(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基(*S*)-5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯基胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸酯 154
155	 155
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)己醯胺基)苯甲酸 155
156	 156
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丙醯胺基)苯甲酸 156
157	 157
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)苯甲酸 157

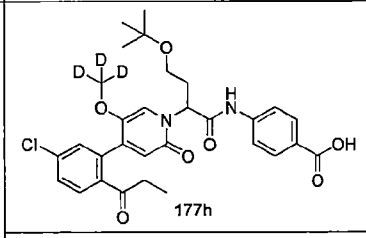
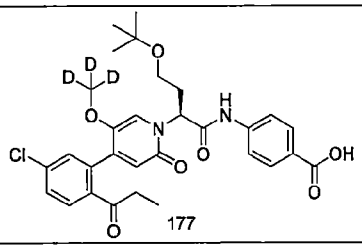
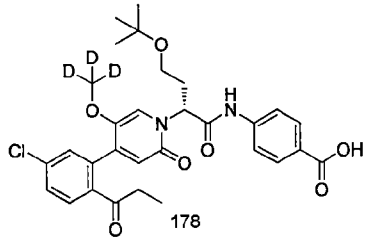
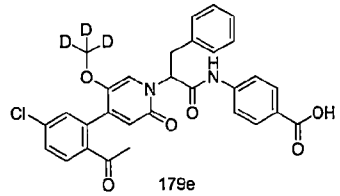
158	 158
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基環丙基)丙醯胺基)苯甲酸 158
159	 159
	4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯基胺基)苯甲酸 159
160	 160
	(*R*)-4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯胺基)苯甲酸 160
161	 161
	(*S*)-4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯胺基)苯甲酸

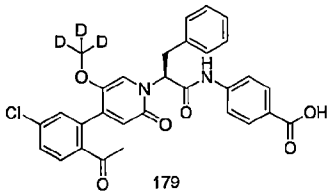
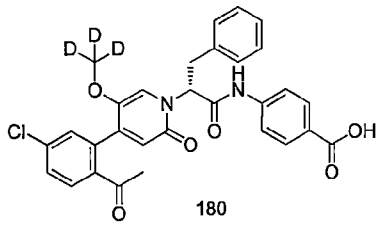
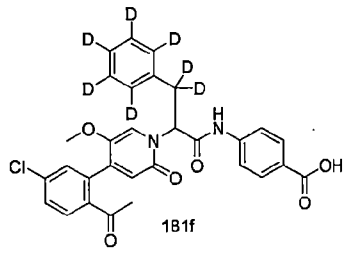
	161
162	 162
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-環丁氧基丁醯胺基)苯甲酸 162
163	 163
	(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-環丁氧基丁醯胺基)苯甲酸 163
164	 164
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-環丁氧基丁醯胺基)苯甲酸 164
165h	 165h
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮

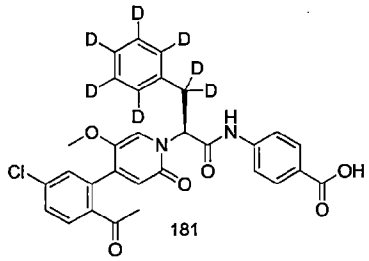
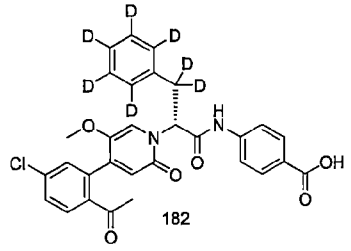
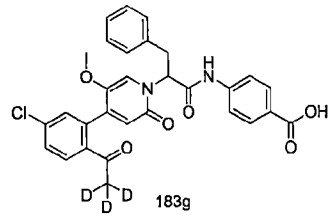
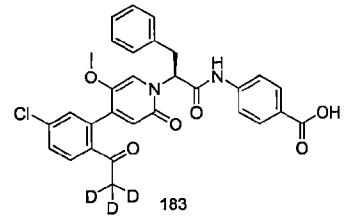
	-1(2*H*)-基)-3-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 165h
165	 165
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-((1*r*,4*r*)-4-羥基環己基)丙醯胺基)苯甲酸 165
166	 166
	4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 166
167	 167
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙醯胺基)苯甲酸 167
168	 168
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡

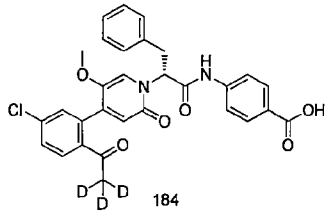
	啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙醯胺基)苯甲酸 168
169	 169
	4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙醯基胺基)苯甲酸 169
170	 170
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯胺基)苯甲酸 170
171	 171
	(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯胺基)苯甲酸 171
172	 172
	(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯胺基)苯甲酸 172

173	 173
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(3,3-二甲基環丁基)丙醯胺基)苯甲酸 173
174	 174
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(四氫呋喃-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 174
175	 175
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-甲氧基環己基)丙醯胺基)苯甲酸 175
176	 176
	4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)丙醯胺基)苯

	甲酸 176
177h	 177h
	4-[[4-第三丁氧基-2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]丁醯基]胺基]苯甲酸 177h
177	 177
	4-[[(2*S*)-4-第三丁氧基-2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]丁醯基]胺基]苯甲酸 177
178	 178
	4-[[(2*R*)-4-第三丁氧基-2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]丁醯基]胺基]苯甲酸 178
179e	 179e

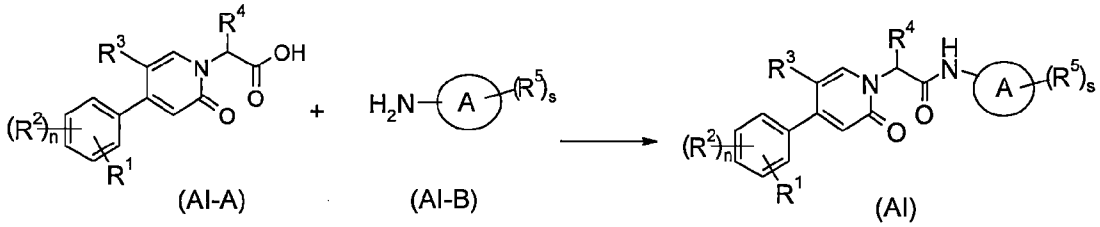
	4-[[2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 179e
179	 179
	4-[[(2*S*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 179
180	 180
	4-[[(2*R*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 180
181f	 181f
	4-[[2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶]-3,3-二氘代-3-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)丙醯基]胺基]苯甲酸 181f

181	
	4-[[(2*S*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3,3-二氘代-3-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)丙醯基]胺基]苯甲酸 181
182	
	4-[[(2*R*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3,3-二氘代-3-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)丙醯基]胺基]苯甲酸 182
183g	
	4-[[2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 183g
183	

	4-[[(2*S*)-2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 183
184	 184
	4-[[(2*R*)-2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 184

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽、或其前藥。

在本發明另一個較佳的實施方案中，一種製備通式(AI)所示的化合物的方法，該方法包括：

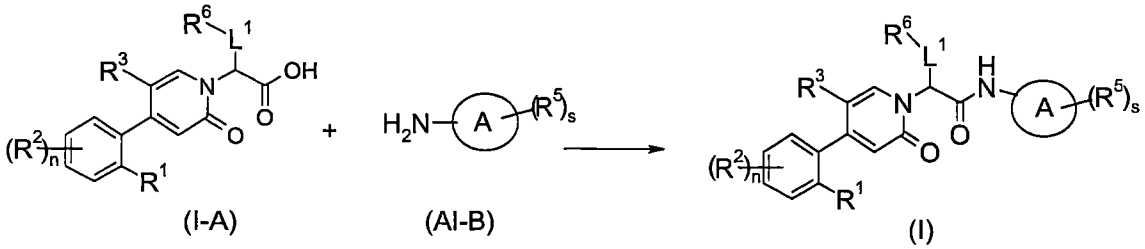


通式(AI-A)的化合和通式(AI-B)的化合物或其鹽酸鹽在鹼性條件下，進行縮合反應，視需要在鹼性條件下水解，得到通式(AI)化合物；

其中：

環 A、R^1~R^5、n 和 s 如通式(AI)中所定義。

在本發明另一個較佳的實施方案中，一種製備通式(I)所示的化合物的方法，該方法包括：



通式(I-A)的化合和通式(AI-B)的化合物或其鹽酸鹽在鹼性條件下，進行縮合反應，視需要在鹼性條件下水解，得到通式(I)化合物；

其中：

環 A、L^1、R^1~R^3、R^5~R^6、n 和 s 如通式(I)中所定義。

本發明的另一方面涉及一種醫藥組成物，其含有治療有效劑量的通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽以及藥學上可接受的載體、稀釋劑和賦形劑。

本發明的另一方面涉及通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物，其用作藥物。

本發明的另一方面涉及通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式或其可藥用鹽或包含其的醫藥組成物，在製備用於抑制 XIa 因子的藥物中的用途。

本發明的另一方面涉及通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異

構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物，其用作 XIa 抑制劑。

本發明的另一方面涉及通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式或其可藥用鹽或包含其的醫藥組成物，在製備預防和/或治療 XIa 因子介導的疾病的藥物中的用途。

本發明的另一方面涉及通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備預防和/或治療心腦血管疾病中的用途，其中所述的心血管疾病，較佳為血栓栓塞性疾病，更佳為心肌梗塞、心絞痛、血管成型術或主動脈冠狀動脈分流術後的再阻塞和再狹窄、廣泛性血管內凝血、中風、短暫的局部缺血發作、周圍動脈閉塞性疾病、肺栓塞或深部靜脈血栓形成。

本發明的另一方面涉及一種預防和/或治療 XIa 因子介導的疾病的方法，其包括向患者施用治療有效劑量的通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式或其可藥用鹽或包含其的醫藥組成物。

本發明的另一方面涉及一種治療預防和/或治療心腦血管疾病的方法，其包括向患者施用治療有效劑量的通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、

對映異構體、非對映異構體或其混合物形式或其可藥用鹽或包含其的醫藥組成物，其中所述的心腦血管疾病選自心肌梗塞、心絞痛、血管成型術或主動脈冠狀動脈分流術後的再阻塞和再狹窄、中風、短暫的局部缺血發作、周圍動脈閉塞性疾病、肺栓塞或深部靜脈血栓形成。

本發明的另一方面涉及一種用於抑制 XIa 因子的藥物，其包括通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式或其可藥用鹽或包含其的醫藥組成物。

含活性成分的醫藥組成物可以是適用於口服的形式，例如片劑、糖錠劑、錠劑、水或油混懸液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊，或糖漿劑或酏劑。可按照本領域任何已知製備藥用組成物的方法製備口服組成物，此類組成物可含有一種或多種選自以下的成分：甜味劑、矯味劑、著色劑和防腐劑，以提供悅目和可口的藥用製劑。片劑含有活性成分和用於混合的適宜製備片劑的無毒的可藥用的賦形劑。這些賦形劑可以是惰性賦形劑，造粒劑、崩解劑，粘合劑，和潤滑劑。這些片劑可以不包衣或可藉由掩蓋藥物的味道或在胃腸道中延遲崩解和吸收，因而在較長時間內提供緩釋作用的已知技術將其包衣。

也可用其中活性成分與惰性固體稀釋劑或其中活性成分與水溶性載體或油溶媒混合的軟明膠膠囊提供口服製劑。

水懸浮液含有活性物質和用於混合的適宜製備水懸

浮液的賦形劑。此類賦形劑是懸浮劑，分散劑或濕潤劑。水混懸液也可以含有一種或多種防腐劑、一種或多種著色劑、一種或多種矯味劑和一種或多種甜味劑。

油混懸液可藉由使活性成分懸浮於植物油，或礦物油配製而成。油懸浮液可含有增稠劑。可加入上述的甜味劑和矯味劑，以提供可口的製劑。可藉由加入抗氧化劑保存這些組成物。

藉由加入水可使適用於製備水混懸的可分散粉末和顆粒提供活性成分和用於混合的分散劑或濕潤劑、懸浮劑或一種或多種防腐劑。適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑可說明上述的例子。也可加入其他賦形劑例如甜味劑、矯味劑和著色劑。藉由加入抗氧化劑例如抗壞血酸保存這些組成物。

本發明的醫藥組成物也可以是水包油乳劑的形式。油相可以是植物油，或礦物油或其混合物。適宜的乳化劑可以是天然產生的磷脂，乳劑也可以含有甜味劑、矯味劑、防腐劑和抗氧劑。此類製劑也可含有緩和劑、防腐劑、著色劑和抗氧劑。

本發明的醫藥組成物可以是無菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶劑有水、林格氏液和等滲氯化鈉溶液。無菌注射製劑可以是其中活性成分溶於油相的無菌注射水包油微乳可藉由局部大量注射，將注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本發明化合物恆定循環濃度的方式給予溶液和微乳。為保持這種恆定濃

度，可使用連續靜脈內遞藥裝置。這種裝置的實例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型靜脈注射泵。

本發明的醫藥組成物可以是用於肌內和皮下給藥的無菌注射水或油混懸液的形式。可按已知技術，用上述那些適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑配製該混懸液。無菌注射製劑也可以是在腸胃外可接受的無毒稀釋劑或溶劑中製備的無菌注射溶液或混懸液。此外，可方便地用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用任何調和固定油。此外，脂肪酸也可以製備注射劑。

可按用於直腸給藥的栓劑形式給予本發明化合物。可藉由將藥物與在普通溫度下為固體但在直腸中為液體，因而在直腸中會溶化而釋放藥物的適宜的無刺激性賦形劑混合來製備這些醫藥組成物。

如本領域技術人員所熟知的，藥物的給藥劑量依賴於多種因素，包括但並非限定於以下因素：所用具體化合物的活性、患者的年齡、患者的體重、患者的健康狀況、患者的行為、患者的飲食、給藥時間、給藥方式、排泄的速率、藥物的組合等；另外，最佳的治療方式如治療的模式、通式化合物(I)的日用量或可藥用的鹽的種類可以根據傳統的治療方案來驗證。

發明的詳細說明

除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20

個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 12 個碳原子的烷基，更佳含有 1 至 6 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-

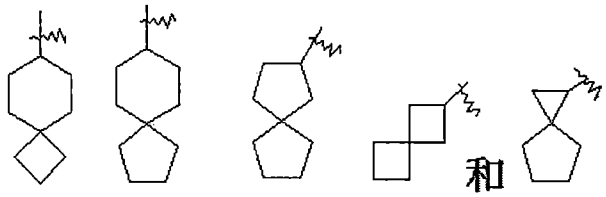
甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，當經取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上經取代，所述取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自氘原子、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$和 $-S(O)_mR^8$中的一個或多個取代基所取代。

術語“亞烷基”指飽和的直鏈或支鏈脂肪族烴基，其具有 2 個從母體烷的相同碳原子或兩個不同的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 12 個碳原子，更佳含有 1 至 6 個碳原子的亞烷基。亞烷基的非限制性實例包括但不限於亞甲基($-CH_2-$)、1,1-亞乙基($-CH(CH_3)-$)、1,2-亞乙基($-CH_2CH_2-$)、1,1-亞丙基($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-亞丙基($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-亞丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-亞丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等。亞烷基可以是取代的或非取代的，當經取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上經取代，所述取代基較佳獨立地視需要選自氘原子、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$和 $-S(O)_mR^8$中的一個或多個取代基所取代。

術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環

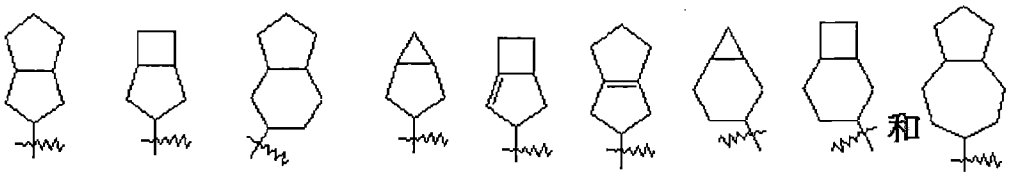
狀烴取代基，環烷基環包含 3 至 20 個碳原子，較佳包含 3 至 12 個碳原子，更佳包含 3 至 8 個碳原子，最佳包含 3 至 5 個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等，較佳環烷基；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基。

術語“螺環烷基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：


和

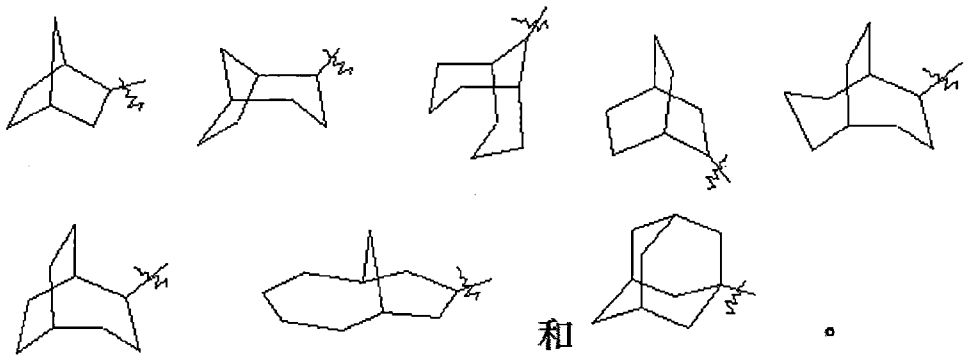
。

術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：


和

。

術語“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實例包括：


和

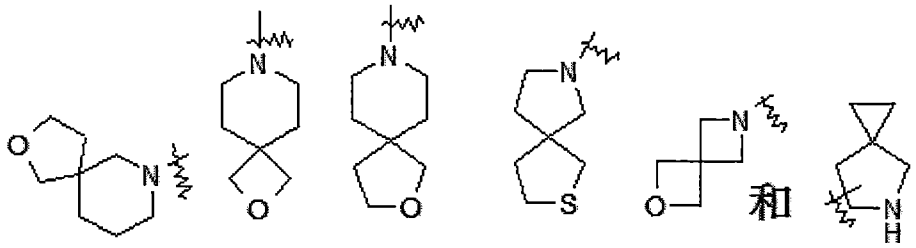
。

所述環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括茚滿基、四氫萘基、苯并環庚烷基等；較佳係苯基并環戊基、四氫萘基。環烷基可以是視需要取代的或非取代的，當經取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$和 $-S(O)_mR^8$中的一

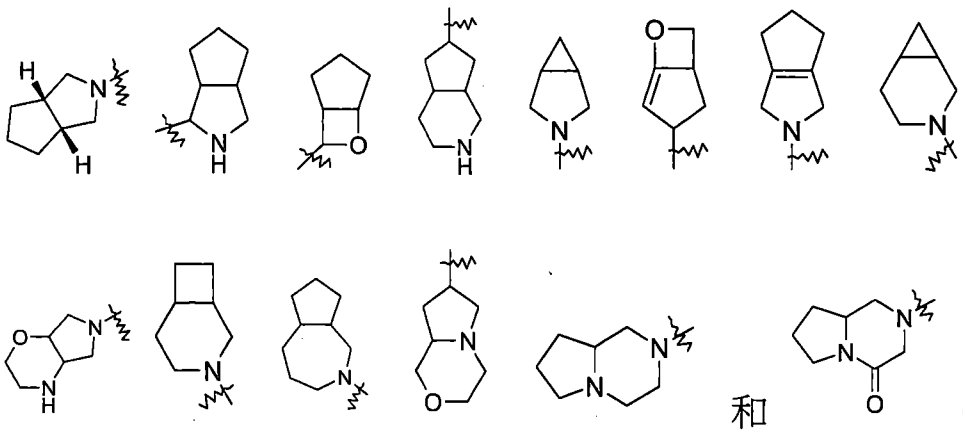
個或多個取代基所取代。

術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含3至20個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或$S(O)_m$(其中m是整數0至2)的雜原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含3至12個環原子，其中1～4個是雜原子；最佳包含3至8個環原子，其中1～3個是雜原子；最佳包含3至5個環原子，其中1～2或1～3個是雜原子。單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、間二氧雜環戊烯、二氫吡唑基、二氫吡咯基、哌啶基、哌啡基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高哌啡基等。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。

術語“螺雜環基”指5至20員的單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或$S(O)_m$(其中m是整數0至2)的雜原子，其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統。較佳為6至14員，更佳為7至10員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員或5員/6員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：

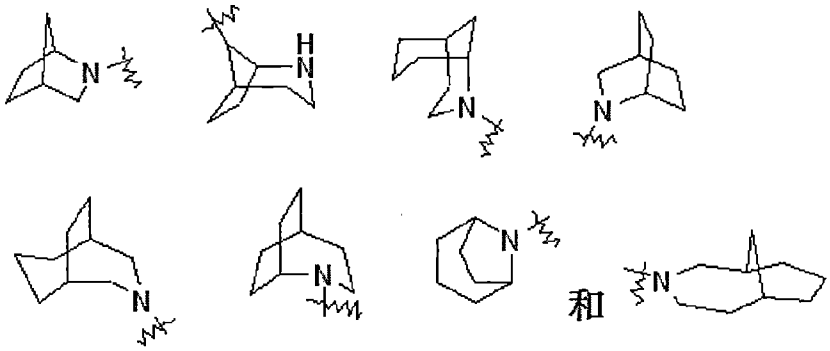


術語“稠雜環基”指5至20員，系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：



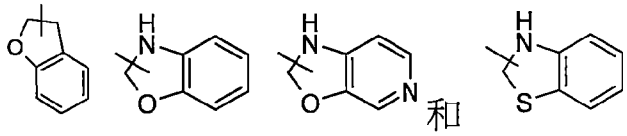
術語“橋雜環基”指5至14員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更

佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實例包括：



。

所述雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：

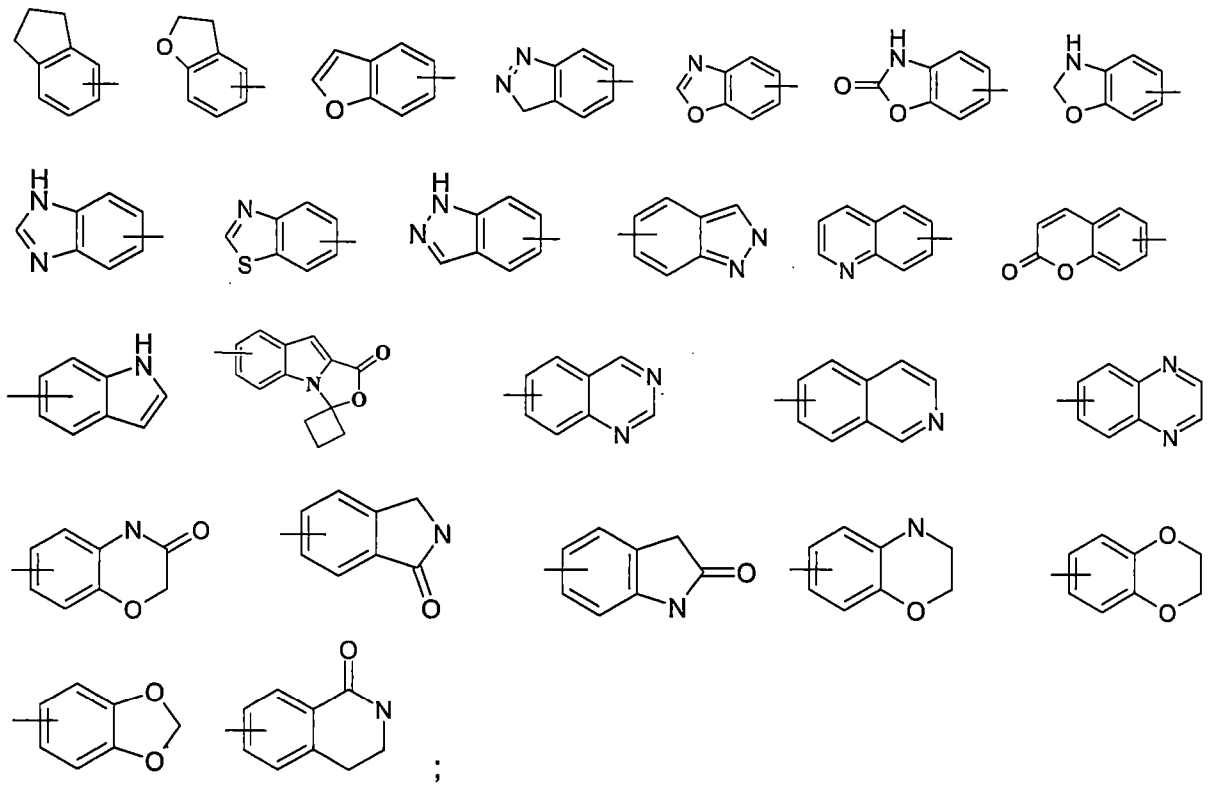


等。

雜環基可以是視需要取代的或非取代的，當經取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧、-C(O)R^8、-C(O)OR^8和 -S(O)$_m$$R^8$中的一個或多個取代基所取代。

術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 20 員全碳單環或稠合多環(也就是共用毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，更佳為 6 員，例如苯基和萘基。所述芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中

與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：

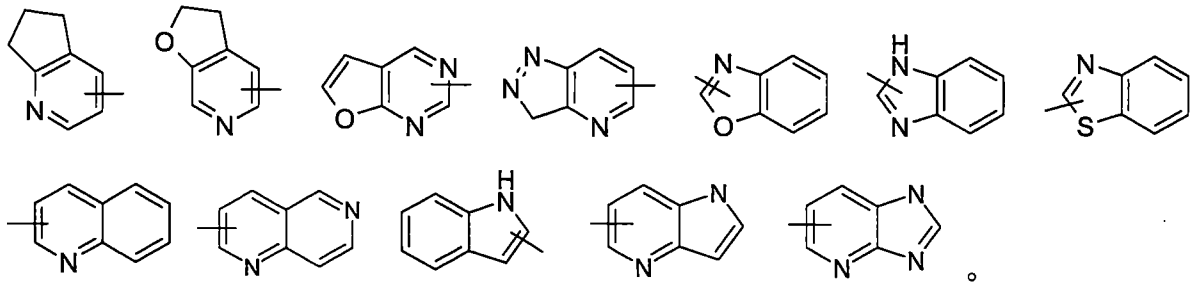


；

芳基可以是取代的或非取代的，當經取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自氘原子、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$和 $-S(O)_mR^8$中的一個或多個取代基所取代。

術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 20 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 10 員，含 1 至 3 個雜原子；更佳為 5 員或 6 員，含 1 至 2 個雜原子；較佳例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡啡基等。所述雜芳基環可以稠

合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



。

雜芳基可以是視需要取代的或非取代的，當經取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$和 $-S(O)_mR^8$中的一個或多個取代基所取代。

術語“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要取代的或非取代的，當經取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$和 $-S(O)_mR^8$中的一個或多個取代基所取代。

術語“烷硫基”指-S-(烷基)和-S-(非取代的環烷基)，

其中烷基的定義如上所述。烷硫基的非限制性實例包括：甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基。烷硫基可以是視需要取代的或非取代的，當經取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$和 $-S(O)_mR^8$中的一個或多個取代基所取代。

術語“環烷基氧基”指-O-環烷基，其中環烷基如上所定義。

術語“鹵烷基”指經鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

術語“鹵烷氧基”指經鹵素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定義。

術語“羥烷基”指經羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

術語“羥基”指-OH 基團。

術語“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

術語“胺基”指$-NH_2$。

術語“氰基”指-CN。

術語“硝基”指$-NO_2$。

術語“羧基”指-C(O)OH。

術語“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(環烷

基)，其中烷基、環烷基如上所定義。

“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“視需要經烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團經烷基取代的情形和雜環基團不經烷基取代的情形。

“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1～3 個氫原子彼此獨立地經相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

“可藥用鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

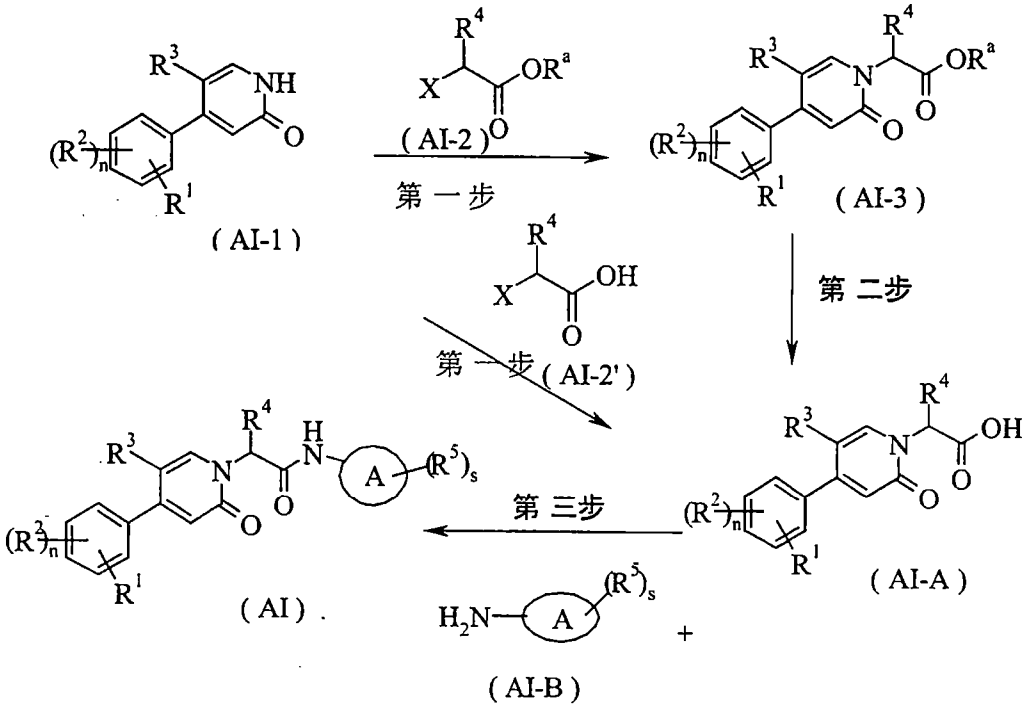
R^8和 m 如通式(AI)所定義。

本發明化合物的合成方法

為了完成本發明的目的，本發明採用如下技術方案：

方案一

本發明通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽製備方法，包括以下步驟：



第一步反應為通式(AI-1)化合物在有機溶劑中，鹼性條件下與通式(AI-2)進行親核取代反應得到通式(AI-3)化合物；或者通式(AI-1)化合物在有機溶劑中，鹼性條件下與通式(AI-2')進行親核取代反應得到通式(AI-A)化合物；

第二步反應為通式(AI-3)化合物在酸性條件下，水解得到通式(AI-A)；

第三步反應為通式(AI-A)的化合物和通式(AI-B)的化合物或其鹽酸鹽在鹼性條件下，進行縮合反應，視需要在鹼性條件下水解，得到通式(AI)化合物；

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，所述的

有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀，所述的無機鹼類包括但不限於氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉和氫氧化鋰。

提供酸性的條件包括但不限於吡啶氫溴酸鹽、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸或甲磺酸，較佳為吡啶氫溴酸鹽或鹽酸。

所述縮合劑包括但不限於 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、*N,N'*-二環己基碳化二亞胺、*N,N'*-二異丙基碳二醯亞胺、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯、1-羥基苯并三唑、1-羥基-7-偶氮苯并三氮唑、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲脲六氟磷酸酯、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷鎓六氟磷酸鹽或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷，較佳為 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯。

上述反應較佳係在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、二甲基亞碸、1,4-二氧六環、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺。

其中：

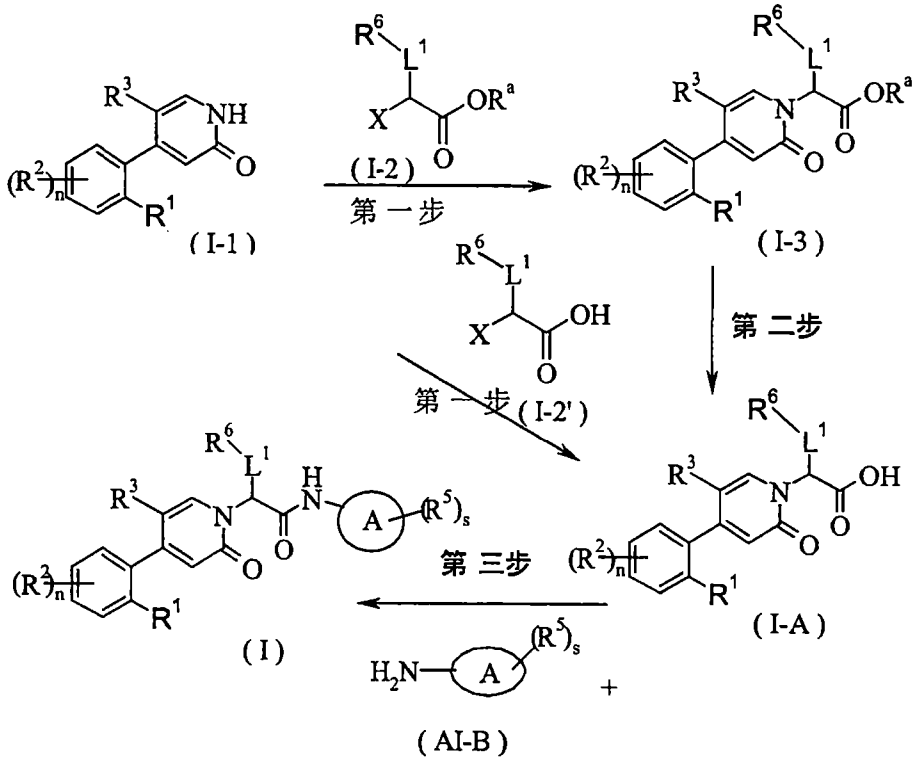
X 為鹵素，較佳為溴；

R^a 為烷基，較佳為甲基；

環 A、R^1~R^5、n 和 s 如通式(AI)中所定義。

方案二

本發明通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽製備方法，包括以下步驟：



第一步反應為式(I-1)化合物在有機溶劑中，鹼性條件下與(I-2)進行親核取代反應得到式(I-3)化合物；或者通式(I-1)化合物在有機溶劑中，鹼性條件下與通式(I-2')進行親核取代反應得到通式(I-A)化合物；

第二步反應為通式(I-3)化合物在酸性條件下，水解得到通式(I-A)；

第三步反應為式(I-A)的化合物和(AI-B)的化合物或其鹽酸鹽在鹼性條件下，進行縮合反應，視需要在鹼性條件下水解，得到通式(I)化合物；

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，所述的有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀，所述的無機鹼類包括但不限於氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉和氫氧化鋰。

提供酸性的條件包括但不限於吡啶氫溴酸鹽、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸或甲磺酸，較佳為吡啶氫溴酸鹽或鹽酸。

縮合劑包括但不限於 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、*N,N'*-二環己基碳化二亞胺、*N,N'*-二異丙基碳二醯亞胺、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯、1-羥基苯并三唑、1-羥基-7-偶氮苯并三氮唑、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲脲六氟磷酸酯、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷鎓六氟磷酸鹽或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷，較佳為 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯。

上述反應較佳係在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、二甲基亞碸、1,4-二氧六環、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺。

其中：

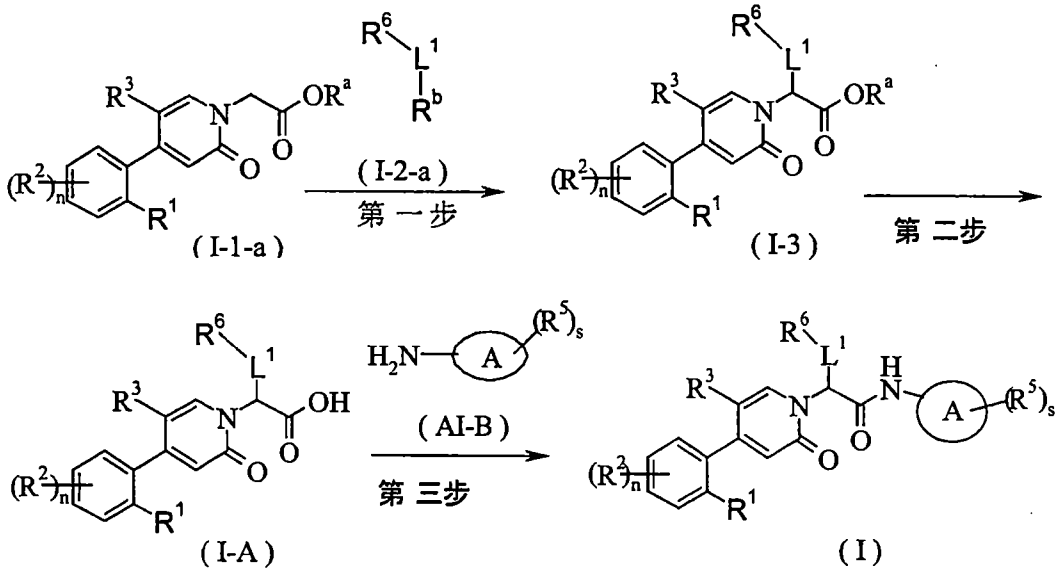
X 為鹵素，較佳為溴；

R^a為烷基，較佳為甲基；

環 A、L^1、R^1~R^3、R^5~R^6、n 和 s 如通式(I)中所定義。

方案三

本發明通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽製備方法，包括以下步驟：



第一步反應為式(I-1-a)化合物在有機溶劑中，鹼性條件下與(I-2-a)進行親核取代反應得到式(I-3)化合物；

第二步反應為通式(I-3)化合物在酸性條件下，水解得到通式(I-A)；

第三步反應為式(I-A)的化合物和(AI-B)的化合物或其鹽酸鹽在鹼性條件下，進行縮合反應，視需要在鹼性條件下水解，得到通式(I)化合物；

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，所述的有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、

第三丁醇鈉或第三丁醇鉀，所述的無機鹼類包括但不限於氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉和氫氧化鋰。

提供酸性的條件包括但不限於吡啶氫溴酸鹽、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸或甲磺酸，較佳為吡啶氫溴酸鹽或鹽酸。

縮合劑包括但不限於 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、*N,N'*-二環己基碳化二亞胺、*N,N'*-二異丙基碳二醯亞胺、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯、1-羥基苯并三唑、1-羥基-7-偶氮苯并三氮唑、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲脲六氟磷酸酯、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷鎓六氟磷酸鹽或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷，較佳為 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯。

上述反應較佳係在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、二甲基亞碸、1,4-二氧六環、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺。

其中：

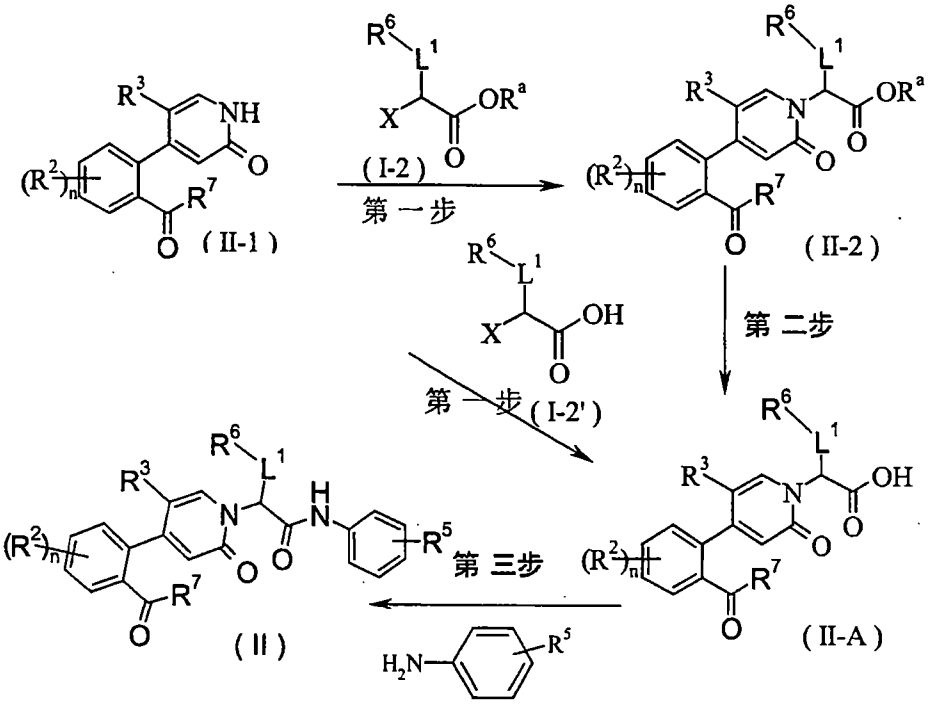
R^a為烷基，較佳為甲基；

R^b為離去基團，較佳為甲磺醯氧基或三氟甲磺醯氧基；

環 A、L^1、R^1~R^3、R^5~R^6、n 和 s 如通式(I)中所定義。

方案四

本發明通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽製備方法，包括以下步驟：



第一步反應為式(II-1)化合物在有機溶劑中，鹼性條件下與(I-2)進行親核取代反應得到式(II-2)化合物；或者通式(II-1)化合物在有機溶劑中，鹼性條件下與通式(I-2')進行親核取代反應得到通式(II-A)化合物；

第二步反應為通式(II-2)化合物在酸性條件下，水解得到通式(II-A)；

第三步反應為式(II-A)的化合物和(II-B)的化合物或其鹽酸鹽在鹼性條件下，進行縮合反應，視需要在鹼性條件下水解，得到通式(II)化合物；

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，所述的有機鹼類包括但不限於三乙胺、*N*,*N*-二異丙基乙胺、正丁

基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀，較佳為雙三甲基矽基胺基鋰，所述的無機鹼類包括但不限於氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉或氫氧化鋰，較佳為碳酸鉀、氫化鈉或氫氧化鋰。

提供酸性的條件包括但不限於吡啶氫溴酸鹽、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸或甲磺酸，較佳為吡啶氫溴酸鹽或鹽酸。

縮合劑包括但不限於 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、*N,N'*-二環己基碳化二亞胺、*N,N'*-二異丙基碳二醯亞胺、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯、1-羥基苯并三唑、1-羥基-7-偶氮苯并三氮唑、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲脲六氟磷酸酯、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷鎓六氟磷酸鹽或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷，較佳為 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯。

上述反應較佳係在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、二甲基亞碸、1,4-二氧六環、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺。

其中：

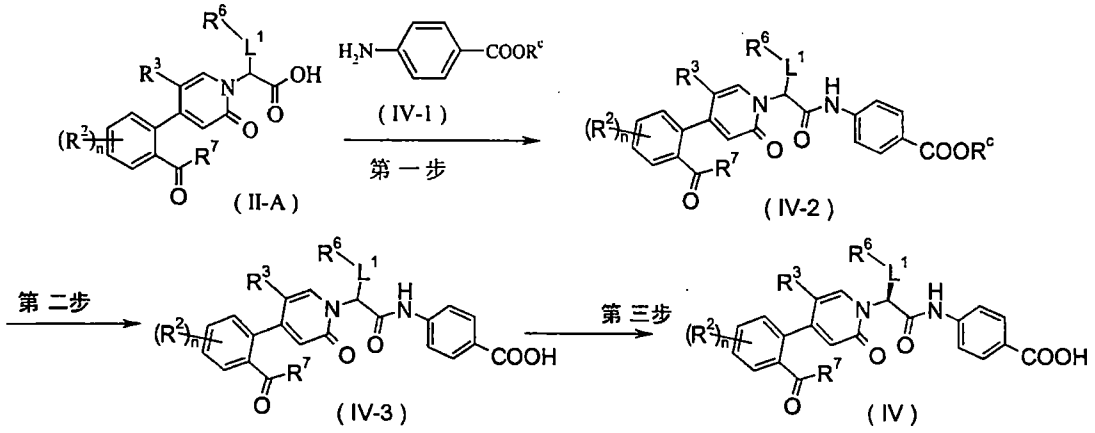
X 為鹵素，較佳為溴；

R^a 為烷基，較佳為甲基；

L^1、R^2、R^3、R^5~R^7和 n 如通式(II)中所定義；

方案五

本發明通式(IV)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽製備方法，包括以下步驟：



第一步反應為式(II-A)的化合和(IV-1)的化合物或其鹽酸鹽在鹼性條件下，進行縮合反應，得到通式(IV-2)化合物；

第二步反應為式(IV-2)化合物在酸性條件下，水解得到式(IV-3)化合物；

第三步反應為式(IV-3)化合物進行手性製備得到通式(IV)化合物；

提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，所述的有機鹼類包括但不限於三乙胺、*N*,*N*-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀，較佳為雙三甲基矽基胺基鋰，所述的無機鹼類包括但不限於氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉或氫氧化鋰，較佳為碳酸鉀、

氫化鈉或氫氧化鋰。

提供酸性的條件包括但不限於吡啶氫溴酸鹽、三氟乙酸、甲酸、乙酸、鹽酸、硫酸或甲磺酸，較佳為吡啶氫溴酸鹽或鹽酸。

手性製備的條件包括但不限於層析管柱為 Superchiral S-AD(Chiralway)，流動相為二氧化碳，乙醇和二乙胺。

縮合劑包括但不限於 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽、*N,N'*-二環己基碳化二亞胺、*N,N'*-二異丙基碳二醯亞胺、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯、1-羥基苯并三唑、1-羥基-7-偶氮苯并三氮唑、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲脲六氟磷酸酯、2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷鎓六氟磷酸鹽或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷，較佳為 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯。

上述反應較佳係在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、二甲基亞碸、1,4-二氧六環、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺。

其中：

R^c為烷基，較佳為甲基；

L^1、R^2、R^3、R^6、R^7和 n 如通式(IV)中所定義。

本發明所涉及的各通式化合物，如在合成過程中得到化合物鹽的形式，可進一步採用常規的實驗手段得到游離

態化合物；如在合成過程中得到游離態化合物形式，可進一步採用常規實驗手段得到化合物的鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

以下結合實施例進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

實施例

化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6}(ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞碸(DMSO-d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

MS 的測定用 FINNIGAN LCQAd(ESI)質譜儀(生產商：Thermo, 型號：Finnigan LCQ advantage MAX)。

高效液相層析法(HPLC)分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高壓液相層析儀。

手性 HPLC 分析測定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相層析儀。

CombiFlash 快速製備儀使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，薄層層析法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15

mm～0.2 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm～0.5 mm。

矽膠管柱層析法一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的測定用 NovoStar 酶標儀(德國 BMG 公司)。

本發明的已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購買自 ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶遠化學科技(Accela ChemBio Inc)、達瑞化學品等公司。

實施例中無特殊說明，反應能夠均在氬氣氛或氮氣氛下進行。

氬氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氬氣或氮氣氣球。

氫氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣氣球。

加壓氫化反應使用 Parr 3916EKX 型氫化儀和清藍 QL-500 型氫氣發生器或 HC2-SS 型氫化儀。

氫化反應通常抽真空，充入氫氣，反復操作 3 次。

微波反應使用 CEM Discover-S 908860 型微波反應器。

實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

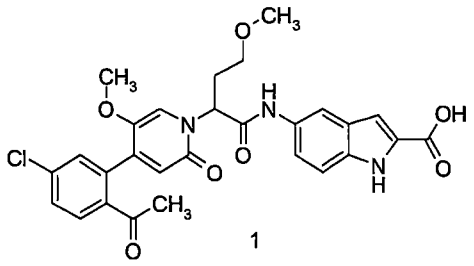
實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為 20℃～30℃。

實施例中的反應進程的監測採用薄層層析法(TLC)，反

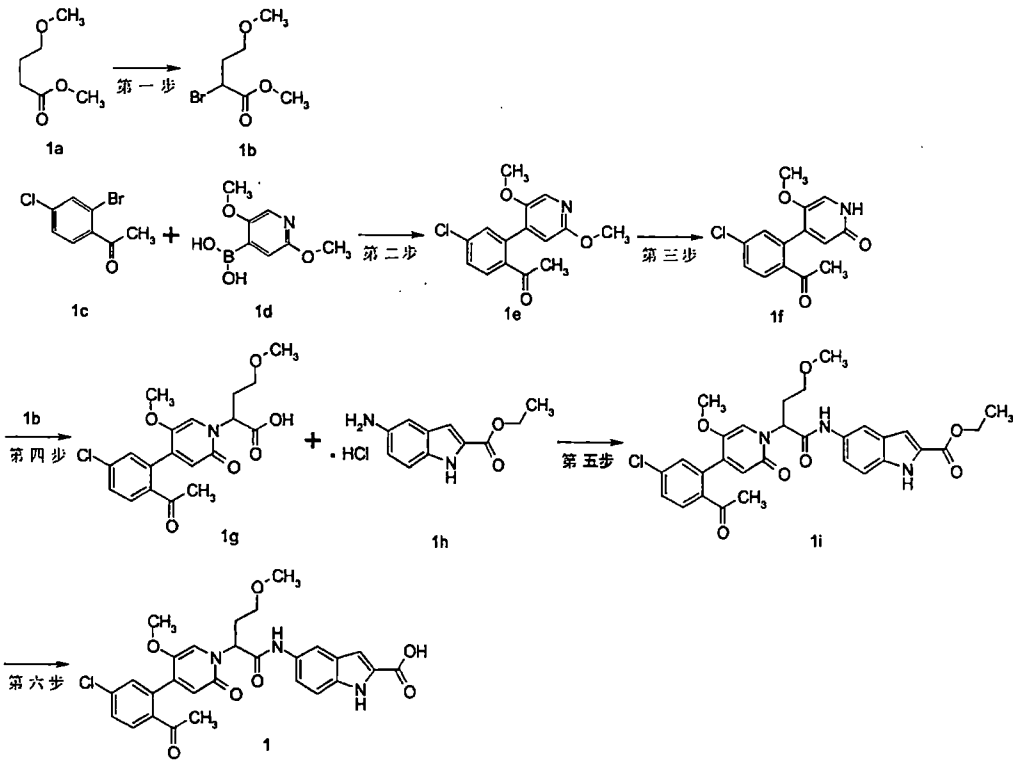
應所使用的展開劑，純化化合物採用的管柱層析的洗脫劑的體系和薄層層析法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷/甲醇體系，B：正己烷/乙酸乙酯體系，C：石油醚/乙酸乙酯體系，D：丙酮，E：二氯甲烷/丙酮體系，F：乙酸乙酯/二氯甲烷體系，G：乙酸乙酯/二氯甲烷/正己烷，H：乙酸乙酯/二氯甲烷/丙酮，I：石油醚/乙酸乙酯/二氯甲烷，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

實施例 1

5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯基胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸



1



第一步

2-溴-4-甲氧基丁酸甲酯 1b

將 4-甲氧基丁酸甲酯 1a(1.6 g，12.1 mmol)加入到 50 mL 四氫呋喃中，用乾冰-丙酮浴降溫至-78℃，緩慢加入雙三甲基矽基胺基鋰(12.7 mL，12.7 mmol)，加畢，攪拌反應 1 小時，加入三甲基氯矽烷(1.31 g，12.1 mmol)，繼續攪拌反應 20 分鐘，再加入 *N*-溴代丁二醯亞胺(2.15 g，12.1 mmol)，攪拌反應 2 小時。撤去乾冰-丙酮浴，反應液溫度自然升至室溫，用飽和氯化銨溶液淬滅反應，反應液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，有機相分別用水(50 mL)，飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 1b(900 mg，產率：35.3%)。

第二步

1-(4-氯-2-(2,5-二甲氧基吡啶-4-基)苯基)乙酮 1e

將 2-溴-4-氯苯乙酮 1c(1.27 g，5.46 mmol)、(2,5-二甲氧基吡啶-4-基)硼酸 1d(1.0 g，5.46 mmol，採用專利申請“WO2015063093”公開的方法製備而得)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(230 mg，0.32 mmol)和碳酸鉀(2.2 g，16.38 mmol)加入到 25 mL 的 1,4-二氧六環中，加畢，反應液加熱至 110℃，攪拌反應 8 小時。反應液自然冷卻至室溫，向反應液中加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，有機相分別用水(50 mL)，飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 1e(1.0 g，產率：63.3%)。

MS m/z(ESI): 292.3 [M+1]

第三步

4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1*H*)-酮 1f

將 1e(1.0 g，3.43 mmol)加入到 10 mL 的 *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入吡啶氫溴酸鹽(3.30 g，20.6 mmol)，加畢，加熱至 105℃，攪拌反應 3 小時。向反應液中加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，有機相分別用水(50 mL)，飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到標題產物 1f(550 mg，產率：57.8%)。

MS m/z(ESI): 276.3 [M-1]

第四步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁酸 1g

將 1f(350 mg，1.28 mmol)加入到 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，冰水浴冷卻下緩慢加入氫化鈉(153 mg，3.84 mmol)，加畢，撤去冰浴，反應液溫度自然升至室溫，攪拌反應 30 分鐘，加入 1b(350 mg，1.66 mmol)，繼續攪拌反應 24 小時。向反應液中加入 50 mL 水，滴加 1 *M* 的鹽酸至反應液 pH 至 3~4，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機相，用水(50 mL)，飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾除去乾燥劑，濾液減壓濃縮得到粗製品標題產物 1g(360 mg)，產物不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z(ESI): 394.4 [M+1]

第五步

5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯 1i

將粗製品 1g(180 mg，0.45 mmol)加入到 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，再加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(313 mg，0.82 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.22 mL，1.35 mmol)和 5-胺基-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯鹽酸鹽 1h(129 mg，0.54 mmol，採用習知的方法“*Journal of Organic Chemistry*, 2012, 55(2), 766-782”製備而得)，加畢，加熱至 50℃，攪拌反應 16 小時。向反應液中加入 50 mL 水，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機相，用水(50 mL)，飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過

濾除去乾燥劑，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 1i(60 mg，產率 23.1%)。

MS m/z(ESI): 580.4 [M+1]

第六步

5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯基胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸 1

將 1i(60 mg，0.103 mmol)加入到 4 mL 四氫呋喃和甲醇的混合溶劑(V:V=3:1)中，加入 1 *M* 的氫氧化鋰溶液(0.83 mL，0.83 mmol)，加畢，攪拌反應 16 小時。反應液減壓蒸除溶劑，向所得殘餘物中加入 10 mL 水，攪拌均勻，滴加 1 *M* 的鹽酸至反應液 pH 至 3~4，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，有機相分別用水(50 mL)，飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾除去乾燥劑，濾液減壓濃縮，用高效液相製備（Gilson-281，洗脫體系：乙腈，水）純化所得殘餘物，製得標題產物 1(4 mg，產率：7.0%)。

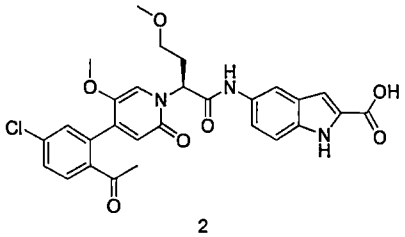
MS m/z(ESI): 552.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60(s, 1H), 11.33(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.89-7.87(d, 1H), 7.64-7.61(dd, 1H), 7.47-7.46(d, 1H), 7.37-7.32(m, 3H), 6.97(s, 1H), 6.40(s, 1H), 5.79-5.75(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.42-2.31(m, 2H)

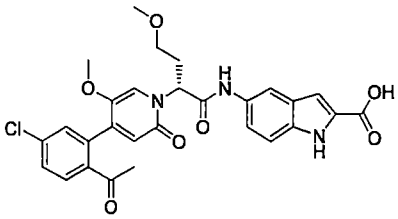
實施例 2,3

(*S*)-5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸 2

(*R*)-5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸 3



2



3

將 1(100 mg，0.18 mmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 um；流動相：流動相：乙醇(含 0.01%三氟乙酸)=100，流速：8 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題產物 3(10 mg)和 4(15 mg)。

化合物 2：

MS m/z(ESI):552.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 8.907 分鐘，手性純度：98%(層析管柱：CHIRAL PAK IE, 4.6*150mm, 5 um；流動相：正己烷/乙醇/三氟乙酸=40/60/0.06(v/v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60(s, 1H), 11.33(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.89-7.87(d, 1H), 7.64-7.61(dd, 1H), 7.47-7.46(d, 1H), 7.37-7.32(m, 3H), 6.97(s, 1H), 6.40(s, 1H), 5.79-5.75(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.42-2.31(m, 2H)

化合物 3：

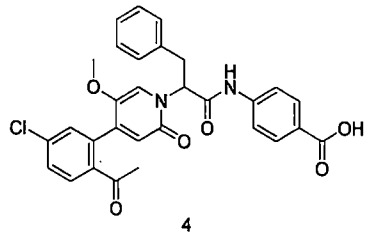
MS m/z(ESI): 552.4 [M+1]

手性 HPLC 分析: 保留時間 6.720 分鐘，手性純度：98%(層析管柱：CHIRAL PAK IE, 4.6*150mm, 5 um；流動相：正己烷/乙醇/三氟乙酸=40/60/0.06(v/v/v))。

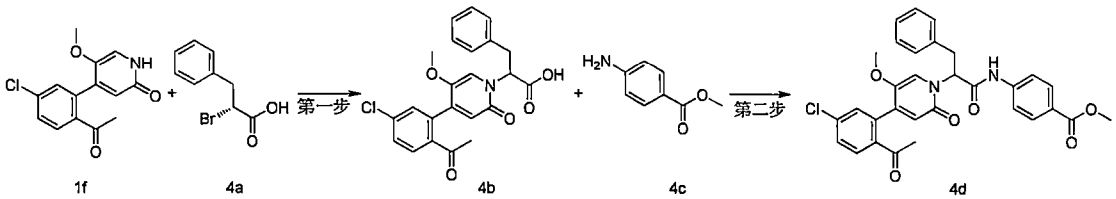
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60(s, 1H), 11.33(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.89-7.87(d, 1H), 7.64-7.61(dd, 1H), 7.47-7.46(d, 1H), 7.37-7.32(m, 3H), 6.97(s, 1H), 6.40(s, 1H), 5.79-5.75(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.42-2.31(m, 2H)

實施例 4

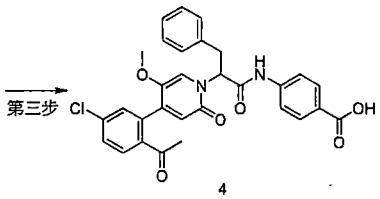
4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 4



4



1f 4a 第一步 4b 4c 第二步 4d



第三步 4

第一步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯丙酸 4b

將第三丁醇鎂(701.62 mg，7.2 mmol)溶於 250 mL 四氫呋喃中，再加入(*R*)-2-溴-3-苯丙酸(1649.77 mg，7.2 mmol，採用習知方法“*Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom)*, 2014, 50(88), 13489-13491”製備而得)、第三丁醇鉀(404.07 mg，3.6 mmol)和粗製品化合物 1f(1000 mg，3.6 mmol)，60℃條件下，反應 16 小時。反應液冷卻

至室溫，滴加 1 *M* 鹽酸至反應液 pH 至 2~3，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Gilson-281，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得到標題化合物 4b(350 mg，產率：20.5%)。

MS m/z(ESI): 426.4 [M+1]

第二步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸甲酯 4d

依次將化合物 4b(350 mg，0.82 mmol)、對胺基苯甲酸甲酯 4c(39.23 mg，0.26 mmol，採用習知的方法“*Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom)*, 2015, 51(58),11705-11708”製備而得)和 *N,N*-二異丙基乙胺(0.57 mL，3.29 mmol)溶於 30 mL 乙酸乙酯中，再滴加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，1569 mg，2.47 mmol)，加畢，反應升溫至 60℃，攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題化合物 4d(140 mg，產率：28.9%)。

MS m/z(ESI): 559.5 [M+1]

第三步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 4

將化合物 4d(120 mg，0.21 mmol)溶於 4 mL 四氫呋喃

和甲醇的混合溶劑(V/V=3:1)，加入 1.28 mL 1 *M* 的氫氧化鋰溶液，加畢，反應 16 小時。滴加 10%鹽酸至反應液 pH 至 3~4，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，有機相減壓濃縮，用高效液相製備(Gilson-281，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得到標題化合物 4(50 mg，產率：42.7%)。

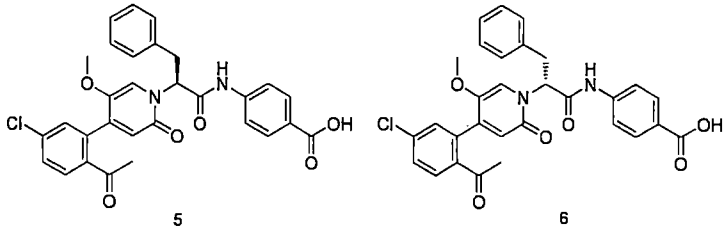
MS m/z(ESI): 545.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.83-7.81(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.62-7.59(dd, 1H), 7.43(s, 1H)7.38(s, 1H), 7.30-7.25(m, 4H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.31(s, 1H), 6.05-6.01(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.49-3.44(m, 2H), 2.37(s, 3H).

實施例 5,6

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 5

(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 6



5

6

將 4(900 mg，1.65 mmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 Superchiral S-AD(Chiralway), 2 cm I.D. * 25 cm Length, 5 um；流動相：二氧化碳：乙醇：二乙胺=60：40：0.05，流速：50 g/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得

到標題產物 5(421 mg)和 6(405 mg)。

化合物 5：

MS m/z(ESI): 545.4 [M+1]；

手性 HPLC 分析:保留時間 4.138 分鐘，手性純度：98%(層析管柱：Superchiral S-AD(Chiralway), 2 cm I.D. * 25 cm Length, 5 um；流動相：乙醇/正己烷/三氟乙酸=50/50/0.05(v/v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ膦 10.81(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.83-7.81(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.62-7.59(dd, 1H), 7.43(s, 1H)7.38(s, 1H), 7.30-7.25(m, 4H), 7.21-7.17(m, 1H), 8.31(s, 1H), 6.05-6.01(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.49-3.44(m, 2H), 2.37(s, 3H)

化合物 6：

MS m/z(ESI): 545.4 [M+1]；

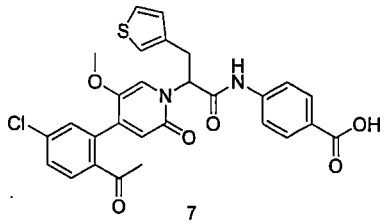
手性 HPLC 分析:保留時間 1.475 分鐘，(層析管柱：Superchiral S-AD(Chiralway), 2 cm I.D. * 25 cm Length, 5 um；流動相：乙醇/正己烷/三氟乙酸=50/50/0.05(v/v/v))。

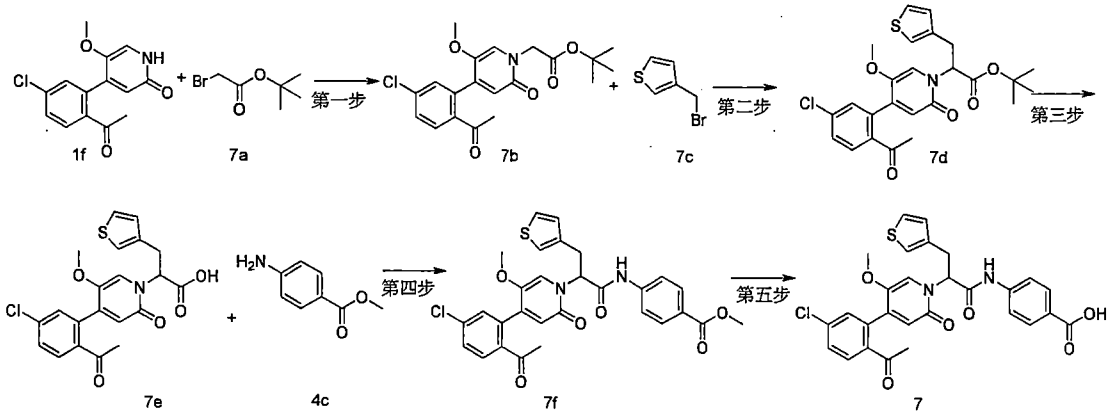
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ膦 10.81(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.83-7.81(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.62-7.59(dd, 1H), 7.43(s, 1H)7.38(s, 1H), 7.30-7.25(m, 4H)，7.21-7.17(m, 1H), 8.31(s, 1H), 6.05-6.01(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.49-3.44(m, 2H), 2.37(s, 3H)

實施例 7

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-3-(噻吩-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 7





第一步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)乙酸第三丁酯 7b

依次將 1f(3.4 g，12.24 mmol)、碳酸銫(11937.34 mg，36.73 mmol)和 2-溴代乙酸第三丁酯 7a(3.58g，18.37mmol，採用習知的方法“*Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom)*, 2012, 48(22), 2803-2805”製備而得)溶於 40 mL *N,N*-二甲基甲醯胺，加畢，反應液溫度升至 65℃，攪拌反應 2 小時。冷卻反應液溫度至室溫，反應液中加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 I 純化所得殘餘物得標題產物 7b(3.2 g，產率：65.4%)。

MS m/z(ESI): 392.1[M+1]；

第二步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(噻吩-3-基)丙酸第三丁酯 7d

依次將 7b(100 mg，0.26 mmol)和 3-溴甲基噻吩 7c(90.37 mg，0.51 mmol，採用習知的方法“*Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81(22), 11035-11042”製備而得)溶於 10 mL 四氫呋喃中，反應液冷卻至-78℃，滴加二異丙基胺基鋰溶液(1.53 mL，1.02 mmol)，反應 2 小時，緩慢加入 1 mL 水，反應液溫度自然升至室溫。向反應液中加 10 mL 水，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物得標題產物 7d(84 mg，產率：64.1%)。

MS m/z(ESI): 488.4[M+1]；

第三步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(噻吩-3-基)丙酸 7e

將 7d(80 mg，0.16 mmol)溶於 4 mL 二氯甲烷中，滴加三氟乙酸(0.5 mL, 0.78 mmol)，攪拌反應 5 小時。反應液減壓蒸餾，得粗製品標題產物 7e(68 mg)，產物不經純化直接投入下一步反應。

MS m/z(ESI): 432.3 [M+1]；

第四步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-3-(噻吩-3-基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 7f

將粗製品 7e(67 mg，0.16 mmol)和 4(30.48 mg，0.20 mmol)溶於 6 mL 乙酸乙酯，依次滴加 0.5 mL 吡啶和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物(197.44 mg，0.62 mmol)，加畢，反應升溫至 70°C，攪拌反應 1.5 小時。反應液中加入 15 mL 水，乙酸乙酯萃取(15 mL×2)，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物得標題產物 7f(80 mg)，產率：86.7%。

MS m/z(ESI): 565.5[M+1]；

第五步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(噻吩-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 7

將 7f(80 mg，0.13 mmol)溶於 3 mL 四氫呋喃，再向反應液中加入氫氧化鈉溶液(1 N，0.67 mL)，加畢，反應 12 小時。再加入氫氧化鈉溶液(1 N，0.67 mL)，反應液升溫至 35°C，攪拌 16 小時。減壓蒸餾旋除有機溶劑，加入 15 mL 水，滴加 3 N 鹽酸至反應液 pH 至 4~5，過濾。收集濾餅，濾餅用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物得標題產物 7(50 mg，產率：64.8%)。

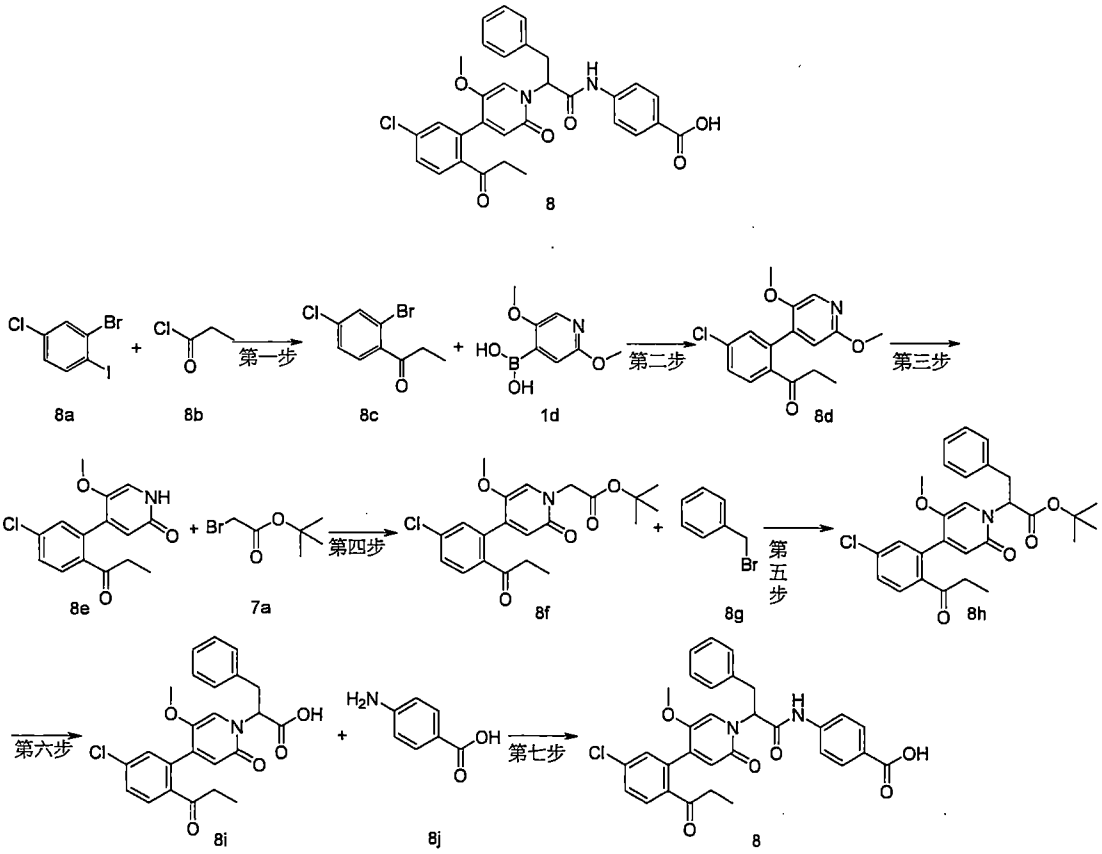
MS m/z(ESI):551.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76(s, 1H), 10.81(s, 1H), 7.92(d, 2H), 7.84(d, 1H), 7.75(d, 2H), 7.62(dd, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.40(d, 2H), 7.22(d, 1H), 7.01(d, 1H), 6.34(s,

1H), 5.99-5.95(m, 1H), 3.58-3.52(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.46-3.41(m, 1H), 2.41(s, 3H)

實施例 8

4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 8



第一步

1-(2-溴-4-氯苯基)丙烷-1-酮 8c

將 2-溴-4-氯-1-碘苯 8a(1.0 g，3.15 mmol，採用習知的方法 "*Angewandte Chemie, International Edition*, 2010, 49(46), 8729-8732" 製備而得) 溶於 1 mL 四氫呋喃中，冷卻至-20℃，加入異丙基氯化鎂(421.15 mg，4.10 mmol)，預先反應 1 小時。將丙醯氯 8b(378.89 mg，4.10 mmol)、氯化鋰(11.42 mg，189.00 μ mol)、氯化亞銅(9.36 mg，94.50 μ mol)

和三氯化鋁(12.61 mg，94.50 μmol)加入 1 mL 四氫呋喃中，室溫攪拌均勻，將預先反應了 1 小時的反應液滴加到以上混合液中，室溫反應 2 小時。反應液中加入 20 mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應，用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以洗脫劑 B 純化所得殘餘物，製得標題化合物 8c(640 mg，產率：82.0%)

第二步

1-(4-氯-2-(2,5-二甲氧基吡啶-4-基)苯基)丙烷-1-酮 8d

將化合物 8c(640 mg，2.59 mmol)、化合物 1d(520.41 mg，2.84 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(191.8 mg，0.259 mmol)和碳酸鈉(822.16 mg，7.76 mmol)加入到 20 mL 1,4-二氧六環和 4 mL 水的混合溶劑中，加畢，反應液加熱至 85℃，攪拌反應 16 小時。反應液自然冷卻至室溫，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，有機相分別用水(30 mL)，飽和氯化鈉溶液(30 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 8d(600 mg，產率：75.9%)。

MS m/z(ESI): 306.0 [M+1]

第三步

4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1*H*)-酮 8e

將化合物 8d(600 mg，1.96 mmol)加入到 10 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺中，加入吡啶氫溴酸鹽(1.51 g，9.81 mmol)，加

畢，加熱至 100℃，攪拌反應 3 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮除去有機溶劑，所得殘餘物中加入 30 mL 水，用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗製品標題化合物 8e(550 mg)，產物不經純化直接下一步反應。

MS m/z(ESI): 292.0 [M+1]

第四步

2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)乙酸第三丁酯 8f

將粗製品化合物 8e(550 mg，1.89 mmol)、碳酸銫(1.84 g，5.67 mmol)和化合物 7a(551.61 mg，2.83 mmol)溶於 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺，加畢，反應液溫度升至 65℃，攪拌反應 2 小時。冷卻反應液溫度至室溫，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL×3)無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以洗脫劑 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 8f(350 mg，產率：51.0%)。

MS m/z(ESI): 405.4 [M+1]

第五步

2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙酸第三丁酯 8h

將化合物 8f(122 mg，302.37 μmol)溶於 10 mL 四氫呋喃中，冷卻至-78℃，加入苄溴 8g(103.43 mg，604.74 μmol)，再滴加入二(三甲基矽基)胺基鋰的四氫呋喃溶液

(1.21 mL，1.21 mmol)，反應 2 小時。反應液溫度自然升至室溫，向反應液中加入 10 mL 水，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 8h(75 mg，產率：50.0%)。

MS m/z(ESI): 496.2 [M+1]

第六步

2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯丙酸 8i

將化合物 8h(75 mg，0.15 mmol)溶於 4 mL 二氯甲烷中，滴加三氟乙酸(0.5 mL)，攪拌反應 5 小時。反應液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 8i(70 mg)，產物不經純化直接投入下一步反應。

MS m/z(ESI): 439.9 [M+1]

第七步

4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 8

將粗製品化合物 8i(70 mg，159.13 μmol)和 4-胺基苯甲酸 8j(32.73 mg，237.70 μmol，採用習知的方法“*Angewandte Chemie -International Edition*，2012，51(34)，8564-8567”製備而得)溶於 20 mL 乙酸乙酯中，依次滴加三乙胺(64.41mg，636.53 μmol)和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，303.80

mg，477.39 μmol)，加畢，反應升溫至 60°C，攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15mL×2)，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，製得標題化合物 8(30 mg，產率：35.7%)。

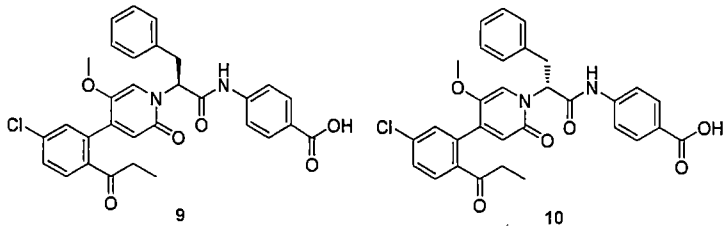
MS m/z(ESI): 559.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97(s, 1H), 8.10(d, 2H), 7.86(d, 2H), 7.70(d, 1H), 7.51-7.24(m, 8H), 6.64(s, 1H), 6.26(s, 1H), 3.67-3.62(m, 4H), 3.33-3.29(m, 1H), 2.86(s, 2H), 1.18-0.92(m, 3H).

實施例 9,10

(*S*)-4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 9

(*R*)-4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 10



9 10

將化合物 8(1 g，1.79 mmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IE 20*250mm 5um；流動相：正己烷：乙醇=55：45，流速：7 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 9(300 mg)和化合物 10(400 mg)。

化合物 9：

MS m/z(ESI): 559.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 11.267 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇/正己烷=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88(s, 1H), 8.10(d, 2H), 7.85(d, 2H), 7.69(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.40(s, 7H), 6.62(s, 1H), 6.22(s, 1H), 3.65(s, 3H), 3.60(s, 1H), 3.31(s, 1H), 2.85(s, 2H), 1.15(s, 3H).

化合物 10：

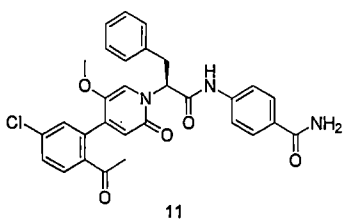
MS m/z(ESI): 559.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 4.836 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇/正己烷=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88(s, 1H), 8.10(d, 2H), 7.85(d, 2H), 7.69(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.40(s, 7H), 6.62(s, 1H), 6.22(s, 1H), 3.65(s, 3H), 3.60(s, 1H), 3.31(s, 1H), 2.85(s, 2H), 1.15(s, 3H).

實施例 11

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲醯胺 11



11

將化合物 5(54 mg，99.09 μ mol)溶於 5 mL *N*,*N*-二甲基

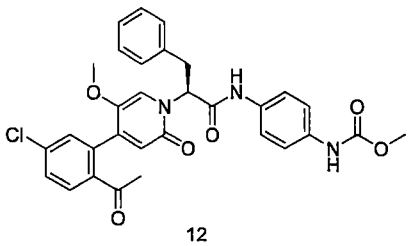
甲醯胺中，加入碳酸銨(95.21 mg，990.86 μ mol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(64.03 mg，495.43 μ mol)和 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*´,*N*´-四甲基脲六氟磷酸酯(112.96 mg，297.26 μ mol)，室溫攪拌反應 16 小時。反應液中加入 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，製得標題化合物 11(40 mg，產率：74.2%)。

MS m/z(ESI): 544.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.87-7.82(m, 3H), 7.70-7.69(m, 1H), 7.68-7.66(m, 1H), 7.56-7.54(dd, 1H), 7.36(s, 1H), 7.32-7.31(d, 1H), 7.29-7.25(m, 4H), 7.24-7.19(m, 1H), 6.41(s, 1H), 5.89-5.85(m, 1H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.50-3.45(m, 1H), 2.46(s, 3H).

實施例 12

(*S*)-(4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯基)胺基甲酸甲酯 12



12

化合物 5(100 mg，183.83 μ mol)溶於 8 mL 甲苯中，依次加入三乙胺(65.1 mg，643.39 μ mol)、疊氮磷酸二苯酯(60.71 mg，220.59 μ mol)和甲醇(58.9 mg，1.84 mmol)，升溫至 100℃，攪拌反應 2 小時。冷卻反應液至室溫，減壓

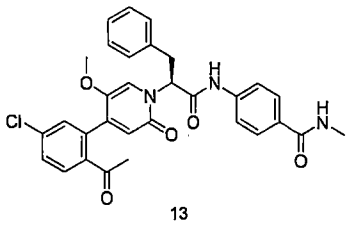
濃縮除去溶劑，所得殘餘物中加入 15 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，製得標題化合物 12(75 mg，產率：71.2%)。

MS m/z(ESI): 574.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.66(d, 1H), 7.48-7.46(d, 3H), 7.29-7.21(m, 8H), 7.15-7.10(m, 1H), 6.61-6.50(m, 2H), 5.95-5.85(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.30-3.20(m, 1H), 2.42(s, 3H).

實施例 13

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-*N*-甲基苯甲醯胺 13



13

將化合物 5(70 mg，128.44 μmol)溶於 5 mL*N*,*N*-二甲基甲醯胺中，依次加入甲胺(11.97 mg，385.33 μmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(66.4 mg，513.78 μmol)和 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*´,*N*´-四甲基脲六氟磷酸酯(97.62 mg，256.89 μmol)，室溫攪拌反應 16 小時。反應液中加入 50 mL 乙酸乙酯，用水洗滌(30 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767-SQ detecor2，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得標

題化合物 13(45 mg，產率：62.8%)。

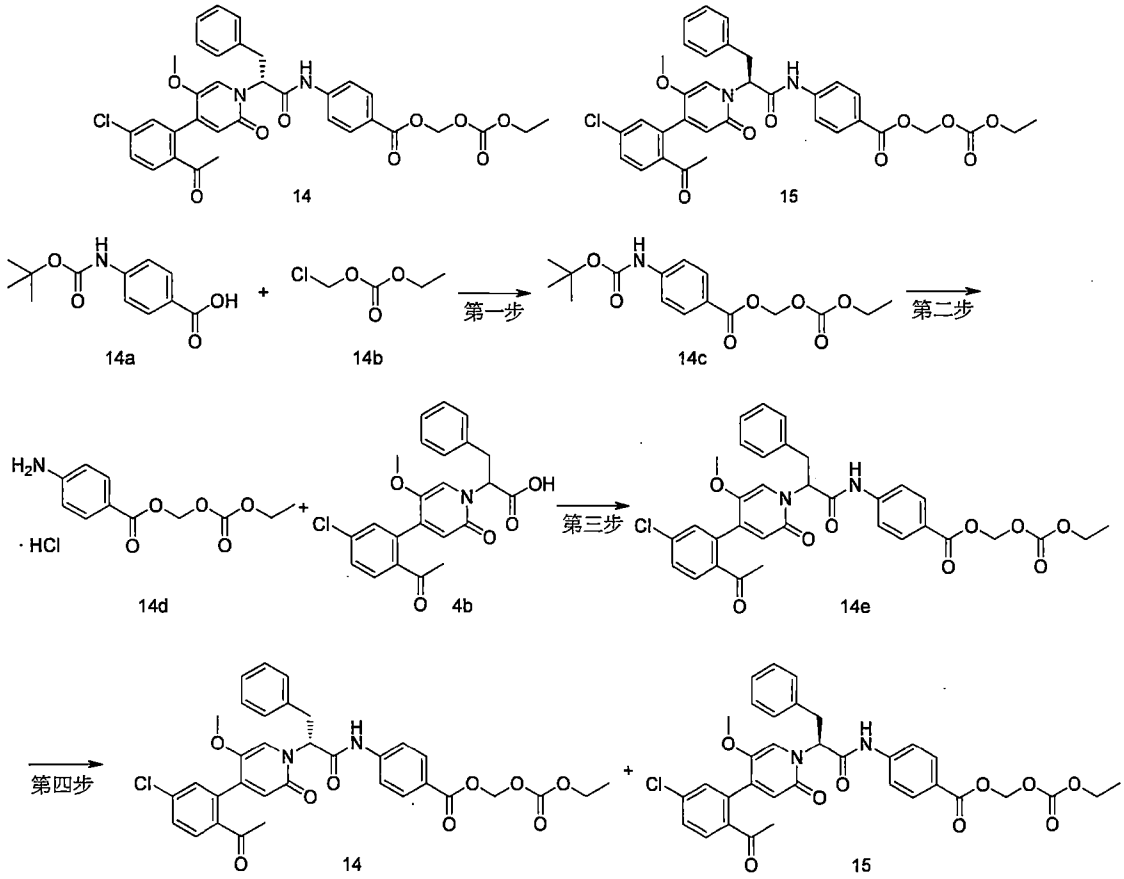
MS m/z(ESI): 558.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75(s, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 7.84-7.82(m, 3H), 7.71(d, 2H), 7.62(dd, 1H), 7.44(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31-7.26(m, 4H), 7.22-7.18(m, 1H), 6.31(s, 1H), 6.04-6.01(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.49-3.39(m, 2H), 2.77(d, 3H), 2.38(s, 3H).

實施例 14,15

(*R*)-((乙氧羰基)氧基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸酯 14

(*S*)-((乙氧羰基)氧基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸酯 15



第一步

((乙氧羰基)氧基)甲基 4-((第三丁氧羰基)胺基)苯甲酸酯

14c

將 4-((第三丁氧羰基)胺基)苯甲酸 14a(4 g，16.86 mmol，採用習知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2016 , 59(22), 10299-10314”製備而得)、碘化鉀(2.24 g，13.49 mmol)和碳酸鉀(2.33 g，16.86 mmol)溶於 50 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，氬氣氛下，加入氯甲基乙基 碳酸酯 14b(3.5 g，25.29 mmol，採用習知的方法“*Tetrahedron Letters*, 2007, 48(1), 109 -112”製備而得)，加畢，反應升溫至 50°C，攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫，倒入 100 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取(60 mL×3)，合併有機相，用 25 mL 飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 C 純化所得殘餘物，製得標題化合物 14c(5.3 g，產率：88.0%)。

MS m/z(ESI): 340.5 [M+1]

第二步

((乙氧基羰基)氧基)甲基 4-胺基苯甲酸酯 鹽酸鹽 14d

將氯化氫的 1,4-二氧六環溶液(13.3 mL，66.52 mmol)加入到 13 mL 四氫呋喃中，加入化合物 14c(2.7 g，7.56 mmol)，加畢，反應升溫至 50°C，攪拌反應 5 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮除去溶劑，殘餘物中加入 20 mL 乙酸乙酯和正己烷(V/V=1:9)的混合溶劑，攪拌，過濾，收集濾餅，得粗製品標題化合物 14d(2 g)，產物不經純化直接下一步反應。

MS m/z(ESI): 240.4 [M+1]

第三步

((乙氧羰基)氧基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸酯 14e

將化合物 4b(250 mg，0.59 mmol)溶於 50 mL 乙酸乙酯中，加入 *N*,*N*-二異丙基乙胺(303.48 mg，2.35 mmol)、粗製品化合物 14d(178.03 mg，0.65 mmol)和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，747.14 mg，1.17 mmol)，加畢，反應升溫至 60°C，攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，加入 25 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Gilson-281，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得標題化合物 14e(230 mg，產率：60.6%)。

MS m/z(ESI): 647.5 [M+1]

第四步

(*R*)-((乙氧羰基)氧基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸酯 14

(*S*)-((乙氧羰基)氧基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸酯 15

將化合物 14e(230 mg，0.36 mmol)進行手性製備(分離條件：層析管柱：Superchiral S-AD(Chiralway), 2 cm I.D. * 25 cm Length, 5 um；流動相：二氧化碳：異丙醇=60：40，流速：50 g/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題

化合物 14(84 mg)和化合物 15(76 mg)。

化合物 14：

MS m/z(ESI): 647.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 5.297 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE, 4.6*150mm, 5 um；流速：1 mL/min；流動相：乙醇)。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.70(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.70-7.69(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.48-7.46(dd, 1H), 7.30-7.27(m, 4H), 7.26-7.22(m, 2H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.57(s, 1H), 5.99(s, 2H), 5.95-5.85(m, 1H), 4.29-4.24(m, 2H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.35-3.25(m, 1H), 2.44(s, 3H), 1.35-1.31(m, 3H).

化合物 15：

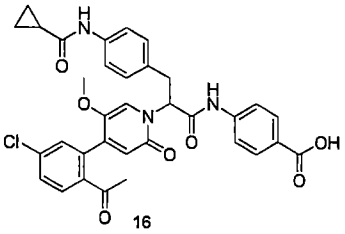
MS m/z(ESI): 647.5 [M+1]

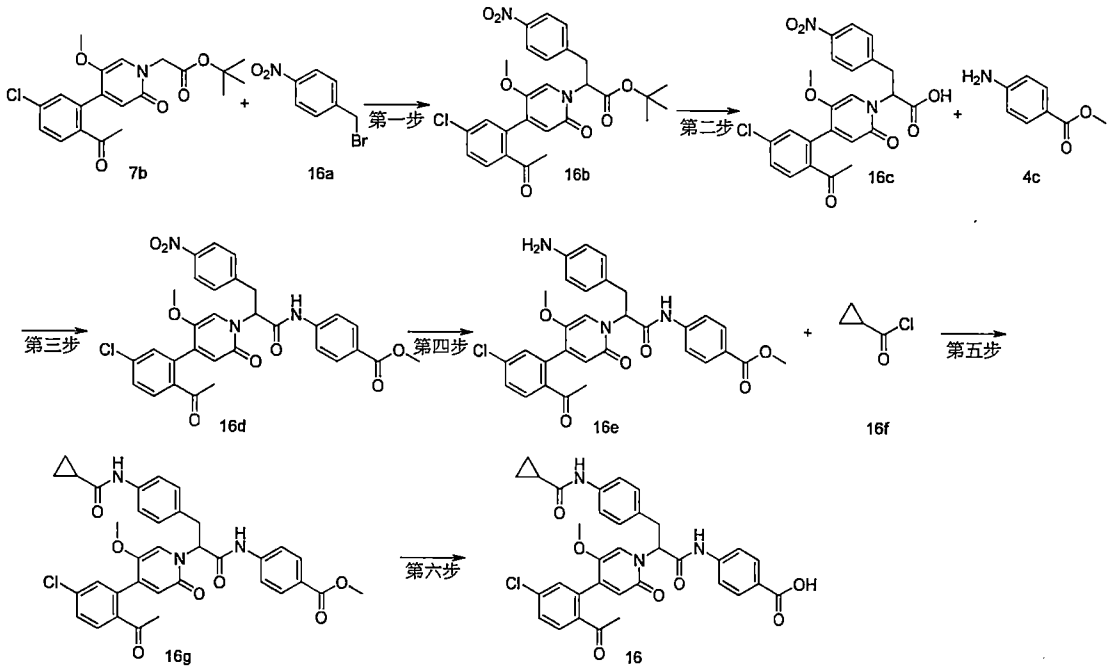
手性 HPLC 分析:保留時間 8.442 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE, 4.6*150mm, 5 um；流速：1 mL/min；流動相：乙醇)。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.70(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.70-7.69(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.48-7.46(dd, 1H), 7.30-7.27(m, 4H), 7.26-7.22(m, 2H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.57(s, 1H), 5.99(s, 2H), 5.95-5.85(m, 1H), 4.29-4.24(m, 2H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.35-3.25(m, 1H), 2.44(s, 3H), 1.35-1.31(m, 3H).

實施例 16

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-(環丙烷基甲醯胺基)苯基)丙醯胺基)苯甲酸 16





第一步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-硝基苯基)丙酸第三丁酯 16b

依次將化合物 7b(150 mg，0.38 mmol)和 1-(溴甲基)-4-硝基苯 16a(165.39 mg，0.77 mmol，採用習知的方法“*Angewandte Chemie - International Edition*, 2014, 53(50), 13835-13839”製備而得)溶於 10 mL 四氫呋喃中，反應液冷卻至-78℃，滴加二(三甲基矽基)胺基鋰溶液(1.53 mL，1.53 mmol)，反應 2 小時。-78℃下向反應液中緩慢加入 1 mL 水淬滅反應，自然升至室溫，加 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取

(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 16b(180 mg，產率：80.3%)。

MS m/z(ESI): 527.4 [M+1]

第二步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-硝基苯基)丙酸 16c

將化合物 16b(180 mg，0.34 mmol)溶於 5 mL 二氯甲烷中，滴加三氟乙酸(0.5 mL)，攪拌反應 5 小時。反應液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 16c(166 mg)，產物不經純化直接投入下一步反應。

MS m/z(ESI): 471.4 [M+1]

第三步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-硝基苯基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 16d

將粗製品化合物 16c(161 mg，0.34 mmol)和化合物 4c(67.19 mg，0.44 mmol)溶於 6 mL 乙酸乙酯，依次滴加 0.5 mL 吡啶和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，870.36 mg，1.37 mmol)，加畢，反應升溫至 70℃，攪拌反應 1.5 小時。反應液冷卻至室溫，加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純

化所得殘餘物，得標題化合物 16d(130 mg，產率：53.5%)。

MS m/z(ESI): 604.4 [M+1]

第四步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-胺基苯基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 16e

將粗製品化合物 16d(70 mg，115.89 μmol)溶於 8 mL 四氫呋喃中，加入二氧化鉑(5.26 mg，23.18 μmol)，氫氣置換 2 次，室溫攪拌反應 2.5 小時。反應液過濾，濾液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 16e(66 mg)，產物不經純化直接投入下一步反應。

第五步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-(環丙烷基甲醯胺基)苯基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 16g

將粗製品化合物 16e(66 mg，114.98 μmol)和三乙胺(290.87 mg，2.87 mmol)溶於 8 mL 四氫呋喃中，加入環丙甲醯氯(240.38 mg，2.30 mmol)，攪拌反應 16 小時。反應液減壓濃縮，所得殘餘物中加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題化合物 16g(40 mg，產率：54.2%)。

MS m/z(ESI): 642.1 [M+1]

第六步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-3-(4-(環丙烷基甲醯胺基)苯基)丙醯胺基)苯甲酸 16

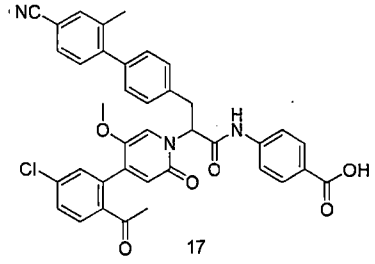
將化合物 16g(40 mg，62.3 μmol)溶於 3 mL 甲醇中，加入氫氧化鈉(12.46 mg，311.48 μmol)，升溫至 50℃攪拌反應 5 小時。反應液冷卻至室溫，加入 15 mL 水，滴加 3*M* 鹽酸至 pH 為 5，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767-SQ detecor2，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得標題化合物 16(16 mg，產率：40.9%)。

MS m/z(ESI): 628.5 [M+1]

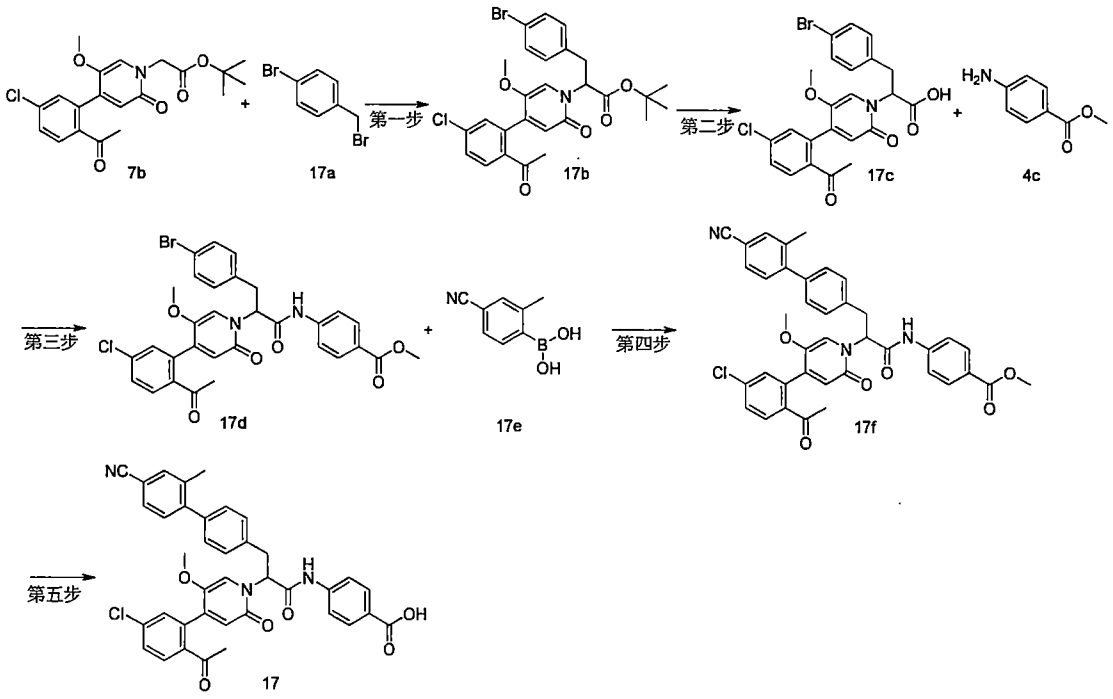
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1H), 10.12(s, 1H), 7.92(d, 2H), 7.83(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.61(dd, 1H), 7.48(d, 2H), 7.41(d, 2H), 7.18(d, 2H), 6.30(s, 1H), 6.00-5.96(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.42-3.36(m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.76-1.70(m, 1H), 0.76-0.74(m, 4H).

實施例 17

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4'-氰基-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 17



17



第一步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-溴苯基)丙酸第三丁酯 17b

依次將化合物 7b(150 mg，0.38 mmol)和 1-溴-4-(溴甲基)苯 17a(191.35 mg，0.77 mmol，採用習知的方法“*Tetrahedron Letters*, 2016, 57(2),168 - 171”製備而得)溶於 10 mL 四氫呋喃中，冷卻至-78℃，滴加二(三甲基矽基)胺基鋰溶液(1.53 mL，1.53 mmol)，反應 2 小時。-78℃下向反應液中緩慢加入 1 mL 水淬滅反應，自然升至室溫，加入 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 17b(180 mg，產率：79.6%)。

MS m/z(ESI): 562.3 [M+1]

第二步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-溴苯基)丙酸 17c

將化合物 17b(180 mg，0.30 mmol)溶於 5 mL 二氯甲烷中，滴加三氟乙酸(0.5 mL)，攪拌反應 5 小時。反應液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 17c(160 mg)，產物不經純化直接投入下一步反應。

MS m/z(ESI): 506.3 [M+1]

第三步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-溴苯基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 17d

將粗製品化合物 17c(154 mg，0.31 mmol)和化合物 4c(59.95 mg，0.40 mmol)溶於 6 mL 乙酸乙酯中，依次滴加 0.5 mL 吡啶和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，776.60 mg，1.22 mmol)，加畢，升溫至 70°C，攪拌反應 1.5 小時。反應液中加入 15 mL 水，乙酸乙酯萃取(15 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題化合物 17d(180 mg，產率：90.6%)。

MS m/z(ESI): 639.3 [M+1]

第四步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4'-氰基-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 17f

將化合物 17d(180 mg，0.28 mmol)、(4-氰基-2-甲基苯基)硼酸 17e(90.84 mg，0.56 mmol，採用習知的方法“*Tetrahedron*, 2011, 67(52), 10082-10088”製備而得)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(20.65 mg，0.03 mmol)和碳酸鈉(89.73 mg，0.85 mmol)加入到甲苯(8 mL)、乙醇(3 mL)和水(1 mL)的混合溶劑中，加畢，升溫至 85℃，攪拌反應 16 小時。反應液自然冷卻至室溫，加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 17f(200 mg，產率：31.5%)。

MS m/z(ESI): 674.5 [M+1]

第五步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4'-氰基-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)丙醯胺基)苯甲酸

17

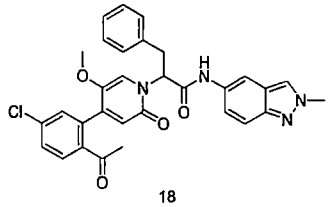
將化合物 17f(200 mg，0.297 mmol)溶於 2 mL 甲醇和 2 mL 四氫呋喃的混合溶劑中，向反應液中加入一水合氫氧化鋰(29.9 mg，0.71 mmol)，攪拌反應 60 小時。反應液中加入 15 mL 水，滴加 3*M* 鹽酸至 pH 為 4~5，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767-SQ detecor2，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得標題化合物 17(10 mg，產率：16.2%)。

MS m/z(ESI): 660.5 [M+1]

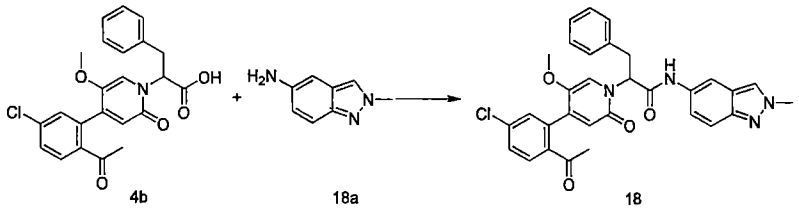
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81(s, 1H), 7.92(d, 2H), 7.83(d, 1H), 7.78-7.74(m, 3H), 7.70(dd, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.43-7.35(m, 5H), 7.29(d, 2H), 6.33(s, 1H), 6.06-6.02(m, 1H), 3.61-3.50(m, 2H), 3.54(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.22(s, 3H).

實施例 18

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-苯基丙醯胺 18



18



4b 18a 18

將化合物 4b(90 mg，211.34 μmol)、2-甲基-5-胺基-2*H*-吲唑 18a(34.21 mg，232.47 μmol，採用習知的方法“*Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(14), 4730-4738”製備而得)和 *N*,*N*-二異丙基乙胺(273.14 mg，2.11 mmol)加入 15 mL 乙酸乙酯中，再滴加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，537.94 mg，845.36 μmol)，加畢，升溫至 75℃，攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，加入 30 mL 水，滴加 3*M* 鹽酸至 pH 為 5，分液，水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(35 mL×2)，無水硫酸

鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題化合物 18(80 mg，產率：68.2%)。

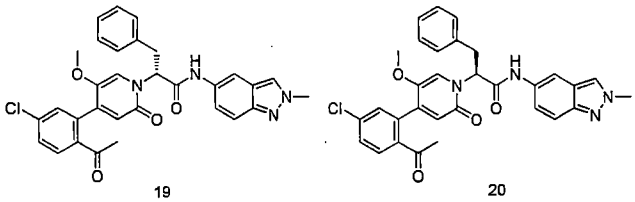
MS m/z(ESI): 555.0 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.56(d, 1H), 7.49(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31-7.25(m, 5H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.31(s, 1H), 6.07-6.03(m, 1H), 4.13(s, 3H), 3.55(s, 3H), 3.46(d, 2H), 2.38(s, 3H).

實施例 19,20

(*R*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-苯基丙醯胺 19

(*S*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)-3-苯基丙醯胺 20



19 20

將化合物 18(75 mg，135.13 μ mol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 Lux Cellulose-1 OD 21.2*250mm 5um；流動相：正己烷：乙醇=60：40，流速：8 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 19(28 mg)和化合物 20(27 mg)。

化合物 19：

MS m/z(ESI): 555.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 5.816 分鐘，手性純度：100%(層析管柱：Lux Cellulose-1 OD 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇/正己烷=30/70(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.48(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31-7.25(m, 5H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.31(s, 1H), 6.07-6.03(m, 1H), 4.13(s, 3H), 3.55(s, 3H), 3.45(d, 2H), 2.38(s, 3H).

化合物 20：

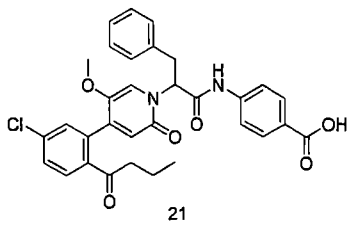
MS m/z(ESI): 555.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 10.287 分鐘，手性純度：100%(層析管柱：Lux Cellulose-1 OD 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇/正己烷=30/70(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.48(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31-7.25(m, 5H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.31(s, 1H), 6.07-6.03(m, 1H), 4.13(s, 3H), 3.55(s, 3H), 3.45(d, 2H), 2.38(s, 3H).

實施例 21

4-(2-(4-(2-丁醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 21



21

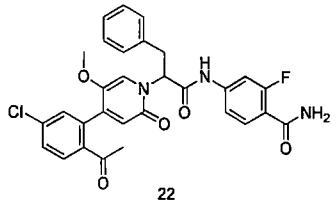
採用實施例 8 的合成路徑，將原料化合物 8b 替換為正丁醯氯，製得標題化合物 21(95 mg)。

MS m/z(ESI): 573.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.00(s, 1H), 8.10-8.00(d, 2H), 7.83-7.80(d, 2H), 7.69-7.67(d, 1H), 7.50-7.45(dd, 1H), 7.34-7.25(m, 7H), 6.65(s, 1H), 6.29-6.19(s, 3H), 3.64-3.58(m, 4H), 3.30-3.22(m, 1H), 2.80-2.70(m, 2H), 1.70-1.60(m, 2H), 0.94-0.89(m, 3H).

實施例 22

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-2-氟苯甲醯胺 22



22

採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 4-胺基-2-氟苯甲醯胺(採用專利申請“WO2013146963”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 22(30 mg)。

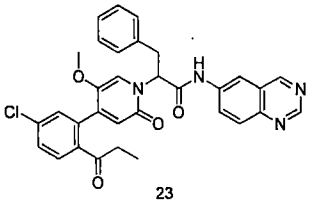
MS m/z(ESI): 562.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.67-7.52(m, 5H), 7.38-7.37(m, 3H), 7.26-7.25(m, 4H), 7.05-7.04(m, 1H), 6.29(s, 1H), 5.96-5.93(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.46-3.41(m, 2H), 2.36(s, 3H).

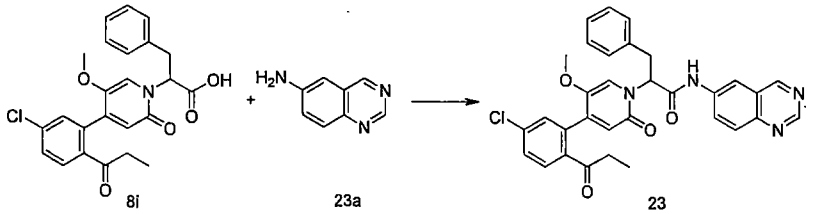
實施例 23

2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-

苯基-*N*-(喹唑啉-6-基)丙醯胺 23



23



8i 23a 23

將化合物 8i(90 mg，204.6 μmol)、6-胺基喹唑啉 23a(32.67 mg，225.06 μmol，採用習知的方法“*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(4), 803-806”製備而得)和 *N,N*-二異丙基乙胺(264.42 mg，2.05 mmol)加入 15 mL 乙酸乙酯中，再滴加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，537.94 mg，845.36 μmol)，加畢，反應升溫至 75℃，攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，加入 30 mL 水，滴加 3*M* 鹽酸至反應液 pH 至 5，分液，水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(35 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題化合物 23(50 mg，產率：43.1%)。

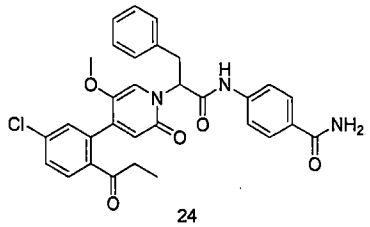
MS m/z(ESI): 567.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.04(q, 2H), 7.81(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.43(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.31-7.27(m, 4H), 7.22-7.20(m, 1H), 6.32(s, 1H), 6.07-6.03(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.51-3.48(m, 2H),

2.85-2.67(m, 2H), 0.98(t, 3H).

實施例 24

4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲醯胺 24



24

採用實施例 23 的合成路徑，將原料化合物 23a 替換為 4-胺基苯甲醯胺（採用習知的方法 "*Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom)*, 2017，53(35), 4807-4810" 製備而得），製得標題化合物 24(150 mg)。

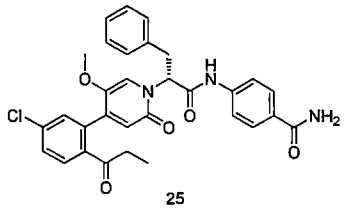
MS m/z(ESI): 558.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.89-7.86(m, 2H), 7.82-7.81(m, 1H), 7.77-7.70(m, 2H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.34-7.29(m, 7H), 7.25-7.23(m, 1H), 6.43(s, 1H), 5.92-5.89(m, 1H), 3.63-3.58(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.47-3.41(m, 2H), 1.12-1.09(m, 3H).

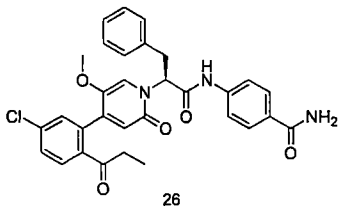
實施例 25,26

(*R*)-4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲醯胺 25

(*S*)-4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲醯胺 26



25



26

將化合物 24(150 mg，268.81 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRALPAK IF 250*20 mm；流動相：A 正己烷： B 乙醇= 60:40，流速：7.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 25(50 mg)和化合物 26(50 mg)。

化合物 25：

MS m/z(ESI): 558.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 6.587 分鐘，(層析管柱：Lux Amylose-2(AY)4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇/正己烷=20/80(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.89-7.86(m, 2H), 7.82-7.81(m, 1H), 7.77-7.70(m, 2H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.34-7.29(m, 7H), 7.25-7.23(m, 1H), 6.43(s, 1H), 5.92-5.89(m, 1H), 3.63-3.58(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.47-3.41(m, 2H), 1.12-1.09(m, 3H).

化合物 26：

MS m/z(ESI): 558.4 [M+1]

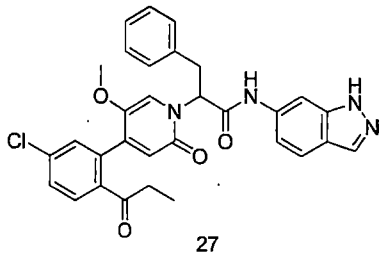
手性 HPLC 分析:保留時間 8.966 分鐘，(層析管柱：Lux Amylose-2(AY)4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇/正己烷=20/80(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.89-7.86(m, 2H), 7.82-7.81(m, 1H), 7.77-7.70(m, 2H), 7.58-7.55(m, 1H),

7.34-7.29(m, 7H), 7.25-7.23(m, 1H), 6.43(s, 1H), 5.92-5.89(m, 1H), 3.63-3.58(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.47-3.41(m, 2H), 1.12-1.09(m, 3H).

實施例 27

2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(1*H*-吲唑-6-基)-3-苯基丙醯胺 27



27

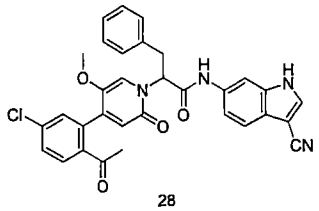
採用實施例 23 的合成路徑，將原料化合物 23a 替換為 6-胺基吲唑(採用習知的方法 "*Tetrahedron Letters*, 2010, 51(5), 786-789" 製備而得)，製得標題化合物 27(45 mg)。

MS m/z(ESI): 555.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95(s, 1H), 10.68(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.70(d, 1H)7.60(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30-7.26(m, 4H), 7.21-7.16(m, 2H), 6.30(s, 1H), 6.07-6.03(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.50-3.47(m, 2H), 2.85-2.67(m, 2H), 0.97(t, 3H).

實施例 28

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(3-氰基-1*H*-吲哚-6-基)-3-苯基丙醯胺 28



28

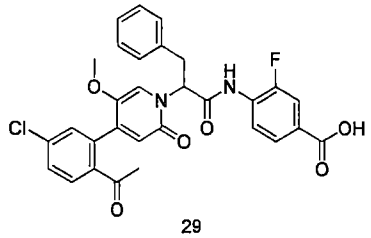
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 6-胺基-1*H*-吲哚-3-甲腈(採用專利申請 “WO20160271105” 公開的方法製備而得)，製得標題化合物 28(30 mg)。

MS m/z(ESI): 565.0 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.03(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.55(t, 2H), 7.41(s, 1H), 7.31-7.15(m, 7H), 6.42(s, 1H), 5.96-5.93(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.43-3.38(m, 2H), 2.44(s, 3H).

實施例 29

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-3-氟苯甲酸 29



29

採用實施例 4 的合成路徑，將第二步原料化合物 4c 替換為 4-胺基-3-氟苯甲酸甲酯(採用專利申請 “WO2012087519” 公開的方法製備而得)，製得標題化合物 29(20 mg)。

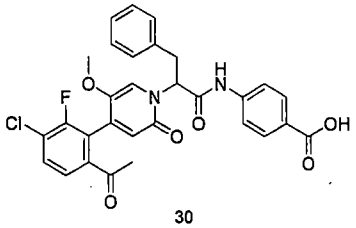
MS m/z(ESI): 563.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65(s, 1H), 8.15-8.11(m, 1H), 7.85-7.80(d, 1H), 7.79-7.72(m, 2H), 7.61-7.59

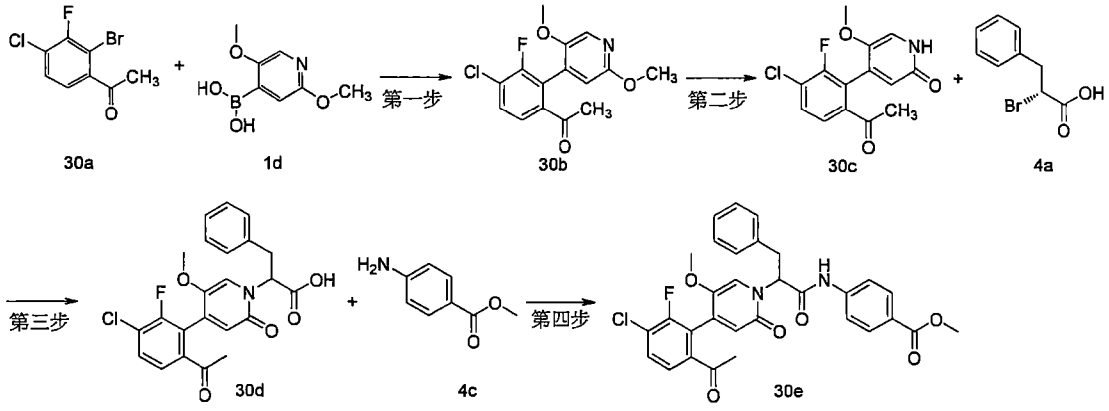
(dd, 1H), 7.38-7.37(d, 2H), 7.34-7.32(d, 2H), 7.29-7.25(m, 2H), 7.20-7.17(m, 1H), 6.31(s, 1H), 6.23-6.19(m, 1H), 3.57-3.45(m, 5H), 2.36(s, 3H).

實施例 30

4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 30



30



第一步

1-(4-氯-2-(2,5-二甲氧基吡啶-4-基)-3-氟苯基)乙酮 30b

將 1-(2-溴-4-氯-3-氟苯基)乙酮 30a(630 mg，2.51 mmol，採用專利申請“WO2013056034”公開的方法製備而得)、化合物 1d(550.05 mg，3.01 mmol)、四(三苯基膦)鈀(868.46 mg，0.75 mmol)和碳酸鈉(796.57 mg，7.52 mmol)加

入到 3 mL 1,4-二氧六環和 1 mL 水的混合溶劑中，加畢，加熱至 95℃，攪拌反應 16 小時。反應液自然冷卻至室溫，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 30b(650 mg，產率：83.7%)。

MS m/z(ESI): 310.3 [M+1]

第二步

4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基吡啶-2(1*H*)-酮 30c

將化合物 30b(650 mg，2.1 mmol)溶於 20 mL1,4-二氧六環中，加入濃鹽酸(20 mL，240 mmol)，加畢，加熱至 110℃，攪拌反應 16 小時。反應液自然冷卻至室溫，減壓濃縮除去有機溶劑，所得殘餘物中加入 20 mL 水，用飽和碳酸氫鈉溶液中和，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 30c(418 mg，產率：67.4%)。

MS m/z(ESI): 296.1 [M+1]

第三步

2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯丙酸 30d

將化合物 30c(243 mg，0.82 mmol)溶於 50 mL 四氫呋喃中，加入化合物 4a(282.38 mg，1.23 mmol)、第三丁醇鉀(404.07 mg，3.6 mmol)和第三丁醇鎂(280.29 mg，1.64

mmol)，加熱至 65℃攪拌反應 16 小時。反應液自然冷卻至室溫，滴加 1 *M* 鹽酸至 pH 為 3，用乙酸乙酯萃取(150 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 30d(200 mg，產率：54.8%)。

MS m/z(ESI): 444.4 [M+1]

第四步

4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸甲酯 30e

將化合物 30d(200 mg，0.45 mmol)、化合物 4c(68.11 mg，0.45 mmol)和 *N,N*-二異丙基乙胺(58.24 mg，0.45 mmol)溶於 5 mL 乙酸乙酯中，冰浴下，滴加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，286.74 mg，0.45 mmol)，加畢，升溫至 65℃，攪拌反應 1 小時。反應液自然冷卻至室溫，加入飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取(150 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 30e(120 mg，產率：46.2%)。

MS m/z(ESI): 575.4 [M-1]

第五步

4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 30

將化合物 30e(120 mg，0.21 mmol)溶於 8 mL1,2-二

氯乙烷中，加入三甲基氫氧化錫(564.08 mg，3.12 mmol)，升溫至 90℃，攪拌反應 48 小時。反應液自然冷卻至室溫，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767-SQ detecor2，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得到標題化合物 30(40 mg，產率：32.8%)。

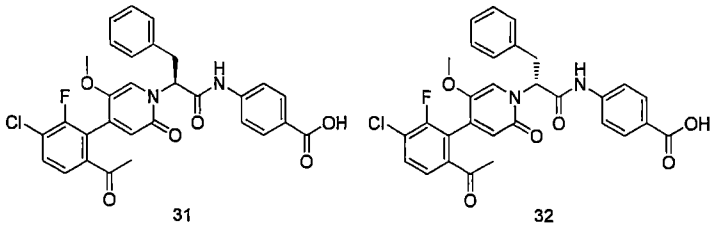
MS m/z(ESI): 563.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00(d, 2H), 7.75-7.67(m, 4H), 7.45(d, 1H), 7.31-7.29(m, 4H), 7.26-7.22(m, 1H), 6.40(s, 1H), 5.97-5.91(m, 1H), 3.63(d, 3H), 3.61-3.40(m, 2H), 2.45(d, 3H).

實施例 31,32

(*S*)-4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 31

(*R*)-4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 32



31 32

將化合物 30(35 mg，0.06 mmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRALPAK ID, 5.0 cm I.D. * 25 cm L；流動相：乙醇/二氯甲烷/醋酸=90/10/0.1(V/V/V)，流速：60 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 31(11 mg)和化合物 32(11 mg)。

化合物 31：

MS m/z(ESI): 563.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 8.000 分鐘，手性純度：98%(層析管柱： CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇(含 0.1%三氟乙酸)/正己烷=50/50(V/V)，流速：1.0 mL/min)。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00(d, 2H), 7.75-7.67(m, 4H), 7.45(d, 1H), 7.31-7.29(m, 4H), 7.26-7.22(m, 1H), 6.40(s, 1H), 5.97-5.91(m, 1H), 3.63(d, 3H), 3.61-3.40(m, 2H), 2.45(d, 3H).

化合物 32：

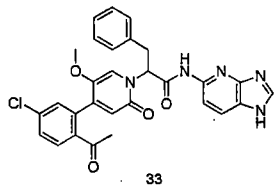
MS m/z(ESI): 563.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 3.777 分鐘，手性純度：100%(層析管柱： CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇(含 0.1%三氟乙酸)/正己烷=50/50(V/V)，流速：1.0 mL/min)。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00(d, 2H), 7.75-7.67(m, 4H), 7.45(d, 1H), 7.31-7.29(m, 4H), 7.26-7.22(m, 1H), 6.40(s, 1H), 5.97-5.91(m, 1H), 3.63(d, 3H), 3.61-3.40(m, 2H), 2.45(d, 3H).

實施例 33

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-基)-3-苯基丙醯胺 33



33

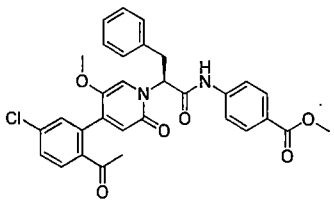
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-胺，製得標題化合物 33(40 mg)。

MS m/z(ESI): 542.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 10.55(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.08(s, 2H), 7.71(d, 1H), 7.52-7.50(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 7.12(m, 5H), 6.65(s, 1H), 6.26(s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.68-3.64(m, 1H), 3.34-3.29(m, 1H), 2.49(s, 3H).

實施例 34

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸甲酯 34



34

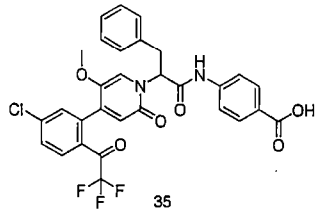
將化合物 5(60 mg，110.10 μmol)溶於 5 mL 二氯甲烷中，加入甲醇(35.27 mg，1.1 mmol)、4-二甲胺基吡啶(20.34 mg，165.14 μmol)和 1-乙基-(3-二甲基胺基丙基)碳醯二亞胺鹽酸鹽(31.54 mg，165.14 μmol)，攪拌反應 16 小時。反應液中加入 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用二氯甲烷萃取(50 mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，製得標題化合物 34(35 mg，產率：56.9%)。

MS m/z(ESI): 559.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88(s, 1H), 7.97-7.96(m, 1H), 7.95-7.94(m, 1H), 7.83-7.81(d, 1H), 7.80-7.79(m, 1H), 7.78-7.77(m, 1H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30-7.25(m, 4H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.31(s, 1H), 6.05-6.01(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.52-3.42(m, 2H), 2.37(s, 3H).

實施例 35

4-(2-(4-(5-氯-2-(2,2,2-三氟乙醯基)苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 35



35

採用實施例 8 的合成路徑，將原料化合物 8c 替換為 1-(2-溴-4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酮(採用專利申請“WO2011100285”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 35(10 mg)。

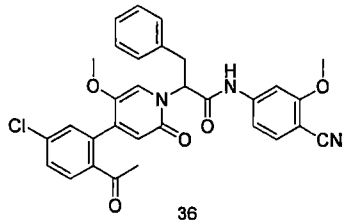
MS m/z(ESI): 599.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77(s, 1H), 8.10-8.08(m, 2H), 7.83-7.80(m, 3H), 7.60-7.58(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.36-7.26(m, 5H), 6.70(s, 1H), 6.14(br, 1H), 3.68-3.64(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.33-3.28(m, 1H).

實施例 36

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-*N*-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-3-苯基丙醯胺 36



36

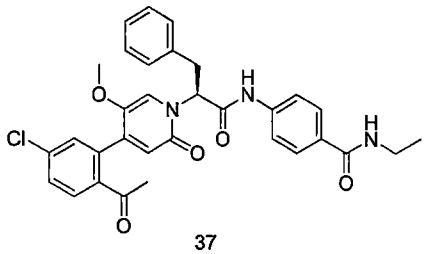
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 4-胺基-2-甲氧基苯腈(採用專利申請“WO 2013042782”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 36(40 mg)。

MS m/z(ESI): 556.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 9.89(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.54-7.51(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.29(s, 4H), 7.21(s, 1H), 7.09-7.06(dd, 2H), 6.59(s, 1H), 6.00(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.69-3.75(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.33-3.28(m, 1H), 2.50(s, 3H).

實施例 37

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-*N*-乙基苯甲醯胺 37



37

採用實施例 13 的合成路徑，將原料甲胺替換為乙胺，製得標題化合物 37(40 mg)。

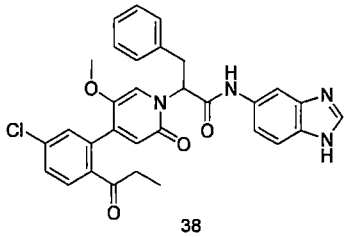
MS m/z(ESI): 572.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61(br, 1H), 7.73-7.64(m,

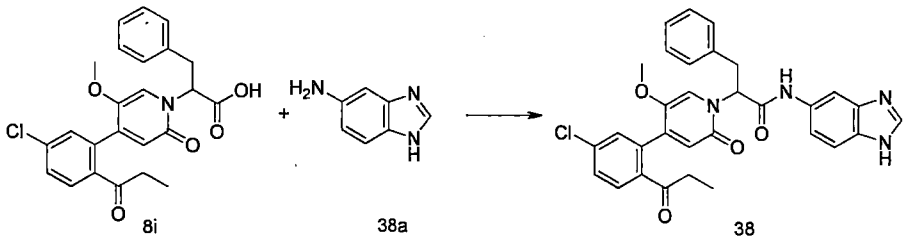
5H), 7.51(d, 1H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.29-7.24(m, 1H), 7.13(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.11(s, 1H), 5.99-5.96(m, 1H), 3.76-3.73(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.53-3.51(m, 2H), 3.34-3.31(m, 1H), 2.47(s, 3H), 1.28(t, 3H).

實施例 38

N-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺 38



38



8i 38a 38

將化合物 8i(80 mg，181.86 μmol)、1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-胺 38a(24.22 mg， 181.86 μmol，採用習知的方法“*Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom)*, 2011, 47(39), 10972-10974”製備而得)和 *N*,*N*-二異丙基乙胺(70.51 mg，545.59 μmol)加入到 10 mL 四氫呋喃中，再滴加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，231.34 mg，363.73 μmol)，加畢，升溫至 50℃，攪拌反應 1.5 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，所得殘餘物中加入 25 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體

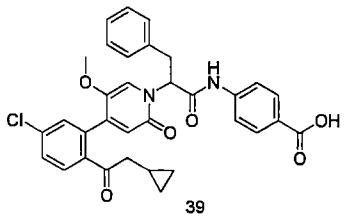
系 A 純化所得殘餘物，得標題化合物 38(75 mg，產率：74.3%)。

MS m/z(ESI): 555.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1H), 9.05(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.79-7.77(d, 1H), 7.72-7.69(d, 1H), 7.59-7.52(m, 2H), 7.41(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.30-7.24(m, 4H), 7.19-7.17(m, 1H), 6.30(s, 1H), 6.03-5.99(m, 1H), 3.52-3.50(m, 4H), 3.48-3.44(m, 1H), 2.85-2.75(m, 2H), 1.25-1.18(m, 3H).

實施例 39

4-(2-(4-(5-氯-2-(2-環丙基乙醯基)苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸



39

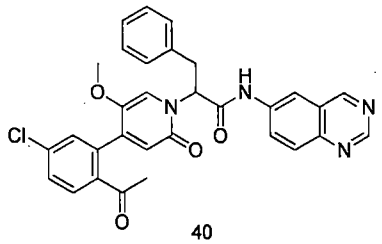
採用實施例 8 的合成路徑，將原料化合物 8b 替換為環丙基乙醯氯(採用專利申請“WO 2015110435”公開的方法製備而得)，原料氯化亞銅替換為碘化亞銅製得標題化合物 39(30 mg)。

MS m/z(ESI): 585.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.93(br, 1H), 8.10-8.08(m, 2H), 7.85-7.83(m, 2H), 7.69-7.67(m, 1H), 7.51-7.48(m, 1H), 7.35-7.26(m, 6H), 6.63(s, 1H), 6.22(br, 1H), 3.69-3.64(m, 4H), 3.62-3.29(m, 1H), 2.74-2.72(m, 2H), 1.07-1.05(m, 1H), 0.61-0.59(m, 2H), 0.15-0.14(m, 2H).

實施例 40

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(喹唑啉-6-基)丙醯胺 40



40

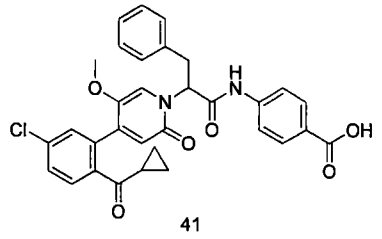
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為化合物 23a，製得標題化合物 40(80 mg)。

MS m/z(ESI): 553.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.07-8.01(m, 2H), 7.83(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.46(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.32-7.26(m, 4H), 7.22-7.18(m, 1H), 6.33(s, 1H), 6.10-6.06(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.52(d, 2H), 2.40(s, 3H).

實施例 41

4-(2-(4-(5-氯-2-(環丙甲醯基)苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 41



41

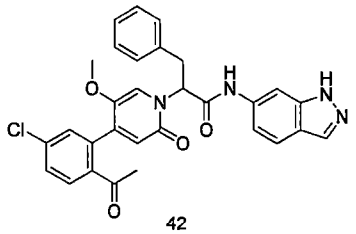
採用實施例 8 的合成路徑，將原料化合物 8b 替換為環丙甲醯氯(採用專利申請“WO 2015143380”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 41(60 mg)。

MS m/z(ESI): 571.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1H), 7.92(d, 2H), 7.75-7.72(m, 3H), 7.61(dd, 1H), 7.38(d, 2H),7.31-7.24(m, 4H), 7.20-7.17(m, 1H), 6.34(s, 1H), 6.05-6.01(m, 1H), 3.57-3.49(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.18-2.11(m, 1H), 0.85-0.75(m, 4H).

實施例 42

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(1*H*-吲唑-6-基)-3-苯基丙醯胺 42



42

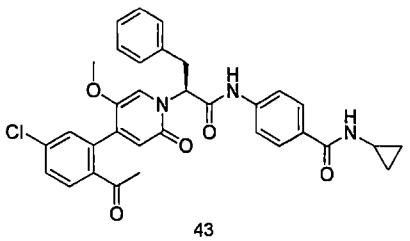
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 6-胺基吲唑(採用習知的方法“*Tetrahedron Letters*, 2010, 51(5), 786-789”製備而得)，製得標題化合物 42(83 mg)。

MS m/z(ESI): 541.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94(s, 1H), 10.67(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.48(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31-7.25(m, 4H), 7.21-7.16(m, 2H), 6.31(s, 1H), 6.08-6.04(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.47(d, 2H), 2.38(s, 3H).

實施例 43

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-*N*-環丙基苯甲醯胺 43



43

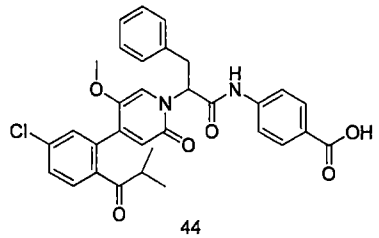
採用實施例 13 的合成路徑，將原料甲胺替換為環丙胺，製得標題化合物 43(40 mg)。

MS m/z(ESI): 584.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75(s, 1H), 8.37(d, 1H),7.84-7.80(m, 3H), 7.70(d, 2H), 7.61(dd, 1H), 7.43(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31-7.26(m, 4H), 7.22-7.18(m, 1H), 6.31(s, 1H), 6.04-6.00(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.50-3.42(m, 2H), 2.85-2.80(m, 1H), 2.38(s, 3H), 0.71-0.54(m, 4H).

實施例 44

4-(2-(4-(5-氯-2-異丁醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酸 44



44

採用實施例 8 的合成路徑，將原料化合物 8b 替換為異丁醯氯(採用習知的方法 "*Organic Letters*, 2017,19(7), 1768-1771" 製備而得)，製得標題化合物 44(200 mg)。

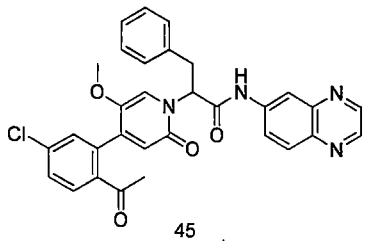
MS m/z(ESI): 573.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99(s, 1H), 8.10(d, 2H), 7.86(d, 2H), 7.72(d, 1H), 7.52-7.29(m, 8H), 6.59(s, 1H), 6.28(s, 1H), 3.67-3.62(m, 4H), 3.33-3.23(m, 2H), 1.15-1.12(m,

6H).

實施例 45

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(喹噁啉-6-基)丙醯胺 45



45

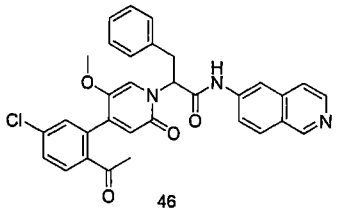
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 6-胺基喹噁啉(採用專利申請“WO2013006792”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 45(45 mg)。

MS m/z(ESI): 553.0 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.85-8.83(d, 1H), 8.83-8.80(d, 1H), 8.61-8.57(m, 1H),8.08-8.04(d, 1H), 8.02-7.94(dd, 1H), 7.85-7.83(d, 1H), 7.58-7.55(dd, 1H), 7.39(s, 1H), 7.33-7.27(m, 5H), 7.23-7.20(m, 1H), 6.43(s, 1H), 6.00-5.95(m, 1H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.50-3.45(m, 1H), 2.46(s, 3H).

實施例 46

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(異喹啉-6-基)-3-苯基丙醯胺 46



46

採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 6-胺基異喹啉(採用專利申請“WO 2010146881”公開的方

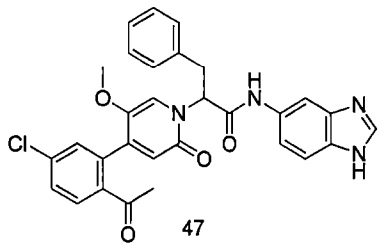
法製備而得)，製得標題化合物 46(88 mg)。

MS m/z(ESI): 552.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.44-8.43(m, 2H), 8.10(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.77-7.73(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.32-7.26(m, 4H), 7.21-7.18(m, 1H), 6.32(s, 1H), 6.11-6.06(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.51(d, 2H), 2.39(s, 3H).

實施例 47

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-3-苯基丙醯胺 47



47

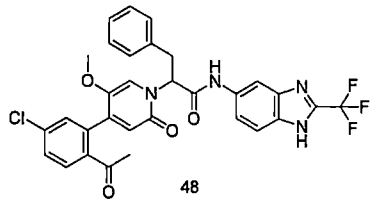
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換化合物 38a，製得標題化合物 47(10 mg)。

MS m/z(ESI): 541.2 [M+1]

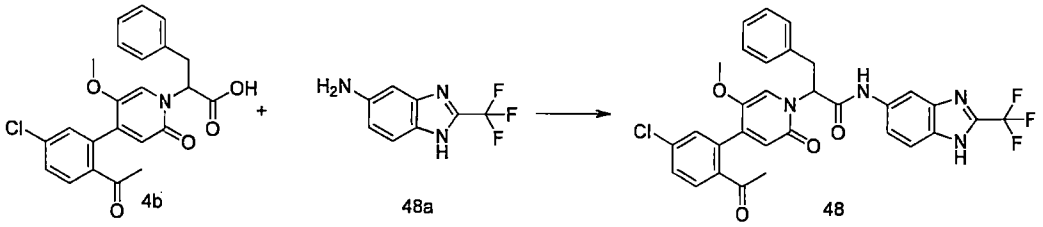
^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.18(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.84-7.82(d, 1H), 7.56-7.50(d, 2H), 7.43(s, 1H), 7.30-7.22(m, 7H), 6.43(s, 1H), 5.89-5.85(m, 1H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.50-3.45(m, 1H), 2.46(s, 3H).

實施例 48

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)丙醯胺 48



48



4b 48a 48

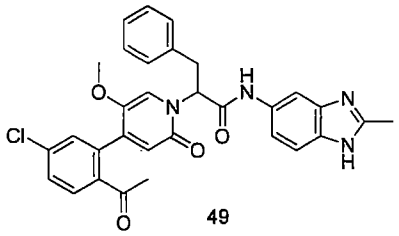
將化合物 4b(43 mg，100.97 μmol)、2-(三氟甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-胺 48a(20.31mg，100.97 μmol，採用習知的方法“*International Journal of PharmTech Research*, 2009,1(2), 277-281”製備而得)和 *N*,*N*-二異丙基乙胺(39.15 mg，302.92 μmol)加入到 15 mL 四氫呋喃中，再滴加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物(64.22 mg，201.94 μmol)，加畢，升溫至 60℃，攪拌反應 1 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，所得殘餘物加入 15 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，製得標題化合物 48(50 mg)。

MS m/z(ESI): 609.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.93-13.83(d, 1H), 10.74-10.65(d, 1H), 8.25-8.15(m, 1H), 7.84-7.82(d, 1H), 7.78-7.74(d, 1H), 7.62-7.60(dd, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.35-7.25(m, 4H), 7.22-7.15(m, 1H), 6.50(s, 1H), 6.10-6.00(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.51-3.48(m, 2H), 2.38(s, 3H).

實施例 49

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-3-苯基丙醯胺 49



49

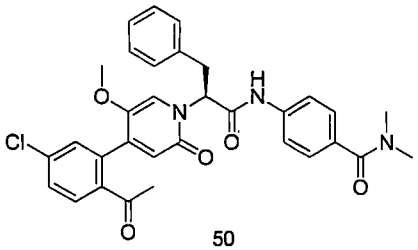
採用實施例 48 的合成路徑，將原料化合物 48a 替換為 2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-胺（採用專利申請“WO2012044090”公開的方法製備而得），製得標題化合物 49(40 mg)。

MS m/z(ESI):555.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.88-7.81(d, 1H), 7.61-7.59(dd, 1H), 7.47(s, 1H), 7.45-7.43 (d, 1H), 7.37(s, 1H), 7.31-7.24(m, 5H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.30(s, 1H), 6.05-6.01(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.51-3.48(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.38(s, 3H).

實施例 50

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺 50



50

採用實施例 13 的合成路徑，將原料甲胺替換為二甲

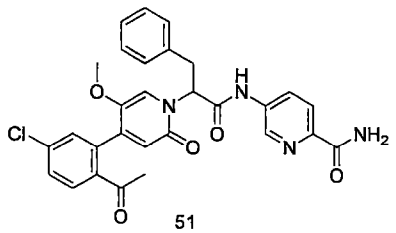
胺，製得標題化合物 50(40 mg)。

MS m/z(ESI): 572.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72(s, 1H), 7.84(d, 1H), 7.82(d, 2H), 7.70-7.68(m, 1H), 7.44-7.40(m, 4H), 7.31-7.28(m, 4H), 7.21-7.18(m, 1H), 6.31(s, 1H), 6.04-6.00(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.52-3.47(m, 2H), 2.96(s, 6H), 2.38(s, 3H).

實施例 51

5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)-2-吡啶醯胺 51



51

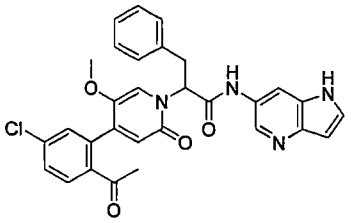
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 5-胺基-2-吡啶醯胺(採用專利申請“WO2013146963”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 51(70 mg)。

MS m/z(ESI): 545.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.83-8.82(d, 1H), 8.23-8.20(dd, 1H), 8.08-8.06(d, 1H), 7.85-7.83(d, 1H), 7.57-7.54 (dd, 1H), 7.32-7.29(m, 1H), 7.28-7.25(m, 5H), 7.23-7.20(m, 1H), 6.41(s, 1H), 5.89-5.85(m, 1H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.50-3.45(m, 1H), 2.46(s, 3H).

實施例 52

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-6-基)丙醯胺 52



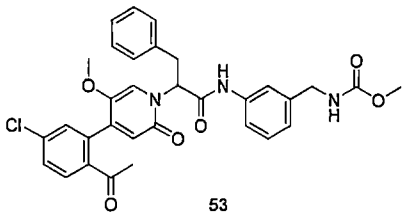
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-6-胺(韶遠)，製得標題化合物 52(23 mg)。

MS m/z(ESI): 541.4 [M+1]

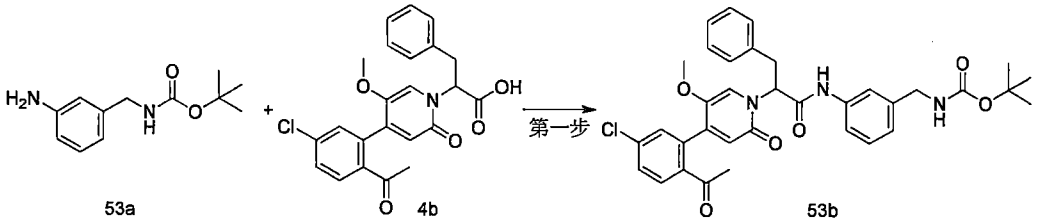
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.32-7.18(m, 7H), 6.82(d, 1H), 6.45(s, 1H), 5.76-5.73(m, 1H), 3.63-3.61(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.50-3.48(m, 1H), 2.48(s, 3H).

實施例 53

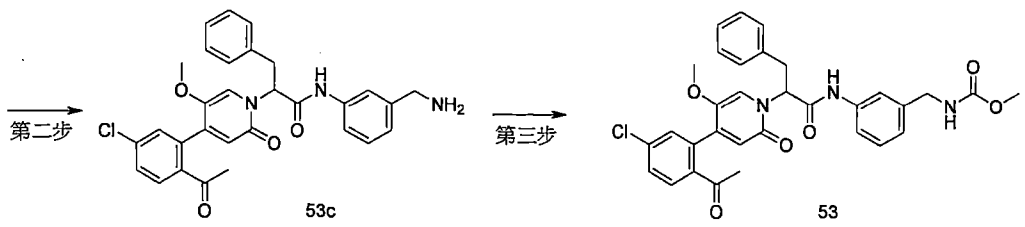
3-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苄基胺基甲酸甲酯 53



53



53a 4b 53b



53c 53

第一步

3-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苄基胺基甲酸第三丁酯 53b

將化合物 4b(90 mg，211.34 μmol)、3-胺基苄基甲酸第三丁酯 53a(51.68 mg，232.47 μmol，採用習知的方法“*Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom)*, 2014, 50(97),15305-15308”製備而得)和 *N,N*-二異丙基乙胺(273.14 mg，2.11 mmol)溶於 15 mL 乙酸乙酯中，再滴加 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物(268.97 mg，845.36 μmol)，加畢，升溫至 75℃，攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，加入 30 mL 水，滴加 3*M* 鹽酸至 pH 為 5，分液，水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(35 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題化合物 53b(105 mg，產率：78.85%)。

MS m/z(ESI):630.1 [M+1]

第二步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(3-(胺甲基)苯基)-3-苯基丙醯胺 53c

將化合物 53b(105 mg，166.63 μmol)溶於 7 mL 二氯甲烷中，滴加三氟乙酸(1 mL)，攪拌反應 1 小時。反應液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 53c(80 mg)，產物不經純化直接投入下一步反應。

MS m/z(ESI): 530.1 [M+1]

第三步

3-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苄基胺基甲酸甲酯 53

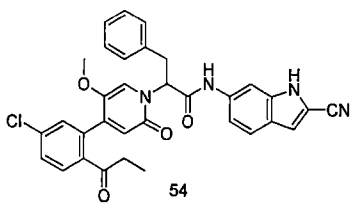
將粗製品化合物 53c(80 mg，105.94 μmol)溶於 10 mL 二氯甲烷中，滴加三乙胺(61.096 mg，603.76 μmol)，冰浴冷卻下，滴加氯甲酸甲酯(21.40 mg，226.41 μmol)，室溫攪拌反應 2 小時。反應液中加入 25mL 二氯甲烷，依次用 0.5*M* 鹽酸洗滌(15 mL)、飽和碳酸氫鈉溶液(15mL)、飽和食鹽水(15mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767-SQ detecor2，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得標題化合物 53(35 mg，39.4%)。

MS m/z(ESI):588.3 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24(s, 1H), 7.66(d, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.43-7.41(m, 2H), 7.28-7.20(m, 7H), 7.12(s, 1H), 7.04(d, 1H), 6.55(s, 1H), 6.00-5.91(m, 1H), 5.08(s, 1H), 4.31(d, 2H), 3.72-3.65(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.28-3.23(m, 1H), 2.43(s, 3H).

實施例 54

2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-氰基-1*H*-吲哚-6-基)-3-苯基丙醯胺 54



54

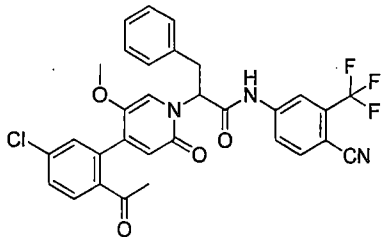
採用實施例 38 的合成路徑，將原料化合物 38a 替換為 6-胺基-1*H*-吲哚-2-甲腈(採用專利申請 “WO20160271105” 公開的方法製備而得)，製得標題化合物 54(30 mg)。

MS m/z(ESI): 579.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01(s, 1H), 7.78-7.79(d, 1H), 7.59-7.57(d, 1H), 7.56-7.53(dd, 1H), 7.38(s, 1H), 7.33-7.25(m, 5H), 7.25-7.18(m, 1H), 7.16-7.15(d, 1H), 7.14-7.12(dd, 1H), 6.42(s, 1H), 5.95-5.90(m, 1H), 3.60-3.56(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.45-3.35(m, 1H), 3.00-2.95(m, 2H), 1.10-1.00(m, 3H).

實施例 55

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-3-苯基丙醯胺 55



採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 4-胺基-2-(三氟甲基)苯腈(採用習知的方法 “*Medicinal Chemistry Research*, 2016, 25(4), 539-552” 製備而得)，製得標題化合物 55(40 mg)。

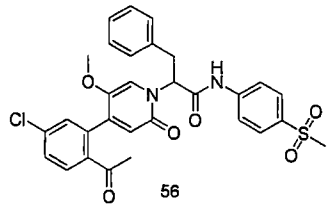
MS m/z(ESI): 594.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 10.31(s, 1H), 7.75-7.72(m, 2H), 7.55-7.51(m, 2H)7.29-7.26(m, 5H), 7.24-7.16(m, 2H), 6.55(s, 1H), 5.98(s, 1H), 3.71-3.67(m, 1H), 3.65(s, 3H),

3.33-3.27(m, 1H), 2.51(m, 3H).

實施例 56

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(4-(甲基磺醯基)苯基)-3-苯基丙醯胺 56



56

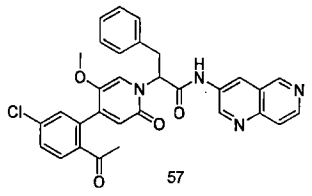
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 4-(甲基磺醯基)苯胺(採用專利申請“WO2014100833”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 56(110 mg)。

MS m/z(ESI): 579.0 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96(s, 1H), 7.91-7.86(m, 4H), 7.83(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.39(d, 2H), 7.30-7.25(m, 4H), 7.21-7.18(m, 1H), 6.32(s, 1H), 6.03-5.99(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.50-3.45(m, 2H), 3.18(s, 3H), 2.38(s, 3H).

實施例 57

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(1,6-萘啶-3-基)-3-苯基丙醯胺 57



57

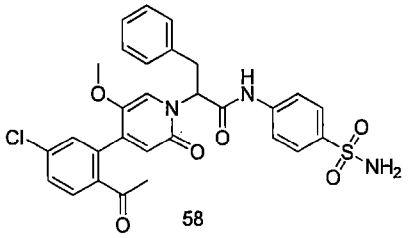
採用實施例 48 的合成路徑，將原料化合物 48a 替換為 1,6-萘啶-3-胺(採用專利申請“WO2007048070”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 57(40 mg)。

MS m/z(ESI):553.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18(s, 1H), 9.40(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.67-8.65(d, 1H), 7.87-7.82(m, 2H), 7.62-7.60(d, 1H), 7.48(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30-7.26(m, 4H), 7.21-7.20(m, 1H), 6.36(s, 1H), 6.05-6.03(m, 1H), 3.64-3.58(m, 4H), 3.30-3.22(m, 1H), 2.40(s, 3H).

實施例 58

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基-*N*-(4-胺基磺醯基苯基)丙醯胺 58



58

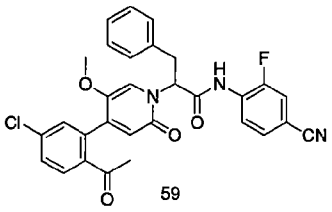
採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 4-(胺基磺醯基)苯胺(採用習知的方法“*Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79(19), 9433-9439”製備而得)，製得標題化合物 58(40 mg)。

MS m/z(ESI): 580.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.82(m, 3H), 7.76-7.74(m, 2H), 7.56-7.54(dd, 1H), 7.33-7.32(m, 2H), 7.28-7.25(m, 4H), 7.22-7.19(m, 1H), 6.41(s, 1H), 5.89-5.85(m, 1H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.50-3.45(m, 1H), 2.46(s, 3H).

實施例 59

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(4-氰基-2-氟苯基)-3-苯基丙醯胺 59



59

採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 4-胺基-3-氟苯腈(採用習知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(18), 5823-5836”製備而得)，製得標題化合物 59(20 mg)。

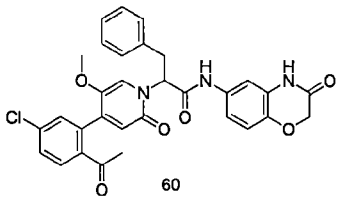
MS m/z(ESI): 544.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 9.83(s, 1H), 8.53(t, 1H), 7.72(d, 1H),7.53-7.50(dd,1H),7.47(d,2H),7.42-7.29(dd, 1H), 7.37-7.32 (m,4H), 7.30-7.26(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.65(s, 1H), 5.86(s, 1H), 3.82-3.74(m, 1H), 3.61(s, 3H), 3.37-3.32(m, 1H), 2.49(m, 3H).

實施例 60

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吩-6-基)-3-苯基丙醯胺

60



60

採用實施例 18 的合成路徑，將原料化合物 18a 替換為 6-胺基-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁吩-3(4*H*)-酮(採用專利申請“WO20100216783”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 60(50 mg)。

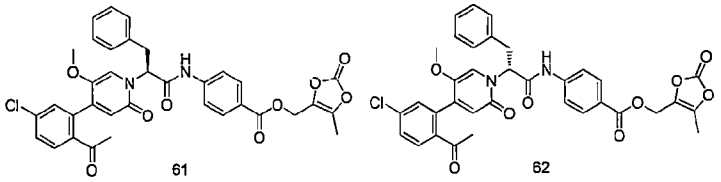
MS m/z(ESI): 569.8 [M-1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 10.10(s, 1H), 7.85-7.83(d, 1H), 7.58-7.55(dd, 1H), 7.39(s, 1H), 7.38-7.36(m, 2H), 7.29-7.25(m, 4H), 7.23-7.20(m, 1H),7.00-6.99(dd, 1H), 6.91-6.81(d, 1H), 6.43(s, 1H), 5.89-5.85(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.50-3.45(m, 1H), 2.46(s, 3H).

實施例 61,62

(*S*)-(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酯 61

(*R*)-(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基 4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-苯基丙醯胺基)苯甲酯 62



採用實施例 14,15 的合成路徑，將原料化合物 14b 替換為 4-(氯甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(採用專利申請“CN103450146”公開的方法製備而得)，經手性製備(分離條件：層析管柱： Superchiral S-AD(Chiralway), 2 cm I.D. * 25 cm Length, 5 um；流動相：二氧化碳：異丙醇=60：40，流速：50 g/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，製得標題化合物 61(600 mg)和化合物 62(600 mg)。

化合物 61

MS m/z(ESI): 657.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 7.283 分鐘，手性純度：99.8%(層析管柱： CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇/甲醇=50/50(V/V)，流速：1.0 mL/min)。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91(s, 1H), 7.98-7.97(m, 1H), 7.96-7.95(m, 1H), 7.83-7.79(m, 3H), 7.62-7.59(dd, 1H), 7.41(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.30-7.26(m, 4H), 7.20-7.17(m, 1H), 6.30(s, 1H), 6.04-5.95(m, 1H), 5.20(s, 2H), 3.51(s, 3H), 3.49-3.42(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.22(s, 3H).

化合物 62

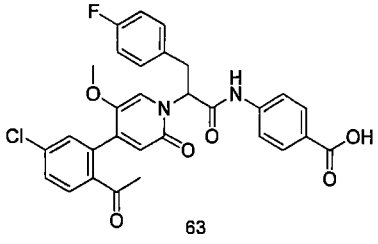
MS m/z(ESI): 657.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 5.342 分鐘，手性純度：99.8%(層析管柱： CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇/甲醇=50/50(V/V)，流速：1.0 mL/min)。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92(s, 1H), 7.98(d, 2H), 7.84-7.80(m, 3H), 7.63-7.60(m, 1H), 7.40(d, 2H), 7.30-7.26(m, 4H), 7.22-7.18(m, 1H), 6.31(s, 1H), 6.04-6.01(m, 1H), 5.20(s, 2H), 3.54(s, 3H), 3.51-3.43(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.22(s, 3H).

實施例 63

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-氟苯基)丙醯胺基)苯甲酸 63



63

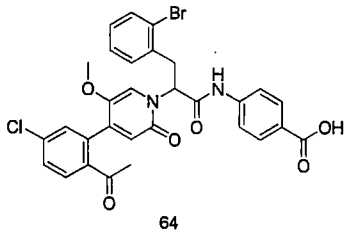
採用實施例 4 的合成路徑，將原料化合物 4a 替換為 2-溴-3-(4-氟苯基)丙酸(採用專利申請“US5981529A”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 63(64mg)。

MS m/z(ESI): 563.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79(s, 1H), 7.90(d, 2H), 7.84(d, 1H), 7.71(d, 2H), 7.61(dd, 1H), 7.39(s, 2H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.10(t, 2H), 6.30(s, 1H), 6.03-5.99(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.50-3.41(m, 2H), 2.40(s, 3H).

實施例 64

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2-溴苯基)丙醯胺基)苯甲酸 64



64

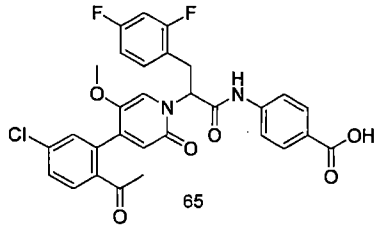
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 1-溴-2-(溴甲基)苯(採用習知的方法“*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(21), 5127-5133”製備而得)，製得標題化合物 64(8 mg)。

MS m/z(ESI): 625.3 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-7.98(m, 2H), 7.87(d, 1H), 7.74-7.72(m, 2H), 7.62-7.57(m, 2H), 7.34(d, 1H), 7.29-7.26(m, 3H), 7.19-7.15(m, 1H), 6.43(s, 1H), 5.93-5.89(m, 1H), 3.79-3.74(m, 1H), 3.63-3.60(m, 1H), 3.58(s, 3H), 2.51(s, 3H).

實施例 65

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2,4-二氟苯基)丙醯胺基)苯甲酸 65



65

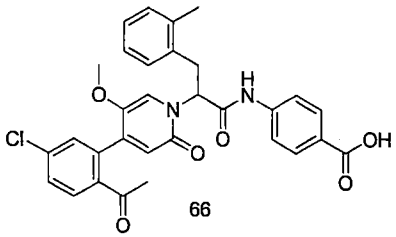
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(採用專利申請 “WO2012177638” 公開的方法製備而得)，製得標題化合物 65(8 mg)。

MS m/z(ESI): 581.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-7.99(m, 2H), 7.87(d, 1H), 7.74-7.72(m, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.36-7.28(m, 3H), 6.98-6.90(m, 2H), 6.41(s, 1H), 5.91(br, 1H), 3.63-3.59(m, 4H), 3.52-3.46(m, 1H), 2.52(s, 3H).

實施例 66

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(鄰甲基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 66



66

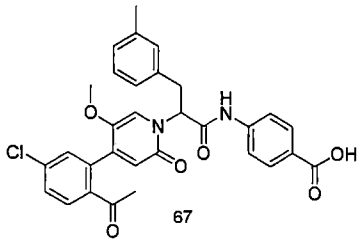
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 1-(溴甲基)-2-甲基苯(採用習知的方法 “*Journal of Organic Chemistry*, 2014,79(1), 223-229” 製備而得)，製得標題化合物 66(60 mg)。

MS m/z(ESI): 559.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95(s, 1H), 8.09(d, 2H), 7.86(d, 2H), 7.72(d, 1H), 7.52-7.50(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.19-7.13(m, 4H), 6.63(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.69-3.62(m, 4H), 3.28-3.24(m, 1H), 2.52-2.46(m, 6H).

實施例 67

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(間甲基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 67



67

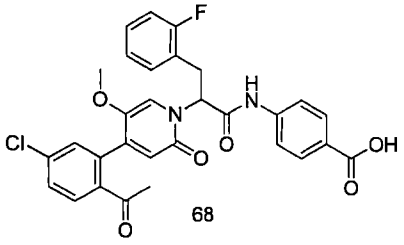
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 1-(溴甲基)-3-甲基苯(採用習知的方法 "*Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom)*, 2014, 50(28), 3692-3694" 製備而得)，製得標題化合物 67(80 mg)。

MS m/z(ESI): 559.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.87(s, 1H), 8.10(d, 2H), 7.84-7.71(m, 3H), 7.52-7.50(m, 1H), 7.31(s, 2H), 7.21-7.07(m, 4H), 6.65(s, 1H), 6.18(s, 1H), 3.67-3.59(m, 4H), 3.27-3.22(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.33(s, 3H).

實施例 68

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2-氟苯基)丙醯胺基)苯甲酸 68



68

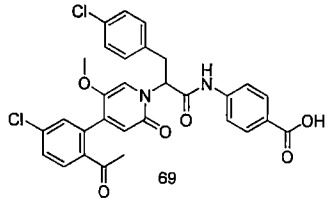
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 1-(溴甲基)-2-氟苯(採用習知的方法“*Tetrahedron Letters*, 2000, 41(27), 5161-5164”製備而得)，製得標題化合物 68(55 mg)。

MS m/z(ESI): 563.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73(s, 1H), 7.90-7.89(m, 1H), 7.90-7.89(m, 1H), 7.84-7.82(d, 1H), 7.73-7.72(m, 1H), 7.71-7.70(m, 1H), 7.62-7.60(dd, 1H), 7.40-7.38(d, 2H), 7.33-7.29(m, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.16-7.12(m, 1H), 7.10-7.08(m, 1H), 6.33(s, 1H), 6.04-5.95(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.49-3.42(m, 2H), 2.39(s, 3H).

實施例 69

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-氯苯基)丙醯胺基)苯甲酸 69



69

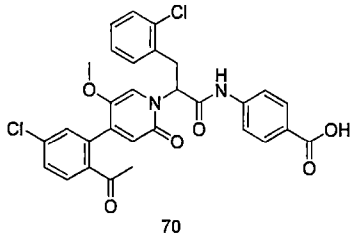
採用實施例 4 的合成路徑，將原料化合物 4a 替換為 2-溴-3-(4-氯苯基)丙酸(採用專利申請“WO2012118216”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 69(15 mg)。

MS m/z(ESI): 579.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83(s, 1H), 7.95-7.94(m, 1H), 7.93-7.92(m, 1H), 7.85-7.83(d, 1H), 7.78-7.77(m, 1H), 7.76-7.75(m, 1H), 7.63-7.61(m, 1H), 7.43-7.42(m, 1H), 7.41-7.40(m, 1H), 7.36-7.34(m, 2H), 7.31-7.29(m, 2H), 6.33(s, 1H), 6.04-5.95(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.49-3.42(m, 2H), 2.39(s, 3H).

實施例 70

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2-氯苯基)丙醯胺基)苯甲酸 70



70

採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 1-(溴甲基)-2-氯苯(採用習知的方法“*Tetrahedron Letters*, 2016, 57(2), 168-171”製備而得)，製得標題化合物 70(25 mg)。

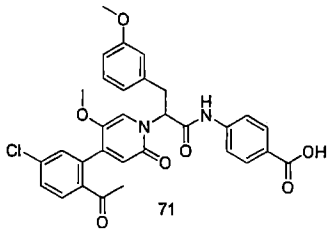
MS m/z(ESI):579.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81(s, 1H), 8.10(d, 2H), 7.83(d, 2H), 7.72(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.30-7.29(m, 1H), 7.29-7.28(m, 2H), 7.27-7.23(m, 2H), 6.62(s, 1H), 6.30(s, 1H), 3.77-3.71(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.52-3.49(m, 1H), 2.51(s, 3H).

實施例 71

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-3-(3-甲氧基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 71



71

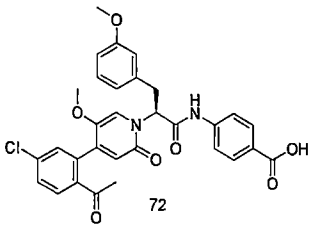
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(採用專利申請 “WO2014135095” 公開的方法製備而得)，製得標題化合物 71(48 mg)。

MS m/z(ESI):575.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83(s, 1H), 7.91(d, 2H), 7.82(d, 1H), 7.73(d, 2H), 7.61(dd, 1H), 7.43(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.18(t, 1H), 6.89-6.85(m, 2H), 6.76(dd, 1H), 6.32(s, 1H), 6.06-6.02(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.47-3.44(m, 2H), 2.37(s, 3H).

實施例 72

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(3-甲氧基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 72



72

將化合物 71(48 mg，83.48 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IF, 20*250 mm, 5 um；流動相：乙醇(含 0.01%三氟醋酸)=100，流速：7 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 72(18 mg)。

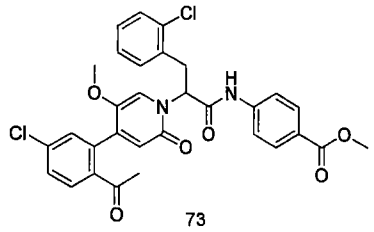
MS m/z(ESI): 575.4 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 8.546 分鐘，手性純度：98%(層析管柱：Lux Amylose-1(AD)4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇(含 0.1%三氟醋酸)/正己烷=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69(s, 1H), 10.88(s, 1H), 7.92(d, 2H), 7.82(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.61(dd, 1H), 7.42(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.18(t, 1H), 6.90-6.86(m, 2H), 6.76(dd, 1H), 6.32(s, 1H), 6.05-6.01(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.48-3.42(m, 2H), 2.37(s, 3H).

實施例 73

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2-氯苯基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 73



73

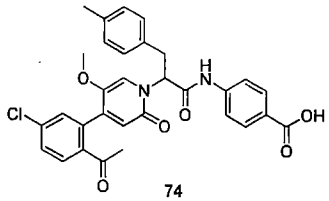
採用化合物 7f 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 1-(溴甲基)-2-氯苯(採用習知的方法“*Tetrahedron Letters*, 2016, 57(2), 168-171”製備而得)，製得標題化合物 73(70 mg)。

MS m/z(ESI):593.4 [M+1]

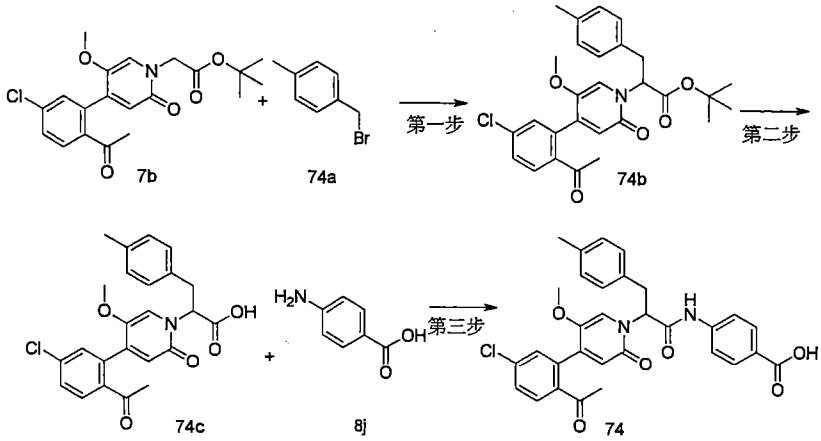
^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17(s, 1H), 8.00(d, 2H), 7.69-7.62(m, 3H), 7.49(d, 1H), 7.31(d, 2H), 7.25-7.16(m, 4H), 6.47(s, 1H), 6.23(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.76-3.74(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.55-3.52(m, 1H), 2.48(s, 3H).

實施例 74

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(對甲基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 74



74



第一步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(對甲基苯基)丙酸第三丁酯 74b

將化合物 7b(100 mg，0.26 mmol)和 1-(溴甲基)-4-甲基苯 74a(94.45 mg，0.51mmol，採用習知的方法“*Tetrahedron Letters*, 2016, 57(22), 2430-2433”製備而得)溶於 6 mL 四氫呋喃中，反應液冷卻至-78℃，滴加二(三甲基矽基)胺基鋰溶液(1.02 mL，1.02 mmol)，攪拌反應 2 小時。-78℃下，向反應液中緩慢加入 15 mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應，自然升至室溫，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 74b(120

mg，產率：94.8%)。

MS m/z(ESI): 496.2 [M+1]

第二步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(對甲基苯基)丙酸 74c

將化合物 74b(100 mg，0.20 mmol)溶於 4 mL 二氯甲烷中，滴加三氟乙酸(0.5 mL)，攪拌反應 5 小時。反應液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 74c(80 mg)，產物不經純化直接投入下一步反應。

MS m/z(ESI): 440.0 [M+1]

第三步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(對甲基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 74

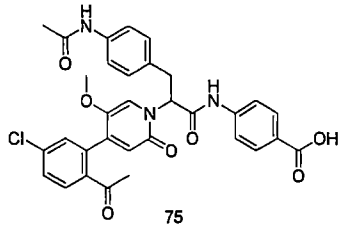
將粗製品化合物 74c(80 mg，0.18 mmol)和化合物 8j(68.52 mg，0.27 mmol)溶於 10 mL 乙酸乙酯中，滴加 *N*,*N*-二異丙基乙胺(112.43mg，0.87 mmol)和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，415.18 mg，0.65 mmol)，加畢，升溫至 60°C，攪拌反應 2 小時。反應液中加入 15 mL 水，用乙酸乙酯萃取(15 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767-SQ detecor2，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得標題化合物 74(40 mg，產率：39.4%)。

MS m/z(ESI):559.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.92(s, 1H), 8.10(d, 2H), 7.84(d, 2H), 7.71(d, 1H), 7.56-7.50(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.23-7.11(m, 4H), 6.64(s, 1H), 6.20(s, 1H), 3.67-3.59(m, 4H), 3.27-3.22(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.31(s, 3H).

實施例 75

4-(3-(4-乙醯胺基苯基)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丙醯胺基)苯甲酸 75



75

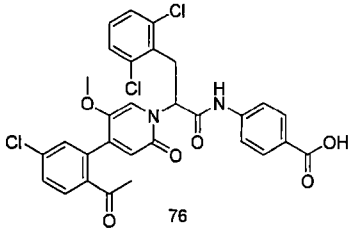
採用實施例 16 的合成路徑，將原料化合物環丙醯氯替換為乙醯氯，製得標題化合物 75(10 mg)。

MS m/z(ESI): 602.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88(s, 1H), 9.89(s, 1H), 7.92(d, 2H), 7.83(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.61(dd, 1H), 7.46(d, 2H), 7.41(d, 2H), 7.18(d, 2H), 6.30(s, 1H), 6.00-5.96(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.42-3.39(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.00(s, 3H).

實施例 76

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2,6-二氯苯基)丙醯胺基)苯甲酸 76



76

採用實施例 74 的合成路徑，將原料化合物 74a 替換為

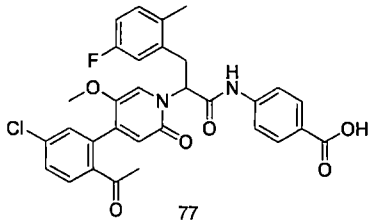
2-(溴甲基)-1,3-二氯苯(採用習知的方法“*Organic Letters*, 2017,19(7), 1634-1637”製備而得)製得標題化合物 76(20 mg)。

MS m/z(ESI):613.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00(dd, 2H), 8.86-7.88(m, 1H), 7.74-7.70(m, 2H), 7.52-7.50(m, 1H), 7.42-7.40(m, 2H), 7.34(d, 2H), 7.25(t, 1H), 6.87(s, 1H), 6.42(s, 1H), 3.92-3.82(m, 1H), 3.64-3.52(m, 4H), 2.51(d, 3H).

實施例 77

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 77



77

採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 2-(溴甲基)-4-氟-1-甲基苯(Adamas)製得標題化合物 77(30 mg)。

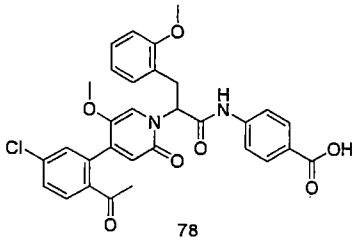
MS m/z(ESI):577.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94(s, 1H), 8.11(d, 2H), 7.87(d, 2H), 7.73(d, 1H), 7.53-7.50(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.15-7.14(m, 1H), 6.87-6.66(m, 2H), 6.66(s, 1H), 6.28(s, 1H), 3.70-3.59(m, 4H), 3.23-3.19(m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.46(s, 3H).

實施例 78

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-3-(2-甲氧基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 78



78

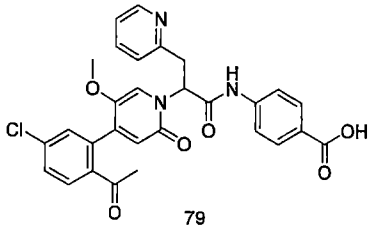
採用實施例 74 的合成路徑，將原料化合物 74a 替換為 1-(溴甲基)-2-甲氧基苯(採用習知的方法“*Journal of the American Chemical Society*, 2013,135(30), 10934-10937”製備而得)，製得標題化合物 78(60 mg)。

MS m/z(ESI):575.0 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90(d, 2H), 7.82(d, 1H), 7.73(d, 2H), 7.60(dd, 1H), 7.37(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.21-7.14(m, 2H), 6.94(d, 1H), 6.82(t, 1H), 6.31(s, 1H), 5.91-5.87(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.38(d, 2H), 2.39(s, 3H).

實施例 79

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 79



79

採用實施例 74 的合成路徑，將原料化合物 74a 替換為 2-(溴甲基)吡啶(採用習知的方法“*Journal of the American Chemical Society*, 2016,138(26), 8253-8258”製備而得)製得標題化合物 79(370 mg)。

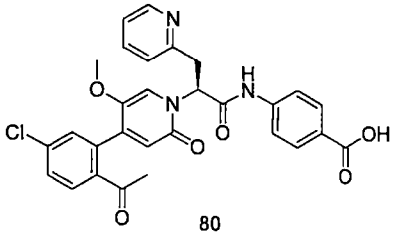
MS m/z(ESI):546.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.72(d, 1H), 8.29-8.25(m, 1H), 8.00(d, 2H), 7.91(d, 1H), 7.75-7.71(m, 4H), 7.59(dd, 1H), 7.35(d, 1H), 7.25(s, 1H), 6.40(s, 1H), 6.09-5.87(m, 1H), 3.98-3.94(m, 1H), 3.80-3.76(m, 1H), 3.59(s, 3H), 2.56(s, 3H).

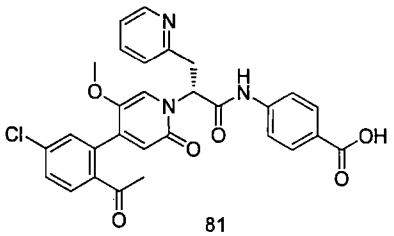
實施例 80,81

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 80

(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 81



80



81

將化合物 79(370 mg，677.69 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IF, 20*250 mm, 5 um；流動相：正己烷：乙醇=50：50，流速：10.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 80(120 mg)和化合物 81(120 mg)。

化合物 80：

MS m/z(ESI):546.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 9.971 分鐘，(層析管柱：Lux Amylose-1(AD)4.6*150mm, 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

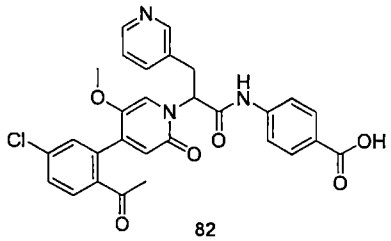
化合物 81：

MS m/z(ESI): 546.2 [M+1]

手性 HPLC 分析: 保留時間 6.219 分鐘，(層析管柱：Lux Amylose-1(AD)4.6*150mm, 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

實施例 82

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 82



82

採用實施例 74 的合成路徑，將原料化合物 74a 替換為 3-(溴甲基)吡啶(採用習知的方法 "*Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom)*, 2016, 52(82), 12159-12162" 製備而得)，製得標題化合物 82(30 mg)。

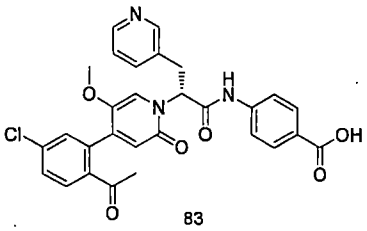
MS m/z(ESI):546.2 [M+1]

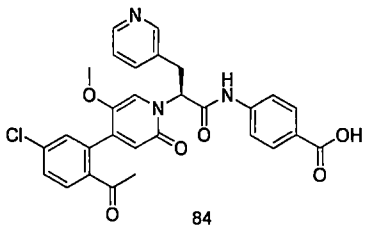
^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.76-8.72(m, 2H), 8.42(d, 1H), 8.03-7.92(m, 5H), 7.76(d, 2H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.37(s, 2H), 6.36(s, 1H), 3.84-3.63(m, 5H), 2.59(s, 3H).

實施例 83,84

(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 83

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 84


83


84

將化合物 82(300 mg，549.48 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IF, 20*250 mm, 5 um；流動相：正己烷：乙醇(含 0.01%三氟乙酸)=50：50，流速：12.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 83(120 mg)和化合物 84(120 mg)。

化合物 83：

MS m/z(ESI):546.1 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 3.723 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IF 4.6*150mm, 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.76-8.72(m, 2H), 8.42(d, 1H), 8.03-7.92(m, 5H), 7.76(d, 2H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.37(s, 2H), 6.36(s, 1H), 3.84-3.63(m, 5H), 2.59(s, 3H).

化合物 84：

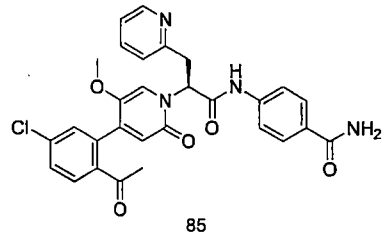
MS m/z(ESI): 546.1 [M+1]

手性 HPLC 分析: 保留時間 7.315 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IF 4.6*150mm, 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.76-8.72(m, 2H), 8.42(d, 1H), 8.03-7.92(m, 5H), 7.76(d, 2H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.37(s, 2H), 6.36(s, 1H), 3.84-3.63(m, 5H), 2.59(s, 3H).

實施例 85

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-2-基)丙醯胺基)苯甲醯胺 85



85

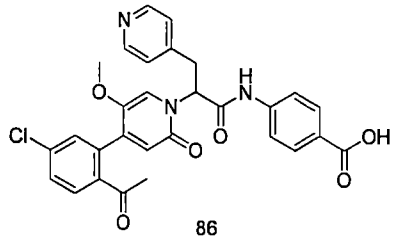
採用實施例 11 的合成路徑，將原料化合物 5 替換為化合物 80 製得標題化合物 85(18 mg)。

MS m/z(ESI): 545.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD)δ 8.51(d, 1H), 7.88-7.84(m, 3H), 7.78-7.74(dd, 1H), 7.72(d, 2H), 7.57-7.55(dd, 1H), 7.35-7.32(m, 3H), 7.30-7.27(m, 1H), 6.39(s, 1H), 6.06(t, 1H), 3.79-3.74(dd, 1H), 3.64-3.58(m, 4H), 2.49(m, 3H).

實施例 86

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 86



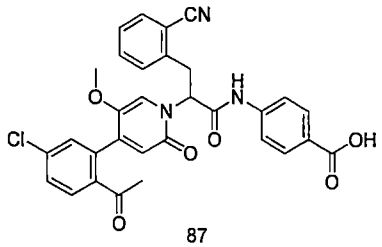
86

採用實施例 74 的合成路徑，將原料化合物 74a 替換為 4-(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽(採用習知的方法 "*Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom)*, 2011, 47(5), 1482-1484" 製備而得)製得標題化合物 86(20 mg)。

MS m/z(ESI):546.2 [M+1]

實施例 87

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(2-氰基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 87



87

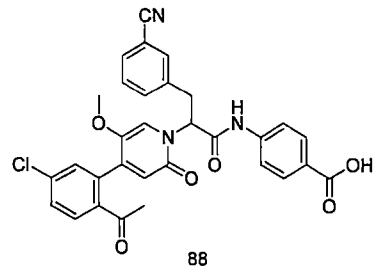
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 2-(溴甲基)苯腈(採用習知的方法“*Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79(23), 11592-11608”製備而得)製得標題化合物 87(15 mg)。

MS m/z(ESI):570.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75(s, 1H), 10.69(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.86-7.84(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.74(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.39-7.38(d, 1H), 7.30(s, 1H), 6.33(s, 1H), 6.04-5.95(m, 1H), 3.76-3.70(m, 1H), 3.59-3.54(m, 1H), 3.51(s, 3H), 2.43(s, 3H).

實施例 88

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(3-氰基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 88



88

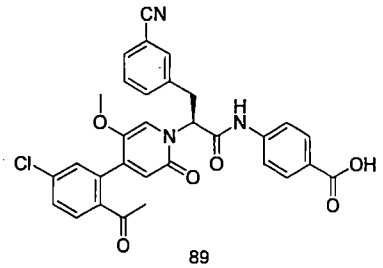
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為 3-(溴甲基)苯腈(採用習知的方法“*ChemMedChem*, 2015, 10(4), 688-714”製備而得)製得標題化合物 88(25 mg)。

MS m/z(ESI):570.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78(s, 1H), 7.94-7.93(m, 1H), 7.92-7.91(m, 1H), 7.86-7.84(d, 1H), 7.77-7.68(m, 4H), 7.62-7.60(dd, 1H), 7.59-7.57(d, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 7.44(s, 1H), 7.38(s, 1H), 6.30(s, 1H), 6.04-6.00(m, 1H), 3.62-3.50(m, 5H), 2.41(s, 3H).

實施例 89

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(3-氰基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 89



89

將化合物 88(350 mg，614.04 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IF, 20*250 mm；流動相：正己烷：乙醇：三氟乙酸=50：50：0.06，流速：10.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 89(60 mg)。

MS m/z(ESI):570.1 [M+1]

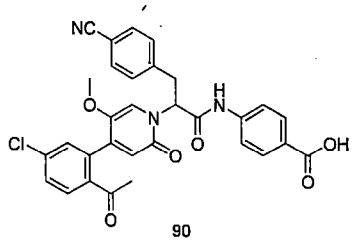
手性 HPLC 分析:保留時間 12.723 分鐘，(層析管柱：CHIRALPAK IE 150*4.6mm,5um(帶保護管柱)；流動相：正

己烷/乙醇(含 0.01%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01-8.00(m, 1H), 7.98-7.97(m, 1H), 7.87-7.85(d, 1H), 7.73-7.71(m, 1H), 7.70-7.69(m, 2H), 7.61-7.55(m, 3H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.38(s, 1H), 7.34-7.33(d, 1H), 6.39(s, 1H), 5.95-5.85(m, 1H), 3.65-3.60(m, 1H)3.59(s, 3H), 3.50-3.45(m, 1H), 2.46(s, 3H).

實施例 90

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-氰基苯基)丙醯胺基)苯甲酸 90



採用實施例 74 的合成路徑，將原料化合物 74a 替換為 4-(溴甲基)苯腈(採用習知的方法“*Organic & Biomolecular Chemistry*, 2017, 15(12), 2551-2561”製備而得)製得標題化合物 90(15 mg)。

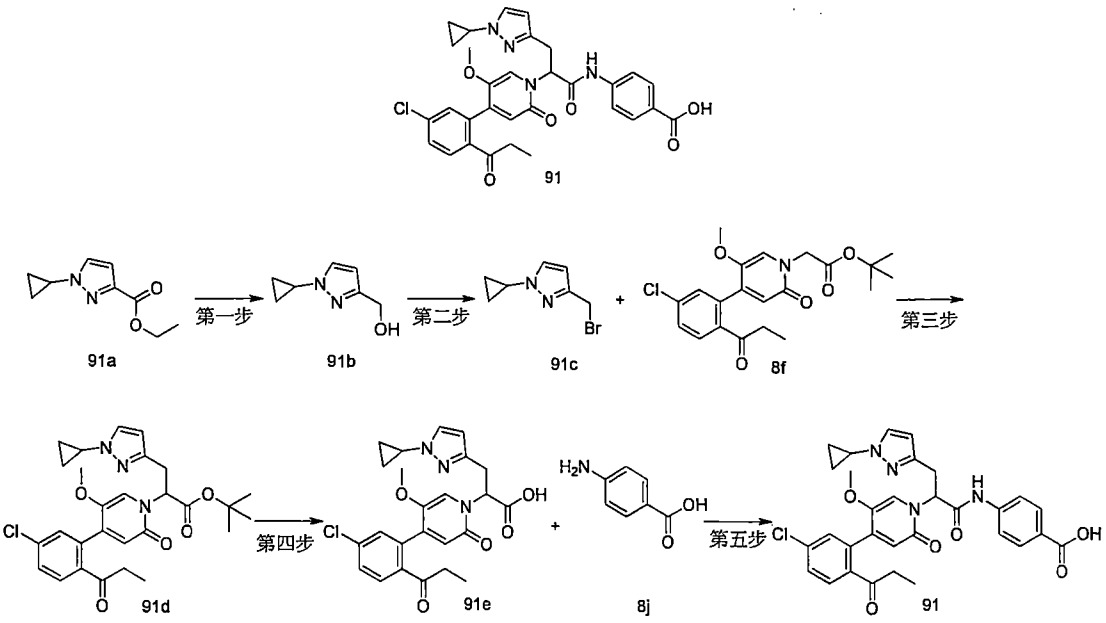
MS m/z(ESI):570.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82(s, 1H), 7.94-7.93(m, 1H), 7.92-7.91(m, 1H), 7.85-7.83(d, 1H), 7.77-7.74(m, 4H), 7.62-7.59(dd, 1H), 7.48(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.40-7.39(m, 1H), 7.38-7.36(d, 1H), 6.29(s, 1H), 6.04-6.00(m, 1H), 3.67-3.65(m, 1H), 3.64-3.54(m, 4H), 2.39(s, 3H).

實施例 91

4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 91



第一步

(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)甲醇 91b

將 1-環丙基-1*H*-吡唑-3-甲酸乙酯 91a(500 mg，2.77 mmol，採用專利申請“WO20140349990” 公開的方法製備而得)溶於 15 mL 四氫呋喃中，0℃下加入氫化鋰鋁(527.18 mg，13.87 mmol)，0℃攪拌反應 1 小時。反應液中加入 3 mL 碳酸氫鈉溶液淬滅反應，攪拌至無灰色固體，過濾，濾液用無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得粗製品標題化合物 91b(300 mg)，產物不經純化直接下一步反應。

MS m/z(ESI):139.2 [M+1]

第二步

3-(溴甲基)-1-環丙基-1*H*-吡唑 91c

將粗製品化合物 91b(350 mg，2.53 mmol)溶於 5 mL 二氯甲烷中，滴加入三溴化磷(2.06 g，7.60 mmol)，攪拌反應 16 小時。加入 20 mL 飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應，用二氯

甲烷萃取(20 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮得粗製品標題化合物 91c(400 mg)，產物不經純化直接下一步反應。

第三步

2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙酸第三丁酯 91d

將化合物 8f(100 mg，246.38 μmol)和粗製品化合物 91c(99.08 mg，492.77 μmol)溶於 10 mL 四氫呋喃中，冷卻至-78℃，滴加二(三甲基矽基)胺基鋰溶液(0.985 mL，985.53 μmol)，攪拌反應 6 小時。-78℃下，向反應液中緩慢加入 2 mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應，反應液溫度自然升至室溫。向反應液中加 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 91d(90 mg，產率：69.4%)。

MS m/z(ESI):526.2 [M+1]

第四步

2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙酸 91e

將化合物 91d(90 mg，171.1 μmol)溶於 5 mL 二氯甲烷中，滴加三氟乙酸(195.09 mg，1.71 mmol)，攪拌反應 2 小時。反應液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 91e(80 mg)，產物不經純化直接投入下一步反應。

MS m/z(ESI): 470.4 [M+1]

第五步

44-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 91

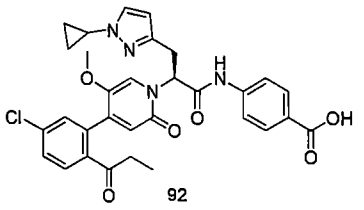
將粗製品化合物 91e(90 mg，191.52 μmol)和化合物 8j(31.52 mg，229.83 μmol)溶於 5 mL 乙酸乙酯中，依次滴加 *N*,*N*-二異丙基乙胺(123.76 mg，957.62 μmol)和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，365.64 mg，574.57 μmol)，加畢，升溫至 60°C，攪拌反應 2 小時。反應液中加入 15 mL 水，用二氯甲烷萃取(15 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得標題化合物 91(50 mg，產率：44.3%)。

MS m/z(ESI): 589.3 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96(s, 1H), 8.13(d, 2H), 7.85(d, 2H), 7.70(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.37(d, 2H), 6.65(s, 1H), 6.28(s, 1H), 6.15(s, 1H), 3.77-3.42(m, 6H), 2.91(s, 2H), 1.18-1.15(m, 3H), 1.10- 1.05(m, 4H).

實施例 92

(*S*)-4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 92



92

將化合物 91(32 mg，54.33 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 um；流動相：正己烷：乙醇(含 0.01%三氟乙酸)=40：60，流速：10.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 92(10 mg)。

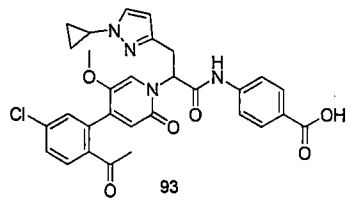
MS m/z(ESI):589.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 13.016 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

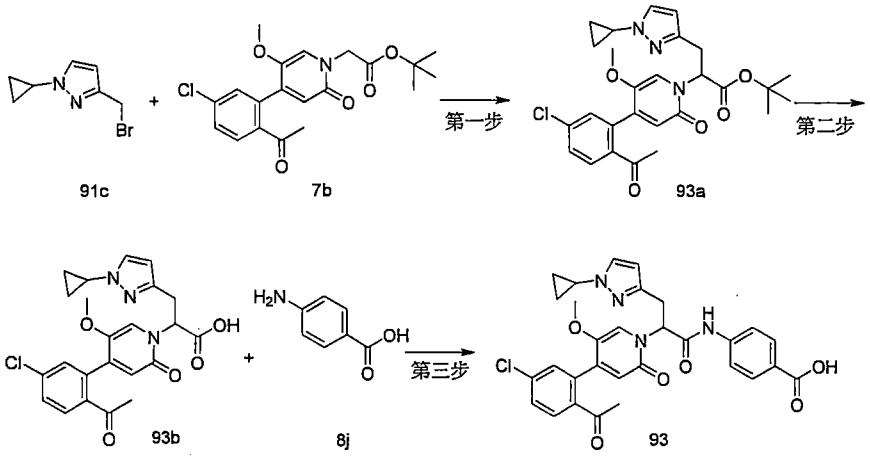
^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.07(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.87(d, 2H), 7.70(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.30(d, 1H), 6.60(s, 1H), 6.25(s, 1H), 6.12(s, 1H), 3.72-3.68(m, 4H), 3.59-3.58(m, 1H), 3.44-3.41(m, 1H), 2.88-2.86(m, 2H), 1.18-1.15(m, 3H), 1.10- 1.05(m, 4H).

實施例 93

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 93



93



91c　7b　93a　93b　8j　93

第一步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙酸第三丁酯 93a

將化合物 7b(100 mg，255.20 μmol)和粗製品化合物 91c(102.62 mg，510.40 μmol)溶於 10 mL 四氫呋喃中，反應液冷卻至-78℃，滴加二(三甲基矽基)胺基鋰溶液(1.02 mL，1.02 mmol)，攪拌反應 6 小時。-78℃下，向反應液中緩慢加入 2 mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應，自然升至室溫，加 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 93a(50 mg，產率：38.3%)。

MS m/z(ESI):512.3 [M+1]

第二步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙酸 93b

將化合物 93a(50 mg，97.66 μmol)溶於 5 mL 二氯甲烷中，滴加三氟乙酸(111.35 mg，976.57 μmol)，攪拌反應

16 小時。反應液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 93b(45 mg)，產物不經純化直接投入下一步反應。

MS m/z(ESI): 456.2 [M+1]

第三步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 93

將粗製品化合物 93b(45 mg，98.71 μmol)和化合物 8j(17.60 mg，128.32 μmol)溶於 5 mL 乙酸乙酯中，依次滴加 *N*,*N*-二異丙基乙胺(63.79 mg，493.54 μmol)和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，188.44 mg，296.12 μmol)，加畢，反應升溫至 60°C，攪拌反應 2 小時。反應液中冷卻至室溫，加入 15 mL 水，用二氯甲烷萃取(15 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767-SQ detecor2，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得標題化合物 93(50 mg，產率：88.2%)。

MS m/z(ESI): 575.1 [M+1]

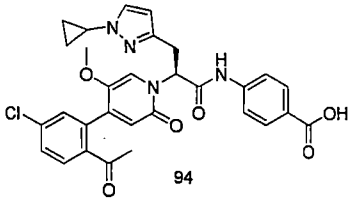
^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00(d, 2H), 7.86(d, 1H), 7.73(d, 2H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.37(d, 2H), 6.44(s, 1H), 6.13(s, 1H), 5.97-5.93(m, 1H), 3.64-3.47(m, 5H), 3.16(s, 1H), 2.51(s, 3H), 1.02-0.98(m, 4H).

實施例 94,95

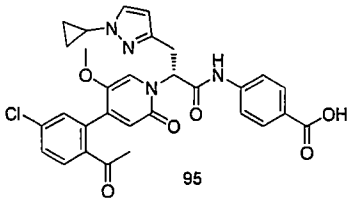
(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 94

(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 95



94



95

將化合物 93(60 mg，104.35 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 um；流動相：正己烷：乙醇(含 0.01%三氟乙酸)=30：70，流速：7.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 94(15 mg)和化合物 95(15 mg)。

化合物 94：

MS m/z(ESI):575.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 15.655 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00(d, 2H), 7.86(d, 1H), 7.73(d, 2H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.37(d, 2H), 6.44(s, 1H), 6.13(s, 1H), 5.97-5.93(m, 1H), 3.64-3.47(m, 5H), 3.16(s, 1H), 2.51(s, 3H), 1.02-0.98(m, 4H).

化合物 95：

MS m/z(ESI):575.2 [M+1]

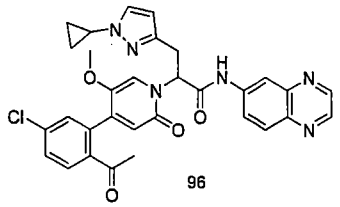
手性 HPLC 分析:保留時間 8.787 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正

己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00(d, 2H), 7.86(d, 1H), 7.73(d, 2H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.37(d, 2H), 6.44(s, 1H), 6.13(s, 1H), 5.97-5.93(m, 1H), 3.64-3.47(m, 5H), 3.16(s, 1H), 2.51(s, 3H), 1.02-0.98(m, 4H).

實施例 96

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-(喹噁啉-6-基)丙醯胺 96



96

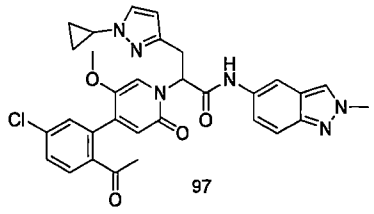
採用實施例 93 的合成路徑，將原料化合物 8j 替換為 6-胺基喹噁啉(採用專利申請“WO2013006792”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 96(35 mg)。

MS m/z(ESI): 583.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.80(d, 2H), 8.55(s, 1H), 8.06-7.98(m, 2H), 7.76(dd, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.43(s, 1H), 7.30(s, 1H), 6.48(s, 1H), 6.08(s, 1H), 6.06-6.02(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.60-3.53(m, 2H), 3.44-3.41(m, 1H), 2.51(s, 3H), 1.02-0.98(m, 4H).

實施例 97

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)丙醯胺 97



97

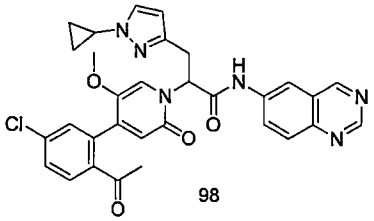
採用實施例 93 的合成路徑，將原料化合物 8j 替換為化合物 18a，製得標題化合物 97(35 mg)。

MS m/z(ESI): 585.3 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.16(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.59-7.55(m, 3H), 7.42-7.33(m, 3H), 6.46(s, 1H), 6.15(d, 1H), 6.00-5.96(m, 1H), 4.21(s, 3H), 3.64(s, 3H), 3.58-3.53(m, 3H), 2.52(s, 3H), 1.02-0.98(m, 4H).

實施例 98

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-環丙基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*-(喹唑啉-6-基)丙醯胺 98



98

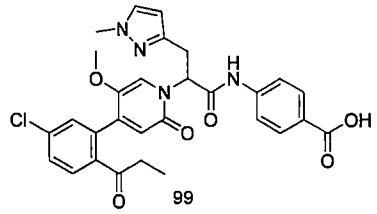
採用實施例 93 的合成路徑，將原料化合物 8j 替換為化合物 23a，製得標題化合物 98(30 mg)。

MS m/z(ESI): 583.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.50(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.62(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.60-7.56(m, 2H), 7.39-7.37(m, 2H), 6.46(s, 1H), 6.15(d, 1H), 6.00-5.96(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.63-3.54(m, 3H), 2.52(s, 3H), 1.02-0.98(m, 4H).

實施例 99

4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 99



99

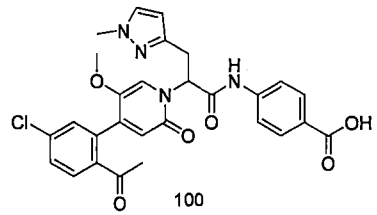
採用實施例 8 的合成路徑，將原料化合物 8g 替換為 3-(溴甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑(採用專利申請“WO2016045125”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 99(35 mg)。

MS m/z(ESI): 563.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96(s, 1H), 8.13(d, 2H), 7.87(d, 2H), 7.71-7.69(m, 1H), 7.52-7.49(m, 1H), 7.35(d, 1H), 7.31(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.29-6.27(m, 1H), 6.17(d, 1H), 3.93(s, 3H), 3.79-3.73(m, 4H), 3.47-3.45(m, 1H), 2.91-2.89(s, 2H), 1.19-1.15(m, 3H).

實施例 100

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 100



100

採用實施例 74 的合成路徑，將原料化合物 74a 替換為 3-(溴甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑(採用專利申請

“WO2016045125”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 100(40 mg)。

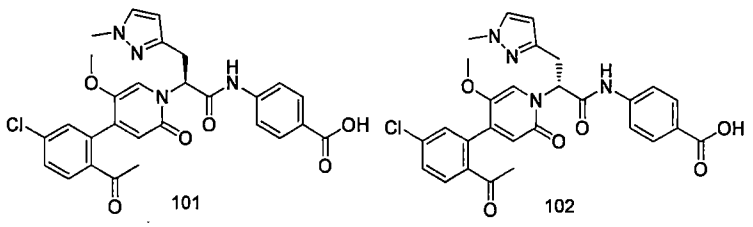
MS m/z(ESI): 549.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00(d, 2H), 7.87(d, 1H), 7.76-7.73(m, 2H), 7.60-7.59(m, 1H), 7.58-7.57(m, 1H), 7.39-7.37(m, 2H), 6.46(s, 1H), 6.15(d, 1H), 5.96-5.94(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.55-3.51(m, 1H), 3.49-3.46(m, 1H), 2.52(s, 3H).

實施例 101,102

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 101

(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)丙醯胺基)苯甲酸 102



將化合物 100(40 mg，72.86 μ mol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 um；流動相：正己烷：乙醇(含 0.01%三氟乙酸)=30：70，流速：7.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 101(15 mg)和化合物 102(15 mg)。

化合物 101：

MS m/z(ESI):549.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 16.341 分鐘，(層析管柱：

CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.87(d, 2H), 7.71(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.30-7.28(m, 2H), 6.61(s, 1H), 6.28-6.27(m, 1H), 6.13(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.72-3.68(m, 1H),3.67(s, 3H), 3.43-3.41(m, 1H), 2.57(s, 3H).

化合物 102：

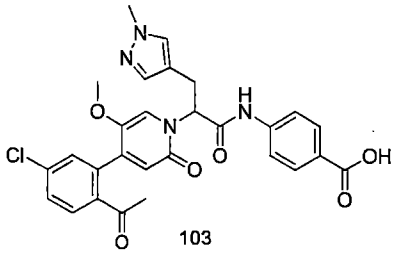
MS m/z(ESI):549.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 9.904 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.87(d, 2H), 7.71(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.30-7.28(m, 2H), 6.61(s, 1H), 6.28-6.27(m, 1H), 6.13(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.72-3.68(m, 1H),3.67(s, 3H), 3.43-3.41(m, 1H), 2.57(s, 3H).

實施例 103

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 103



103

採用實施例 74 的合成路徑，將原料化合物 74a 替換為 4-(溴甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑(採用專利申請“WO

2015090599”公開的方法製備而得)，製得標題化合物103(40 mg)。

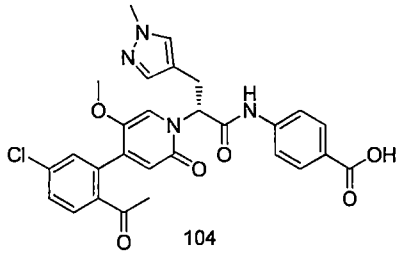
MS m/z(ESI): 549.2 [M+1]

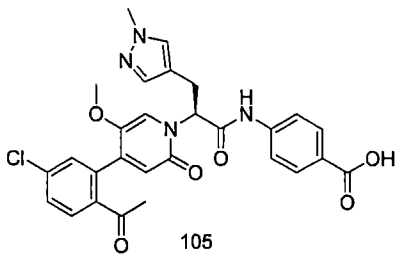
^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.90(d, 2H), 7.75(d, 1H), 7.54-7.52(m, 2H), 7.33-7.27(m, 3H), 6.68(s, 1H), 6.08(s, 1H), 3.92(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.48-3.43(m, 1H), 3.24(s, 1H), 2.57(s, 3H).

實施例 104,105

(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 104

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 105





將化合物 103(300 mg，546.47 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 um；流動相：乙醇(含 0.01%)=100，流速：7.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 104(120 mg)和化合物 105(120 mg)。

化合物 104：

MS m/z(ESI):549.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 3.778 分鐘，(層析管柱：

CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=100)。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82(s, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.76(d, 2H), 7.65(d, 1H), 7.48-7.45(m, 3H), 7.25(s, 1H), 6.37(s, 1H), 5.82-5.80(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.45-3.24(m, 2H), 2.49(s, 3H).

化合物 105：

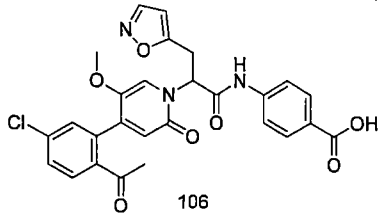
MS m/z(ESI):549.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 5.535 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=100)。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82(s, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.76(d, 2H), 7.65(d, 1H), 7.48-7.45(m, 3H), 7.25(s, 1H), 6.37(s, 1H), 5.82-5.80(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.45-3.24(m, 2H), 2.49(s, 3H).

實施例 106

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(異噁唑-5-基)丙醯胺基)苯甲酸 106



106

採用實施例 74 的合成路徑，將原料化合物 74a 替換為 5-溴甲基異噁唑(採用習知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(7), 3471-3488”製備而得)，製得標題化

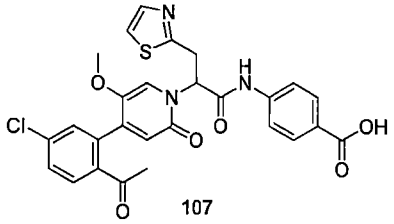
合物 106(55 mg)。

MS m/z(ESI): 536.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1H), 8.47-8.46(s, 1H), 7.93-7.94(m, 1H), 7.92-7.91(m, 1H), 7.86-7.85(d, 1H), 7.77-7.76(m, 1H), 7.75-7.74(m, 1H), 7.64-7.61(dd, 1H), 7.44-7.43(d, 1H), 7.38(s, 1H), 6.39(s, 1H), 6.23-6.22(d, 1H), 6.05-6.01(m, 1H), 3.89-3.82(m, 1H), 3.73-3.71(m, 1H), 3.52(s, 3H), 2.45(s, 3H)

實施例 107

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(噻唑-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 107



107

採用實施例 74 的合成路徑，將原料化合物 74a 替換為 2-溴甲基噻唑(採用專利申請“WO2014065413”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 107(20 mg)。

MS m/z(ESI): 551.9 [M+1]

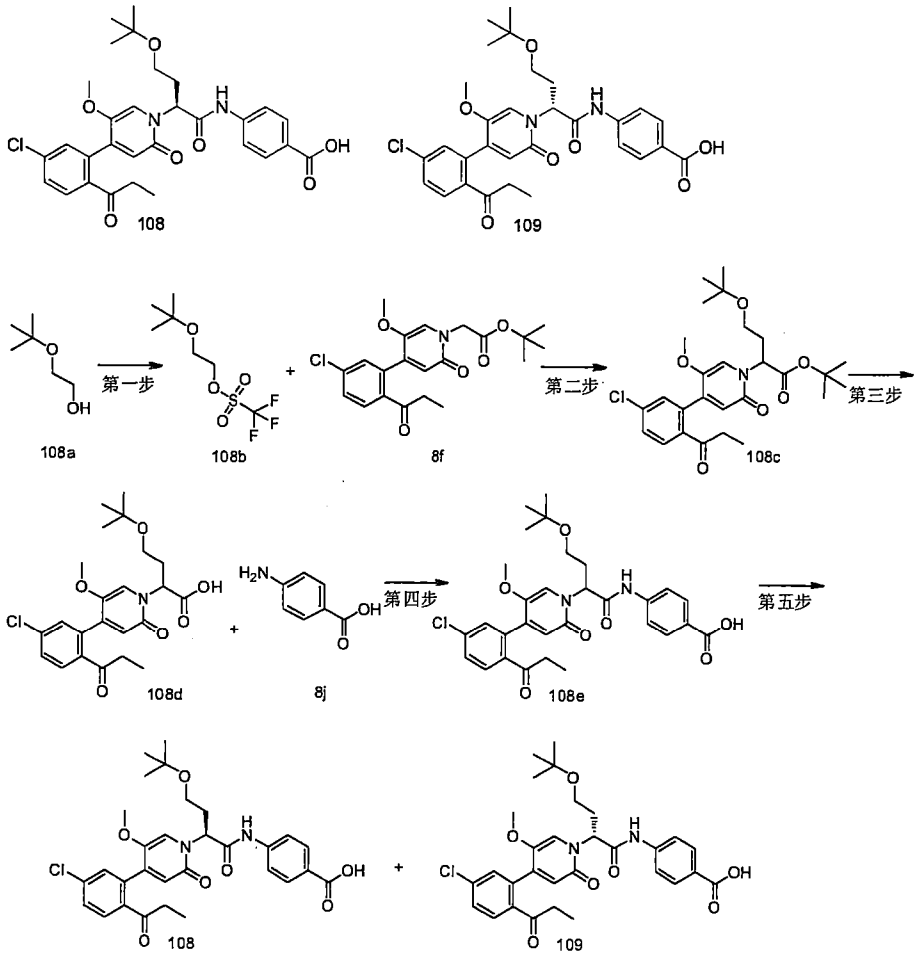
^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.98(d, 2H), 7.86(d, 1H), 7.75-7.71(m, 3H), 7.57(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.37-7.36(m, 2H), 6.47(s, 1H), 6.06-6.02(m, 1H), 4.06-3.91(m, 2H), 3.60(s, 3H), 2.51(s, 3H).

實施例 108,109

(*S*)-4-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基

-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)苯甲酸 108

(*R*)-4-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)苯甲酸 109



第一步

2-(第三丁氧基)乙基 三氟甲磺酸酯 108b

將 2-第三丁氧基乙醇 108a(300 mg，2.54 mmol) 溶於 8 mL 二氯甲烷中，冰浴下加入 2,6-二甲基吡啶(299.22 mg，2.79 mmol)，滴加三氟甲磺酸酐(787.87 mg，2.79 mmol)，滴加完後在冰浴下攪拌反應 1 小時，自然升溫至室溫攪拌反應 1 小時。反應液中加入 30 mL 二氯甲烷，用 20mL 水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得粗製品標題化合物 108b(550 mg)，產物不經純化直接下步反應。

第二步

4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁酸第三丁酯 108c

將化合物 8f(148 mg，364.65 μmol)和粗製品化合物 108b(182.50 mg，729.30 μmol)溶於 15 mL 四氫呋喃中，反應液冷卻至-78℃，滴加二(三甲基矽基)胺基鋰溶液(1.46 mL，1.46 mmol)，攪拌反應 2 小時。-78℃下，向反應液中緩慢加入 5 mL 水淬滅反應，反應液溫度自然升至室溫，加入 20mL 水，用乙酸乙酯萃取(35 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題化合物 108c(120 mg，產率：65.0%)。

MS m/z(ESI): 506.5 [M+1]

第三步

4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁酸 108d

將化合物 108c(120 mg，237.14 μmol)溶於 8 mL 乙醇和 4 mL 四氫呋喃的混合溶劑中，加入氫氧化鋰(49.75 mg，1.19 mmol)，升溫至 50℃攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮旋去大部分有機溶劑，加入 15 mL 水，用 3*M* 鹽酸調節 pH 至 3，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，得到粗製品標題化合物 108d(106 mg)，產物不經純化直接下步反應。

MS m/z(ESI):450.4 [M+1]

第四步

4-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)苯甲酸 108e

將粗製品化合物 108d(106 mg，235.59 μmol)溶於 15 mL 乙酸乙酯中，依次加入 *N*,*N*-二異丙基乙胺(304.48 mg，2.36 mmol)、化合物 8j(35.54 mg，259.16 μmol)和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，599.70 mg，942.38 μmol)，加畢，反應升溫至 80°C，攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，加入 20 mL 水，用 3*M* 鹽酸調節 pH 至 5，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767-SQ detecor2，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得標題化合物 108e(60 mg，產率：44.8%)。

MS m/z(ESI):569.5 [M+1]

第五步

(*S*)-4-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)苯甲酸 108

(*R*)-4-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)苯甲酸 109

將化合物 108e(60 mg，105.44 μmol)進行手性製備(分離條件：層析管柱 Superchiral S-AD(Chiralway), 2cm I.D. * 25 cm Length, 5 um；流動相：二氧化碳：乙醇：二乙胺=60：

40：0.05，流速：50 g/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 108(22 mg)和化合物 109(22 mg)。

化合物 108：

MS m/z(ESI):569.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 8.518 分鐘，手性純度 100%(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70(s, 1H), 10.73(s, 1H), 7.90(d, 2H), 7.86(d, 1H), 7.78(d, 2H), 7.62(dd, 1H), 7.41(s, 1H), 7.27(s, 1H), 6.39(s, 1H), 5.76-5.72(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.39-3.36(m, 2H), 2.99-2.86(m, 2H), 2.36-2.27(m, 2H), 1.06(s, 9H), 1.00(t, 3H).

化合物 109：

MS m/z(ESI):569.4 [M+1]

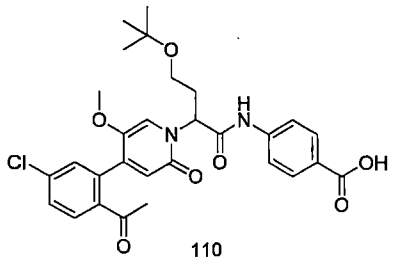
手性 HPLC 分析:保留時間 5.172 分鐘，手性純度 99.7%(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71(s, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.77(d, 2H), 7.62(dd, 1H), 7.41(s, 1H), 7.27(s, 1H), 6.39(s, 1H), 5.76-5.72(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.39-3.36(m, 2H), 2.99-2.86(m, 2H), 2.36-2.27(m, 2H), 1.06(s, 9H), 1.00(t, 3H).

實施例 110

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)苯甲酸 110



110

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，製得標題化合物 110(30 mg)。

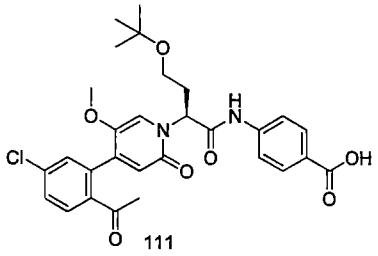
MS m/z(ESI): 555.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01(d, 2H), 7.88(d, 1H), 7.75(d, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.36(s, 1H), 6.52(s, 1H), 5.90-5.87(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.57-3.43(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.49-2.36(m, 2H), 1.18(s, 9H).

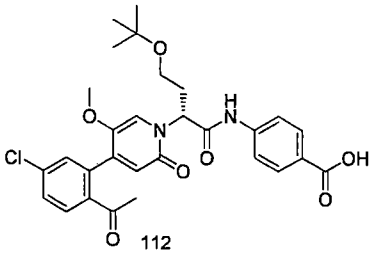
實施例 111,112

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)苯甲酸 111

(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)苯甲酸 112



111



112

將化合物 110(1.2 g，2.16 mmol)進行手性製備(分離條件：層析管柱：Superchiral S-AD(Chiralway), 2cm I.D. * 25 cm Length, 5 μm；流動相：二氧化碳：乙醇：二乙胺=60：

40：0.05，流速：50 g/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 111(500 mg)和化合物 112(450 mg)。

化合物 111：

MS m/z(ESI):555.1 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 16.803 分鐘，手性純度 100%(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=70/30(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.03-7.99(m, 2H), 7.89(d, 1H), 7.76-7.74(m, 2H), 7.60(dd, 1H), 7.39(d, 1H), 7.36(s, 1H), 6.52(s, 1H), 5.91-5.87(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.60-3.54(m, 1H), 3.47-3.42(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.52-2.45(m, 1H), 2.42-2.37(m, 1H), 1.18(s, 9H).

化合物 112：

MS m/z(ESI):555.1 [M+1]

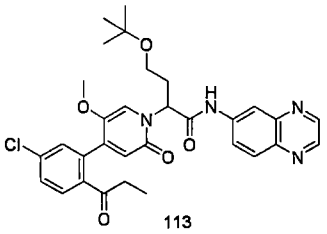
手性 HPLC 分析:保留時間 4.247 分鐘，手性純度 100%(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=70/30(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.03-7.99(m, 2H), 7.89(d, 1H), 7.76-7.74(m, 2H), 7.60(dd, 1H), 7.39(d, 1H), 7.36(s, 1H), 6.52(s, 1H), 5.91-5.87(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.60-3.54(m, 1H), 3.47-3.42(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.52-2.45(m, 1H), 2.42-2.37(m, 1H), 1.18(s, 9H).

實施例 113

4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡

啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(喹喔啉-6-基)丁醯胺 113



113

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將第四步原料化合物 8j 替換為 6-胺基喹喔啉(採用專利申請“WO2013006792”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 113(35 mg)。

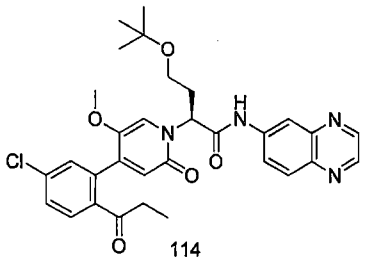
MS m/z(ESI): 577.3 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.85-8.83(d, 1H), 8.80-8.79(d, 1H), 8.61-8.60(m, 1H), 8.08-8.06(d, 1H), 8.02-7.97(dd, 1H), 7.85-7.83(d, 1H), 7.58-7.55(dd, 1H), 7.40-7.35(m, 2H), 6.50(s, 1H), 5.95-5.85(m, 1H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.60-3.55(s, 3H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.00-2.95(m, 2H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.17(s, 9H), 1.10-1.00(m, 3H)

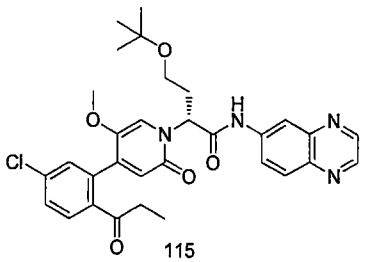
實施例 114,115

(*S*)-4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(喹喔啉-6-基)丁醯胺 114

(*R*)-4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(喹喔啉-6-基)丁醯胺 115



114



115

將化合物 113(65 mg，112.64 μmol)進行手性製備(分離條件：層析管柱 Superchiral S-AD(Chiralway), 2.1 cm I.D. * 25 cm Length, 5 um；流動相：乙醇：乙腈：二乙胺=15：85：0.05，流速：1.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 114(20 mg)和化合物 115(20 mg)。

化合物 114：

MS m/z(ESI):577.3 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 17.031 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=30/70(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 10.50(s, 1H), 8.85-8.83(d, 1H), 8.80-8.79(d, 1H), 8.61-8.60(m, 1H), 8.08-8.06(d, 1H), 8.02-7.97(dd, 1H), 7.85-7.83(d, 1H), 7.58-7.55(dd, 1H), 7.40-7.35(m, 2H), 6.50(s, 1H), 5.95-5.85(m, 1H), 3.65-3.60(s, 3H), 3.60-3.55(m, 1H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.00-2.95(m, 2H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.17(s, 9H), 1.10-1.00(m, 3H).

化合物 115：

MS m/z(ESI):577.3 [M+1]

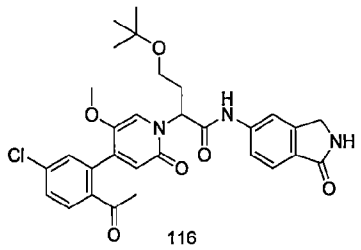
手性 HPLC 分析:保留時間 7.416 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=30/70(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 10.50(s, 1H), 8.85-8.83(d, 1H), 8.80-8.79(d, 1H), 8.61-8.60(m, 1H), 8.08-8.06(d, 1H), 8.02-7.97(dd, 1H), 7.85-7.83(d, 1H), 7.58-7.55(dd, 1H),

7.40-7.35(m, 2H), 6.50(s, 1H), 5.95-5.85(m, 1H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.60-3.55(s, 3H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.00-2.95(m, 2H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.17(s, 9H), 1.10-1.00(m, 3H).

實施例 116

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(1-側氧異吲哚啉-5-基)丁醯胺 116



116

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將第二步原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，第四步原料化合物 8j 替換為 5-胺基異吲哚啉-1-酮(採用專利申請 “WO 2012092880” 公開的方法製備而得)，製得標題化合物 116(35 mg)。

MS m/z(ESI): 566.1 [M+1]

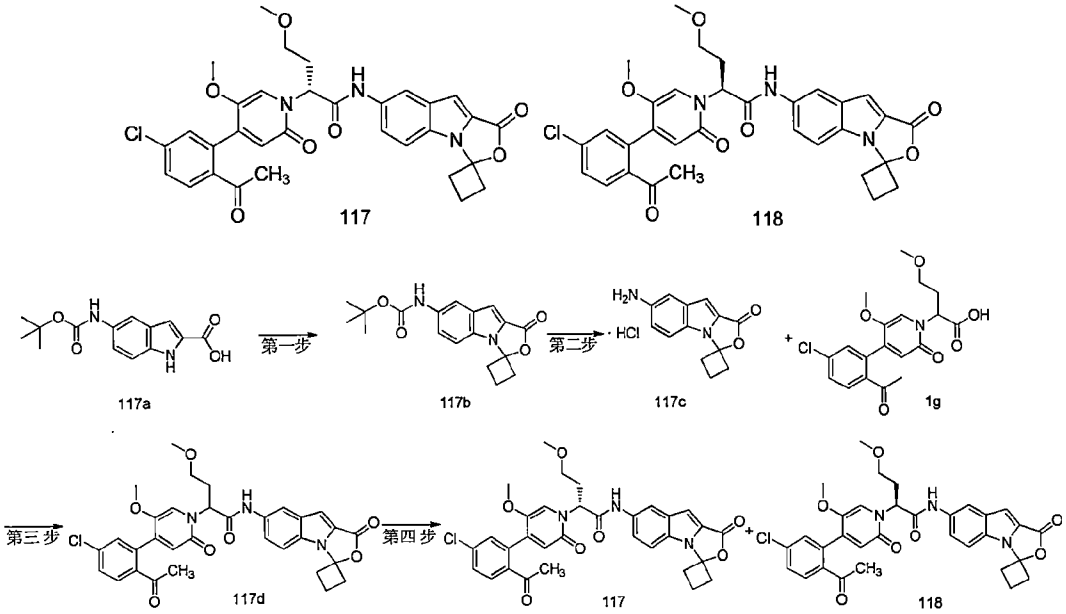
^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.04(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.39(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.52(m, 1H), 5.91-5.87(m, 1H), 4.46(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.41-3.58(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.30-2.51(m, 2H), 1.18(s, 9H).

實施例 117,118

(*R*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基-*N*-(1'-側氧-1'*H*-螺[環丁烷-1,3'-喏唑并[3,4-*a*]

吲哚]-7'-基)丁醯胺 117

(*S*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基-*N*-(1'-側氧-1'*H*-螺[環丁烷-1,3'-喔唑并[3,4-*a*]吲哚]-7'-基)丁醯胺 118



第一步

(1'-側氧-1'*H*-螺[環丁烷-1,3'-喔唑并[3,4-*a*]吲哚]-7'-基)胺基甲酸第三丁酯 117b

將 5-((第三丁氧基羰基)胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸 117a(4.5 g，16.29 mmol，採用專利申請“WO2012162482”公開的方法製備而得)溶於 160 mL 四氫呋喃中，冰浴冷卻下，加入 *N,N'* -羰基二咪唑(5.82 g，32.57mmol)，升至室溫攪拌反應 1.5 小時後，冷卻至 0℃，滴加入環丁酮(2.85 g，40.72 mmol)和 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(6.44 g，42.35 mmol)，0℃攪拌反應 30 分鐘後，升至室溫攪拌反應 2 小時。反應液減壓濃縮除去大部分四氫呋喃，殘餘物倒入 150 mL 冰水中，加 3*M* 鹽酸調節 pH 至 5 左右，用乙酸乙酯萃取(50

mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(40 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 117b(2.7 g，產率：50.5%)。

MS m/z(ESI): 329.5 [M+1]

第二步

7'-胺基-1'*H*-螺[環丁烷-1,3'-喔唑并[3,4-*a*]吲哚]-1'-酮 鹽酸鹽 117c

將化合物 117b(4.9 g，14.92 mmol)溶於 30 mL 四氫呋喃中，加入 4*M* 氯化氫的 1,4-二氧六環溶液(22.38 mL，89.54 mmol)，升溫至 45℃，攪拌反應 5 小時。反應液減壓濃縮，所得殘餘物中加入 40 mL 乙酸乙酯和正己烷的混合溶劑(V/V=1:5)，攪拌，過濾，收集濾餅，得粗製品標題化合物 117c(3.9 g)，產物不經純化直接下一步反應。

MS m/z(ESI): 229.4 [M+1]

第三步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基-*N*-(1'-側氧-1'*H*-螺[環丁烷-1,3'-喔唑并[3,4-*a*]吲哚]-7'-基)丁醯胺 117d

將化合物 1g(400 mg，1.02 mmol)加入到 12 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺中，再加入 *O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*´,*N*´-四甲基脲六氟磷酸酯(578.94 mg，1.52 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.708 mL，4.06 mmol)和粗製品化合物 117c(268.86 mg，1.02 mmol)，加畢，加熱至 40℃，攪拌反

應 16 小時。向反應液中加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液(50 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題化合物 117d(400 mg，產率 58.7%)。

MS m/z(ESI): 604.5 [M+1]

第四步

(*R*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基-*N*-(1'-側氧-1'*H*-螺[環丁烷-1,3'-喔唑并[3,4-*a*]吲哚]-7'-基)丁醯胺 117

(*S*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基-*N*-(1'-側氧-1'*H*-螺[環丁烷-1,3'-喔唑并[3,4-*a*]吲哚]-7'-基)丁醯胺 118

將化合物 117d(510 mg，0.84 mmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 um；流動相：乙醇=100，流速：8.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 117(150 mg)和化合物 118(135 mg)。

化合物 117：

MS m/z(ESI):604.6 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 8.666 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇)。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55(s, 1H), 8.20(s, 1H),

7.70-7.68(d, 1H), 7.54-7.49(m, 2H), 7.48-7.47(dd, 1H), 7.29-7.28(d, 1H), 7.05(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.67(s, 1H), 5.95-5.80(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.57-3.54(m, 2H), 3.37(s, 3H), 3.06-3.02(m, 2H),2.92-2.87(m, 2H), 2.72-2.62(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.35-2.15(m, 3H).

化合物 118：

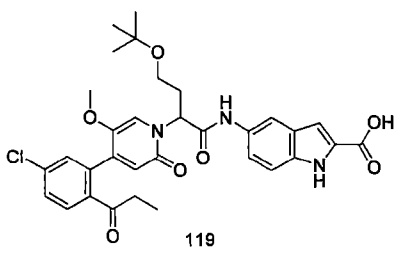
MS m/z(ESI):604.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 11.473 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇)。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.70-7.68(d, 1H), 7.54-7.49(m, 2H), 7.48-7.47(dd, 1H), 7.29-7.28(d, 1H), 7.05(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.67(s, 1H), 5.95-5.80(m, 1H), 3.60(s, 3H),3.57-3.54(m, 2H), 3.37(s, 3H), 3.06-3.02(m, 2H),2.92-2.87(m, 2H), 2.72-2.62(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.35-2.15(m, 3H).

實施例 119

5-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸 119



119

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化

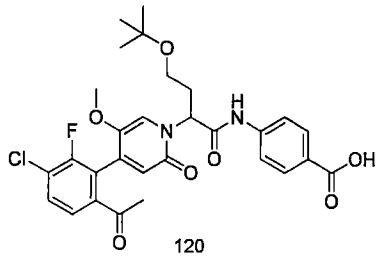
合物 8j 替換為 5-胺基-1*H*-吲哚-2-羧酸(採用習知的方法“*Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(37), 12162-12168”製備而得)，製得標題化合物 119(20 mg)。

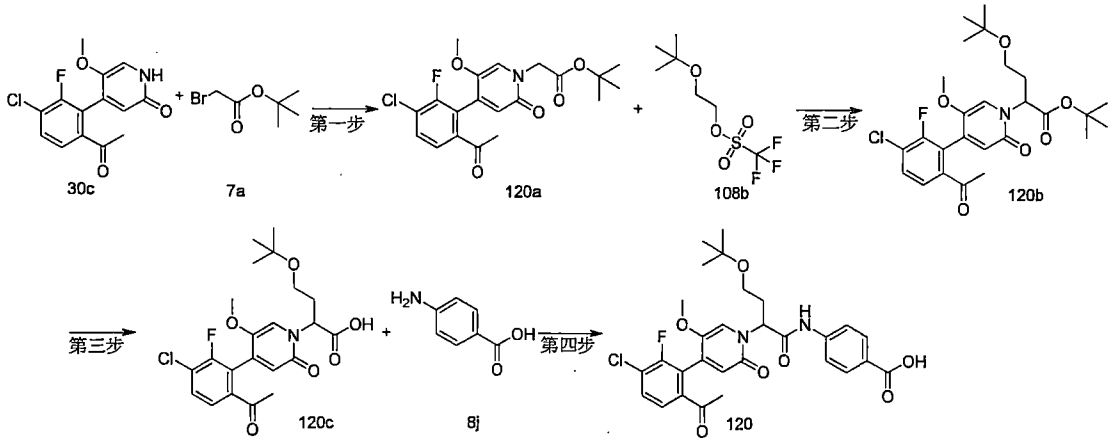
MS m/z(ESI): 608.6 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32(s, 1H), 10.25(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.41(s, 1H), 7.35-7.28(m, 3H), 6.80(s, 1H), 6.39(s, 1H), 5.78-5.74(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.29-3.25(m, 2H), 2.98-2.85(m, 2H), 2.35-2.23(m, 2H), 1.08(s, 9H), 1.00(t, 3H).

實施例 120

44-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)苯甲酸 120





第一步

2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)乙酸第三丁酯 120a

將化合物 30c(300 mg，1.01 mmol)、化合物 7a(217.68 mg，1.12mmol)和碳酸銫(661.13 mg，2.03 mmol)溶於 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，升溫至 65℃，攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，反應液中加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 C 純化所得殘餘物得標題化合物 120a(300 mg，產率：72.1%)。

MS m/z(ESI): 410.4 [M+1]

第二至四步

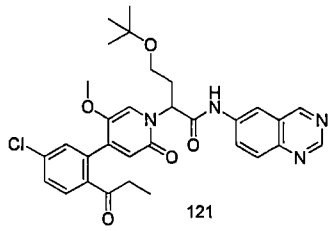
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 120a，製得標題化合物 120(35 mg)。

MS m/z(ESI): 573.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77(s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.83-7.76(m, 4H), 7.37(d, 1H), 6.40(d, 1H), 5.82-5.76(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.41-3.36(m, 1H), 3.29-3.23(m, 1H), 2.47(d, 3H), 2.38-2.32(m, 2H), 1.04(d, 9H).

實施例 121

4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(喹唑啉-6-基)丁醯胺 121



121

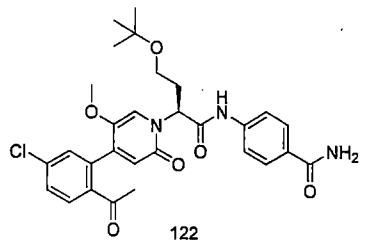
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8j 替換為化合物 23a，製得標題化合物 121(20 mg)。

MS m/z(ESI): 577.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.57(s, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.87(d, 1H), 7.80-7.73(m, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.39-7.38(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.31(d, 1H), 6.51(s, 1H), 6.21(s, 1H), 5.83-5.78(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.58-3.40(m, 2H), 3.03-2.97(m, 2H), 2.54-2.40(m, 2H), 1.18(s, 9H), 1.12(t, 3H).

實施例 122

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)苯甲醯胺 122



122

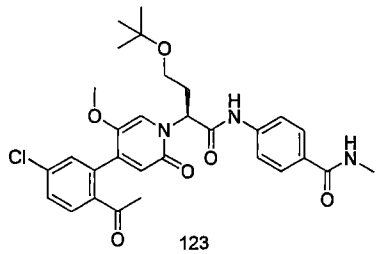
採用實施例 11 的合成路徑，將原料化合物 5 替換為化合物 111，製得標題化合物 122(40 mg)。

MS m/z(ESI): 554.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63(s, 1H), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.73(d, 2H), 7.63(dd, 1H), 7.42(s, 1H), 7.29-7.27(m, 2H), 6.41(s, 1H), 5.79-5.76(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.30-3.28(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.36-2.28(m, 2H), 1.07(s, 9H).

實施例 123

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺基)-*N*-甲基苯甲醯胺 123



123

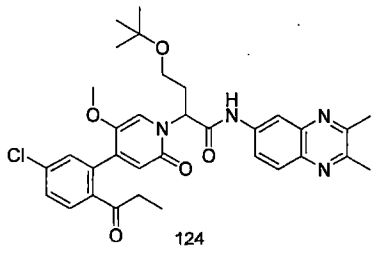
採用實施例 13 的合成路徑，將原料化合物 5 替換為化合物 111，製得標題化合物 123(40 mg)。

MS m/z(ESI): 568.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73(br, 1H), 7.76-7.65(m, 4H), 7.51(d, 1H), 7.32-7.31(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.66(s, 1H), 6.26-6.24(m, 1H), 5.84-5.79(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.54-3.52(m, 2H), 3.03(d, 1H), 2.66-2.61(m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.33-2.25(m, 2H), 1.20(s, 9H).

實施例 124

4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)丁醯胺 124



124

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將第四步原料化合物 8j 替換為 2,3-二甲基喹喔啉-6-胺(採用習知的

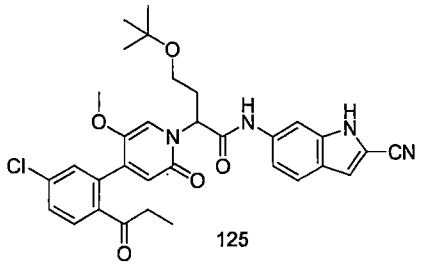
方法“*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, 20(7), 2227-2234”製備而得)，製得標題化合物 124(15 mg)。

MS m/z(ESI): 605.3 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.45-8.42(d, 1H), 7.92-7.90(d, 1H), 7.90-7.86(dd, 1H), 7.85-7.82(d, 1H), 7.57-7.52(dd, 1H), 7.37(s, 2H), 6.50(s, 1H), 5.95-5.85(m, 1H), 3.65-3.60(s, 3H), 3.60-3.55(m, 1H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.00-2.95(m, 2H), 2.70(s, 6H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.17(s, 9H), 1.10-1.00(m, 3H).

實施例 125

4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-氰基-1*H*-吲哚-6-基)丁醯胺 125



125

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8j 替換為 6-胺基-1*H*-吲哚-2-甲腈(採用專利申請“WO20160271105”製備而得)，製得標題化合物 125(30 mg)。

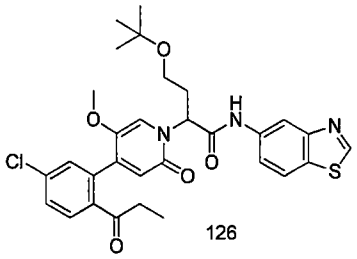
MS m/z(ESI): 589.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.04(s, 1H), 7.85-7.83(d, 1H), 7.61-7.59(d, 1H), 7.58-7.57(dd, 1H), 7.38-7.37(d, 1H), 7.36(s, 1H), 7.25-7.18(dd, 1H), 7.16-7.15(d, 1H), 6.50(s, 1H),

5.95-5.90(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.60-3.55(m, 1H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.00-2.95(m, 2H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.17(s, 9H), 1.10-1.00(m, 3H).

實施例 126

N-(苯并[*d*]噻唑-5-基)-4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺 126



126

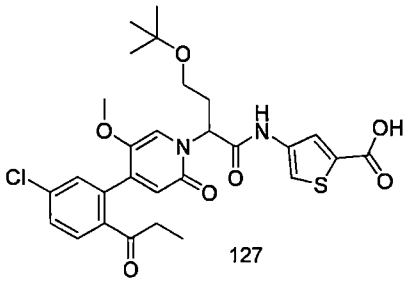
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8j 替換為苯并[*d*]噻唑-5-胺（採用專利申請“WO2013142266”製備而得），製得標題化合物 126(35 mg)。

MS m/z(ESI): 582.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.24(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.03-8.00(d, 1H), 7.84-7.82(d, 1H), 7.68-7.69(d, 1H), 7.57-7.54(dd, 1H), 7.38-7.35(m, 2H), 6.50(s, 1H), 5.95-5.85(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.60-3.55(m, 1H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.00-2.80(m, 2H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.17(s, 9H), 1.11-1.09(m, 3H).

實施例 127

4-(4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)噻吩-2-羧酸 127



127

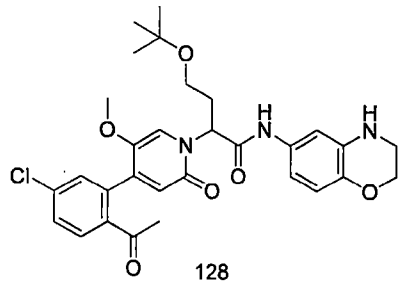
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8j 替換為 4-胺基噻吩-2-羧酸(採用專利申請“*Journal of the American Chemical Society*, 1999, 121(34), 7751-7759”製備而得)，製得標題化合物 127(20 mg)。

MS m/z(ESI): 575.3 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.85(s, 1H),7.85-7.84(d, 1H),7.82-7.80(d, 1H), 7.58-7.55(d, 1H), 7.38-7.36(d, 1H), 7.33-7.31(s, 1H), 6.48(s, 1H), 5.95-5.85(m, 1H), 3.65-3.60(m, 3H), 3.60-3.55(m, 1H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.00-2.95(m, 2H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 1.17(s, 9H), 1.10-1.00(m, 3H).

實施例 128

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-6-基)丁醯胺 128



128

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化

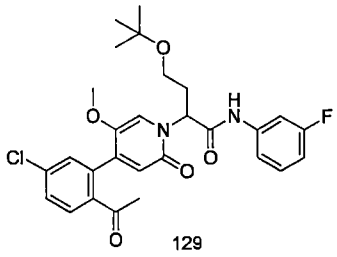
合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁呯-6-胺（採用習知的方法“*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(10), 2122-2128”製備而得），製得標題化合物 128(23 mg)。

MS m/z(ESI): 568.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.98(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.51-7.48(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.07(d, 1H), 6.95(s, 1H), 6.75-6.71(m, 2H), 6.60(s, 1H), 5.80(s, 1H), 4.25(t, 2H), 3.59(s, 3H), 3.52(t, 2H), 3.43(t, 2H), 2.63-2.59(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.22-2.18(m, 1H), 1.22(s, 9H).

實施例 129

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(3-氟苯基)丁醯胺 129



129

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 3-氟苯胺，製得標題化合物 129(20 mg)。

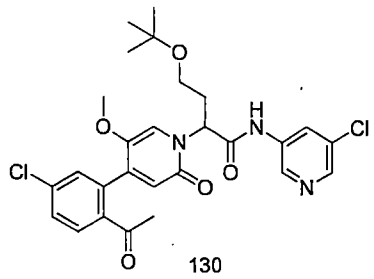
MS m/z(ESI): 529.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67(br, 1H), 8.01-8.00(m, 1H), 7.75-7.70(m, 2H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.40-7.38(m, 1H), 7.34-7.33(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.64(s, 1H), 5.79(br, 1H),

3.61(s, 3H), 3.56-3.53(m, 2H), 2.70-2.62(m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.27-2.23(m, 1H), 1.22(m, 9H).

實施例 130

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(5-氯吡啶-3-基)丁醯胺 130



130

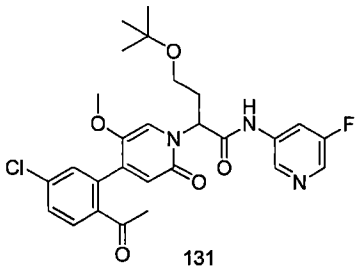
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 5-氯吡啶-3-胺(採用專利申請“WO2006067445”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 130(25 mg)。

MS m/z(ESI): 546.0 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.68(d, 1H), 8.33(m, 1H), 8.31(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 7.33(s, 1H), 6.51(s, 1H), 5.86-5.81(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.58-3.40(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.53-2.39(m, 2H), 1.18(s, 9H).

實施例 131

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(5-氟吡啶-3-基)丁醯胺 131



131

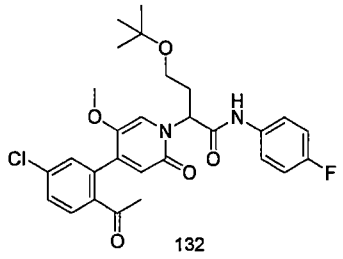
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 5-氟吡啶-3-胺（採用習知的方法 "*Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, 42(18), 3701-3710" 製備而得），製得標題化合物 131(25 mg)。

MS m/z(ESI): 530.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.59(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.18-8.14(m, 1H), 7.89(d, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 7.33(s, 1H), 6.51(s, 1H), 5.86-5.81(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.58-3.40(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.53-2.39(m, 2H), 1.18(s, 9H).

實施例 132

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(4-氟苯基)丁醯胺 132



132

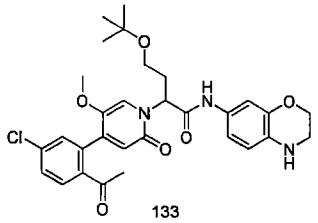
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將第二步原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，第四步原料化合物 8j 替換為 4-氟苯胺，製得標題化合物 132(20 mg)。

MS m/z(ESI): 529.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37(br, 1H), 7.72-7.70(d, 1H), 7.59-7.56(m, 2H), 7.52-7.49(m, 1H), 7.33-7.32(m, 1H), 7.07-7.02(m, 2H), 6.95(s, 1H), 6.62(s, 1H), 5.78(br, 1H), 3.60(s, 3H), 3.54-3.52(m, 2H), 2.66-2.60(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.26-2.21(m, 1H), 1.22(m, 9H).

實施例 133

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁呯-7-基)丁醯胺 133



133

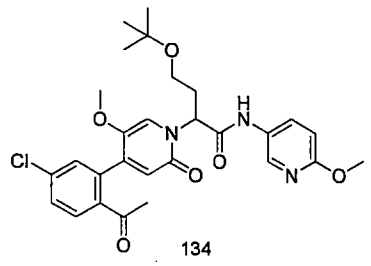
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁呯-7-胺(採用習知的方法 "*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005 , 48(1), 71-90" 製備而得)，製得標題化合物 133(19 mg)。

MS m/z(ESI): 568.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.91(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.50-7.48(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.09(d, 1H), 6.97(s, 1H), 6.94(d, 1H), 6.60(s, 1H), 6.56(d, 1H), 5.78(s, 1H), 4.26(t, 2H), 3.59(s, 3H), 3.42(t, 2H), 3.51(t, 2H), 2.60-2.57(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.27-2.24(m, 1H), 1.22(s, 9H).

實施例 134

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)丁醯胺 134



134

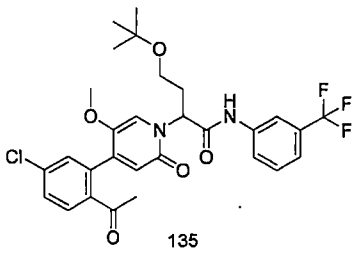
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 6-甲氧基吡啶-3-胺（採用習知的方法 "*Tetrahedron Letters*, 2010 , 51(5), 786-789" 製備而得），製得標題化合物 134(25 mg)。

MS m/z(ESI): 542.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.38(s, 1H), 7.95-7.91(m, 1H), 7.89(d, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 7.34(s, 1H), 6.83(d, 1H), 6.52(s, 1H), 5.85-5.82(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.58-3.40(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.51-2.33(m, 2H), 1.19(s, 9H).

實施例 135

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(3-(三氟甲基)苯基)丁醯胺 135



135

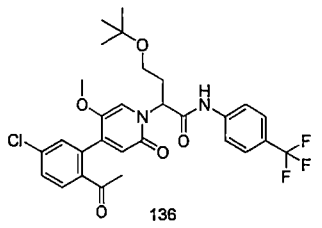
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 3-(三氟甲基)苯胺(採用習知的方法 "*Journal of Organic Chemistry*, 2016 , 81(12), 5120-5127" 製備而得)，製得標題化合物 135(15 mg)。

MS m/z(ESI): 579.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53(br, 1H), 7.72-7.70(m, 1H), 7.61-7.58(m, 1H), 7.52-7.49(m, 1H), 7.33-7.32(m, 1H), 7.30-7.21(m, 2H), 6.92(s, 1H), 6.86-6.82(m, 1H), 6.63(s, 1H), 5.78(br, 1H), 3.60(s, 3H), 3.55-3.52(m, 2H), 2.68-2.60(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.26-2.21(m, 1H), 1.22(s, 9H).

實施例 136

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(4-(三氟甲基)苯基)丁醯胺 136



136

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 4-(三氟甲基)苯胺(採用習知的方法 "*Journal of Organic*

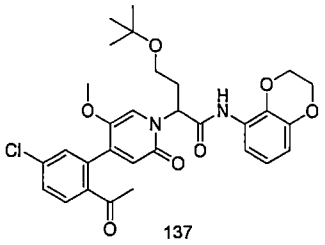
Chemistry, 2009, 74(12), 4542 - 4546”製備而得），製得標題化合物 136(20 mg)。

MS m/z(ESI): 579.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.70(br, 1H), 7.76-7.72(m, 3H), 7.62-61(m, 2H), 7.52-7.51(m, 1H), 7.34-7.32(m, 1H), 6.92-6.90(m, 1H), 6.65-6.63(m, 1H), 5.80-5.77(m, 1H), 3.61-3.60(m, 3H), 3.54(br, 2H), 2.67-2.66(m, 1H), 2.54-2.52(m, 3H), 2.28 -2.24(m, 1H), 1.23-1.21(m, 9H).

實施例 137

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二噁呯-5-基)丁醯胺 137



137

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二噁呯-5-胺（採用專利申請“WO2012092880”公開的方法製備而得），製得標題化合物 137(30 mg)。

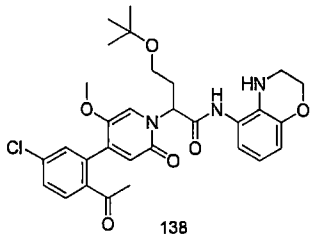
MS m/z(ESI): 569.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90(s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.00(s, 1H), 6.82(t, 1H), 6.67(dd, 1H), 6.61(s, 1H), 5.89-5.85(m, 1H), 4.42-4.39(m, 2H),

4.32-4.30(m, 2H), 3.60(s, 3H), 3.52-3.49(m, 2H), 2.61-2.57(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.25-2.12(m, 1H), 1.21(m, 9H).

實施例 138

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁呯-5-基)丁醯胺 138



138

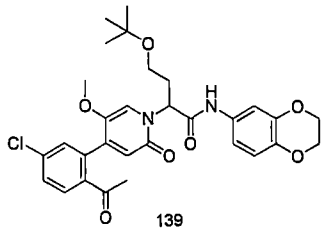
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁呯-5-胺(採用習知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60(6), 2401-2410”製備而得)，製得標題化合物 138(21 mg)。

MS m/z(ESI): 568.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 8.76(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.52-7.49(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.13-7.11(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.72-6.70(m, 2H), 6.61(s, 1H), 5.70(s, 1H), 4.23-4.19(m, 2H), 3.60(s, 3H), 3.58-3.55(m 2H), 3.48(s, 2H), 2.68-2.62(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.28-2.22(m, 1H), 1.23(s, 9H).

實施例 139

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二噁呯-6-基)丁醯胺 139



139

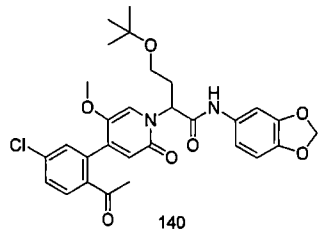
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二噁呋-6-胺(採用習知的方法“*Chemical Communications*, 2012, 48(64), 7982-7984”製備而得)，製得標題化合物 139(30 mg)。

MS m/z(ESI): 569.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.33(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.98(d, 1H), 6.94(s, 1H), 6.82(d, 1H), 6.61(s, 1H), 5.78-5.77(m, 1H),4.27(s, 4H), 3.60(s, 3H), 3.51-3.52(m, 2H), 2.61-2.62(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.22-2.26(s, 1H), 1.22(m, 9H).

實施例 140

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-4-(第三丁氧基)丁醯胺 140



140

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將第二步原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，第四步原料化合物 8j 替換為苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺(採用專利申請

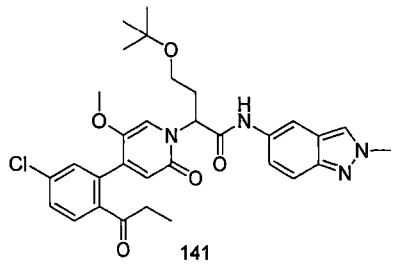
“CN105348251”公開的方法製備而得)，製得標題化合物140(25 mg)。

MS m/z(ESI): 555.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.89(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.39(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.97(d, 1H), 6.79(d, 1H), 6.52(s, 1H), 5.85-5.81(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.55-3.42(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.44-2.34(m, 2H), 1.19(s, 9H).

實施例 141

4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2-甲基-2*H*-吲唑-5-基)丁醯胺 141



141

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8j 替換為化合物 18a，製得標題化合物 141(25 mg)。

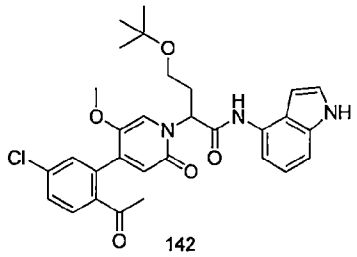
MS m/z(ESI): 579.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.89(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.41-7.39(m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.12(d, 1H), 6.52(s, 1H), 5.87-5.84(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.62-3.52(m, 1H), 3.51(s, 2H), 3.47-3.43(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.53-2.37(m, 2H), 1.35-1.31(m, 2H), 1.19(s, 9H).

實施例 142

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(1*H*-吲哚-4-基)丁醯胺 142



142

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 1*H*-吲哚-4-胺(採用習知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(9), 3417-3427”製備而得)，製得標題化合物 142(25 mg)。

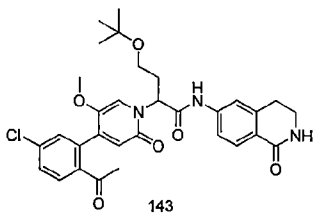
MS m/z(ESI): 550.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.89(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.40(s, 1H), 7.38(d, 2H), 7.28-7.26(m, 2H), 7.10(t, 1H), 6.63-6.61(m, 1H), 6.57(s, 1H), 6.03-5.99(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.62-3.47(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.54-2.40(m, 2H), 1.20(s, 9H).

實施例 143

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(1-側氧-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)丁醯胺

143



143

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化

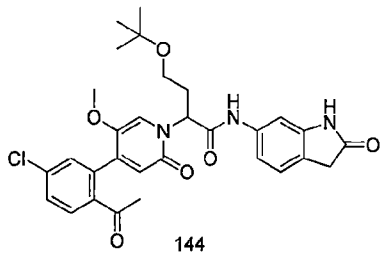
合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 6-胺基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮(採用專利申請“CN103804358”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 143(20 mg)。

MS m/z(ESI): 580.6 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 9.69(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.51-7.47(m, 2H), 7.32(d, 1H), 6.91(s, 1H), 6.62(s, 1H), 5.91(s, 1H), 5.79(s, 1H), 3.60(s, 3H), 3.59-3.52(m, 4H), 3.01(t, 2H), 2.68-2.60(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.28-2.20(m, 1H), 1.22(s, 9H).

實施例 144

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(2-側氧吲哚啉-6-基)丁醯胺 144



144

採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 6-胺基吲哚啉-2-酮(採用專利申請“WO2009079767”公開的方法製備而得)，製得標題化合物 144(25 mg)。

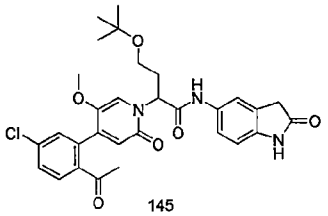
MS m/z(ESI): 566.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.18(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.60-7.57(m, 2H), 7.39-7.37(m, 3H), 6.52(s, 1H), 5.90-5.86(m, 1H), 4.21(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.58-3.46(m, 2H),

2.98(s, 2H), 2.47-2.32(m, 2H), 1.20(s, 9H).

實施例 145

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-(第三丁氧基)-*N*-(2-側氧吲哚啉-5-基)丁醯胺 145



145

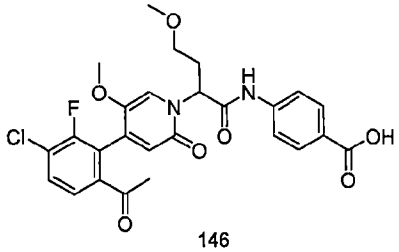
採用實施例 108 中化合物 108e 的合成路徑，將原料化合物 8f 替換為原料化合物 7b，原料化合物 8j 替換為 5-胺基吲哚啉-2-酮(採用習知的方法“*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2013 , 21(7), 1724-1734”製備而得)，製得標題化合物 145(25 mg)。

MS m/z(ESI): 566.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.89(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.41-7.39(m, 2H), 7.36(s, 1H), 6.87(d, 1H), 6.51(s, 1H), 5.87-5.82(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.55(s, 2H), 3.54-3.43(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.53-2.36(m, 2H), 1.19(s, 9H).

實施例 146

4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)苯甲酸 146



146

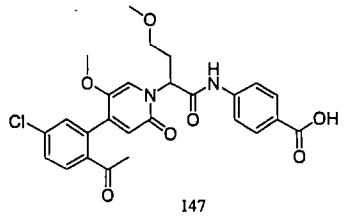
採用實施例 30 的合成路徑，將原料化合物 4a 替換為化合物 1b，製得標題化合物 146(35 mg)。

MS m/z(ESI): 531.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.03-7.99(m, 2H), 7.78-7.68(m, 4H), 7.46(d, 1H), 6.51(s, 1H), 5.89-5.77(m, 1H), 3.69(d, 3H), 3.58-3.53(m, 1H), 3.47-3.40(m, 1H), 3.36(s, 3H), 2.59-2.51(m, 4H), 2.44-2.38(m, 1H).

實施例 147

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)苯甲酸 147



147

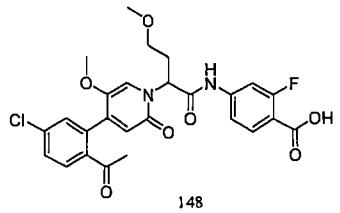
採用實施例 1 的合成路徑，將原料化合物 1h 替換為化合物 4c 製得標題化合物 147(20 mg)。

MS m/z(ESI): 513.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73(s, 1H), 7.89-7.87(m, 3H), 7.76(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.64-7.61(dd, 1H), 7.46-7.45(d, 1H), 7.29(s, 1H), 6.40(s, 1H), 5.72-5.70(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.22(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.33-2.30(m, 2H).

實施例 148

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-2-氟苯甲酸 148



148

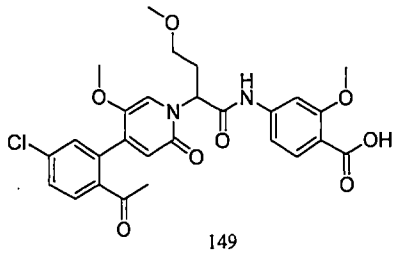
採用實施例 1 的合成路徑，將原料化合物 1h 替換為 4-胺基-2-氟苯甲酸甲酯(採用專利申請 “WO2013068467” 公開的方法製備而得)製得標題化合物 148(15 mg)。

MS m/z(ESI): 531.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79(s, 1H), 7.89-7.87(d, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.64-7.62(dd, 1H), 7.61-7.58(d, 1H), 7.47-7.45(d, 1H), 7.40-7.38(d, 1H), 7.28(s, 1H), 6.40(s, 1H), 5.72-5.70(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.22(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.33-2.30(m, 2H).

實施例 149

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-2-甲氧基苯甲酸 149



149

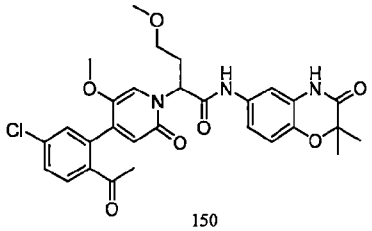
採用實施例 1 的合成路徑，將原料化合物 1h 替換為 4-胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(採用專利申請 “WO2016053794” 公開的方法製備而得)製得標題化合物 149(42 mg)。

MS m/z(ESI): 543.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.63(d, 2H), 7.53(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.23(d, 1H), 6.41(s, 1H), 5.74-5.70(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.30-3.27(m, 2H), 3.22(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.38-2.36(m, 2H)

實施例 150

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(2,2-二甲基-3-側氧-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁啡-6-基)-4-甲氧基丁醯胺 150



150

採用實施例 117 的合成路徑，將原料化合物 117c 替換為 6-胺基-2,2-二甲基-2H-苯并[*b*][1,4]噁啡-3(4*H*)-酮(採用專利申請“JP2008013527”公開的方法製備而得)製得標題化合物 150(40 mg)。

MS m/z(ESI): 566.4 [M+1]

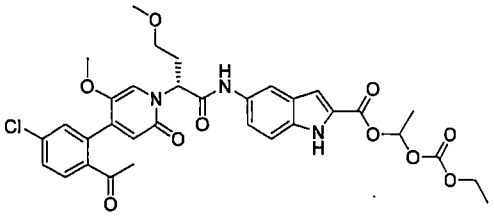
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64(s, 1H), 10.42(s, 1H), 7.89-7.87(d, 1H), 7.64-7.62(dd, 1H), 7.47-7.46(d, 1H), 7.39-7.38(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.12-7.09(dd, 1H), 6.88-6.86(d, 1H), 6.40(s, 1H), 5.72-5.70(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.22(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.33-2.30(m, 2H), 1.37(s, 6H)

實施例 151

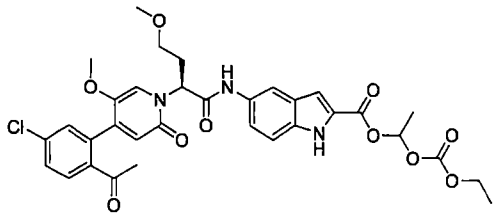
1-((乙氧羰基)氧基)乙基 5-((*R*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-

吲哚-2-羧酸酯 151

1-((乙氧羰基)氧基)乙基 5-((*S*)-2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯基胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸酯 152



151



152

採用實施例 14,15 的合成路徑，將原料化合物 14a 替換為 5-硝基-1*H*-吲哚-2-羧酸（採用專利申請“US20160282369”公開的方法製備而得），原料化合物 14b 替換為 1-氯乙基 乙基 碳酸酯（採用習知的方法“*Tetrahedron Letters*,2016, 57(14), 1619-1621”製備而得），原料化合物 4b 替換為化合物 1g，經手性製備(分離條件：層析管柱 Superchiral S-AD(Chiralway), 2cm I.D. * 25 cm Length, 5 um；流動相：二氧化碳：異丙醇=70：30，流速：50 g/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 151(90 mg)和 152(96 mg)。

化合物 151：

MS m/z(ESI):668.6 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 25.596 分鐘，手性純度 99.3%(層析管柱：Lux® Amylose-1(AD)4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流速：1 mL/min；流動相：乙醇/正己烷=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98(s, 1H), 10.41(s,

1H), 10.22(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.90-7.88(d, 1H), 7.64-7.61(dd, 1H), 7.48-7.46(d, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.21-7.20(d, 1H), 6.93-6.89(m, 1H), 6.40(s, 1H), 5.80-5.70(m, 1H), 4.19-4.14(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.23(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.40-2.30(m, 2H), 1.60(d, 3H), 1.24-1.20(m, 3H)

化合物 152：

MS m/z(ESI): 668.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 11.905 分鐘，手性純度 100%(層析管柱：Lux® Amylose-1(AD)4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流速：1 mL/min；流動相：乙醇/正己烷=50/50(v/v))。

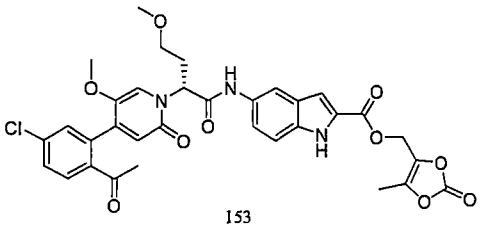
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98(s, 1H), 10.41(s, 1H), 10.22(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.90-7.88(d, 1H), 7.64-7.61(dd, 1H), 7.48-7.46(d, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.21-7.20(d, 1H), 6.93-6.89(m, 1H), 6.40(s, 1H), 5.80-5.70(m, 1H), 4.19-4.14(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.23(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.40-2.30(m, 2H), 1.60(d, 3H), 1.24-1.20(m, 3H)

實施例 153,154

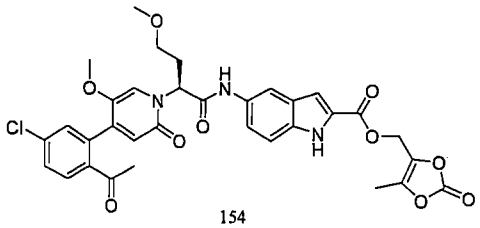
(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基(*R*)-5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基丁醯胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸酯 153

(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基(*S*)-5-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲氧基

丁醯基胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸酯 154



153



154

採用實施例 14,15 的合成路徑，將原料化合物 14a 替換為 5-((第三丁氧羰基)胺基)-1*H*-吲哚-2-羧酸(採用習知的方法“*Journal of the American Chemical Society,* 2007, 129(17), 5384-5390”製備而得)，原料化合物 14b 替換為 4-(氯甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(採用專利申請“CN103450146”公開的方法製備而得)，原料化合物 4b 替換為化合物 1g，經手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 um；流動相：甲醇：乙醇=50：50，流速：10 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 153(60 mg)和 154(25 mg)。

化合物 153：

MS m/z(ESI): 664.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 7.129 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流速：1 mL/min；流動相：甲醇/乙醇=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95(s, 1H), 10.39(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.89-7.87(d, 1H), 7.64-7.61(dd, 1H), 7.47-7.45(d, 1H), 7.44-7.41(dd, 1H), 7.40-7.38(d, 1H), 7.34(s, 1H), 7.19-7.18(d, 1H), 6.40(s, 1H), 5.80-5.70(m, 1H), 5.23(s, 2H), 3.53(s, 3H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.22(s, 3H), 2.50(s, 3H),

2.40-2.30(m, 2H), 2.23(s, 3H)

化合物 154：

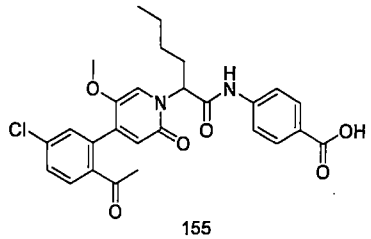
MS m/z(ESI): 664.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 8.597 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE, 4.6*150mm, 5 um；流速：1 mL/min；流動相：甲醇/乙醇=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95(s, 1H),10.39(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.89-7.87(d, 1H), 7.64-7.61(dd, 1H), 7.47-7.457(d, 1H), 7.44-7.41(dd, 1H), 7.40-7.38(d, 1H), 7.34(s, 1H), 7.19-7.18(d, 1H), 6.40(s, 1H), 5.80-5.70(m, 1H), 5.23(s, 2H), 3.53(s, 3H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.22(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.40-2.30(m, 2H), 2.23(s, 3H)

實施例 155

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)己醯胺基)苯甲酸 155



155

採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為三氟甲烷磺酸丁酯(採用習知的方法 "*Perkin 1,* 2000,(4), 571-574" 製備而得)製得標題化合物 155(25 mg)。

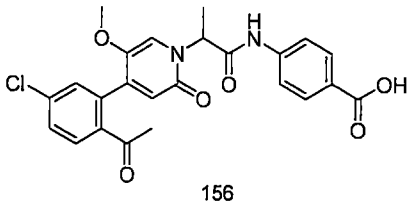
MS m/z(ESI): 511.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01(d, 2H), 7.88(d, 1H), 7.75(d, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.38(s, 1H), 6.53(s,

1H), 5.80-5.76(m, 1H), 3.65(s, 3H), 2.55(s, 3H), 2.28-2.14(m, 2H), 1.50-1.37(m, 4H), 0.98(t, 3H).

實施例 156

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丙醯胺基)苯甲酸 156



156

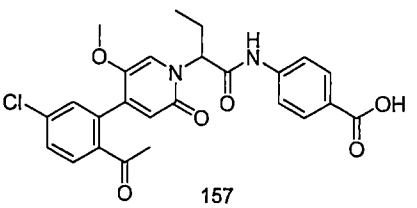
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為碘甲烷製得標題化合物 156(30 mg)。

MS m/z(ESI): 469.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03(s, 1H), 8.13(d, 2H), 7.90(d, 2H), 7.73(d, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.11-6.06(m, 1H), 3.65(s, 3H), 2.55(s, 3H), 1.77-1.75(m, 3H).

實施例 157

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)丁醯胺基)苯甲酸 157



157

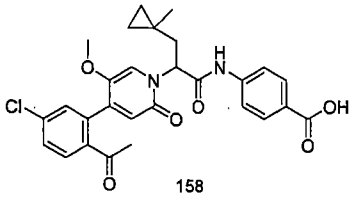
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為碘乙烷製得標題化合物 157(6 mg)。

MS m/z(ESI): 483.2 [M+1]

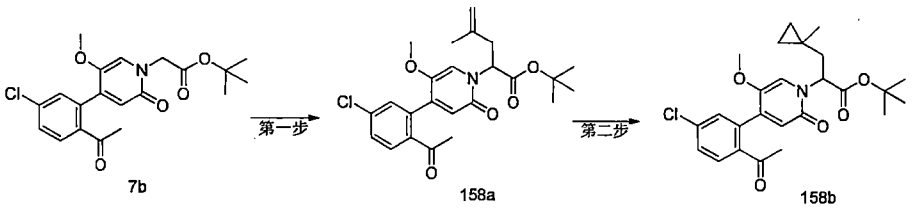
^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.04(s, 1H), 8.15(d, 2H), 7.93(d, 2H), 7.73(d, 1H), 7.53-7.50(m, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 6.72(s, 1H), 5.93-5.89(m, 1H), 3.65(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.39-2.30(m, 1H), 2.08-2.03(m, 1H), 1.12-1.08(m, 3H).

實施例 158

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基環丙基)丙醯胺基)苯甲酸 158



158



7b 第一步 158a 第三步 158b

第一步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-甲基戊-4-烯酸第三丁酯 158a

將化合物 7b(250 mg，638.01 umol)溶於 10 mL 四氫呋喃中，冷卻至-78℃加入 3-溴-2-甲基丙烯(172.26 mg，1.28 mmol)和雙三甲基矽基胺基鋰(427.02 mg，2.55 mmol)的四氫呋喃溶液，-78℃攪拌反應 1 小時。反應液中加入飽和氯化銨溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取，有機相減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化，得到標題化合物 158a(250 mg，產率：87.87%)。

第二步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(1-甲基環丙基)丙酸第三丁酯 158b

冰浴冷卻下，將二乙基鋅(2.69 mmol，2.69 mL)溶於 15 mL 二氯甲烷中，緩慢滴加入三氟乙酸(306.82 mg，2.69 mmol)的二氯甲烷溶液，再滴加入二碘甲烷(720.72 mg， 2.69 mmol)的二氯甲烷溶液，最後滴加入預製的化合物 158a(60 mg，134.55 μmol)的二氯甲烷溶液，室溫攪拌反應 24 小時。冰浴冷卻反應液，滴加入 10 mL 鹽酸，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗製品標題化合物 158b(50 mg)，產品不經純化直接進行下一步反應。

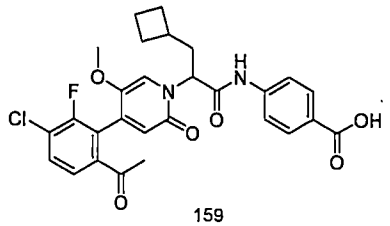
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7d 替換為粗製品化合物 158b 製得標題化合物 158(10 mg)。

MS m/z(ESI): 523.4 [M+1]

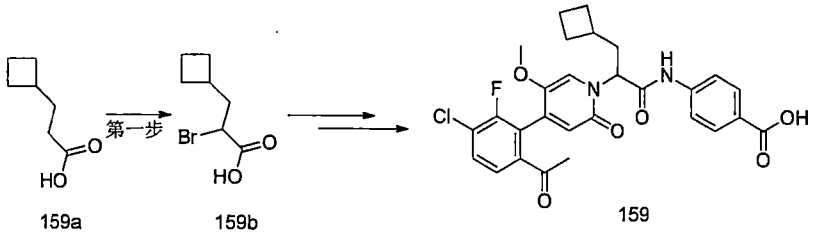
^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 10.52(s, 1H), 8.01-8.00(m, 1H), 7.98-7.97(m, 1H), 7.87-7.85(d, 1H), 7.77-7.76(d, 1H), 7.75-7.74(d, 1H), 7.59-7.56(dd, 1H), 7.40(s, 1H), 7.39-7.38(d, 1H), 6.51(s, 1H), 6.01-5.95(m, 1H), 3.60(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.18(s, 3H), 0.42-0.38(m, 1H),0.35-0.31(m, 1H), 0.30-0.25(m, 2H).

實施例 159

4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯基胺基)苯甲酸 159



159



159a 159b 159

將 3-環丁基丙酸 159a(500 mg，3.90 mmol，採用習知的方法“*Organic Process Research & Development*, 2008,12(2), 183-191”製備而得)溶於 5 mL 四氯化碳中，加入三溴化磷(1.06 g，3.90 mmol)和溴(1.56 g，9.75 mmol)，升溫至 85℃攪拌反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，用飽和亞硫酸氫鈉溶液洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化，得到標題化合物 159b(300 mg，產率：37.14%)。

採用實施例 30 的合成路徑，將原料化合物 4a 替換為化合物 159b 製得標題化合物 159(60 mg)。

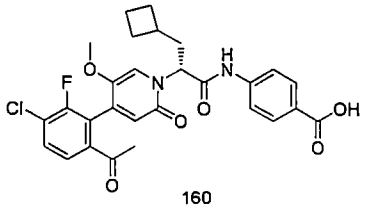
MS m/z(ESI): 541.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74(br, 1H), 10.82(s, 1H), 7.93-7.90(m, 2H), 7.85-7.75(m, 4H), 7.42(d, 1H), 6.41(d, 1H), 5.72-5.66(m, 1H), 3.65(d, 3H), 2.49(s, 3H), 2.27-2.18(m, 3H), 2.01-1.91(m, 2H), 1.79-1.66(m, 4H).

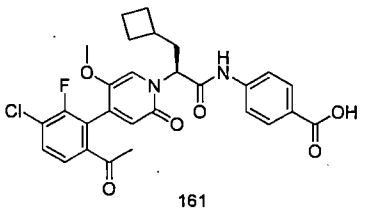
實施例 160,161

(*R*)-4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯胺基)苯甲酸 160

(*S*)-4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯胺基)苯甲酸 161



160



161

將化合物 159(50 mg，92.43 umol)進行手性製備(分離條件：層析管柱：Superchiral S-AD(Chiralway), 0.46 cm I.D. * 15 cm Length, 5 um；流動相：二氧化碳：乙醇：二乙胺=60：40：0.05，流速：50 g/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 160(20 mg)和化合物 161(20 mg)。

化合物 160：

MS m/z(ESI): 541.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 6.264 分鐘，(層析管柱：Lux Amylose-1(AD)4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=70/30(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.97(d, 2H), 7.73-7.63(m, 4H), 7.46(d, 1H), 6.47(s, 1H), 5.76-5.70(m, 1H), 3.65(d, 3H), 2.34(d, 3H), 2.29-2.21(m, 3H), 2.06-1.43(m, 6H).

化合物 161：

MS m/z(ESI):541.4 [M+1]

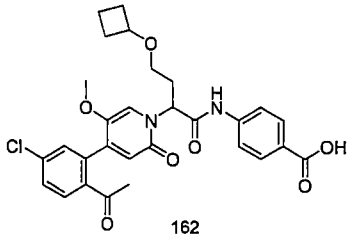
手性 HPLC 分析:保留時間 9.045 分鐘，(層析管柱：Lux Amylose-1(AD)4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=70/30(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.97(d, 2H), 7.73-7.63(m,

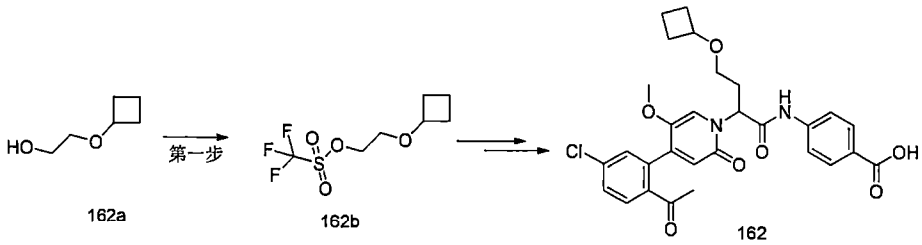
4H), 7.46(d, 1H), 6.47(s, 1H), 5.76-5.70(m, 1H), 3.65(d, 3H), 2.34(d, 3H), 2.29-2.21(m, 3H), 2.06-1.43(m, 6H).

實施例 162

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-環丁氧基丁醯胺基)苯甲酸 162



162



162a　　162b　　162

將 2-(環丁氧基)乙醇 162a(224 mg，1.93 mmol，採用專利申請“WO 2015120786”公開的方法製備而得)溶於 10 mL 二氯甲烷中，冰浴下加入 2,6-二甲基吡啶(206.64 mg，1.93 mmol)，再滴加三氟甲磺酸酐(598.49 mg，2.12 mmol)，攪拌反應 2 小時。反應液中加 15 mL 水，分液，水相用 15 mL 二氯甲烷萃取，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液(15 mL×2)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗製品標題化合物 162b(420 mg)，產品不經純化直接進行下一步反應。

採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為粗製品化合物 162b 製得標題化合物 162(35 mg)。

MS m/z(ESI): 553.4 [M+1]

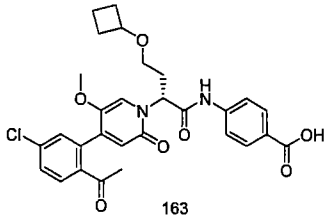
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75(s, 1H), 7.91-7.87(m,

3H), 7.76(d, 2H), 7.63(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 7.29(s, 1H), 6.42(s, 1H), 5.79-5.75(m, 1H), 3.87-3.80(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.33-3.31(m, 1H), 3.24-3.22(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.41-2.28(m, 2H), 2.10-2.01(m, 2H), 1.82-1.68(m, 2H), 1.60-1.52(m, 1H), 1.44-1.34(m, 1H).

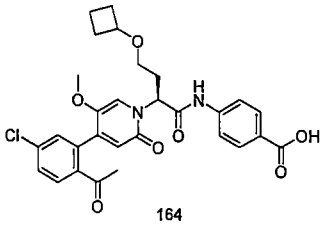
實施例 163,164

(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-環丁氧基丁醯胺基)苯甲酸 163

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-4-環丁氧基丁醯胺基)苯甲酸 164



163



164

將化合物 162(32 mg，57.87 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IF, 20*250 mm, 5 um；流動相：正己烷：乙醇(含 0.01%三氟乙酸)=50：50，流速：6.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 163(15 mg)和化合物 164(15 mg)。

化合物 163：

MS m/z(ESI):553.4 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 3.577 分鐘，(層析管柱：CHIRALPAK IF 150*4.6mm,5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77(s, 1H), 7.91-7.87

(m, 3H), 7.77(d, 2H), 7.63(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 7.29(s, 1H), 6.42(s, 1H), 5.79-5.75(m, 1H), 3.87-3.80(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.33-3.31(m, 1H), 3.24-3.16(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.38-2.30(m, 2H), 2.10-2.02(m, 2H), 1.79-1.71(m, 2H), 1.59-1.50(m, 1H), 1.44-1.36(m, 1H).

化合物 164：

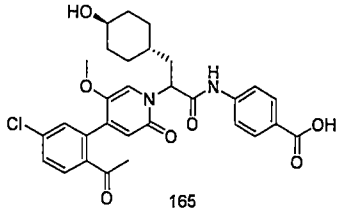
MS m/z(ESI):553.4 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 8.134 分鐘，(層析管柱：CHIRALPAK IF 150*4.6mm,5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

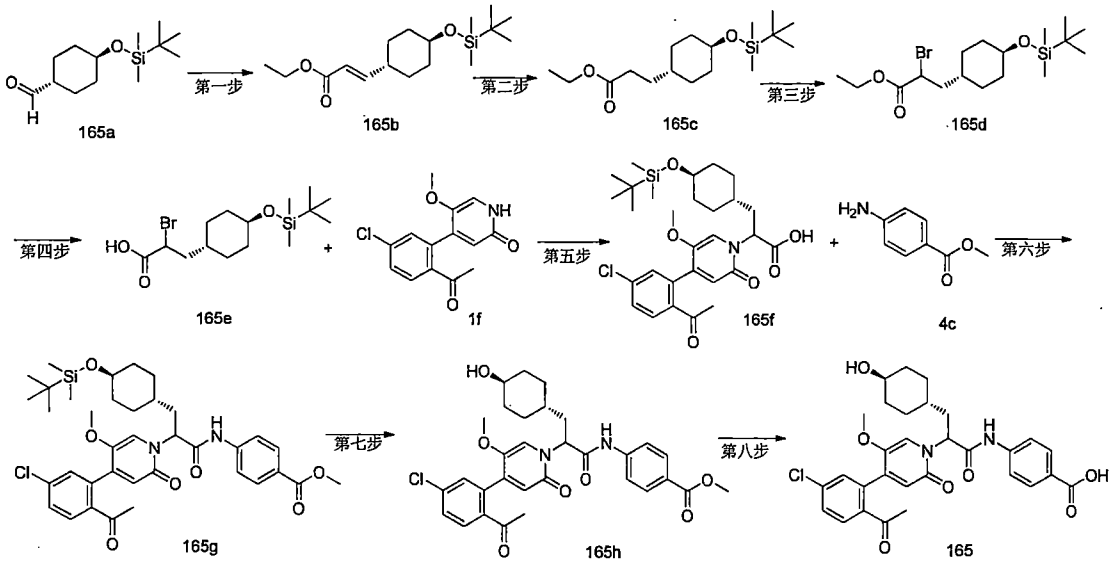
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77(s, 1H), 10.79(s, 1H), 7.91-7.87(m, 3H), 7.77(d, 2H), 7.63(dd, 1H), 7.44(d, 1H), 7.29(s, 1H), 6.42(s, 1H), 5.78-5.75(m, 1H), 3.87-3.80(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.33-3.31(m, 1H), 3.24-3.18(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.40-2.28(m, 2H), 2.10-2.01(m, 2H), 1.81-1.68(m, 2H), 1.59-1.52(m, 1H), 1.46-1.36(m, 1H).

實施例 165

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-((1*R*,4*R*)-4-羥基環己基)丙醯胺基)苯甲酸 165



165



第一步

3-((1*R*,4*R*)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)丙烯酸乙酯 165b

將(1*R*,4*R*)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己烷-1-甲醛 165a(3.2 g，13.2 mmol，採用習知的方法“*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* 2016, 26(14), 3213-3215”製備而得)溶於 50 mL 甲苯中，加入乙氧甲醯基亞甲基三苯基膦(5.518 g，15.84 mmol)，升溫至 100℃攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，所得殘餘物中加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化，得到標題化合物 165b(3.2 g，產率：73.69%)。

第二步

3-((1*R*,4*R*)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)丙酸乙酯 165c

將化合物 165b(1.5 g，4.8 mmol)溶於 30 mL 乙酸乙酯

中，加入鈀碳(51.08 mg，0.48 mmol)，氫氣置換三次，室溫攪拌反應 3 小時。反應液過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化，得到標題化合物 165c(1.509 g，產率：94.96%)。

第三步

2-溴-3-((1*R*,4*R*)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)丙酸乙酯 165d

將化合物 165c(1.11 g，3.53 mmol)溶於 40 mL 四氫呋喃中，冷卻至-78℃，分批加入雙三甲基矽基胺基鋰(620.03 mg，3.71 mmol)，攪拌反應 60 分鐘後，加入三甲基氯矽烷(383.39 mg，3.53 mmol)和 *N*-溴代丁二醯亞胺(628.08 mg，3.53 mmol)，攪拌反應 2 小時後，升至室溫繼續攪拌反應 1 小時。反應液中加入 50 mL 飽和氯化鈉溶液，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化，得到標題化合物 165d(260 mg，產率：17.79%)。

第四步

2-溴-3-((1*R*,4*R*)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)丙酸 165e

將化合物 165d(260 mg，0.66 mmol)溶於 4 mL 四氫呋喃中，加入一水合氫氧化鋰(83.19 mg，1.98 mmol)，攪拌反應 2 小時。反應液中滴加 10%檸檬酸溶液調 pH 至 3~4，用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取，合併有機相，用 50 mL 飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得

到粗製品標題化合物 165e(240 mg)，產品不經純化直接進行下一步反應。

第五步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-((1*R*,4*R*)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)丙酸 165f

將第三丁醇鎂(171.41 mg，1.01 mmol)溶於 30 mL 四氫呋喃中，加入粗製品化合物 165e(239.46 mg，0.66 mmol)、第三丁醇鉀(59.4 mg，0.53 mmol)和化合物 1f(140 mg，0.5 mmol)，60℃攪拌反應 16 小時。反應液冷卻至室溫，滴加 1 *M* 鹽酸至 pH 為 3~4，用乙酸乙酯萃取(100 mL×2)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化，得到標題化合物 165e(283 mg，產率：24.96%)。

第六步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-((1*R*,4*R*)-4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 165g

將化合物 165e(300 mg，0.53 mmol)溶於 20 mL 乙酸乙酯中，加入化合物 4c(80.67 mg，0.53 mmol)和 *N*,*N*-二異丙基乙胺(0.28 mL，1.6 mmol)，再加入 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，679.18 mg，1.07 mmol)，升溫至 60℃，攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，用矽膠管柱層析法

以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 165g(60 mg，產率：15.36%)。

第七步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-((1*R*,4*R*)-4-羥基環己基)丙醯胺基)苯甲酸甲酯 165h

將化合物 165g(60 mg，0.09 mmol)溶於 10 mL 四氫呋喃中，加入四丁基氟化銨(180.49 mg，0.69 mmol)，升溫至 66℃攪拌反應 8 小時。反應液冷卻至室溫，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25mL×4)，合併有機相，依次用水(25 mL×4)，飽和氯化鈉溶液(25mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題化合物 165h(26 mg，產率：49.78%)。

第八步

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-((1*R*,4*R*)-4-羥基環己基)丙醯胺基)苯甲酸 165

將化合物 165h(25 mg，0.04 mmol)溶於 3.63 mL 四氫呋喃和甲醇混合溶劑(V/V=10:1)中，加入 0.33 mL 的 1 *M* 氫氧化鋰溶液，攪拌反應 16 小時。反應液中滴加 10%鹽酸至 pH 為 3~4，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767-SQ detecor2，洗脫體系：乙腈，水)純化所得殘餘物，製得到標題化合物 165(8 mg，產率：32.46%)。

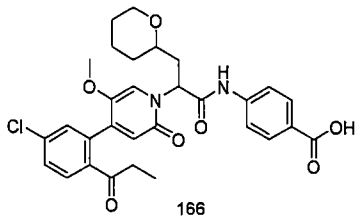
MS m/z(ESI):567.5 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.78(s, 1H), 7.91-7.87(m,

3H), 7.75(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.64-7.62(dd, 1H), 7.48-7.47(d, 1H), 7.28(s, 1H), 6.42(s, 1H), 5.95-5.83(m, 1H), 4.46(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.09-2.07(m, 1H), 2.01-1.99(m, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.82-1.72(m, 4H), 1.08-0.96(m, 4H).

實施例 166

4-(2-(4-(5-氯-2-丙醯基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 166



166

採用實施例 8 的合成路徑，將原料化合物 8g 替換為三氟甲磺酸(四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲酯(採用專利申請“WO2016046159”公開的方法製備而得)製得標題化合物 166(30 mg)。

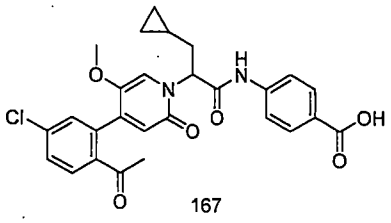
MS m/z(ESI):567.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01-7.97(m, 2H), 7.86-7.82(m, 1H), 7.75-7.70(m, 2H), 7.58-7.55(m, 1H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 7.36- 7.30(m, 1H), 6.49-6.48(d, 1H), 5.91-5.60 (m,1H), 4.00-3.94(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.44-3.39(m, 1H), 3.25-3.21(m, 1H), 3.00-2.95(m, 2H), 2.50-2.27(m, 2H), 1.85-1.74(m, 1H), 1.71-1.68(m, 1H), 1.66-1.45(m, 3H), 1.42-1.38(m, 1H), 1.13-1.08(m, 3H)

實施例 167

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-

基)-3-環丙基丙醯胺基)苯甲酸 167



167

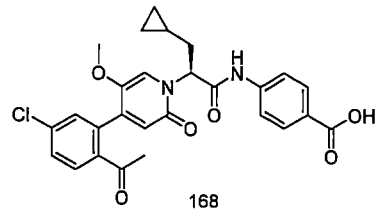
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為溴甲基環丙烷(採用專利申請“CN106242941”公開的方法製備而得)製得標題化合物 167(18 mg)。

MS m/z(ESI):509.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79(s, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.76(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.64-7.62(d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.42(s, 1H), 5.81-5.77(m, 1H), 3.55(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.22-2.14(m, 1H), 1.91-1.83(m, 1H), 0.68-0.64(m, 1H), 0.49-0.42(m, 1H), 0.40-0.33(m, 1H), 0.30-0.20(m, 2H).

實施例 168

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙醯胺基)苯甲酸 168



168

將化合物 167(180 mg，353.67 umol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱：Lux Amylose-1(AD)21.2*250mm 5um；流動相：正己烷：乙醇(含 0.01%三氟乙酸)=30：70，流速：10.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 168(40 mg)。

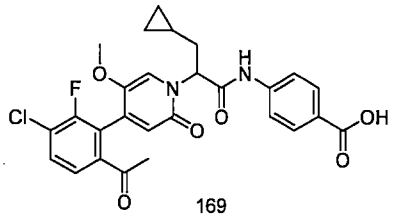
MS m/z(ESI): 509.4 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 11.482 分鐘，(層析管柱：Lux Amylose-1(AD)4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=70/30(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01-8.00(m, 1H), 7.98-7.97(m, 1H), 7.90-7.85(d, 1H), 7.75-7.74(m, 1H), 7.73-7.71(m, 1H), 7.59-7.56(dd, 1H), 7.40(s, 1H), 7.39-7.38(d, 1H), 6.51(s, 1H), 5.84-5.80(m, 1H), 3.60(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.20-2.00(m, 2H), 0.85-0.75(m, 1H), 0.55-0.45(m, 2H), 0.35-0.25(m, 2H)

實施例 169

4-(2-(4-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丙基丙醯基胺基)苯甲酸 169



169

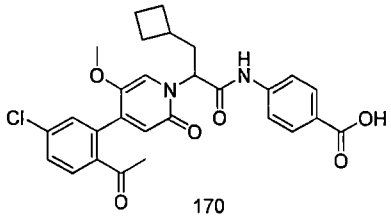
採用實施例 30 的合成路徑，將原料化合物 4a 替換為溴甲基環丙烷製得標題化合物 169(20 mg)。

MS m/z(ESI): 527.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01-8.00(d, 1H), 7.99-7.98(d, 1H), 7.76-7.67(m, 4H),7.49-7.46(d, 1H), 6.48(s, 1H), 5.90-5.80(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.53-2.48(m, 3H), 2.15-2.05(m, 2H), 0.80-0.75(m, 1H), 0.55-0.45(m, 2H), 0.25-0.20(m, 2H)

實施例 170

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯胺基)苯甲酸 170



170

採用實施例 4 的合成路徑，將原料化合物 4a 替換為化合物 159b 製得標題化合物 170(42 mg)。

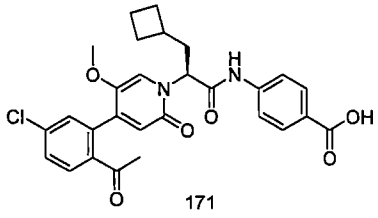
MS m/z(ESI): 523.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-8.00(m, 2H), 7.89(d, 1H), 7.77-7.74(m, 2H), 7.59(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.38(s, 1H), 6.51(s, 1H), 5.76-5.72(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.36-2.23(m, 3H), 2.20-2.10(m, 2H), 1.96-1.77(m, 4H).

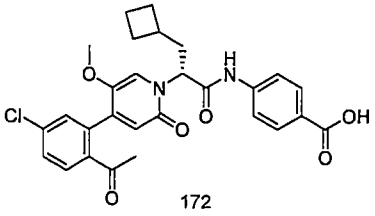
實施例 171,172

(*S*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯胺基)苯甲酸 171

(*R*)-4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-環丁基丙醯胺基)苯甲酸 172



171



172

將化合物 170(38 mg，0.07 mmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 CHIRAL PAK IE, 20*250 mm, 5 um；流動相：乙醇(含 0.01%三氟乙酸)=100，流速：6.0 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 171(18 mg)

和化合物 172(18 mg)。

化合物 171：

MS m/z(ESI):523.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 9.644 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=40/60(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-8.00(m, 2H), 7.89(d, 1H), 7.77-7.74(m, 2H), 7.59(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.38(s, 1H), 6.51(s, 1H), 5.76-5.72(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.36-2.23(m, 3H), 2.20-2.10(m, 2H), 1.96-1.77(m, 4H).

化合物 172：

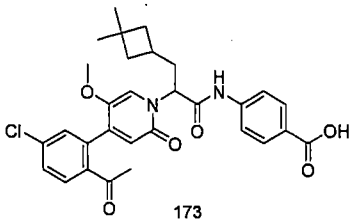
MS m/z(ESI):523.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 3.831 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=40/60(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-8.00(m, 2H), 7.89(d, 1H), 7.77-7.74(m, 2H), 7.59(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.38(s, 1H), 6.51(s, 1H), 5.76-5.72(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.36-2.23(m, 3H), 2.20-2.10(m, 2H), 1.96-1.77(m, 4H).

實施例 173

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(3,3-二甲基環丁基)丙醯胺基)苯甲酸 173



173

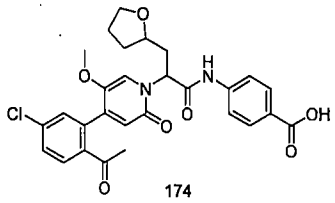
採用實施例 165 的合成路徑，將原料化合物 165a 替換為 3,3-二甲基環丁烷-1-甲醛(採用專利申請“WO2015129926”公開的方法製備而得)製得標題化合物 173(25 mg)。

MS m/z(ESI): 551.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.88-7.86(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.59-7.26(dd, 1H), 7.40-7.39(d, 1H), 7.37(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.71-5.69(m, 1H), 3.64(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.30-2.25(m, 3H), 1.95-1.85(m, 2H), 1.65-1.60(m, 1H), 1.55-1.50(m, 1H), 1.26(s, 3H), 1.06(s, 3H).

實施例 174

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(四氫呋喃-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 174



174

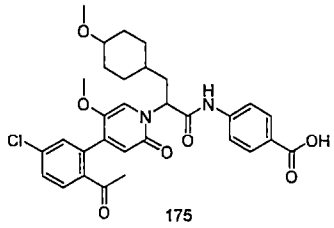
採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為(四氫呋喃-2-基)甲基 三氟甲磺酸酯(採用專利申請“WO2003095438”公開的方法製備而得)製得標題化合物 174(15 mg)。

MS m/z(ESI): 539.1 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.01-8.00(m, 1H), 7.98-7.97(m, 1H), 7.90-7.85(m, 1H), 7.75-7.71(m, 2H), 7.59-7.56(dt, 1H), 7.40-7.38(m, 1H), 7.37-7.34(m, 1H), 6.52-6.48(m, 1H), 5.70-5.60(m, 1H), 3.95-3.85(m, 2H), 3.75-3.70(m, 1H), 3.64(s, 3H), 2.54(s, 2H), 2.51(s, 1H), 2.50-2.22(m, 2H), 2.16-2.10(m, 1H), 2.00-1.95(m, 2H), 1.65-1.60(m, 1H).

實施例 175

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(4-甲氧基環己基)丙醯胺基)苯甲酸 175



175

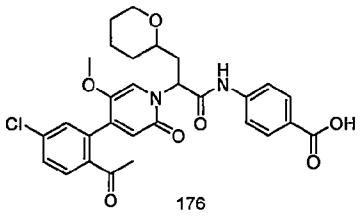
採用實施例 165 的合成路徑，將原料化合物 165a 替換為 4-甲氧基環己烷-1-甲醛(採用專利申請“WO2016044626”公開的方法製備而得)製得標題化合物 175(8 mg)。

MS m/z(ESI): 581.2 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.37(m, 8H), 6.78-6.53(m, 1H), 5.95(s, 1H), 3.89-3.82(m, 1H), 3.66-3.62(m, 3H), 3.48-3.16(m, 3H), 2.68-2.54(m, 3H), 2.09-1.90(m, 5H), 1.66-1.14(m, 6H).

實施例 176

4-(2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基)丙醯胺基)苯甲酸 176



176

採用實施例 7 的合成路徑，將原料化合物 7c 替換為(四氫-2*H*-吡喃-2-基)甲基三氟甲磺酸酯製得標題化合物 176(15 mg)。

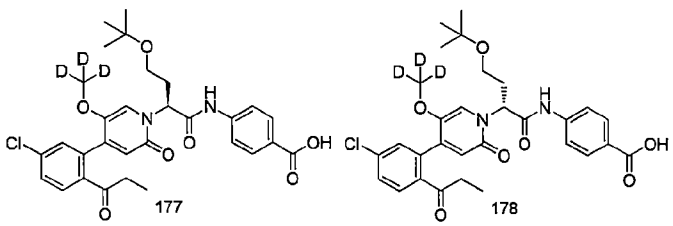
MS m/z(ESI): 553.4 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66(s, 1H), 7.92-7.87(m, 3H), 7.79-7.75(m, 2H), 7.64-7.61(dd, 1H), 7.47-7.45 (dd, 1H), 7.31-7.27(d, 1H), 6.39(s, 1H), 5.72-5.65(m, 1H), 3.90-3.85(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.31-3.08(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.25-2.35(m, 1H), 2.22-2.15(m, 1H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.80-1.70(m, 1H),1.65-1.55(m, 1H), 1.50-1.35(m, 3H).

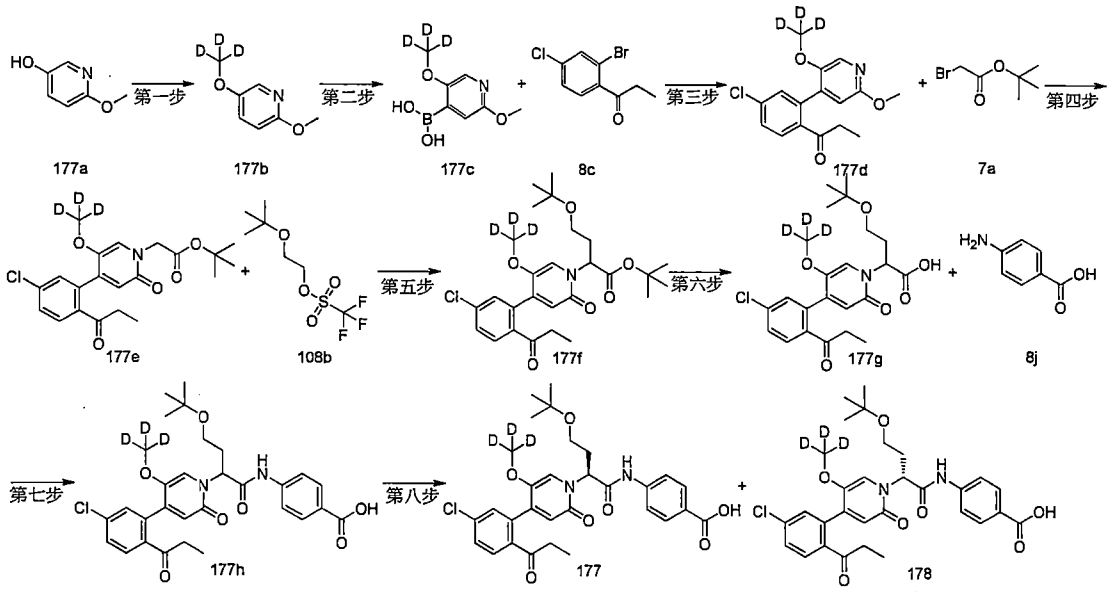
實施例 177,178

4-[[(2*S*)-4-第三丁氧基-2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]丁醯基]胺基]苯甲酸 177

4-[[(2*R*)-4-第三丁氧基-2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]丁醯基]胺基]苯甲酸 178



177 178



第一步

2-甲氧基-5-(三氘代甲氧基)吡啶 177b

將 6-甲氧基吡啶-3-醇 177a(4.0 g，31.97 mmol，採用習知的方法“*Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22(4), 1825-1836”製備而得)溶於 50 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺中，加入碳酸鉀(13.25 g，95.90 mmol)，冰浴冷卻，滴加入三氘代碘甲烷(6.95 g，47.95 mmol)，滴加過程中控制反應液內溫不超過 20℃，1 小時內滴加完畢，升溫至室溫攪拌反應 3 小時。反應液中加入 100 mL 水，用乙酸乙酯萃取(300 mL×1)，分液，依次用水洗滌(100 mL×5)、飽和氯化鈉溶液洗滌(100 mL)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 177b(4.4 g)，產物不經純化直接用於下一步反應。

第二步

[2-甲氧基-5-(三氘代甲氧基)-4-吡啶基]硼酸 177c

將粗製品化合物 177b(4.40 g，30.95 mmol)溶於 50 mL

四氫呋喃中，冷卻至-78℃，滴加入 2*M* 二異丙基胺基鋰的四氫呋喃/正庚烷/乙苯溶液(30.95 mL，61.90 mmol)，滴加過程中控制反應液內溫不超過-65℃，滴加完畢，-78℃攪拌反應 0.5 小時，緩慢滴加入硼酸三異丙酯(6.63 g，61.90 mmol)，滴加過程中控制反應液內溫不超過-65℃，滴加完畢，-78℃攪拌反應 2 小時。反應液中加入 80 mL 水淬滅反應，加入 80 mL 乙酸乙酯，分液，向水相中滴加 6*M* 鹽酸至 pH 為 3-4，析出固體，過濾，收集濾餅，自然乾燥，得粗製品標題化合物 177c(2.5 g)，產物不經純化直接用於下一步反應。

第三步

1-[4-氯-2-[2-甲氧基-5-(三氘代甲氧基)-4-吡啶]苯基]丙烷-1-酮 177d

將化合物 8c(400 mg，1.62 mmol)溶於 13 mL 1,4-二氧六環和水的混合溶劑中(V:V=10:3)，加入粗製品化合物 177c(300.57 mg，1.62 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(59.94 mg，80.80 μmol)和碳酸鈉(513.91 mg，4.85 mmol)，反應液升溫至 85℃，攪拌反應 16 小時。反應液自然冷卻至室溫，過濾，濾液中加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(80 mL×2)，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 177d(353 mg，產率：70.74%)。

第四步

2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]乙酸第三丁酯 177e

將化合物 177d(352 mg，1.14 mmol)和化合物 7a(667.08 mg，3.42 mmol)混合，加熱至 100℃，攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 177e(252 mg，產率：54.06%)。

第五步

4-第三丁氧基-2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]丁酸第三丁酯 177f

將化合物 177e(252 mg，616.30 μmol)和化合物 108b(462.66 mg，1.85 mmol)溶於 15 mL 四氫呋喃中，反應液冷卻至-78℃，滴加二(三甲基矽基)胺基鋰溶液(2.47 mL，2.47 mmol)，攪拌反應 2 小時。-78℃下，向反應液中緩慢加入 50 mL 水淬滅反應，反應液溫度自然升至室溫，用乙酸乙酯萃取(60 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 177f(80 mg，產率：25.5%)。

第六步

4-第三丁氧基-2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]丁酸 177g

將化合物 177f(80 mg，157.16 μmol)溶於 2 mL 水、2 mL 甲醇和 10 mL 四氫呋喃的混合溶劑中，加入一水合氫氧化鋰(33 mg，785.78 μmol)，攪拌反應 16 小時。反應液

中滴加 1*M* 鹽酸至 pH 為 3-4，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗製品標題化合物 177g(60 mg)，產物不經純化直接用於下一步反應。

第七步

4-[[4-第三丁氧基-2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]丁醯基]胺基]苯甲酸 177h

將粗製品化合物 177g(60.09 mg，132.66 μmol)溶於 20 mL 四氫呋喃中，依次加入 *N,N*-二異丙基乙胺(68.58 mg，530.63 μmol)和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，168.74 mg，265.31 μmol)，攪拌反應 10 分鐘，加入化合物 8j(19.10 mg，139.29 μmol)，攪拌反應 3 小時。反應液加入 30 mL 水，乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用高效液相製備(Waters 2767，洗脫體系：乙腈，水，0.05% 三氟乙酸)純化，製得標題化合物 177h(30 mg，產率：39.53%)。

MS m/z(ESI): 572.1 [M+1]

第八步

4-[[(2*S*)-4-第三丁氧基-2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]丁醯基]胺基]苯甲酸 177

4-[[(2*R*)-4-第三丁氧基-2-[4-(5-氯-2-丙醯基-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]丁醯基]胺基]苯甲酸 178

將化合物 177h(30 mg，52.44 μmol)進行手性製備(分

離條件：手性製備管柱: Daicel IE 20*250mm 5um；流動相：正己烷/乙醇=50/50(v/v)，流速：20 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 177(8 mg)和化合物 178(8 mg)。

化合物 177：

MS m/z(ESI):572.1 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 7.640 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-8.01(m, 2H), 7.83-7.76(m, 3H), 7.57(s, 1H), 7.36(m, 2H), 6.52(s, 1H), 5.88-5.87(m, 1H), 3.55-3.45(m, 2H), 3.01-2.97(m, 2H), 2.48-2.40(m, 2H), 1.18-1.12(m, 12H).

化合物 178：

MS m/z(ESI):572.1 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 4.703 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

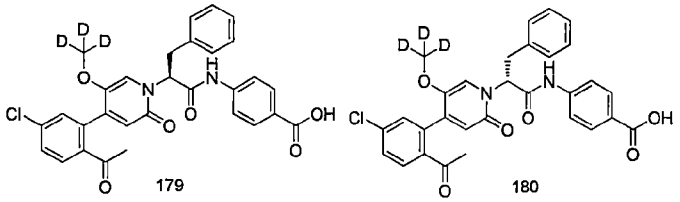
^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.02-8.01(m, 2H), 7.83-7.76(m, 3H), 7.57(s, 1H), 7.36(m, 2H), 6.52(s, 1H), 5.88-5.87(m, 1H), 3.55-3.45(m, 2H), 3.01-2.97(m, 2H), 2.48-2.40(m, 2H), 1.18-1.12(m, 12H)..

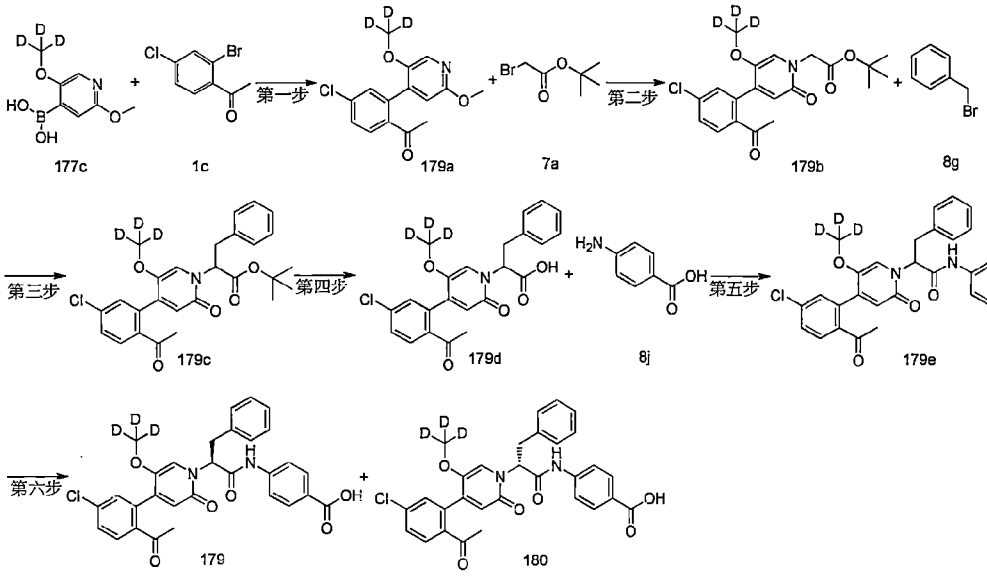
實施例 179,180

4-[[(2*S*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧

基)-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 179

4-[[(2*R*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 180





第一至五步

4-[[2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 179e

採用實施例 177,178 中化合物 177h 的合成路徑，將原料化合物 8c 替換為化合物 1c，化合物 108b 替換為化合物 8g，製得標題化合物 179e(200 mg)。

第六步

4-[[(2*S*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-2-側氧-5-(三氘代甲氧基)-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 179

4-[[(2*R*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-2-側氧-5-(三氘代

甲氧基)-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 180

將化合物 179e(200 mg，364.96 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱：Daicel IE 20*250mm 5um；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v)，流速：20 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 179(35 mg)和化合物 180(35 mg)。

化合物 179：

MS m/z(ESI): 548.0 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 13.346 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1H), 7.93(d, 2H), 7.83(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.61(d, 1H), 7.39(d, 2H), 7.26-7.30(m, 4H), 7.18-7.22(m, 1H), 6.32(s, 1H), 6.02-6.06(m, 1H), 3.47-3.50(m, 2H), 2.38(s, 3H).

化合物 180：

MS m/z(ESI): 548.0 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 4.909 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

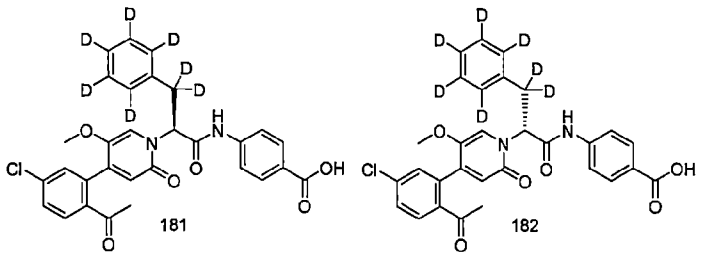
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1H), 7.93(d, 2H), 7.83(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.61(d, 1H), 7.39(d, 2H), 7.26-7.30(m, 4H), 7.18-7.22(m, 1H), 6.32(s, 1H), 6.02-6.06(m, 1H), 3.47-3.50(m, 2H), 2.38(s, 3H).

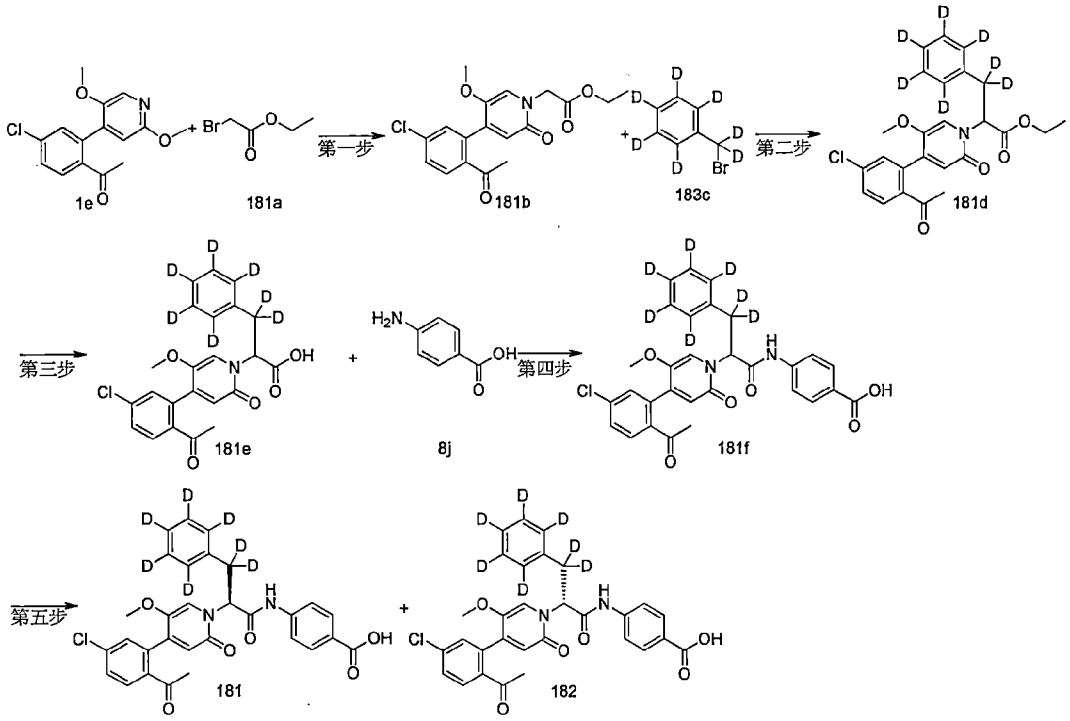
第 106129594 號專利申請案
110 年 10 月 7 日修正替換頁

實施例 181,182

4-[[(2*S*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3,3-二氘代-3-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)丙醯基]胺基]苯甲酸 181

4-[[(2*R*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3,3-二氘代-3-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)丙醯基]胺基]苯甲酸 182





第一步

2-(4-(2-乙醯基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)乙酸乙酯 181b

將化合物 1e(20.3 g，69.59 mmol)和 2-溴乙酸乙酯 181a(34.86 g，208.76 mmol，採用習知的方法“*European Journal of Organic Chemistry*, 2002,(17), 3015-3023”)混合，升溫至 100℃攪拌反應 3 小時。反應液冷卻至室溫，加入 50 mL 異丙醇，攪拌 16 小時，析出大量固體，過濾，濾餅依次用異丙醇(10 mL×2)和正己烷(10 mL×2)洗滌，收集濾餅，真空乾燥，得粗製品標題化合物 181b(18.5 g)，產物不經純化直接用於下一步反應。

第二步

2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3,3-二氘代-3-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)丙酸乙酯 181d

將粗製品化合物 181b(18.5 g，50.85 mmol)溶於 250 mL 二氯甲烷中，加入 1-[溴(二氘代)甲基]-2,3,4,5,6-五氘代-苯 181c(22.64 g, 127.13 mmol，採用習知的方法“*Angewandte Chemie - International Edition*, 2015, 54(18), 5478-5482”製備而得)，氬氣保護，冷卻至-78℃，滴加二(三甲基矽基)胺基鋰溶液(254.27 mL，254.27 mmol)，攪拌反應 2 小時。撤出低溫浴，反應液中緩慢滴加 100 mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應，溫度自然升至室溫，加入 30 mL 水，分液，水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(100 mL)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 181d(30 g)，產物不經純化直用於下一步反應。

第三步

2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3,3-二氘代-3-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)丙酸 181e

將粗製品化合物 181d(23.44 g，50.85 mmol)溶於 100 mL 四氫呋喃中，加入 1*M* 氫氧化鈉溶液(71.19 mL，71.19 mmol)，攪拌反應 16 小時。反應液減壓濃縮除去四氫呋喃，所得殘餘物用甲基第三丁基醚萃取(100 mL×3)除去雜質，水相用濃鹽酸調節 pH 為 2~3，用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 C 純化所得殘餘物，得標題化合物 181e(11.7 g，產率：53.15%)。

第四步

4-[[2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶]-3,3-二氘代-3-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)丙醯基]胺基]苯甲酸 181f

將化合物 181e(11.7 g，27.03 mmol)溶於 60 mL 四氫呋喃中，冰浴冷卻，加入 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，25.8 g，40.54 mmol)，攪拌均勻，滴加入 *N*,*N*-二異丙基乙胺(10.48 g，81.08 mmol)，冰浴下攪拌反應 10 分鐘，分批加入化合物 8j(3.71 g，27.03 mmol)，反應液升溫至室溫攪拌反應 0.5 小時。反應液中加入 100 mL 水淬滅反應，攪拌 10 分鐘，分液，水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，減壓濃縮除去有機溶劑，加入 200 mL 乙酸乙酯，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL)，減壓濃縮，所得殘餘物加入 100 mL 異丙醇，升溫至 90℃

攪拌 20 分鐘，冷卻至室溫攪拌 16 小時，過濾，濾餅依次用異丙醇(20 mL×2)、甲基第三丁基醚(20 mL×2)洗滌，收集濾餅，得粗製品標題化合物 181f(13.4 g)，產物不經純化直接用於下一步反應。

第五步

4-[[(2*S*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3,3-二氘代-3-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)丙醯基]胺基]苯甲酸 181

4-[[(2*R*)-2-[4-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3,3-二氘代-3-(2,3,4,5,6-五氘代苯基)丙醯基]胺基]苯甲酸 182

將化合物 181f(13.4 g，24.27 mmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱：CHIRAL PAK AD 5.0*250mm；流動相：二氧化碳/(70%乙醇/30%乙腈/0.1%二乙胺)=60/40(v/v)，流速：59 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，所得殘餘物分別用 100 mL 二氯甲烷溶解，冰浴下滴加 50 mL 的 0.5*M* 鹽酸，室溫攪拌反應 15 分鐘，用二氯甲烷萃取(30 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，所得殘餘物加入 100 mL 甲醇攪拌 1 小時，過濾，收集濾餅，依次用甲醇(10 mL)和甲基第三丁基醚(10 mL×2)洗滌，真空乾燥，得到標題化合物 181(5.5 g)和化合物 181(4.8 g)。

化合物 181：

MS m/z(ESI):552.6 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 12.738 分鐘，手性純度

99.8%(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77(s, 1H), 10.83(s, 1H), 7.92(d, 2H), 7.82(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.42(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.30(s, 1H), 6.01(s, 1H), 3.54(s, 3H), 2.37(s, 3H).

化合物 182：

MS m/z(ESI):552.6 [M+1]

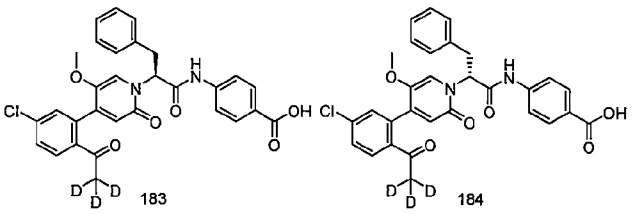
手性 HPLC 分析:保留時間 4.902 分鐘，手性純度 99.1%(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)=50/50(v/v))。

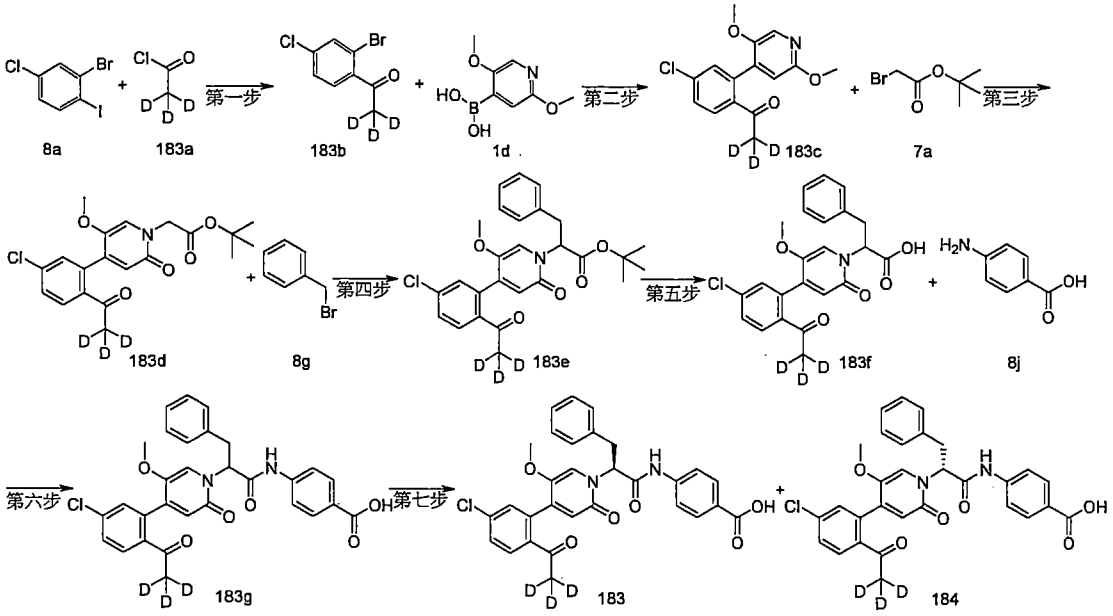
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78(s, 1H), 10.83(s, 1H), 7.92(d, 2H), 7.82(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.42(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.30(s, 1H), 6.01(s, 1H), 3.54(s, 3H), 2.37(s, 3H).

實施例 183,184

4-[[(2*S*)-2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 183

4-[[(2*R*)-2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 184





第一步

1-(2-溴-4-氯-苯)-2,2,2-三氘代-乙酮 183b

將化合物 8a(3.8 g，11.97 mmol)溶於 50 mL 四氫呋喃中，冷卻至-10℃，慢慢滴加入異丙基氯化鎂(1.6 g，15.57 mmol)，預先反應 0.5 小時。將 2,2,2-三氘代乙醯氯 183a(1.27 g，15.57 mmol)、氯化鋰(21.70 mg，359.23 μmol)、氯化亞銅(35.56 mg，359.23 μmol)和三氯化鋁(47.90 mg，359.23 μmol)加入 50 mL 四氫呋喃中，室溫攪拌均勻，將預先反應了 0.5 小時的反應液滴加到以上混合液中，室溫反應 0.5 小時。反應液中用 50 mL 3*M* 鹽酸洗滌，水相用乙酸乙酯萃取(100 mL)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(60 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，製得粗製品標題化合物 183b(2.5 g)，產物不經純化直接用於下一步反應。

第二步

1-[4-氯-2-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)苯基]-2,2,2-三氘代-乙酮 183c

將化合物 183b(400 mg，1.69 mmol)和化合物 1d(309.45 mg，1.69 mmol)溶於 8 mL 1,4-二氧六環和 1 mL 重水的混合溶劑中，加入[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(61.88 mg，84.56 μmol)和碳酸鈉(537.83 mg，5.07 mmol)，反應液加熱至 85℃，攪拌反應 5 小時。反應液自然冷卻至室溫，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，有機相分別用水(40 mL)、飽和氯化鈉溶液(40 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 183c(400 mg，產率：80.24%)。

MS m/z(ESI):295.4 [M+1]

第三步

2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]乙酸第三丁酯 183d

將化合物 183c(400 mg，1.36 mmol)和化合物 7a(794.12 mg，4.07 mmol)混合，升溫至 100℃攪拌反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 183d(480 mg，產率：89.57%)。

第四步

2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3-苯基-丙酸第三丁酯 183e

將化合物 183d(480 mg，1.22 mmol)溶於 20 mL 四氫呋喃中，冷卻至-78℃，加入化合物 8g(623.73 mg，3.65 mmol)，再滴加入二(三甲基矽基)胺基鋰的四氫呋喃溶液(4.86 mL，

4.86 mmol)，-78℃ 攪拌反應 1.5 小時。反應液中加入 4.0 mL 重水淬滅反應，升溫至室溫，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題化合物 183e(494 mg，產率：83.79%)。

第五步

2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3-苯基-丙酸 183f

將化合物 183e(494 mg，1.02 mmol)溶於 10 mL 二氯甲烷中，滴加三氟乙酸(2.3 g，20.33 mmol)，攪拌反應 2 小時。反應液減壓濃縮，得粗製品標題化合物 183f(430 mg)，產物不經純化直接用於下一步反應。

第六步

4-[[2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 183g

將粗製品化合物 183f(430 mg，990.95 μmol)溶於 10 mL 四氫呋喃中，冰浴下加入 *N*,*N*-二異丙基乙胺(512 mg，3.96 mmol)和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，1.51 g，1.98 mmol)，冰浴下攪拌反應 10 分鐘，加入化合物 8j(136 mg，991.72 μmol)，升溫至室溫攪拌反應 2 小時。反應液中加入 25 mL 乙酸乙酯，依次用水(15 mL)、飽和氯化鈉溶液(15 mL)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法

以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，製得標題化合物 183g(512 mg，產率：94.28%)。

第七步

4-[[(2*S*)-2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 183

4-[[(2*R*)-2-[4-[5-氯-2-(2,2,2-三氘代乙醯基)苯基]-5-甲氧基-2-側氧-1-吡啶基]-3-苯基-丙醯基]胺基]苯甲酸 184

將化合物 183g(512 mg，934.31 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱 Daicel IE 20*250mm 5um；流動相：正己烷：乙醇=60：40，流速：20 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 183(200 mg)和化合物 184(200 mg)。

化合物 183：

MS m/z(ESI): 548.0 [M+1]

手性 HPLC 分析：保留時間 12.947 分鐘，(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇(含 0.1%三氟乙酸)/正己烷=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77(br, 1H), 10.85(s, 1H), 7.93(d, 2H), 7.83(d, 1H), 7.77(d, 2H), 7.62(d, 1H), 7.41(d, 2H), 7.32-7.26(m, 4H), 7.22-7.18(m, 1H), 6.32(s, 1H), 6.06-6.02(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.50-3.43(m, 2H).

化合物 184：

MS m/z(ESI): 548.0 [M+1]

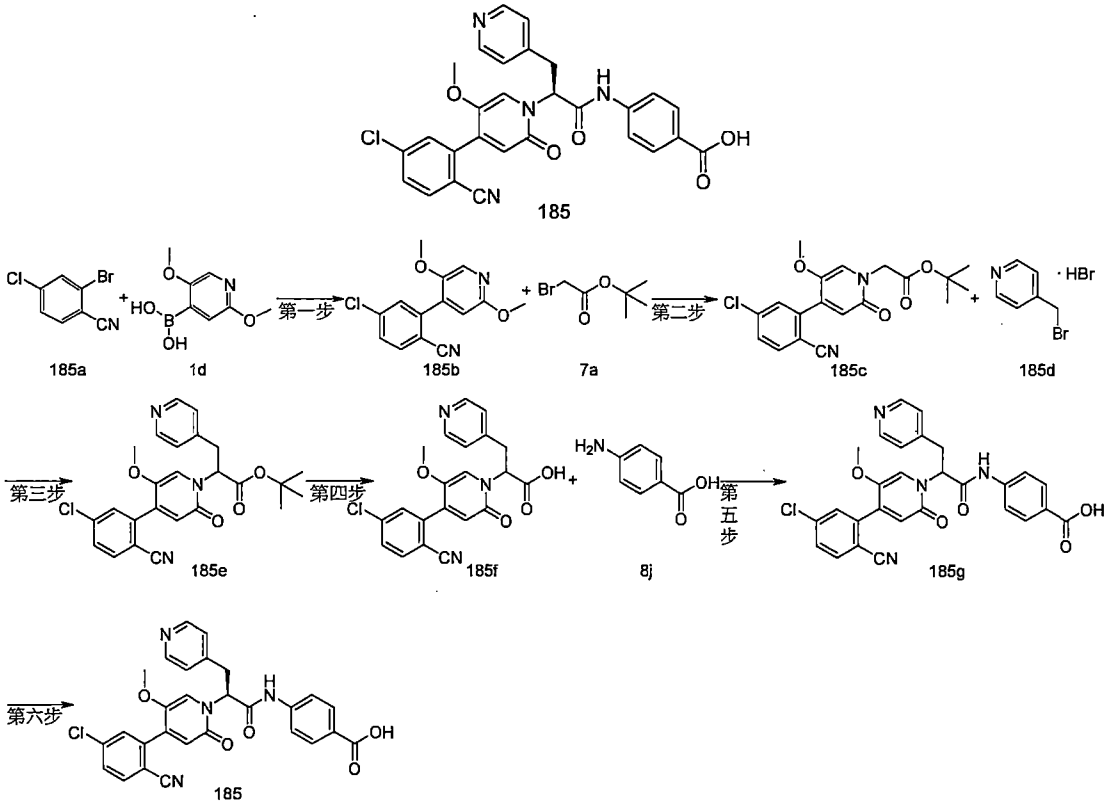
手性 HPLC 分析：保留時間 4.840 分鐘，(層析管柱：

CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um(帶保護管柱)；流動相：乙醇(含 0.1%三氟乙酸)/正己烷=50/50(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77(br, 1H), 10.85(s, 1H), 7.93(d, 2H), 7.83(d, 1H), 7.77(d, 2H), 7.62(d, 1H), 7.41(d, 2H), 7.32-7.26(m, 4H), 7.22-7.18(m, 1H), 6.32(s, 1H), 6.06-6.02(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.50-3.43(m, 2H).

對比例 1（實施例 185）

(*S*)-4-(2-(4-(5-氯-2-氰基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-4-基)丙醯胺基)苯甲酸



第一步

4-氯-2-(2,5-二甲氧基吡啶-4-基)苯甲腈 185b

將 2-溴-4-氯-苯甲腈 185a(5.92 g，27.33 mmol，採用習知的方法“*Angewandte Chemie, International Edition*, 2017, 56(9), 2473-2477”)溶於 180 mL 1,4-二氧六環中，加入化合

物 1d(5 g，27.33 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(2.03 g，2.73 mmol)和碳酸鉀(11.33 g，81.98 mmol)，氬氣保護，反應液升溫至 110℃，攪拌反應 16 小時。反應液自然冷卻至室溫，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 185b(6.5 g，產率：86.59%)。

第二步

2-(4-(5-氯-2-氰基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)乙酸第三丁酯 185c

將化合物 185b(5 g，18.20 mmol)和化合物 7a(21.30 g，109.21 mmol)混合，升溫至 100℃攪拌反應 3 小時，降溫至 90℃攪拌反應 4 小時。反應液冷卻至室溫，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 185c(5 g，產率：73.29%)。

第三步

2-(4-(5-氯-2-氰基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-4-基)丙酸第三丁酯 185e

將化合物 185c(200 mg，533.39 μmol)和 4-(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽 185d(269.92 mg，1.07 mmol，採用習知的方法“*Chemical Communications(Cambridge, United Kingdom)*, 2011, 47(5), 1482-1484”製備而得)溶於 10 mL 四氫呋喃中，反應液冷卻至-78℃，滴加二(三甲基矽基)胺基鋰溶液(3.2 mL，3.2 mmol)，攪拌反應 2 小時。-78℃下，向反應液中緩慢加入 10 mL 水淬滅反應，再加入 10 mL 飽和氯化

鈉溶液，反應液溫度自然升至室溫，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題 185e(240 mg，產率：96.53%)。

第四步

2-(4-(5-氯-2-氰基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-4-基)丙酸 185f

將化合物 185e(240 mg，515.10 μmol)溶於 6 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸(1 mL，515.1 μmol)，攪拌反應 16 小時。反應液減壓濃縮，得到粗製品標題化合物 185f(211.1 mg)，產物不經純化直接用於下一步反應。

第五步

4-(2-(4-(5-氯-2-氰基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 185g

將粗製品化合物 185f(211 mg，514.86 μmol)溶於 10 mL 乙酸乙酯中，依次加入化合物 8j(70.61 mg，514.86 μmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(665.40 mg，5.15 mmol)和 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物的乙酸乙酯溶液(50%，982.90 mg，1.54 mmol)，升溫至 68℃攪拌反應 1.5 小時。反應液冷卻至室溫，減壓濃縮，所得殘餘物加入 20 mL 水，用 3*M* 鹽酸調節 pH 為 5，析出固體，過濾，收集濾餅，濾餅用矽膠管柱層析法以洗脫劑體系 A 純化，得標題化合物 185g(35 mg，產率：12.85%)。

第六步

(*S*)-4-(2-(4-(5-氯-2-氰基苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-3-(吡啶-4-基)丙醯胺基)苯甲酸 185

將化合物 185g(33 mg，62.39 μmol)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱：CHIRAL PAK IG 2.5*250mm；流動相：乙醇/乙酸=100/0.1(v/v)，流速：30 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 185(14 mg)。

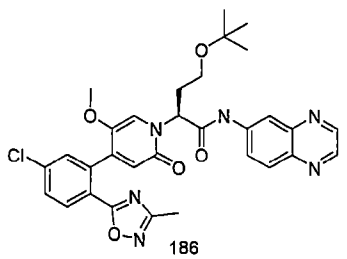
MS m/z(ESI):529.5 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 9.464 分鐘，手性純度 97.5%(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um；流動相：正己烷/乙醇(含 0.1%三氟乙酸)= 50/50(v/v))。

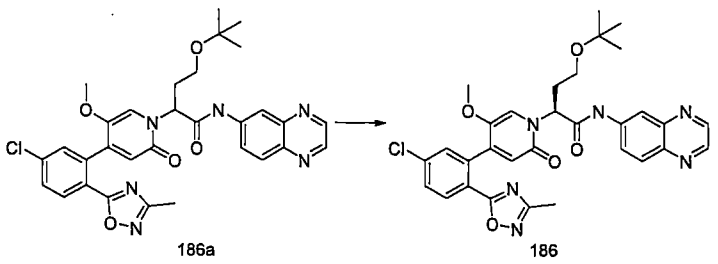
^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80(s, 1H), 8.43-8.32(m, 2H), 7.98-7.91(m, 3H), 7.70-7.55(m, 5H), 7.27-7.16(m, 2H), 6.41-6.38(m, 1H), 6.11-6.05(m, 1H), 3.68-3.59(m, 4H), 3.56-3.49(m, 1H).

對比例 2(實施例 186)

(*S*)-4-(第三丁氧基)-2-(4-(5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-5-甲氧基-2-吡啶酮-1(2*H*)-基)-*N*-(喹噁啉-6-基)丁醯胺 186



186



186a 186

將化合物 186a(80 mg，132.65 μmol，採用專利申請“WO2017005725”公開的方法製備而得)進行手性製備(分離條件：手性製備管柱：Daicel IE 20*250mm,5um；流動相：乙醇/正己烷=40/60(v/v)，流速：15 mL/min)，收集其相應組分，減壓濃縮，得到標題化合物 186(30 mg)。

MS m/z(ESI):603.2 [M+1]

手性 HPLC 分析:保留時間 9.362 分鐘(層析管柱：CHIRAL PAK IE 4.6*150mm 5um；流動相：正己烷/乙醇(含0.1%三氟乙酸)= 30/70(v/v))。

^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 10.80(s, 1H), 8.85-8.83(m, 1H), 8.80-8.79(m, 1H), 8.61-8.60(m, 1H), 8.08-8.07(m, 2H), 8.06(s, 1H), 7.70-7.69(m, 1H), 7.68-7.65(m, 1H), 7.57-7.50(m, 1H), 6.61(s, 1H), 6.00-5.90(m, 1H), 3.60-3.59(m, 1H), 3.57-3.47(s, 3H), 3.50-3.40(m, 1H), 2.53-2.52(m, 1H), 2.51-2.49(m, 1H), 2.43-2.34(m, 3H)1.17(s, 9H)

生物學評價

以下結合測試例進一步描述解釋本發明，但這些實施例並非意味著限制本發明的範圍。

本發明測試例中未注明具體條件的實驗方法，通常按照一般條件，或按照商品製造廠商所建議的條件。未注明

具體來源的試劑，為市場購買的一般試劑。

測試例 1 吸收光法檢測本發明化合物對凝血因子 XIa 抑制的生物活性

1、實驗材料

酶：凝血因子 XIa 蛋白酶(Abcam, 貨號 ab62411)

受質：凝血因子 XIa 特異性受質(HYPHEN1310 med，貨號 Biophen cs-21(66))

緩衝液：100mM tris-HCl，200mM NaCl，0.02%吐溫 20，pH7.4

2、實驗步驟

將溶於 100% DMSO 的 20 mM 受試化合物用 100% DMSO 稀釋至 200、20、2、0.2、0.02、0.002 μM；在 384 孔板中每孔加入 1μl 化合物，空白和對照孔用 DMSO 替代，離心，將化合物離至底部。每孔加入 10 μl(2.5μg/ml)的 FXIa 酶溶液，空白孔加入 10 μl 緩衝液替代，離心，將酶溶液離至底部。

最後每孔加入 2 mM 受質 10μl，離心，將受質液離至底部。

在 37℃培育 10 分鐘；然後在 405nm 處測其吸光值。吸光值用 graphpad 進行曲線擬合並獲得 IC_{50} 見表一，

表一：

本發明化合物對凝血因子 XIa 抑制的 IC_{50}

化合物編號	IC_{50}(FXIa)/(nM)

1	34
2	19
3	1741
4	39
5	16
6	1817
7	34
8	17
9	14
11	13
12	42
13	46
16	100
18	56
19	5690
20	36
21	36
23	24
24	36
25	1523
26	21
27	66
29	90

37	29
38	30
39	38
40	38
41	39
42	40
43	47
44	53
45	69
46	71
47	82
63	55
64	58
65	43
66	34
67	35
68	47
69	49
70	54
71	46
72	21
74	100
75	100

76	100
78	72
79	45
80	40
81	2678
82	68
83	>10000
84	42
85	92
86	99
87	73
88	74
89	42
90	100
91	50
92	21
93	42
94	24
95	7513
96	32
97	36
98	40
99	29

100	35
101	23
102	8213
103	70
104	8146
105	30
108	12
109	5456
110	53
111	18
112	>10000
113	33
114	27
115	>10000
119	45
120	49
121	67
122	100
123	100
124	100
141	66
146	37
147	56

155	81
158	46
159	33
160	68
161	13110
162	35
163	9114
164	30
166	42
167	92
168	43
171	35
172	8918
173	100
176	71
177	27
178	7956
179	31
180	4834

結論：本發明化合物對 FXIa 具有明顯的抑制活性。

測試例 2 本發明化合物對人血液體外抗凝血作用的測定

3、實驗材料

血漿：人血收集於不含抗凝劑的採血管中，加入 3.8% 檸檬酸鈉(體積比 1：9)，室溫 2500rpm 離心 10min，收集血漿，分裝保存於-80℃；

試劑：APTT 試劑(活化部分凝血活酶時間測定試劑盒，SIEMENS，貨號 B4218-1)、氯化鈣溶液；

儀器：凝血儀(SYSMEX，CA-500)。

2、實驗檢測

取分裝血漿室溫融化後混合均勻。將溶於 100% DMSO 的 10000 μM 受試化合物用 100% DMSO 稀釋至 3000、300、200、150、75、30、10、3、0.3 μM，空白為 100%DMSO。將試劑、血漿、化合物放入凝血儀中對應位置，進行化合物的 APTT 檢測。

3、資料處理

藉由 Prism 進行曲線擬合，計算 CT_2，即 2 倍空白對照的 APTT 所對應的化合物的濃度，結果見表二，

表二：

本發明化合物對人血液體外抗凝血作用的 CT_2

化合物編號	抑制血小板凝集 CT_2(μM)
1	4.4
2	2.9
3	>10000
5	2.0
6	>10000
8	6.4
9	2.4
11	4.2
13	6.0
20	6.5
31	8.5
37	7.8
39	8.3
80	7.9
81	>10000
85	6.5
89	5.7
91	2.1
92	1.2
93	2.9

94	2.2
96	6.7
97	5.4
98	7.6
99	3.5
100	3.3
104	>10000
105	6.9
108	1.4
109	>10000
111	3.2
112	>10000
114	3.6
160	3.8
163	>10000
164	6.4
166	7.2
177	1.5
178	>10000
179	3.3
180	>10000
181	2.3
183	2.6

184	>10000

表三 本發明化合物對人血液體外抗凝血作用的 CT_2 與已公開專利中相似化合物的比較。

化合物編號	抑制血小板凝集 CT_2(μM)
114	2.9
對比例 2	13.1

結論：從表二中可以看出本發明化合物對人血液具有明顯的抗凝血作用，從表三中可以看出本發明實施例 114 的 CT_2 值是對比例 2(實施例 186)的 4.5 倍，二者結構上的區別為僅 R^1 位置取代基不同，充分說明通式(AI)中 R^1 為 $-C(O)R^7$ 對整個分子結構的抗凝血作用具有意料不到的影響。

藥物代謝動力學評價

測試例 3、本發明化合物的藥物代謝動力學測試

1、摘要

以大鼠為受試動物，應用 LC/MS/MS 法測定了大鼠灌胃給予實施例 5 化合物、實施例 9 化合物、實施例 11 化合物、實施例 13 化合物、實施例 29 化合物、實施例 31 化合物、實施例 80 化合物、實施例 84 化合物、實施例 108 化合物、實施例 111 化合物、實施例 114 化合物、實施例 160 化合物、實施例 171 化合物和對比例 1 後不同時刻血漿中的藥物濃度。研究本發明化合物在大鼠體內的藥物代謝動

力學行為，評價其藥物代謝動力學特徵。

2、試驗方案

2.1 試驗藥品

實施例 5 化合物、實施例 9 化合物、實施例 11 化合物、實施例 13 化合物、實施例 29 化合物、實施例 31 化合物、實施例 80 化合物、實施例 84 化合物、實施例 108 化合物、實施例 111 化合物、實施例 114 化合物、實施例 160 化合物、實施例 171 化合物和對比例 1。

2.2 試驗動物

健康成年 SD 大鼠 56 隻，雌雄各半，平均分為 14 組，購自上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號：SCXK(滬)2013-0006。

2.3 藥物配製

大鼠：稱取一定量藥物，加 5%體積的 DMSO、5%體積的吐溫 80 和 90% 的生理鹽水配製成 0.2 mg/mL 的無色澄清透明液體。

2.4 給藥

SD 大鼠禁食過夜後灌胃給藥，給藥劑量均為 2.0 mg/kg，給藥體積均為 10.0 mL/kg。

3. 操作

大鼠灌胃給藥實施例 5 化合物、實施例 9 化合物、實施例 11 化合物、實施例 13 化合物、實施例 29 化合物、實施例 31 化合物、實施例 80 化合物、實施例 84 化合物、實施例 108 化合物、實施例 111 化合物、實施例 114 化合物、

實施例 160 化合物、實施例 171 化合物和對比例 1，於給藥前及給藥後 0.5，1.0，2.0，4.0，6.0，8.0，11.0，24.0 小時由眼眶採血 0.2 mL，置於肝素化試管中，4℃、3500 轉/分鐘離心 10 分鐘分離血漿，於-20℃保存，給藥後 2 小時進食。

測定不同濃度的藥物灌胃給藥後大鼠血漿中的待測化合物含量：取給藥後各時刻的大鼠血漿 25 μL，加入內標溶液喜樹鹼 30 μL（100 ng/mL），乙腈 200 μL，渦旋混合 5 分鐘，離心 10 分鐘(4000 轉/分鐘)，血漿樣品取上清液 3.0 μL 進行 LC/MS/MS 分析。

4、藥物代謝動力學參數結果

本發明化合物在大鼠體內的藥物代謝動力學參數如下：

實施例編號	藥物代謝實驗 2 mg/kg					
	血藥濃度	曲線面積	半衰期	滯留時間	清除率	表觀分布容積
	Cmax (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T1/2 (h)	MRT (h)	CLz/F (ml/min/kg)	Vz/F (ml/kg)
5	244±77	518±63	0.89±0.08	6.64±1.77	65.1±8.1	4981±291
9	128±50	701±615	5.55±1.79	6.78±2.36	69.8±35.2	31483±16061
11	73.1±32.3	125±50	1.53±0.33	2.12±0.17	299±110.9	40229±18630
13	119±78.0	241±168	1.67±0.48	2.36±1.05	217±151	26944±14004

29	167±45	382±98	6.06±2.99	5.00±2.57	92.5±28.3	45447±16465
31	234±66	414±77	3.20±1.41	3.24±0.93	82.5±14.6	21574±6313
80	126±50.0	158±45.0	0.85±0.14	1.85±0.76	222±55.7	15822±2288
108	105±23	452±44	6.98±1.22	7.33±0.48	74.3±6.9	44364±3451
111	252±56	378±98	4.94±2.33	4.41±1.99	94.1±30.8	36730±13669
114	91.2±51.3	168±102	1.11±0.25	1.67±0.23	278±182	24049±11053
160	53.9±20.3	365±52	4.34±0.35	8.30±1.33	92.5±12.3	34577±4126
171	462±116	701±175	1.45±0.32	1.71±0.32	49.9±12.5	6236±2146
84	48.8±8.8	54.6±19.1	0.68±0.14	1.20±0.20	673±235.2	37947±8230
對比例 1	7.02±2.97	7.27±3.37	-	-	-	-

結論：本發明化合物在大鼠體內的藥物代謝吸收良好，特別是實施例 84 與對比例 1（實施例 185）相比，兩者的 Cmax 相差 6.9 倍，AUC 相差 7.5 倍，二者結構上的差異主要為 R^1 位置實施例 84 為乙醯基，對比例 1 的相應位置為氰基，充分說明本發明通式（AI）中 R^1 為 $-C(O)R^7$ 對化合物的藥物代謝吸收有顯著改善，本發明化合物具有藥物代謝動力學優勢。

測試例 4　食蟹猴的 APTT 值的測定及藥物代謝動力學測試

1、試驗目的

以食蟹猴為受試動物，應用凝血儀測定食蟹猴口服實施例 5 化合物和實施例 108 化合物後不同時刻的 APTT 值，

評價其藥效特性。

以食蟹猴為受試動物，應用 LC/MS/MS 法測定了食蟹猴灌胃給予實施例 5 化合物和實施例 108 化合物後不同時刻血漿中的藥物濃度。研究本發明化合物在食蟹猴體內的藥物代謝動力學行為，評價其藥物代謝動力學特徵。

2、試驗動物

雄性食蟹猴 6 隻(101、102、103、201、202 和 203)，購於廣西雄森靈長類實驗動物養殖開發有限公司。

3、試驗藥品

實施例 5 化合物和實施例 108 化合物。

4、藥物配製

稱取一定量藥物，加 2%體積的 DMSO、78%體積的 PEG400 和 20% 的 0.5%CMC-Na 配製成 3.0 mg/mL 的無色澄清透明液體。

5、給藥

食蟹猴禁食過夜後灌胃給藥，給藥劑量均為 15.0 mg/kg，給藥體積均為 5.0 mL/kg。

6、食蟹猴的 APTT 值測定的試驗方案

6.1 試驗材料

試劑：APTT 試劑(活化部分凝血活酶時間測定試劑盒，SIEMENS，貨號 B4218-1)、PEG-400 和 CMC-Na；

儀器：凝血儀（SYSMEX，CA-1500）。

6.2 APTT 血漿樣品採集及處理

給藥前和給藥後 1 h，2 h，4 h，8 h 和 12 h 採血，每

隻動物每次經股靜脈穿刺採約 1.8 mL 血液，枸櫞酸鈉抗凝，血液樣本採集後放置於提前標記好的離心管中，離心分離血漿（離心條件：3500 轉/分鐘，10 分鐘，2-8 °C）。血漿存放於-80 °C 冰箱。用於 APTT 測定。

6.3 食蟹猴的 APTT 測定結果

表四　本發明化合物對食蟹猴的 APTT 值的測定結果

編號	動物	APTT(sec)					
		給藥前	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
實施例 5	101	17.3	25.9	31.4	26.1	32.5	23.8
	102	19.1	--	27.2	22.2	24.8	23.9
	103	17.2	36.8	33.3	28.3	27.3	28.6
實施例 108	201	17.5	26.3	27.5	28.7	26.9	27.3
	202	18.5	31.2	27.1	24.1	20.3	19
	203	17.6	31.9	28.5	28.6	26.3	21.5

結論：本發明化合物對食蟹猴的 APTT 值有明顯延長，說明本發明化合具有良好的抗凝血作用。

7、食蟹猴的藥物代謝動力學測試的試驗方案

7.1 試驗操作

食蟹猴灌胃給藥實施例 5 化合物和實施例 108 化合物，於給藥前及給藥後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 由前肢靜脈採血 1.0 ml，置於肝素抗凝試管中，3500 rpm 離心 10 min 分離血漿，於-80°C 保存；給藥後 2 h 進食。

測定不同濃度的藥物食蟹猴給藥後食蟹猴血漿中的

待測化合物含量：取給藥後各時刻的食蟹猴血漿 25 μL，加入內標溶液喜樹鹼 30 μL（100 ng/mL），乙腈 225 μL，渦旋混合 5 分鐘，離心 10 分鐘(4000 轉/分鐘)，血漿樣品取上清液 1.0 μL 進行 LC/MS/MS 分析。

7.2 食蟹猴的藥物代謝動力學參數結果

本發明化合物的在食蟹猴體內的藥物代謝動力學參數如下：

編號	藥物代謝實驗 15mg/kg					
	血藥濃度	曲線面積	半衰期	滯留時間	清除率	表觀分布容積
	Cmax (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T1/2 (h)	MRT (h)	CLz/F (ml/min/kg)	Vz/F (ml/kg)
實施例 5	688±560	4953±2881	5.86±1.10	9.63±0.78	62±32	30409±12559
實施例 108	295±102	2701±1344	6.32±1.47	8.81±3.65	120±83	59145±26224

結論：本發明化合物在食蟹猴體內的藥物代謝吸收良好，具有藥物代謝動力學優勢。

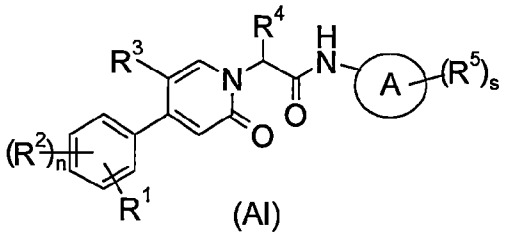
【符號說明】

無

第 106129594 號專利申請案
110 年 10 月 27 日修正替換頁

申請專利範圍

1. 一種通式(AI)所示的化合物，



(AI)

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽，

其中：

環 A 為 6 至 20 員芳基或 5 至 20 員雜芳基；

R^1 為 $-C(O)R^7$；

R^2 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 鹵烷基、C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基和 C_{1-12} 羥烷基；

R^3 選自鹵素、C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 鹵烷基、C_{1-12} 烷氧基、C_{3-20} 環烷基氧基、C_{1-12} 鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、C_{1-12} 羥烷基和 C_{1-12} 烷硫基，其中該 C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 鹵烷基、C_{1-12} 鹵烷氧基、C_{1-12} 羥烷基和 C_{1-12} 烷硫基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基和 C_{1-12} 羥烷基中的一個或多個取代基所取代；

R^4 選自氫原子、C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 鹵烷基、C_{1-12} 羥烷基、C_{3-20} 環烷基、C_{3-20} 環烷基氧基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基，其

中該 C_{1-12} 烷基、C_{3-20} 環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基視需要進一步經一個或多個 R^9 取代基所取代；

R^5 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基、側氧、鹵素、C_{1-12} 鹵烷基、C_{1-12} 鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、C_{1-12} 羥烷基、C_{3-20} 環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基、5 至 20 員雜芳基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^8$、$-NHC(O)R^8$、$-NHC(O)OR^8$、$-NR^{10}R^{11}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-CH_2NHC(O)OR^8$、$-CH_2NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OCH(R^{10})R^{11}$ 和 $-S(O)_mR^8$，其中該 C_{1-12} 烷基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、C_{1-12} 羥烷基、$-NR^{10}R^{11}$ 和 $-NHC(O)OR^8$ 中的一個或多個取代基所取代；

R^7 選自氫原子、C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 鹵烷基、C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 鹵烷氧基、胺基、羥基、C_{1-12} 羥烷基、C_{3-20} 環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基，其中該 C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基、C_{3-20} 環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基視需要進一步經選自氫原子、氘原子、鹵素、C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 鹵烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、C_{1-12} 羥烷基、C_{3-20} 環烷基、C_{3-20} 環烷基氧基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^8 選自氫原子、C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 鹵烷基、羥基、胺

基、C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基；

R^9選自氫原子、氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、C_{1-12}羥烷基、C_{3-20}環烷基、C_{3-20}環烷基氧基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基，其中該 C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、C_{1-12}羥烷基、C_{3-20}環烷基、C_{3-20}環烷基氧基、3 至 20 員雜環基、-NHC(O)R^{12}和 R^{13}中的一個或多個取代基所取代；

R^{10}和 R^{11}相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、-C(O)OR^8和-OC(O)OR^{12}，其中該 C_{3-20}環烷基和 3 至 20 員雜環基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}鹵烷基、側氧、胺基、硝基、氰基、羥基和 C_{1-12}羥烷基中的一個或多個取代基所取代；

R^{12}選自氫原子、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}鹵烷基、C_{1-12}鹵烷氧基、胺基、C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基；

R^{13}為 6 至 20 員芳基或 5 至 20 員雜芳基，其中該 6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基視需要進一步經選自氫原子、氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}

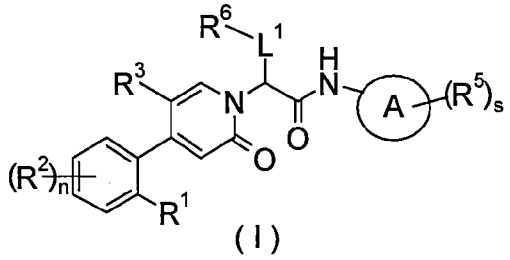
鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、C_{1-12}羥烷基、C_{3-20}環烷基、C_{3-20}環烷基氧基和 3 至 20 員雜環基中的一個或多個取代基所取代；

n 為 0、1、2、3 或 4；

m 為 0、1 或 2；

s 為 0、1、2、3 或 4。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物，其為通式(I)所示的化合物，



(I)

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體或其混合物形式，或其可藥用的鹽，

其中：

L^1為 C_{1-12}亞烷基，其中該 C_{1-12}亞烷基視需要進一步經鹵素或氘原子中的一個或多個所取代；

R^6選自氫原子、氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、胺基、硝基、氰基、羥基、C_{1-12}羥烷基、C_{3-20}環烷基、C_{3-20}環烷基氧基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基，其中該 C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、C_{1-12}羥烷基、C_{3-}

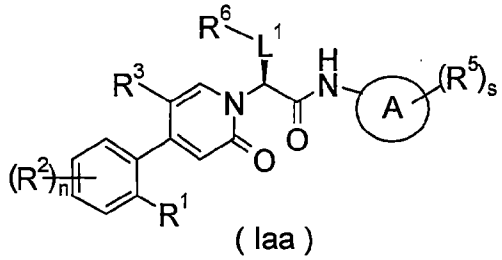
20 環烷基、C3-20 環烷基氧基、3 至 20 員雜環基、-NHC(O)R12 和 R13 中的一個或多個取代基所取代；

R12 選自氫原子、C1-12 烷基、C1-12 鹵烷基、胺基、C3-20 環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基；

R13 為 6 至 20 員芳基或 5 至 20 員雜芳基，其中該 6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基視需要進一步經選自氫原子、氘原子、鹵素、C1-12 烷基、C1-12 烷氧基、C1-12 鹵烷基、胺基、硝基、氰基、羥基、C1-12 羥烷基、C3-20 環烷基、C3-20 環烷基氧基和 3 至 20 員雜環基中的一個或多個取代基所取代；

環 A、R1 至 R3、R5、n 和 s 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中任一項所述的通式(AI)所示的化合物，其為通式(Iaa)所示的化合物，



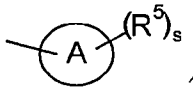
(Iaa)

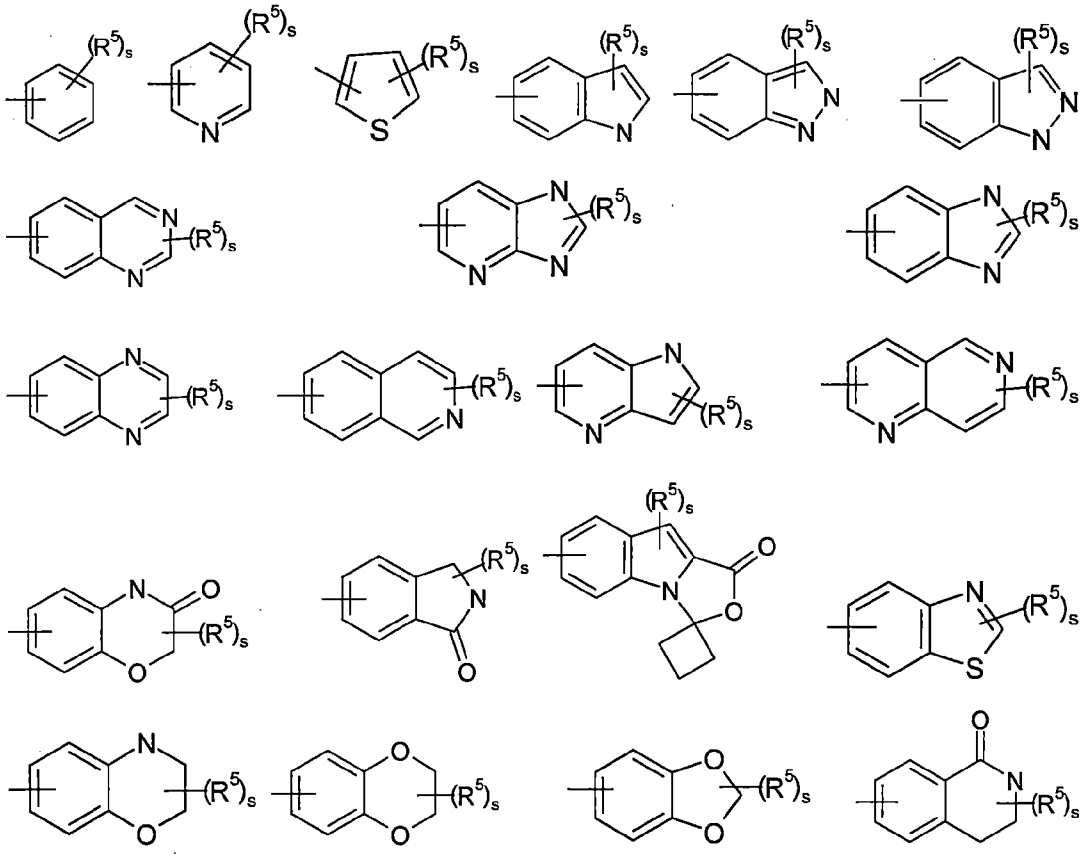
或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體或其混合物形式，或其可藥用的鹽，

其中：

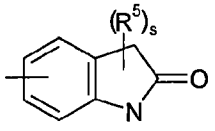
環 A、L1、R1 至 R3、R5 至 R6、n 和 s 如申請專利範圍第 2 項中所定義。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物，

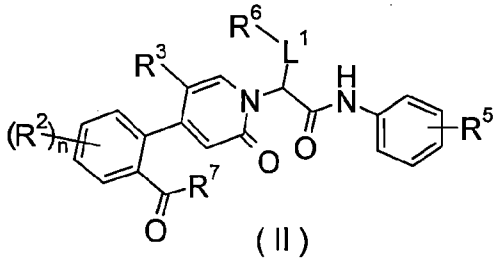
其中  係選自：



和

；其中 R^5 和 s 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物，其為通式(II)所示的化合物，



(II)

其中：

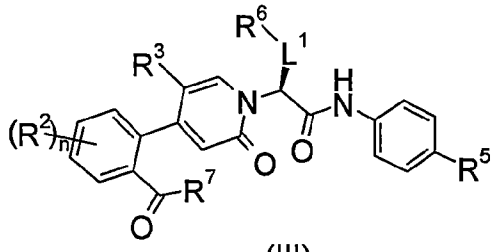
R^7選自 C_{1-12}烷基、C_{3-20}環烷基和 C_{1-12}鹵烷基，其中該 C_{1-12}烷基或 C_{3-20}環烷基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基和 C_{3-20}環烷基中的一個或多個取代基所取代；

L^1、R^2、R^3、R^5、R^6和 n 如申請專利範圍第 2 項中所定義。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物，其中 R^5相同或不同，且各自獨立地選自 C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、側氧、鹵素、C_{1-12}鹵烷基、氰基、羥基、-C(O)OR^8、-NHC(O)OR^8、-C(O)$NR^{10}R^{11}$、-CH_2NHC(O)OR^8、-$CH_2NR^{10}R^{11}$、-C(O)OCH(R^{10})R^{11}和-S(O)$_m R^8$；R^8選自氫原子、C_{1-12}烷基、羥基和胺基；R^{10}和 R^{11}相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、C_{1-12}烷基、C_{1-12}鹵烷基、C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、-C(O)OR^8和-OC(O)OR^{12}，其中該 C_{3-20}環烷基和 3 至 20 員雜環基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}鹵烷基、側氧、胺基、硝基、氰基、羥基和 C_{1-12}羥烷基中的一個或多個取代基所取代；R^{12}為 C_{1-12}烷基。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物，其中 R^1 為-C(O)R^7；R^7選自 C_{1-12}烷基、C_{3-20}環烷基和 C_{1-12}鹵烷基，其中該 C_{1-12}烷基或 C_{3-20}環烷基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基和 C_{3-20}環烷基中的一個或多個取代基所取代。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物，其為通式(III)所示的化合物，



(III)

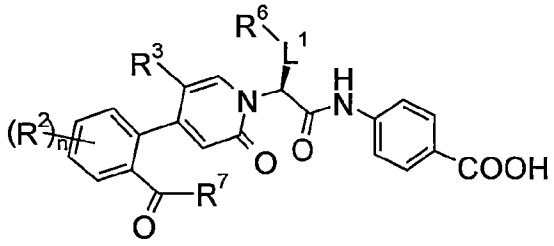
其中：

R^5 相同或不同，且各自獨立地選自 C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基、側氧、鹵素、C_{1-12} 鹵烷基、氰基、羥基、-C(O)OR^8、-NHC(O)OR^8、-C(O)$NR^{10}R^{11}$、-CH_2NHC(O)OR^8、-$CH_2NR^{10}R^{11}$、-C(O)OCH(R^{10})R^{11} 和 -S(O)$_m R^8$；R^8 選自氫原子、C_{1-12} 烷基、羥基和胺基；R^{10} 和 R^{11} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 鹵烷基、C_{3-20} 環烷基、3 至 20 員雜環基、-C(O)OR^8 和 -OC(O)OR^{12}，其中該 C_{3-20} 環烷基和 3 至 20 員雜環基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 鹵烷基、側氧、胺基、硝基、氰基、羥基和 C_{1-12} 羥烷基中的一個或多個取代基所取代；R^{12} 為 C_{1-12} 烷基；

R^7 選自 C_{1-12} 烷基、C_{3-20} 環烷基和 C_{1-12} 鹵烷基，其中該 C_{1-12} 烷基或 C_{3-20} 環烷基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12} 烷基和 C_{3-20} 環烷基中的一個或多個取代基所取代；

L^1、R^2、R^3、R^6 和 n 如申請專利範圍第 2 項中所定義。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物，其為通式(IV)所示的化合物，



(IV)

其中：

L^1、R^2、R^3、R^6、R^7和 n 如申請專利範圍第 8 項中所定義。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物，其中 R^2 為鹵素；n 為 0、1 或 2。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物，其中 R^3 為 C_{1-12}烷氧基，其中該 C_{1-12}烷氧基進一步視需要經氘原子和鹵素中的一個或多個所取代。

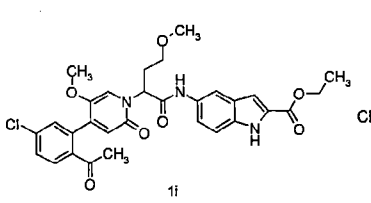
12. 如申請專利範圍第 2 項所述的通式(I)所示的化合物，其中 L^1為$-(CR^{14}_2)_x-$，x 為 1 至 4 的整數；R^{14}為氫原子或氘原子；R^6 選自氫原子、氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{3-20}環烷基、C_{3-20}環烷基氧基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基；其中該 C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、$-NHC(O)R^{12}$和 R^{13}中的一個或多個取代基所取代；R^{12}為 C_{1-12}烷基或 C_{3-20}環烷基；R^{13}為 6 至 20 員芳基或 5 至 20 員雜芳

基，其中該 6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}鹵烷基、胺基、硝基、氰基和羥基中的一個或多個取代基所取代。

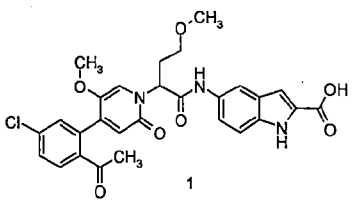
13. 如申請專利範圍第 2 項所述的通式(I)所示的化合物，其中 L^1為-CH_2-或-CD_2-；R^6 選自 C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基或 5 至 20 員雜芳基；其中該 C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{3-20}環烷基、3 至 20 員雜環基、-NHC(O)R^{12}和 R^{13}中的一個或多個取代基所取代；R^{12}為 C_{1-12}烷基或 C_{3-20}環烷基；R^{13}為 6 至 20 員芳基或 5 至 20 員雜芳基，其中該 6 至 20 員芳基和 5 至 20 員雜芳基視需要進一步經選自氘原子、鹵素、C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}鹵烷基、胺基、硝基、氰基和羥基中的一個或多個取代基所取代。

14. 如申請專利範圍第 2 項所述的通式(I)所示的化合物，其中 L^1為-CH_2CH_2-；R^6 為 C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基或 C_{3-20}環烷基氧基。

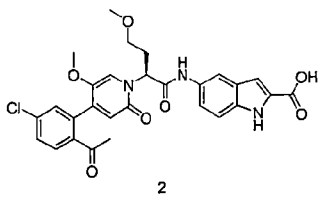
15. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物，其中該化合物係選自：



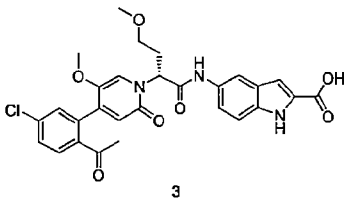
1i



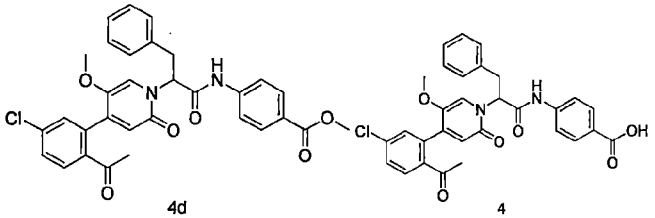
1



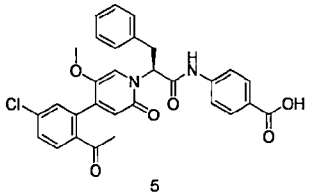
2



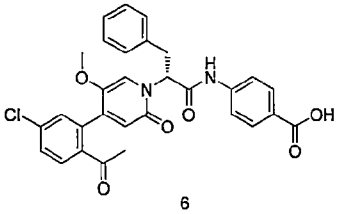
3



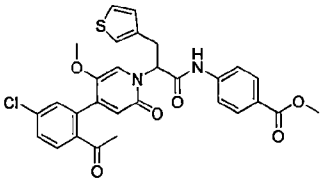
4d 4



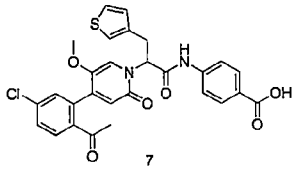
5



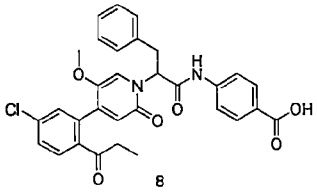
6



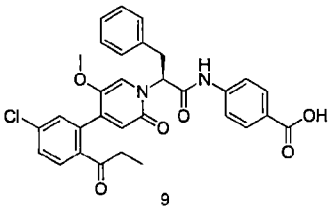
7f



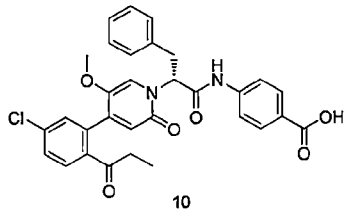
7



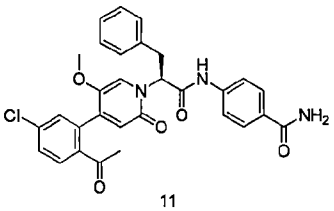
8



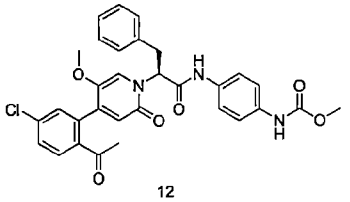
9



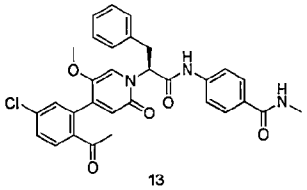
10



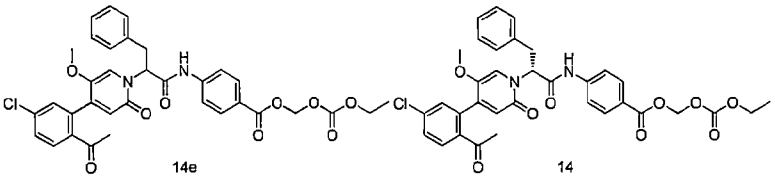
11



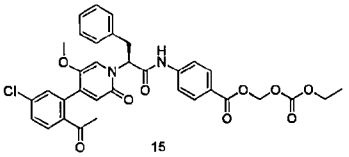
12



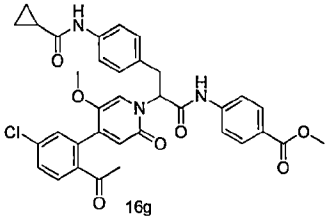
13



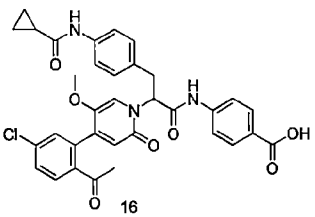
14e 14



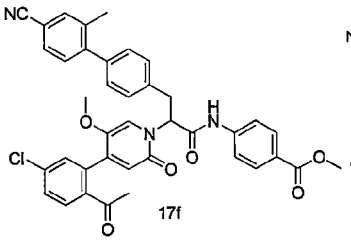
15



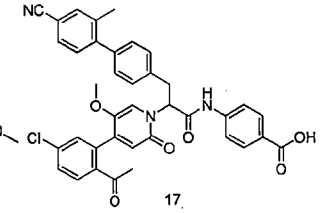
16g



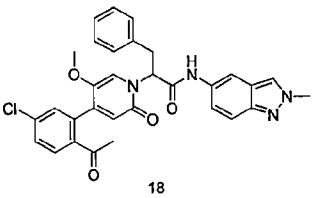
16



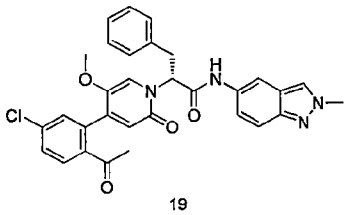
17f

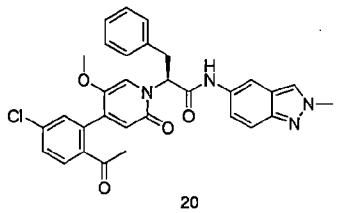


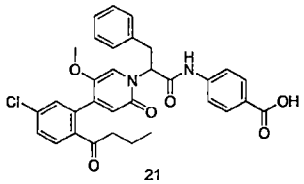
17

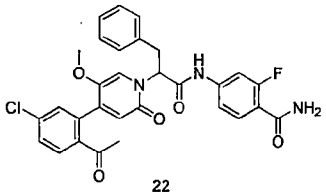


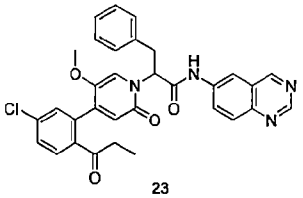
18

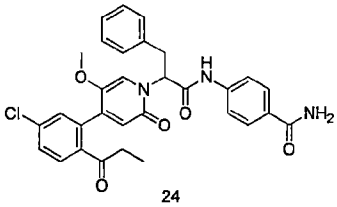

19

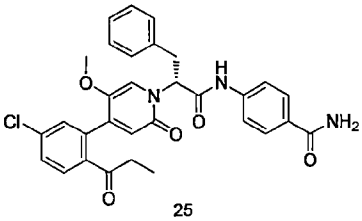

20

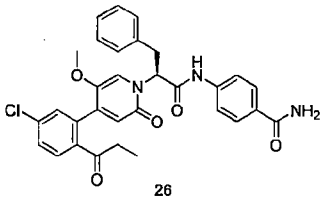

21

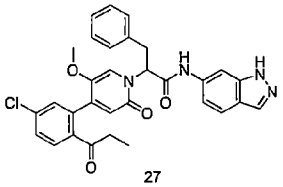

22

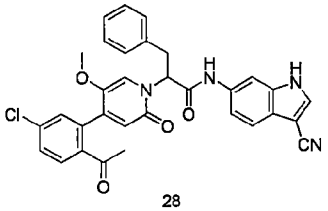

23

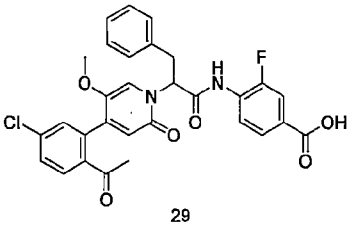

24

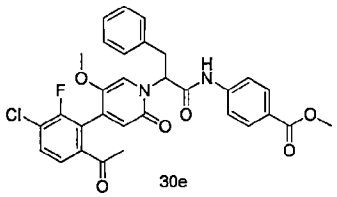

25

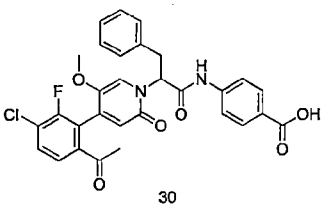

26

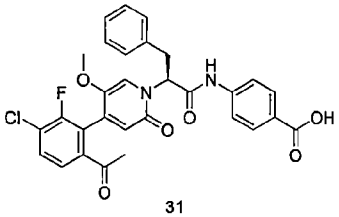

27

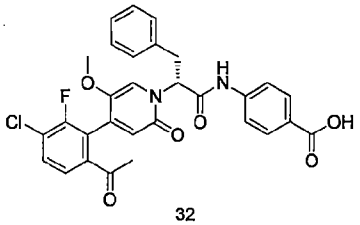

28

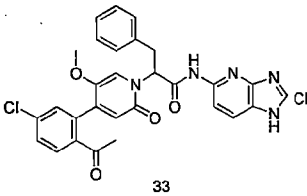

29

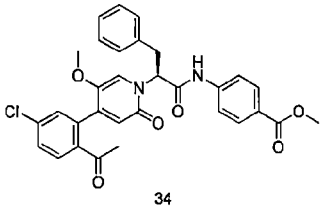

30e

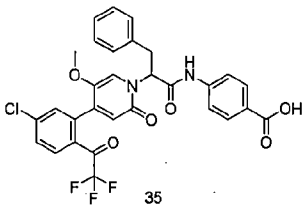

30

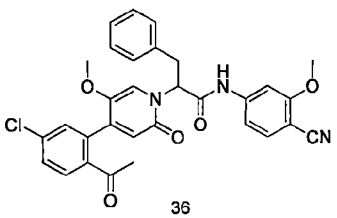

31

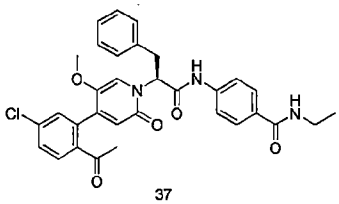

32

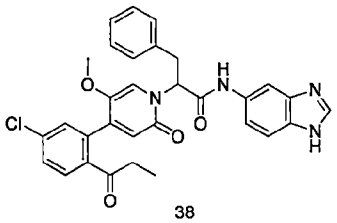

33

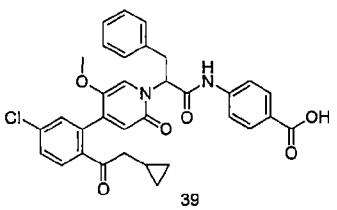

34

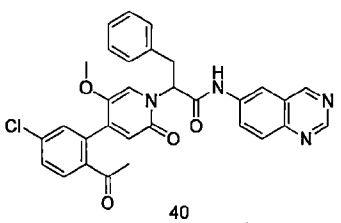

35

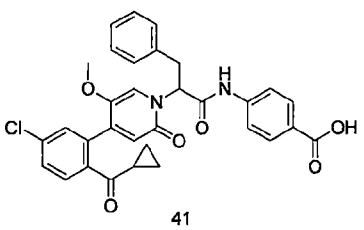

36

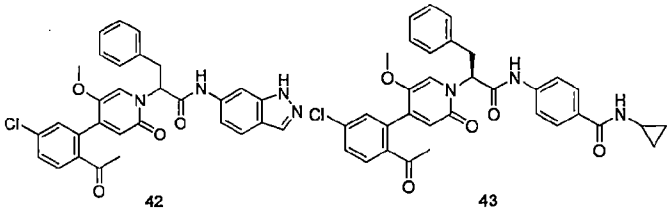

37


38

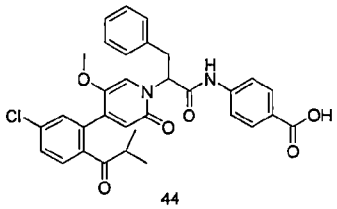

39


40

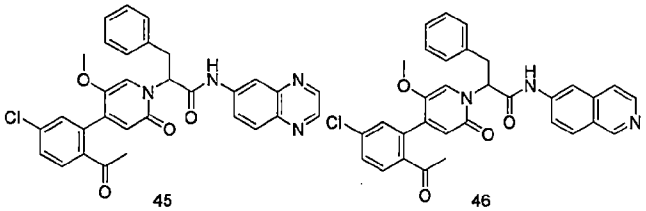

41



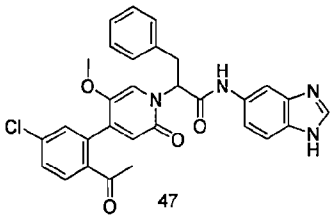
42 43



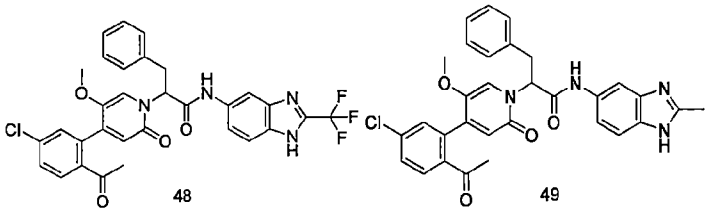
44



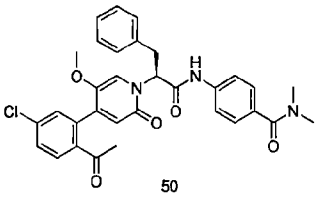
45 46



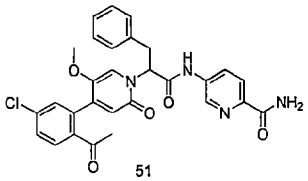
47



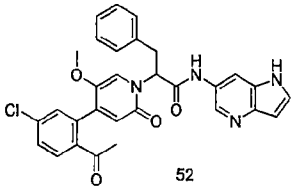
48 49



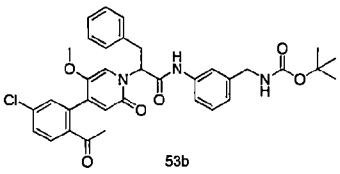
50



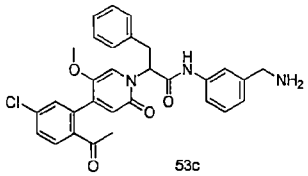
51



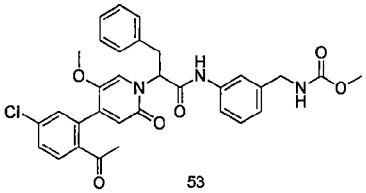
52



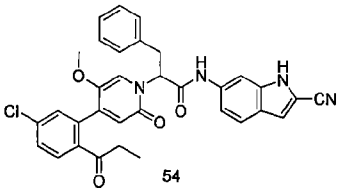
53b



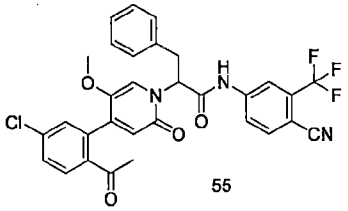
53c



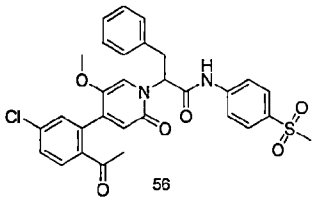
53



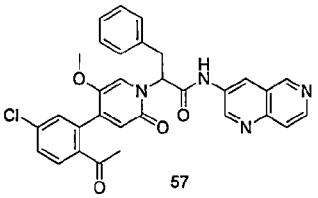
54



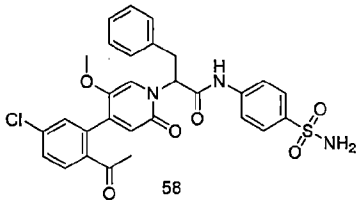
55



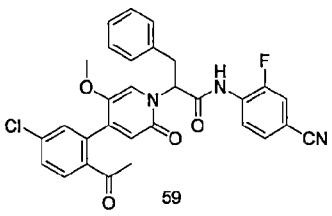
56



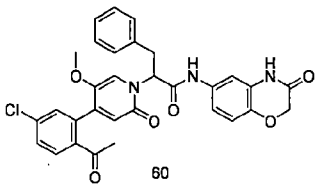
57



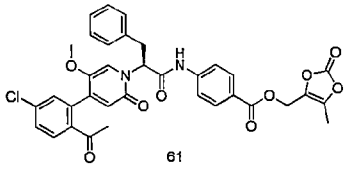
58



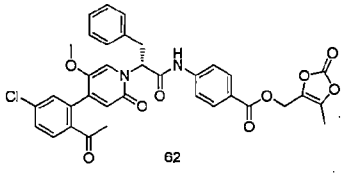
59



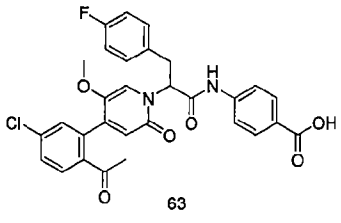
60



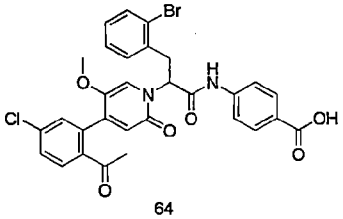
61

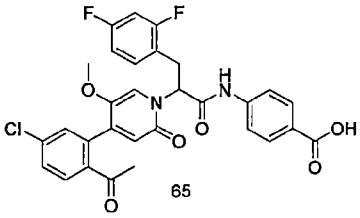


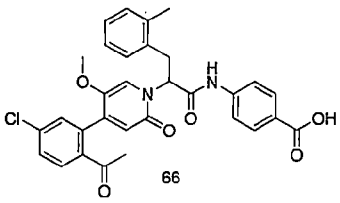
62

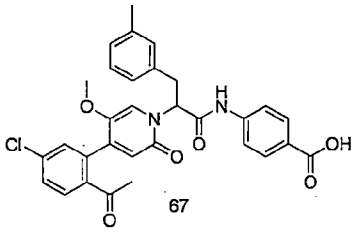


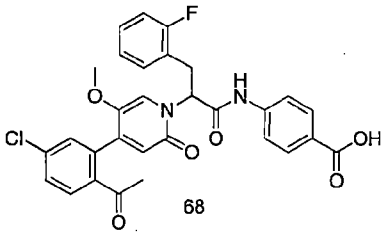
63

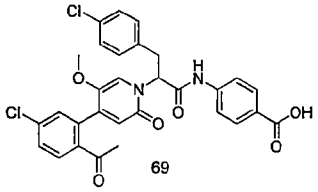

64

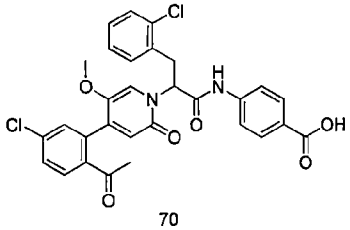

65

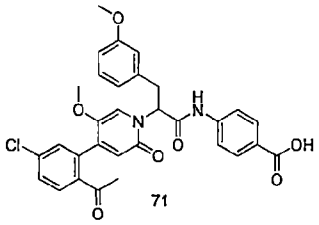

66

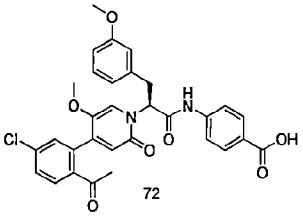

67

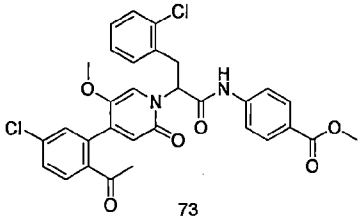

68

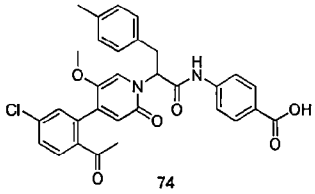

69

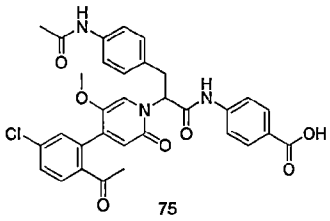

70

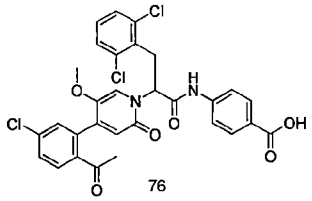

71

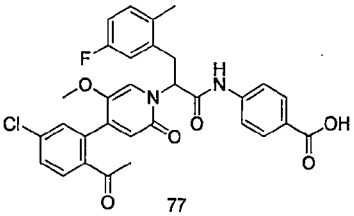

72

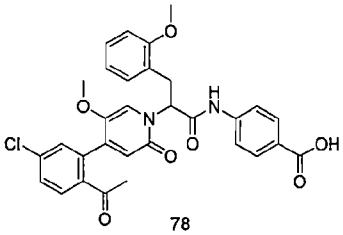

73

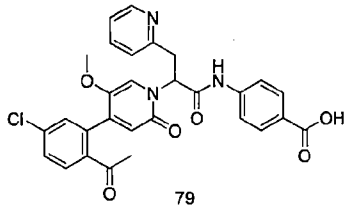

74

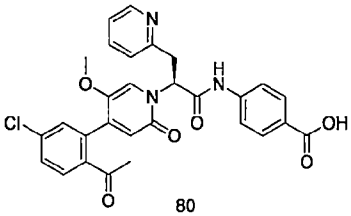

75

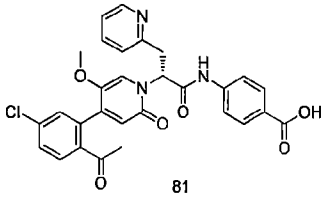

76

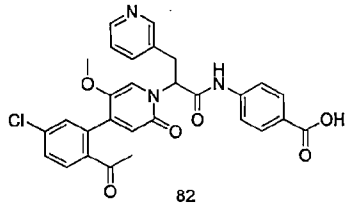

77

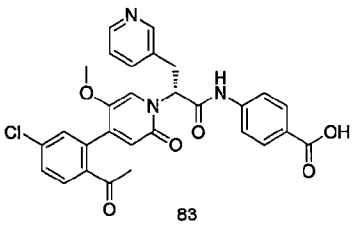

78

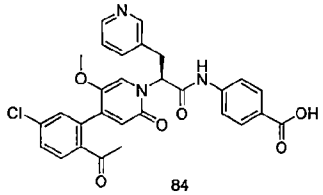

79

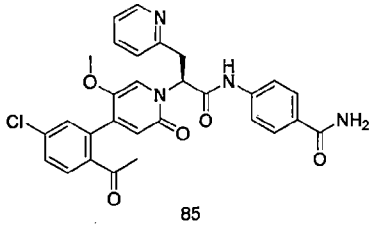

80

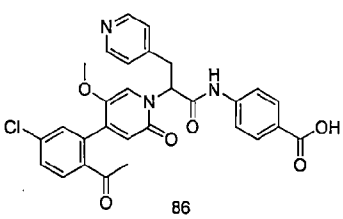

81

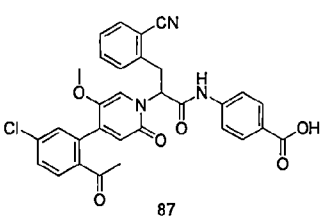

82


83

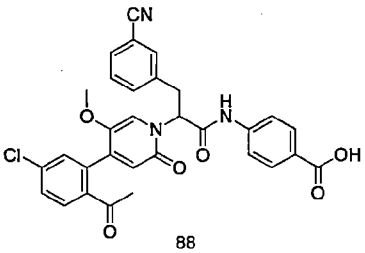

84

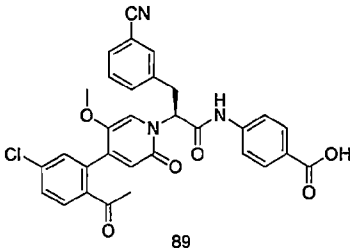

85

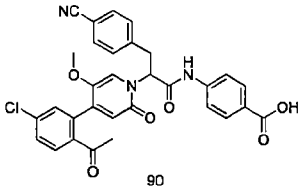

86

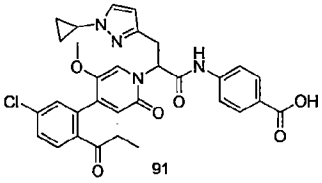

87

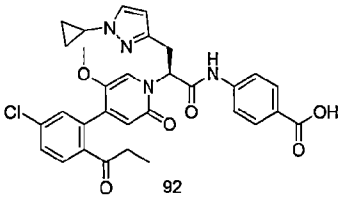
第 106129594 號專利申請案
110 年 10 月 27 日修正替換頁

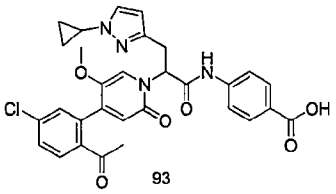

88

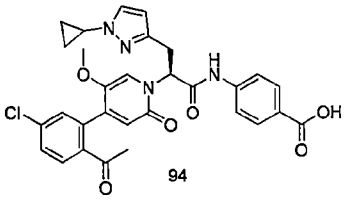

89

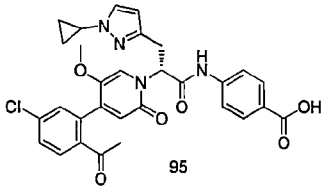

90

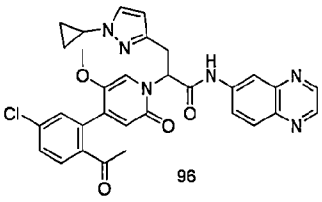

91

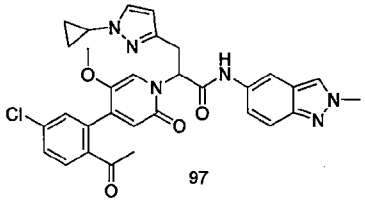

92

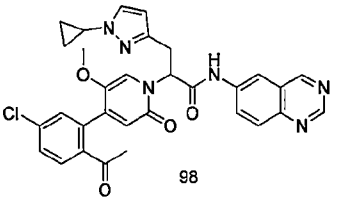

93

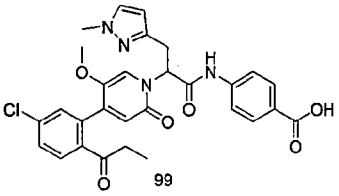

94

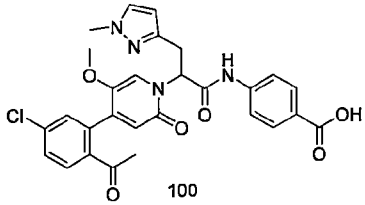

95

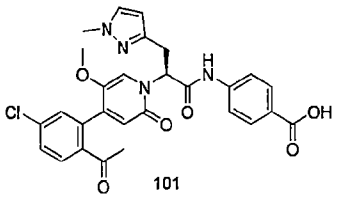

96

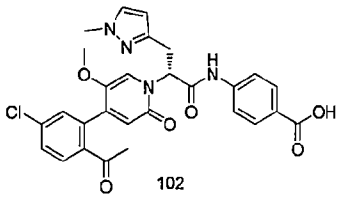

97

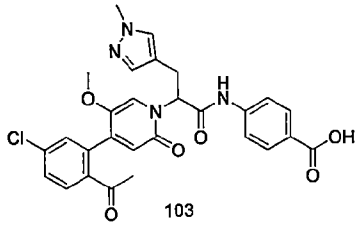

98

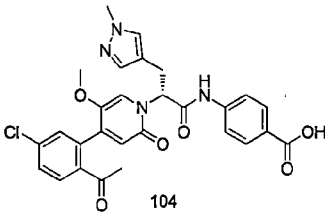

99

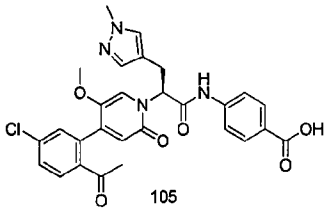

100

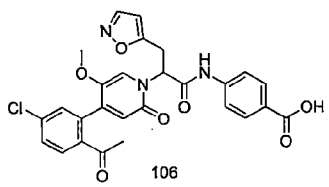

101

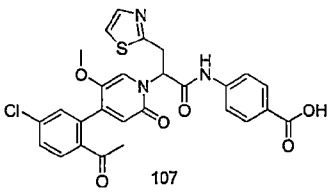

102

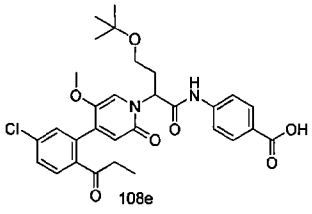

103

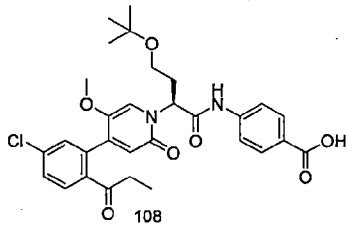

104

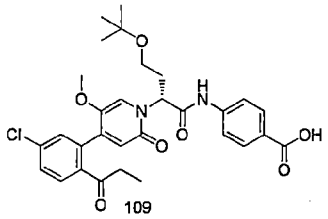

105

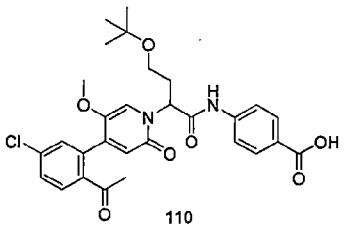

106

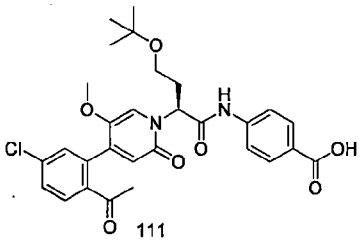

107

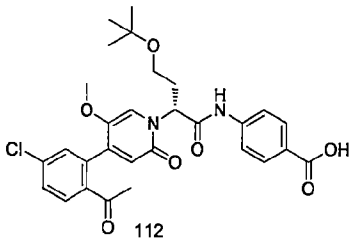

108e

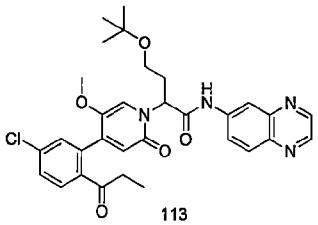

108

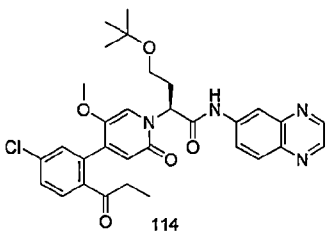

109

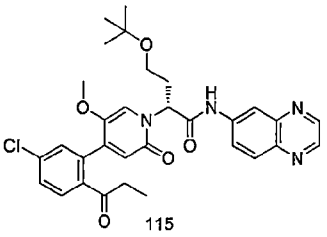

110

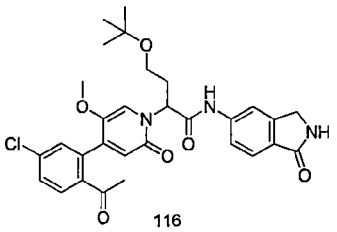

111

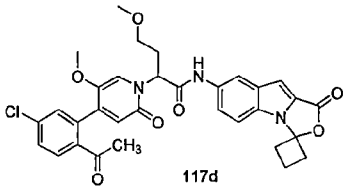

112

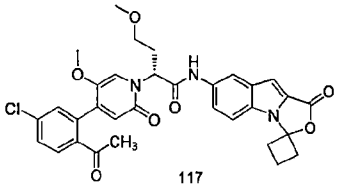

113

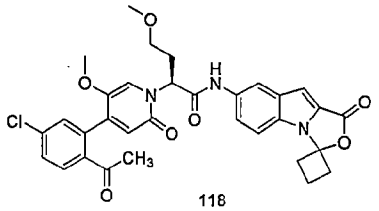

114

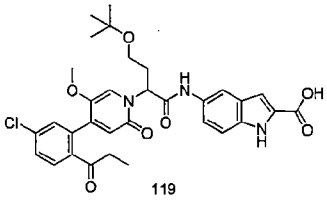

115

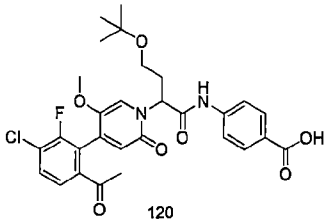

116

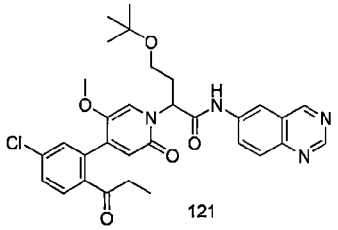

117d

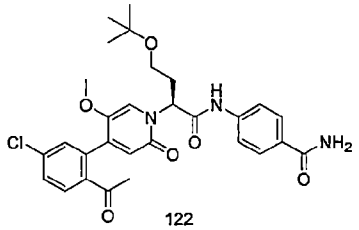

117

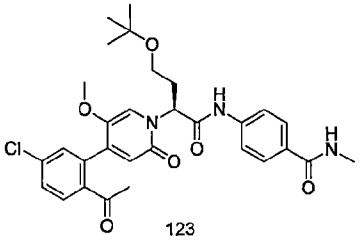

118

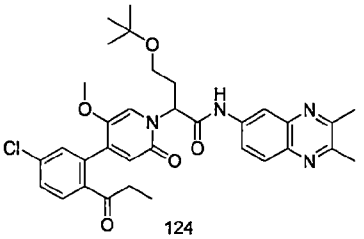

119

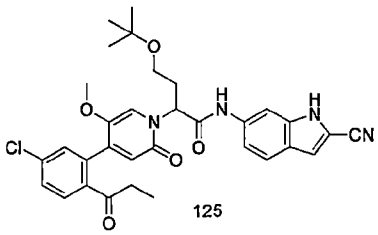

120

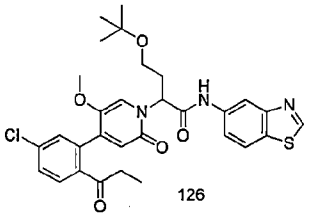

121

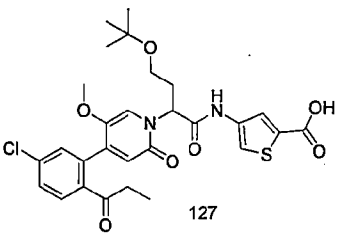

122


123

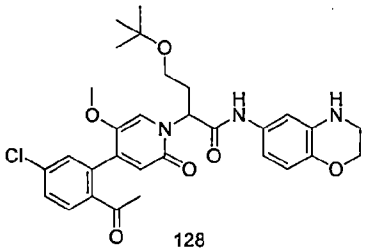

124

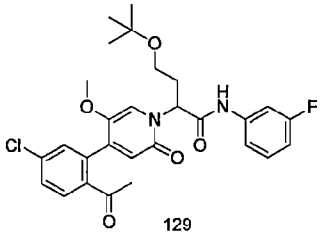

125

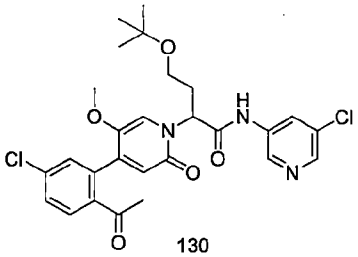

126

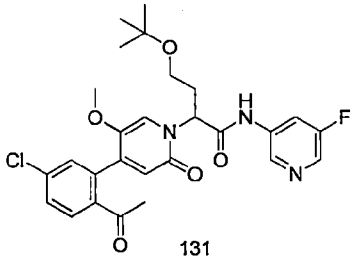

127

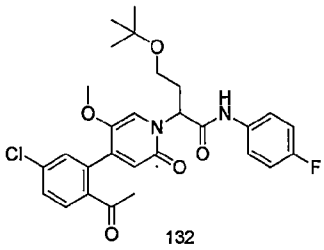
第 106129594 號專利申請案
110 年 10 月 27 日修正替換頁

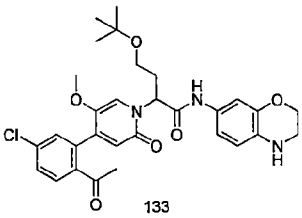

128

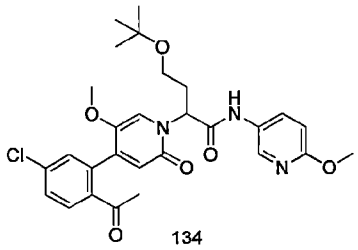

129

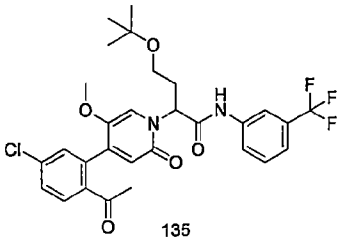

130

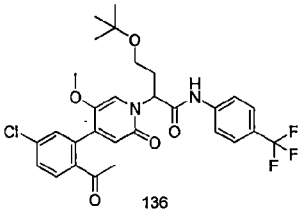

131

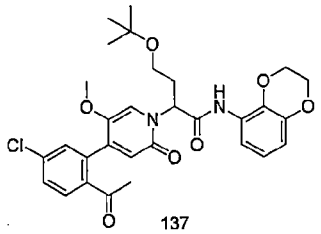

132

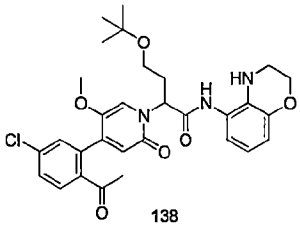

133

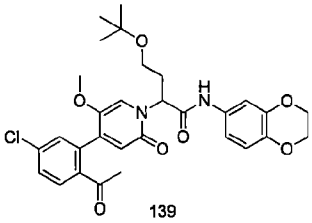

134

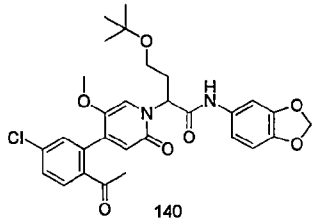

135

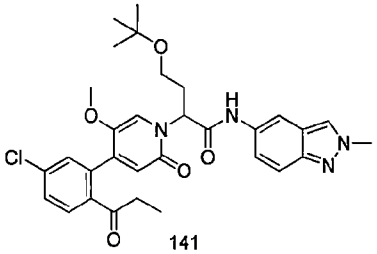

136

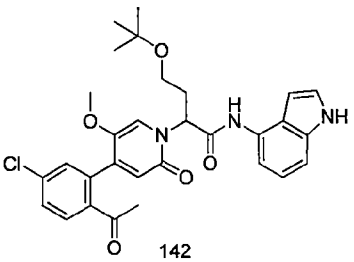

137

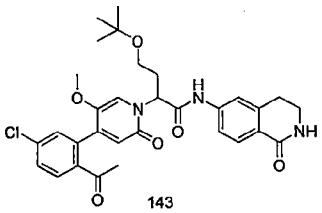

138

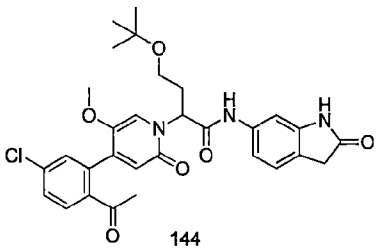

139

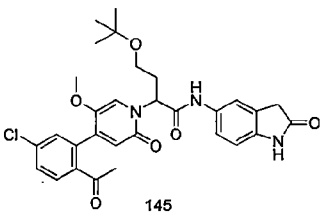

140

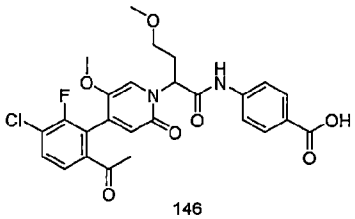

141

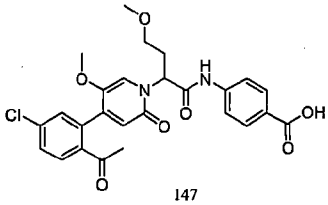

142

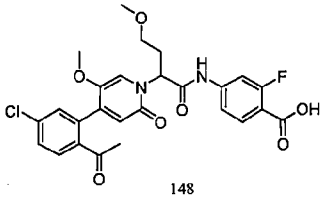

143

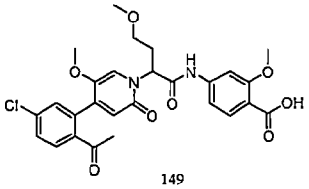

144

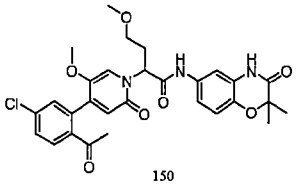

145

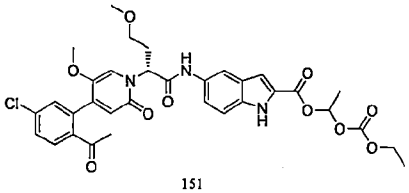

146

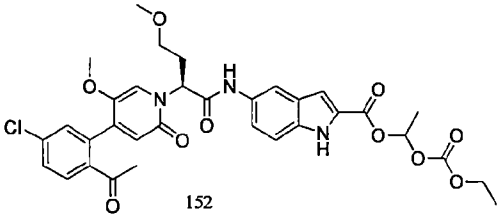

147

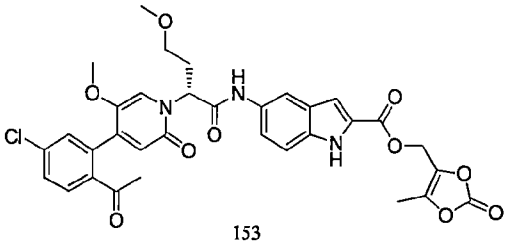

148

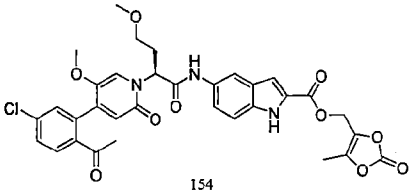

149

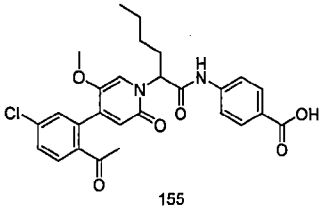

150

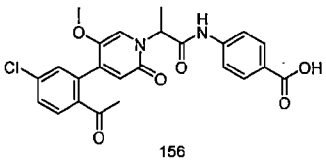

151

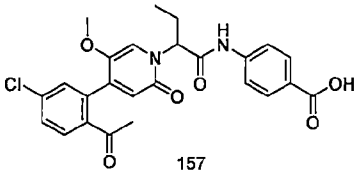

152

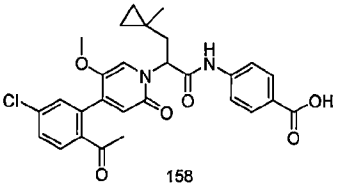

153

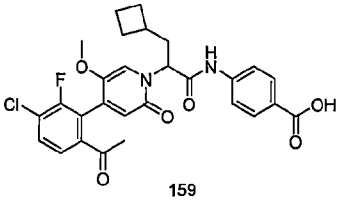

154

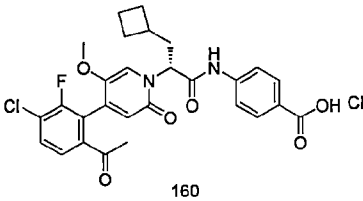

155

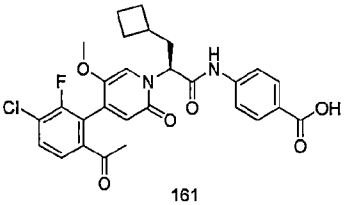

156

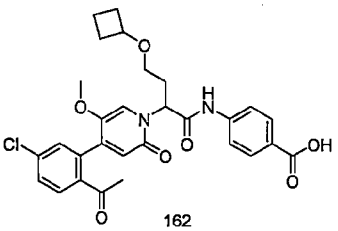

157

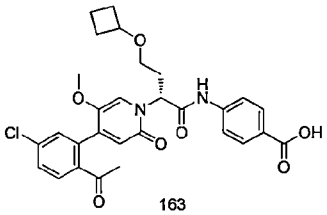

158

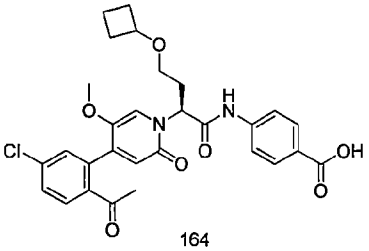

159

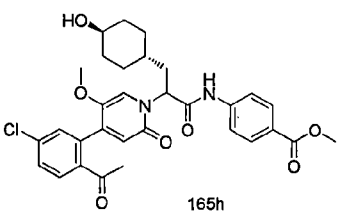

160


161

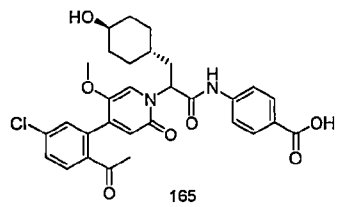

162

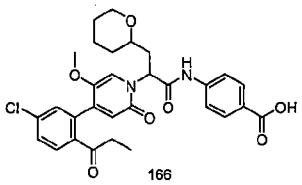

163

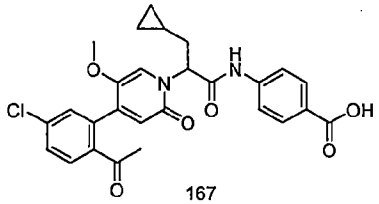

164

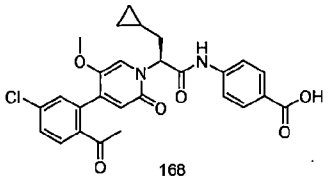

165h

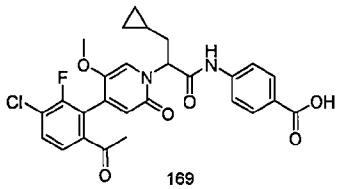
第 106129594 號專利申請案
110 年 10 月 27 日修正替換頁

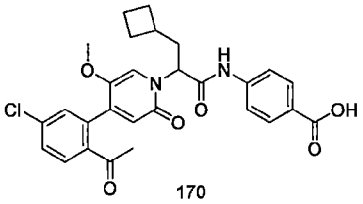

165

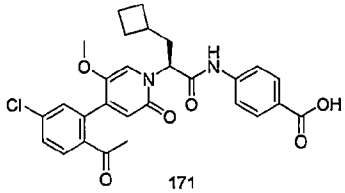

166

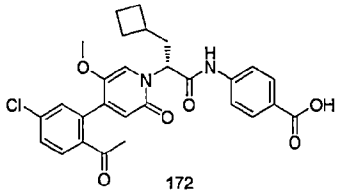

167

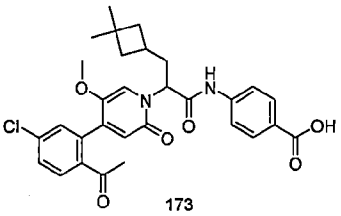

168

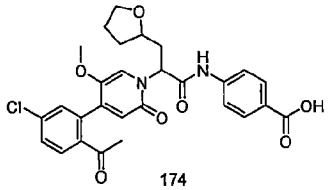

169

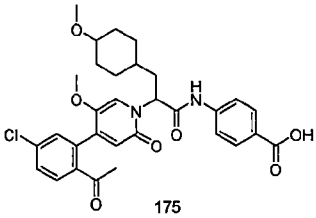

170

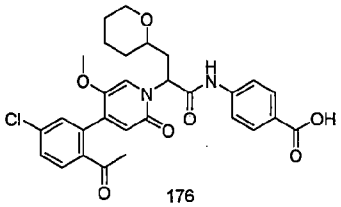

171

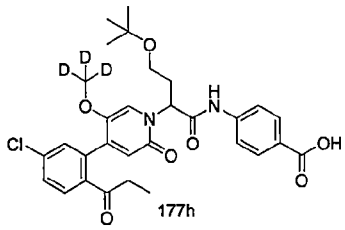

172

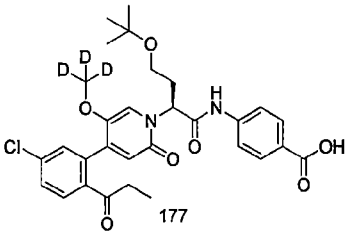

173

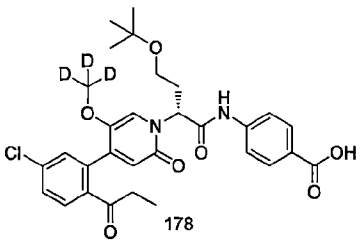

174

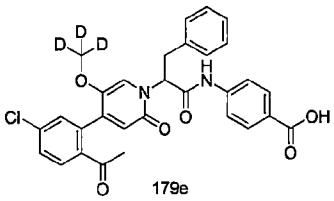

175

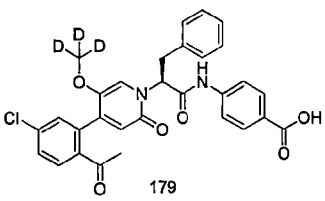

176

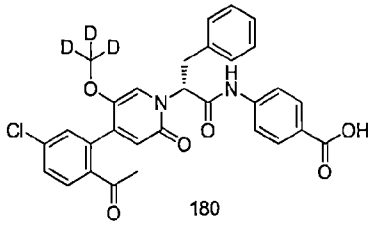

177h

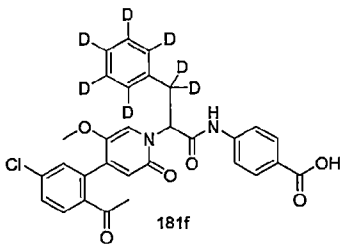

177

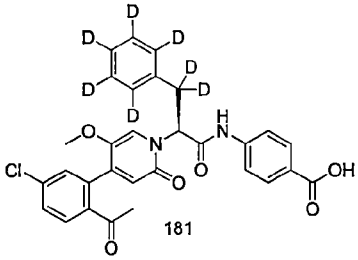

178

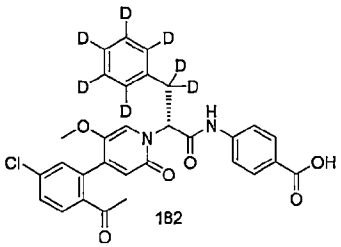

179e

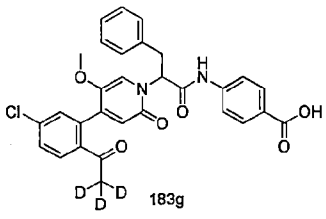

179

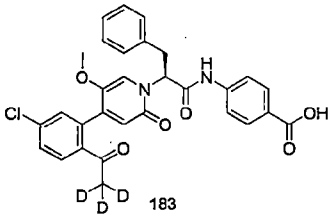

180


181f

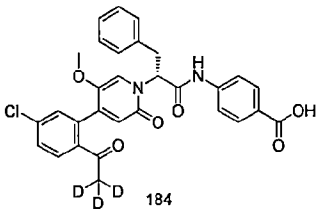

181


182


183g

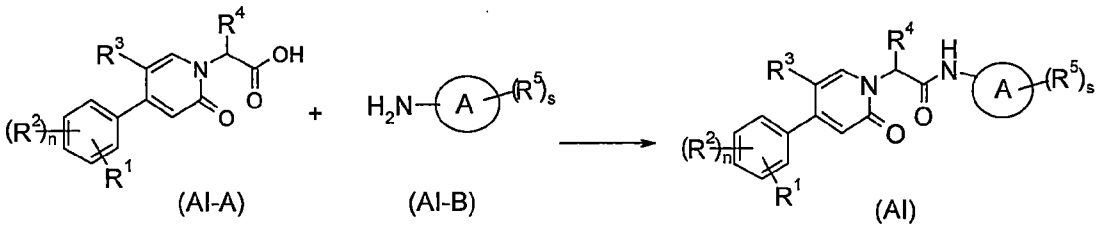

183

和


184

。

16. 一種製備如申請專利範圍第 1 項所述的通式(AI)所示的化合物的方法， 該方法包括：

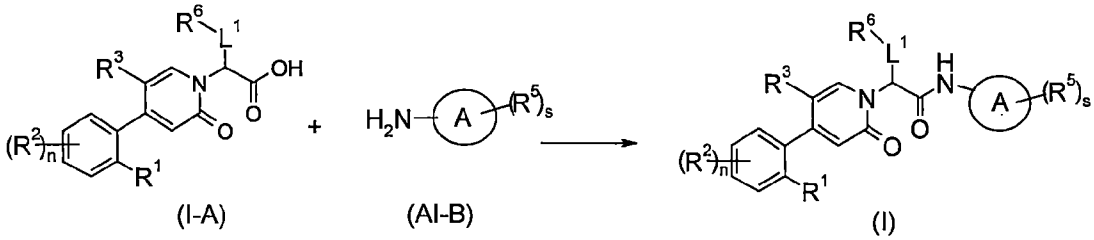

(AI-A) (AI-B) (AI)

通式(AI-A)的化合和通式(AI-B)的化合物或其鹽酸鹽在鹼性條件下，進行縮合反應，視需要在鹼性條件下水解，得到通式(AI)化合物；

其中：

環 A、R^1至 R^5、n 和 s 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

17. 一種製備如申請專利範圍第 2 項所述的通式(I)所示的化合物的方法， 該方法包括：


(I-A) (AI-B) (I)

通式(I-A)的化合和通式(AI-B)的化合物或其鹽酸鹽在鹼性條件下，進行縮合反應，視需要在鹼性條件下水解，得到通式(I)化合物；

其中：

環 A、L^1、R^1 至 R^3、R^5 至 R^6、n 和 s 如申請專利範圍第 2 項中所定義。

18. 一種醫藥組成物，其含有治療有效量的如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項所述的通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽以及藥學上可接受的載體、稀釋劑和賦形劑。

19. 一種申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項所述的通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體或其混合物形式或其可藥用的鹽或如申請專利範圍第 18 項所述的醫藥組成物的用途，係製備用於抑制 XIa 因子的藥物。

20. 一種申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項所述的通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、外消旋體、對映異構體或其混合物形式、或其可藥用的鹽或如申請專利範圍第 18 項所述的醫藥組成物的用途，其用作製備 XIa 抑制劑。

21. 一種申請專利範圍第 1 至 15 項任一項所述的通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體或其混合物形式或其可藥用的鹽或如申請專利範圍第 18 項所述的醫藥組成物的用途，係製備預防和/或治療 XIa 因子介導的疾病的藥物。

22. 一種如申請專利範圍第 1 至 15 項任一項所述的通式(AI)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、

對映異構體或其混合物形式或其可藥用的鹽或如申請專利範圍第 18 項所述的醫藥組成物的用途，係製備預防和/或治療心腦血管疾病的藥物。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述的用途，其中該心血管疾病為血栓栓塞性疾病。

24. 如申請專利範圍第 22 項所述的用途，其中該心血管疾病為心肌梗塞、心絞痛、血管成型術或主動脈冠狀動脈分流術後的再阻塞和再狹窄、廣泛性血管內凝血、中風、短暫的局部缺血發作、周圍動脈閉塞性疾病、肺栓塞或深部靜脈血栓形成。