



(21) 申請案號：111141596

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/337 (2006.01)**A61K31/34 (2006.01)**A61K31/35 (2006.01)**A61K31/397 (2006.01)**A61K31/435 (2006.01)**A61K31/357 (2006.01)**A61K31/41 (2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61P31/14 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/11/02

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/128243

2022/09/05

世界智慧財產權組織

PCT/CN2022/117034

(71) 申請人：香港商英科智能有限公司 (香港地區) INSILICO MEDICINE IP LIMITED (HK)
香港(72) 發明人：丁曉 DING, XIAO (CN)；彭晶晶 PENG, JINGJING (CN)；任峰 REN, FENG (CN)；
丁小雨 DING, XIAOYU (CN)；札格麗貝立尼 博格登 ZAGRIBELNYY, BOGDAN (KZ)；
伊凡涅克夫 雁 A IVANENKOV, YAN A. (RU)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：0 共 178 頁

(54) 名稱

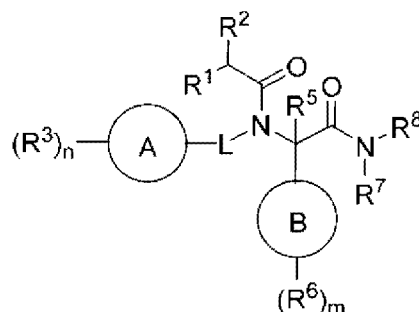
用於治療冠狀病毒感染之 SARS-COV-2 抑制劑

(57) 摘要

本發明提供用於治療 SARS-CoV-2 感染之化合物、醫藥組合物及方法。

Provided herein are compounds, pharmaceutical compositions, and methods for treating a SARS-CoV-2 infection.

特徵化學式：



(式I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療冠狀病毒感染之SARS-COV-2抑制劑

【英文發明名稱】

SARS-COV-2 INHIBITORS FOR TREATING CORONAVIRUS INFECTIONS

【中文】

本發明提供用於治療SARS-CoV-2感染之化合物、醫藥組合物及方法。

【英文】

Provided herein are compounds, pharmaceutical compositions, and methods for treating a SARS-CoV-2 infection.

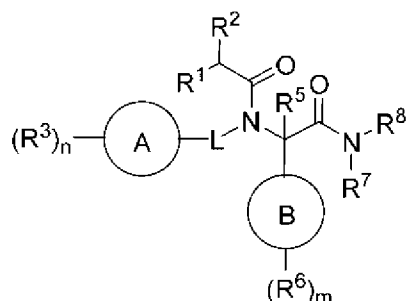
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(式I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療冠狀病毒感染之SARS-COV-2抑制劑

【英文發明名稱】

SARS-COV-2 INHIBITORS FOR TREATING CORONAVIRUS INFECTIONS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 SARS-CoV-2 (亦稱為2019-nCoV或COVID-19)於2019年首次出現。與該疾病有關之症狀包括發熱、肌痛、咳嗽、呼吸困難及疲勞(Huang等人, 2020)。目前,尚無可用於SARS-CoV-2之治療。然而,建議用諸如氯奎之熟知藥物或諸如瑞德西韋(remdesivir)之試驗用藥物治療此疾病(Colson等人, 2020; Wang等人, 2020)。亦研究人類免疫不全病毒(HIV)藥物洛匹那韋(lopinavir)/利托那韋(ritonavir)之混合液作為用於SARS-CoV-2之療法,此係因為其在活體外表現出抗冠狀病毒效應(Que等人, 2003; Chu等人, 2004; Chan等人, 2015; Li及De Clercq, 2020)。

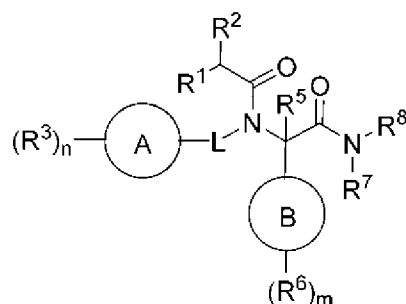
【0002】 SARS-CoV-2為一種 β -冠狀病毒且為冠狀病毒科之成員,該科包含最大的正義單股RNA病毒(Cui等人, 2019)。該病毒含有四種非結構蛋白:木瓜蛋白酶樣(PL^{pro})及3-胰凝乳蛋白酶樣($3CL^{pro}$)蛋白酶、RNA聚合酶及解旋酶(Zumla等人, 2016)。兩種蛋白酶(PL^{pro} 及 $3CL^{pro}$)均參與病毒之轉錄及複製。在該四種類型中, $3CL^{pro}$ 被認為主要參與病毒之複製(de Wit等人, 2016)。 $3CL^{pro}$ 在冠狀病毒複製期間水解病毒聚合蛋白質pp1a及pp1ab以產生功能蛋白。研究報告SARS-CoV-2之半胱胺酸蛋白

酶3CL^{pro}與SARS-CoV之半胱胺酸蛋白酶3CL^{pro}顯示96%序列相似性(Xu等人, 2020)。由於其高度保守序列及基本功能特性，3CL^{pro}已經驗證為研發治療SARS-CoV-2之藥物的潛在目標。

【0003】由於可行的治療仍遙不可及，因此需要用於抑制SARS-CoV-2及用於治療感染SARS-CoV-2之個體的化合物及/或方法。

【發明內容】

【0004】本文揭示一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式(I)，

其中：

R¹為鹵素；

R²為鹵素；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R³獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-SF₅、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基

及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{3a} 取代；

或同一原子上之兩個 R^3 一起形成側氧基；

各 R^{3a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個 R^{3a} 一起形成側氧基；

n 為0至4；

L 為 $-(CR^4R^4)_p-$ ；

各 R^4 獨立地為氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基或 C_1-C_6 雜烷基；

或同一碳上之兩個 R^4 一起形成環烷基或雜環烷基，其各自視情況經一或多個 R^{4a} 取代；

各 R^{4a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基或 C_1-C_6 雜烷基；

p 為0至4；

R^5 為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

環 B 為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^6 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{6a} 取代；

或同一原子上之兩個 R^6 一起形成側氧基；

各 R^{6a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個 R^{6a} 一起形成側氧基；

m 為 0 至 4；

R^7 為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^8 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或

C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{8a}取代；

各R^{8a}獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^{8a}一起形成側氧基；

或R⁷及R⁸一起形成雜環烷基，其視情況且獨立地經一或多個R^{7a}取代；

各R^{7a}獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個R^{7a}一起形成側氧基；

各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基

(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基或C₁-C₆雜烷基；

或同一原子上之兩個R一起形成側氧基。

【0005】 本文亦揭示一種醫藥組合物，其包含治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，及醫藥

學上可接受之賦形劑。

【0006】 本文亦揭示一種治療或預防有需要之患者之冠狀病毒感染的方法，其包含向該患者投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，或本文所揭示之醫藥組合物。

【0007】 本文亦揭示一種治療或預防有需要之患者之SARS-CoV-2感染的方法，其包含向該患者投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體，或本文所揭示之醫藥組合物。

【0008】 在一些實施例中，向患者投與該化合物或該醫藥組合物，直至感染減輕或消除。在一些實施例中，該方法包含治療有需要之患者之SARS-CoV-2的一或多種症狀。

【0009】 本文亦揭示一種抑制SARS-CoV-2之蛋白酶之活體內方法，其包含使該蛋白酶與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體接觸。

【0010】 在一些實施例中，該化合物結合至蛋白酶之半胱胺酸殘基。在一些實施例中，該化合物可逆地或不可逆地結合至半胱胺酸殘基。在一些實施例中，該化合物不可逆地結合至半胱胺酸殘基。在一些實施例中，該化合物共價結合至半胱胺酸殘基。在一些實施例中，該蛋白酶為3CL-蛋白酶。在一些實施例中，該半胱胺酸為3CL-蛋白酶之半胱胺酸145。在一些實施例中，該蛋白酶為SARS-CoV-2 MPRO。

【0011】 本文亦揭示一種經修飾之SARS-CoV-2 MPRO蛋白，其包含SARS-CoV-2 MPRO蛋白及本文所揭示之共價結合至SARS-CoV-2 MPRO蛋白之化合物。

【實施方式】

交叉引用

【0012】 本專利申請案主張2021年11月2日申請之國際申請案第PCT/CN2021/128243號及2022年9月5日申請之國際申請案第PCT/CN2022/117034號之權益，該等國際申請案以全文引用之方式併入本文中。

以引用方式併入

【0013】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用之程度如同各單獨公開案、專利或專利申請案經特定及單獨地指示以引用之方式併入一般。

定義

【0014】 在以下描述中，闡述某些特定細節以便提供對各個實施例之透徹理解。然而，熟習此項技術者應理解，可不使用此等細節來實施本發明。在其他情況中，尚未展示或詳細描述熟知結構以避免實施例之不必要的模糊描述。除非上下文另有規定，否則在通篇說明書及下文申請專利範圍中，字語「包含(comprise)」及其變化形式(諸如「包含(comprises)」及「包含(comprising)」)應視為開放的包括性含義，亦即視為「包括但不限於」。另外，本文中所提供之標題僅為方便起見，而不解釋所主張之揭示內容之範疇或含義。

【0015】 本說明書通篇提及「一些實施例(some embodiments)」或「一實施例(an embodiment)」意謂結合實施例所描述之特定特徵、結構或特性包括於至少一個實施例中。因此，在本說明書通篇之不同位置出現的片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」未必皆係指同一實施例。另外，可在一或多個實施例中以任何適合的方式組合特定特徵、結構

或特性。此外，除非上下文另外明確指定，否則如本說明書及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。亦應注意，除非上下文另外明確指示，否則術語「或」通常以其包括「及/或」之含義而採用。

【0016】 除非另外指示，否則如本文所使用，下文術語具有以下含義：

【0017】 「側氧基」係指=O。

【0018】 「羧基」係指-COOH。

【0019】 「氰基」係指-CN。

【0020】 「烷基」係指具有一至約十個碳原子，更佳地一至六個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴單自由基。實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、三級戊基及己基，以及更長烷基，諸如庚基、辛基及其類似基團。不論其何時出現在本文中，諸如「C₁-C₆烷基」或「C₁₋₆烷基」之數值範圍意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明之定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「烷基」之存在。在一些實施例中，烷基為C₁₋₁₀烷基。在一些實施例中，烷基為C₁₋₆烷基。在一些實施例中，烷基為C₁₋₅烷基。在一些實施例中，烷基為C₁₋₄烷基。在一些實施例中，烷基為C₁₋₃烷基。除非本說明書中另外具體說明，否則烷基

可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素、-CN、-OH、或-OMe取代。在一些實施例中，烷基視情況經鹵素取代。

【0021】 「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有二至約十個碳原子，更佳地二至約六個碳原子之直鏈或分支鏈烴單自由基。基團可圍繞雙鍵呈順式或反式構形，且應理解為包括該兩種異構體。實例包括但不限於乙烯基 (-CH=CH₂)、1-丙烯基 (-CH₂CH=CH₂)、異丙烯基 [-C(CH₃)=CH₂]、丁烯基、1,3-丁二烯基及其類似基團。不論其何時出現在本文中，諸如「C₂-C₆烯基」或「C₂₋₆烯基」之數值範圍意謂烯基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明之定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「烯基」之存在。除非本說明書中另外具體說明，否則烯基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烯基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烯基視情況經鹵素取代。

【0022】 「炔基」係指具有一或多個碳-碳三鍵且具有二至約十個碳原子，更佳地二至約六個碳原子之直鏈或分支鏈烴單自由基。實例包括但不限於乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及其類似基團。不論

其何時出現在本文中，諸如「C₂-C₆炔基」或「C₂₋₆炔基」之數值範圍意謂炔基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本發明之定義亦涵蓋其中未指定數值範圍之術語「炔基」之存在。除非本說明書中另外具體說明，否則炔基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，炔基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，炔基視情況經鹵素取代。

【0023】 「伸烷基」係指直鏈或支鏈二價烴鏈。除非本說明書中另外具體說明，否則伸烷基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，伸烷基視情況經鹵素取代。

【0024】 「烷氧基」係指式-OR_a之自由基，其中R_a為如所定義之烷基。除非本說明書中另外具體說明，否則烷氧基可視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，烷氧基視情況經鹵素取代。

【0025】「芳基」係指衍生自烴環系統的自由基，其包含6至30個碳原子及至少一個芳環。芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，芳基經由芳環原子結合)或橋連環系統。在一些實施例中，芳基為6員至10員芳基。在一些實施例中，芳基為6員芳基(苯基)。芳基包括但不限於衍生自以下烴環系統之芳基：伸蔥基、伸萘基、伸菲基、蔥、萹、苯、蒾、丙二烯合萸、萸、as-二環戊二烯并苯、s-二環戊二烯并苯、茛烷、茛、萘、萸、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及聯伸三苯。除非本說明書中另有特定說明，否則芳基可視情況經例如鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基以及其類似基團取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，芳基視情況經鹵素取代。

【0026】「環烷基」係指部分或完全飽和之單環或多環碳環，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，環烷基經由非芳族環原子結合)、螺接或橋連環系統。在一些實施例中，環烷基為完全飽和的。代表性環烷基包括但不限於具有三至十五個碳原子(C₃-C₁₅完全飽和環烷基或C₃-C₁₅環烯基)、三至十個碳原子(C₃-C₁₀完全飽和環烷基或C₃-C₁₀環烯基)、三至八個碳原子(C₃-C₈完全飽和環烷基或C₃-C₈環烯基)、三至六個碳原子(C₃-C₆完全飽和環烷基或C₃-C₆環烯基)、三至五個碳原子(C₃-C₅完全飽和環烷基或C₃-C₅環烯基)或三至四個碳原子(C₃-C₄完全飽和環烷基或C₃-C₄環烯基)之環烷基。在一些實施例中，環烷基為3員至10員完全飽和環烷基或3員

至10員環烯基。在一些實施例中，環烷基為3員至6員完全飽和環烷基或3員至6員環烯基。在一些實施例中，環烷基為5員至6員完全飽和環烷基或5員至6員環烯基。單環環烷基包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基以及環辛基。多環環烷基包括例如金剛烷基、降萘基(norbornyl)、十氫萘基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順式-十氫萘、反式-十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。部分飽和環烷基包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基以及環辛烯基。除非本說明書中另外具體說明，否則環烷基視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，環烷基視情況經鹵素取代。

【0027】 「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素為氟或氯。在一些實施例中，鹵素為氟。

【0028】 「鹵烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代的如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。

【0029】 「羥烷基」係指經一或多個羥基取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個羥基取代。在一些實施例中，烷基經一

個、兩個或三個羥基取代。羥烷基包括例如羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基或羥戊基。在一些實施例中，羥烷基為羥甲基。

【0030】 「胺烷基」係指經一或多個胺取代之如上文所定義之烷基。在一些實施例中，烷基經一個胺取代。在一些實施例中，烷基經一個、兩個或三個胺取代。胺烷基包括例如胺甲基、胺乙基、胺丙基、胺丁基或胺戊基。在一些實施例中，胺烷基為胺甲基。

【0031】 「雜烷基」係指其中烷基之一或多個骨架原子選自除碳以外之例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合之原子的烷基。雜烷基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。在一個態樣中，雜烷基為C₁-C₆雜烷基，其中雜烷基由1至6個碳原子及一或多個除碳以外之例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合之原子構成，其中雜烷基在雜烷基之碳原子處連接至分子之其餘部分。此類雜烷基之實例為例如 -CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-CH(CH₃)OCH₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NHCH₃或-CH₂CH₂N(CH₃)₂。除非本說明書中另外具體說明，否則雜烷基視情況經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜烷基視情況經鹵素取代。

【0032】 「雜環烷基」係指包含2至23個碳原子及一至8個選自由氮、氧、磷、矽及硫組成之群之雜原子的3員至24員部分或完全飽和環

基。在一些實施例中，雜環烷基為完全飽和的。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個選自由氮及氧組成之群之雜原子。在一些實施例中，雜環烷基包含一至三個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一或兩個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一個氮。在一些實施例中，雜環烷基包含一個氮及一個氧。除非本說明書中另外具體說明，否則雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，雜環烷基經由非芳族環原子連接)、螺接或橋連環系統；且雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。代表性雜環烷基包括但不限於具有二至十五個碳原子(C₂-C₁₅完全飽和雜環烷基或C₂-C₁₅雜環烯基)、二至十個碳原子(C₂-C₁₀完全飽和雜環烷基或C₂-C₁₀雜環烯基)、二至八個碳原子(C₂-C₈完全飽和雜環烷基或C₂-C₈雜環烯基)、二至七個碳原子(C₂-C₇完全飽和雜環烷基或C₂-C₇雜環烯基)、二至六個碳原子(C₂-C₆完全飽和雜環烷基或C₂-C₆雜環烯基)、二至五個碳原子(C₂-C₅完全飽和雜環烷基或C₂-C₅雜環烯基)或二至四個碳原子(C₂-C₄完全飽和雜環烷基或C₂-C₄雜環烯基)之雜環烷基。此類雜環烷基之實例包括但不限於氮丙啶基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、咪啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡啶基、吡啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代咪啉基、噻咪啉基、1-側氧基-硫代咪啉基、1,1-二側氧基-硫代咪啉基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃

喃-1-基、甲基-2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基。術語雜環烷基亦包括碳水化合物之所有環形式，包括但不限於單醣、雙醣及寡醣。在一些實施例中，雜環烷基在環中具有2至10個碳。應瞭解當提及雜環烷基中之碳原子數時，雜環烷基中之碳原子數與構成雜環烷基之原子(亦即，雜環烷基環之骨架原子)的總數(包括雜原子)不相同。在一些實施例中，雜環烷基為3員至8員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至7員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為4員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為5員至6員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至8員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至7員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為3員至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為4員至6員雜環烯基。在一些實施例中，雜環烷基為5至6員雜環烯基。除非本說明書中另外具體說明，否則雜環烷基可視情況如下文所描述經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，雜環烷基視情況經鹵素取代。

【0033】 「雜芳基」係指包含一至十三個碳原子、一至六個選自由氮、氧、磷及硫組成之群之雜原子及至少一個芳環的5員至14員環系統自由基。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子。在一些實施例中，雜芳基包含一至三個選自由氮及氧組成之群

鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及其類似基團取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些實施例中，雜芳基視情況經以下取代：鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe。在一些實施例中，雜芳基視情況經鹵素取代。

【0034】 術語「視情況選用(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況及其中該事件或情形不發生之情況。例如，「視情況經取代之烷基」意謂如上所定義之「烷基」或「經取代之烷基」。另外，視情況經取代之基團可未經取代(例如-CH₂CH₃)、經完全取代(例如-CF₂CF₃)、經單取代(例如-CH₂CH₂F)或在介於經完全取代與經單取代之間的任何程度取代(例如，-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCHF₂等)。熟習此項技術者應瞭解，對於含有一或多個取代基之任何基團，此類基團不意欲引入空間上不切實際及/或合成上不可行之任何取代或取代模式。因此，所描述之任何取代基應通常理解為具有約1,000道爾頓及更通常至多約500道爾頓之最大分子量。

【0035】 「有效量」或「治療有效量」係指作為單次劑量或作為一系列劑量之部分向哺乳動物個體投與的化合物之量，該量有效地產生所需治療效果。

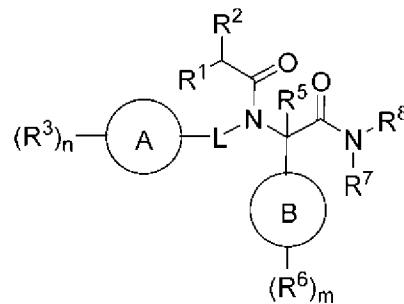
【0036】 個體(例如哺乳動物，諸如人類)或細胞之「治療」為用於試圖更改個體或細胞之天然病程之任何類型的干預。在一些實施例中，治療包括在引發病理性事件或與病原性藥劑接觸之後投與醫藥組合物，且包

括穩定病狀(例如病狀不惡化)或緩解病狀。

化合物

【0037】 本發明包括用作 SARS-CoV-2 抑制劑且用於治療感染 SARS-CoV-2 之個體的化合物及/或材料。

【0038】 本文揭示一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式(I)，

其中：

R¹為鹵素；

R²為鹵素；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R³獨立地為鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-SF₅、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{3a}取代；

或同一原子上之兩個R³一起形成側氧基；

第 19 頁(發明說明書)

各 R^{3a} 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個 R^{3a} 一起形成側氧基；

n 為 0 至 4；

L 為 $-(\text{CR}^4\text{R}^4)_p-$ ；

各 R^4 獨立地為氫、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

或同一碳上之兩個 R^4 一起形成環烷基或雜環烷基，其各自視情況經一或多個 R^{4a} 取代；

各 R^{4a} 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基；

p 為 0 至 4；

R^5 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 胺烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

環 B 為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^6 獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、

$S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{6a} 取代；

或同一原子上之兩個 R^6 一起形成側氧基；

各 R^{6a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個 R^{6a} 一起形成側氧基；

m 為0至4；

R^7 為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^8 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{8a} 取代；

各 R^{8a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個 R^{8a} 一起形成側氧基；

或 R^7 及 R^8 一起形成雜環烷基，其視情況且獨立地經一或多個 R^{7a} 取代；

各 R^{7a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個 R^{7a} 一起形成側氧基；

各 R^a 獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

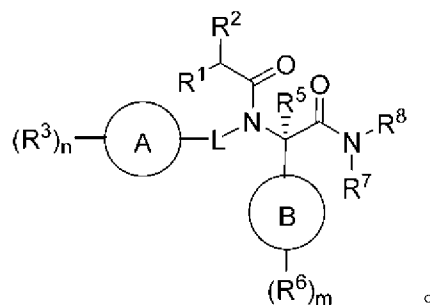
各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

或 R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個 R 取代之雜環烷基；及

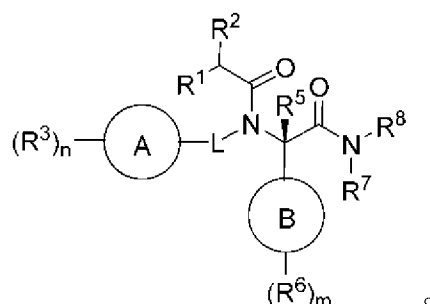
各 R 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-S(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(=O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHC_1-C_6$ 烷基、 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(=O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)NHC_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基或 C_1-C_6 雜烷基；

或同一原子上之兩個 R 一起形成側氧基。

【0039】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體為：



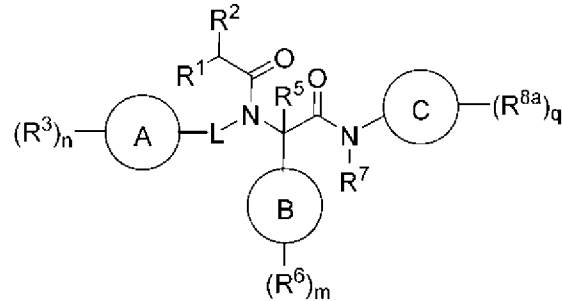
【0040】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體為：



【0041】 在式(I)化合物之一些實施例中， R^8 為 C_1 - C_6 鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1 - C_6 伸烷基(芳基)或 C_1 - C_6 伸烷基(雜芳基)；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{8a} 取代。在式(I)化合物之一些實施例中， R^8 為 C_1 - C_6 伸烷基(芳基)；其中該烷基及芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{8a} 取代。在式(I)化合物之一些實施例中， R^8 為環烷基或雜環烷基；其中該環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個 R^{8a} 取代。在式(I)化合物之一些實施例中， R^8 為視情況且獨立地經一或多個 R^{8a} 取代之環烷基。在式(I)化合物之一些實施例中， R^8 為視情況且獨立地經一或多個 R^{8a} 取代之雜環烷基。在式(I)化合物之一些實施例中， R^8 為含有1至2個選自O及N之雜原子的雜環烷基。在式(I)化合物之一些實施例中， R^8 為橋連雙環。在式(I)化合物之一些實施例中， R^8 為稠合雙環。在式(I)化合物之一些實施例中， R^8 為單環6員環烷基或雜環烷

環烷基或雜環烷基。在式(I)化合物之一些實施例中，各 R^{7a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。

【0047】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物具有式(Ia)：



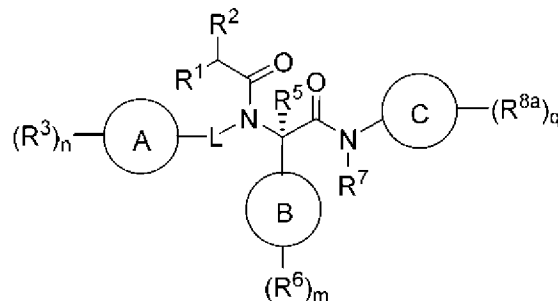
式(Ia)；

其中：

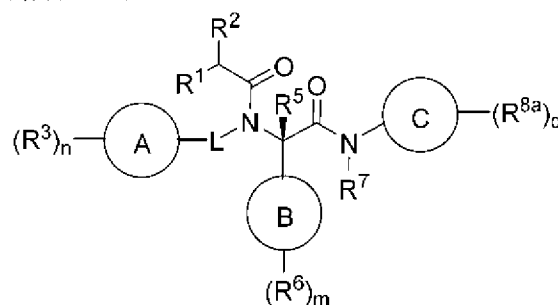
環C為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；及

q為0至4。

【0048】 在一些實施例中，式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體為：



【0049】 在一些實施例中，式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體為：



【0050】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環C為環烷基或雜

環烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環C為環烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環C為雜環烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環C為6員環。

【0051】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，q為0至2。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，q為1至3。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，q為1或2。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，q為0或1。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，q為0。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，q為1。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，q為2。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，q為3。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，q為4。

【0052】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，R¹為氟或氯。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，R²為氟或氯。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，R¹為氟且R²為氯。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，R¹為氯且R²為氟。

【0053】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環A為芳基或雜芳基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環A為苯基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環A為6員雜芳基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環A為單環。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環A為雙環。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環A為三環。



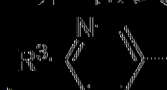
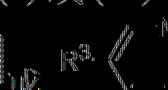
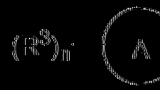




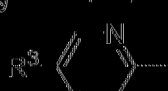
【0054】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各R³獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-SR^a、-SF₅、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳


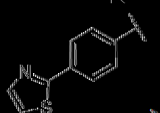
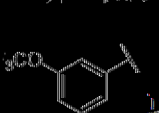
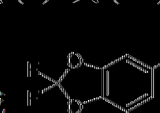
基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{3a} 取代。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^3 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{3a} 取代。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^3 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、環烷基或雜芳基；其中該烷基、環烷基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{3a} 取代。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^3 獨立地為鹵素、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 C_1-C_6 鹵烷基、環烷基或雜芳基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^3 獨立地為 $-OR^a$ 或 $-SR^a$ 。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^3 獨立地為 $-OR^a$ 。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^3 獨立地為 $-SR^a$ 。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^3 獨立地為雜芳基。


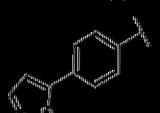
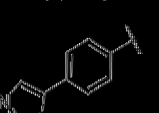
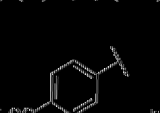
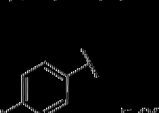
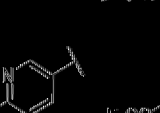
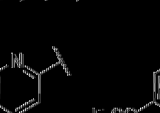
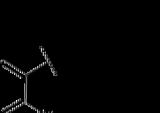
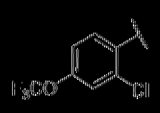
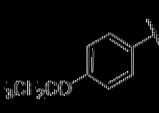
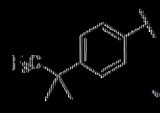
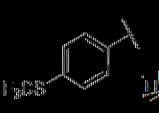
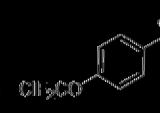
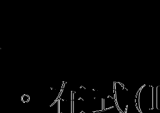

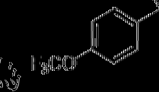
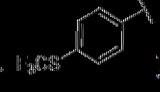
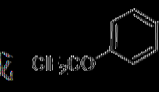
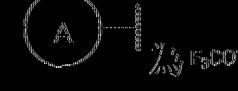
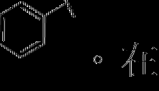
【0055】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^{3a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^{3a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^{3a} 獨立地為鹵素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。

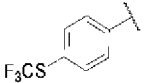
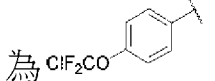
【0056】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中， n 為1或2。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中， n 為1至3。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中， n 為0至2。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中， n 為1。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中， n 為2。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例

中， n 為3。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， n 為4。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， p 為0。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， p 為1。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， p 為2。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， p 為3。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， p 為1至3。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， p 為0至2。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， p 為0或1。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， p 為1或2。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， p 為0 (亦即L為鍵)。

[0057] 在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， $(R^3)_n$  為 、 或 。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， $(R^3)_n$  為 。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， $(R^3)_n$  為 。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， $(R^3)_n$  為 。

[0058] 在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， $(R^3)_n$  為 、 或 。

[0059] 在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， $(R^3)_n$  為 、、、、、、、、、、、 或 。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， $(R^3)_m$  為 、 或 。在式(I)或(IIa)化合物之一些實施例中， $(R^3)_n$  為 。在式(I)或(IIa)化

合物之一些實施例中， $(R^3)_n$ -A 為 。在式(I)或(Ia)化合物之一
些實施例中， $(R^3)_n$ -A 為 。

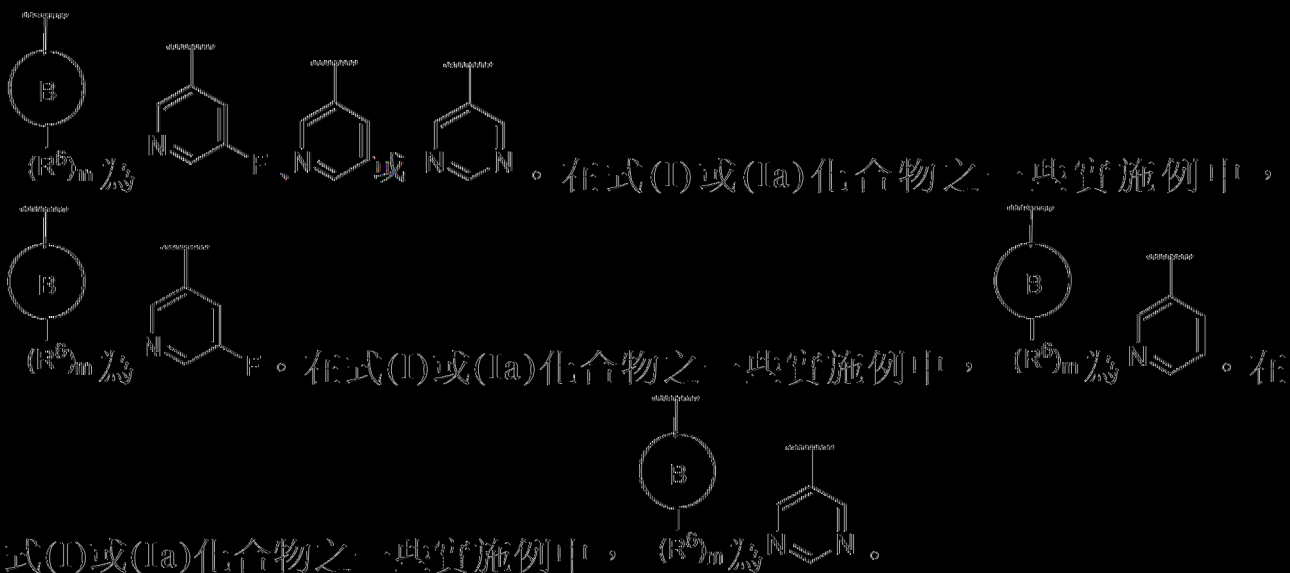
【0060】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^4 獨立地為氫、鹵素或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^4 獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^4 獨立地為氫或鹵素。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^4 為氫。

【0061】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，同一碳上之兩個 R^4 一起形成環烷基或雜環烷基，其各自視情況經一或多個 R^{4a} 取代。

【0062】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^{4a} 獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^{4a} 獨立地為鹵素、-OH、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基。

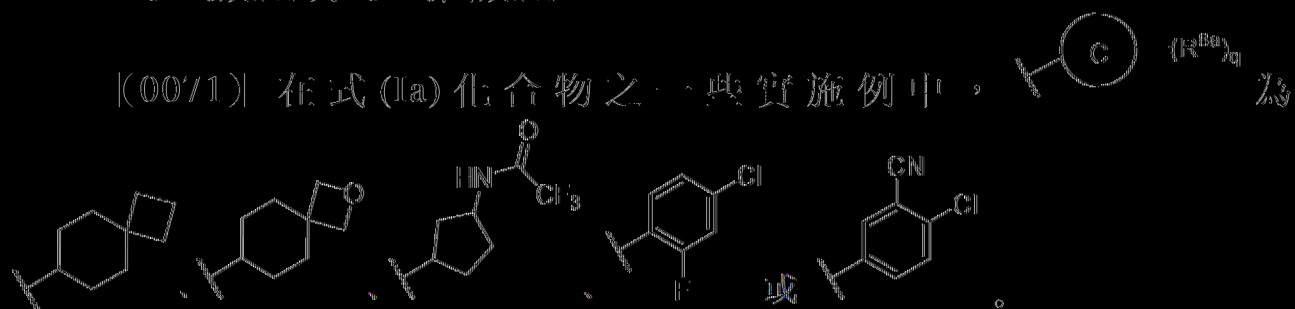
【0063】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^5 為氘或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^5 為氘、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氘烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^5 為 C_1 - C_6 烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^5 為 C_1 - C_3 烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^5 為甲基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^5 為 CD_3 。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各 R^5 為氘。

【0064】 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環B為雜環烷基或雜芳基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環B為雜芳基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環B為5員或6員雜芳基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環B為6員雜芳基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，環B為吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例




[0069] 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，R⁷為氫或C₁-C₆烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，R⁷為C₁-C₆烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，R⁷為氫。

[0070] 在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各R^{8a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各R^{8a}獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)或(Ia)化合物之一些實施例中，各R^{8a}獨立地為鹵素、-OH、-OR^a、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。



[0072] 在式(Ia)化合物之一些實施例中，



(R^{8a})_q 為

伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^a獨立地為C₁-C₆鹵烷基。

【0075】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個R取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R^b獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)。

芳基)。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 獨立地為氫或 C_1-C_6 烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 為氫。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^b 獨立地為 C_1-C_6 烷基。

【0076】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或環烷基、雜環烷基；其中各烷基、環烷基及雜環烷基獨立地視情況經一或多個 R 取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或環烷基、雜環烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為氫或 C_1-C_6 烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 為氫。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^c 及 R^d 獨立地為 C_1-C_6 烷基。

【0077】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中， R^c 及 R^d 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基。

【0078】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。

【0079】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^3 、 R^6 、 R^8 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d ，當兩個 R^4 結合在一起、 R^7 及 R^8 結合在一起以及 R^c 及 R^d 結合在一起時形成之環，視情況且獨立地經一個、兩個、三個或四個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^3 、 R^6 、 R^8 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d ，當兩個 R^4 結合在一起、 R^7 及 R^8 結合在一起以及 R^c 及 R^d 結合在一起時形成之環，視情況且獨立地經一個、兩個或三個如本文所定義之取代基取代。在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R^3 、 R^6 、 R^8 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d ，當兩個 R^4 結合在一起、 R^7 及 R^8 結合在一起以及 R^c 及 R^d 結合在一起時形成之環，視情況且獨立地經一或兩個如本文所定義之取代基取代。

【0080】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，環A、環B或環C上之一或多個氫經一或多個氘置換。

【0081】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中， R 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及/或 R^d 基團中之一或多者包含氘之百分比高於氘之天然豐度。

【0082】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，在以下基團 R 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及/或 R^d 中之一或多者中，一或多個氫經一或多個氘置換。

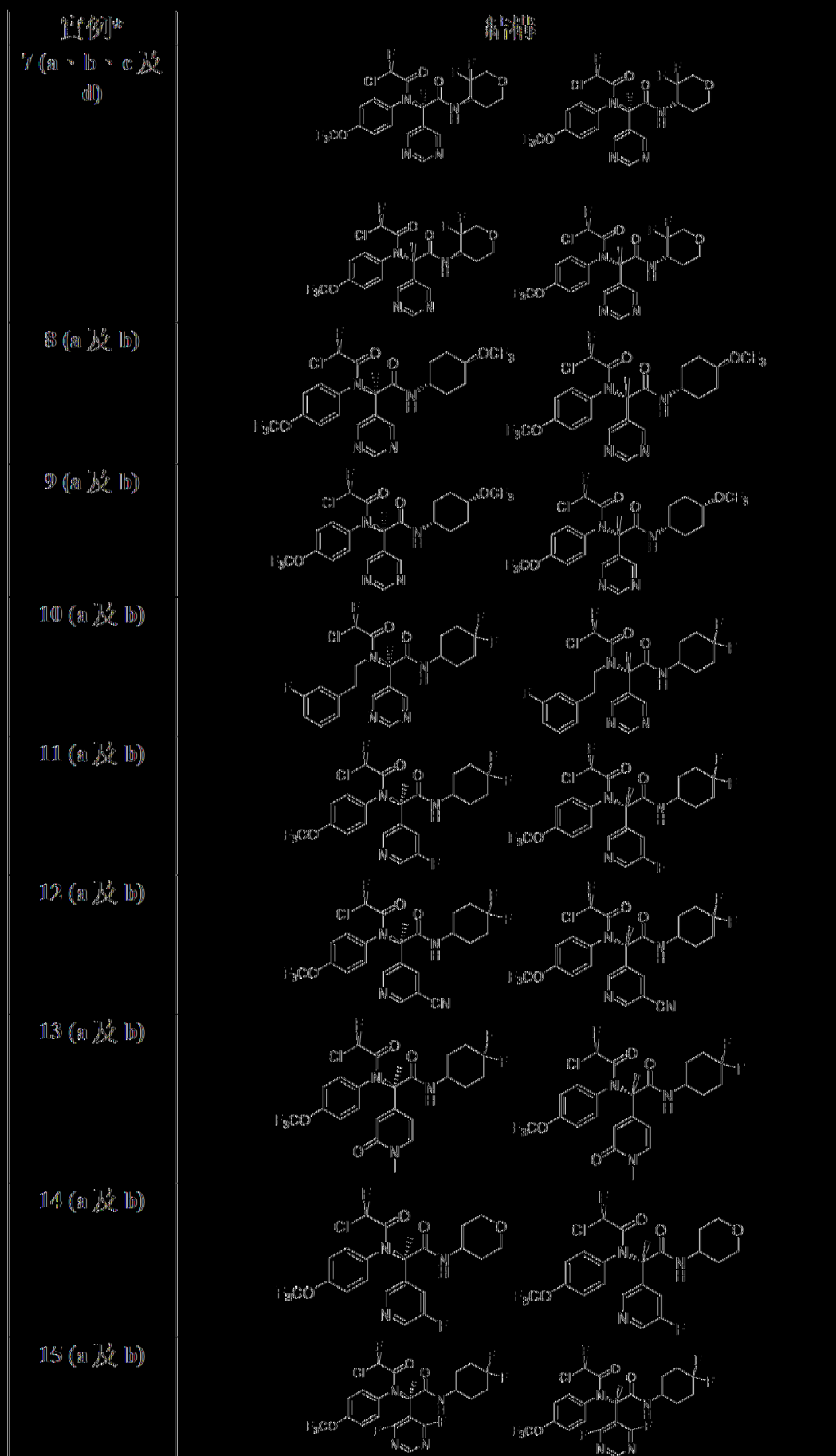
【0083】 在本文所揭示之化合物之一些實施例中，各 R 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 及/或 R^d 中氘之豐度獨立地為氫及氘之總數的至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

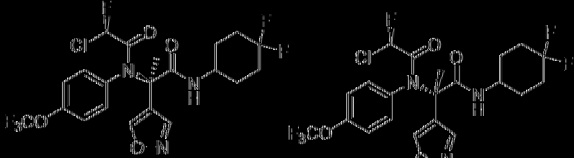

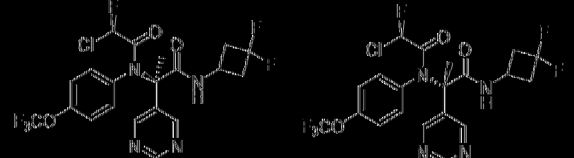
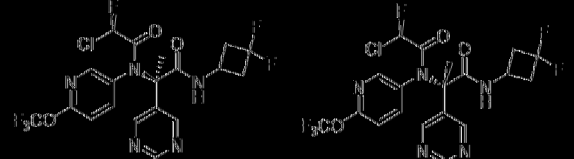
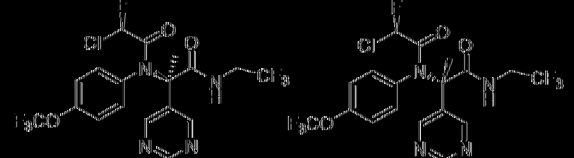
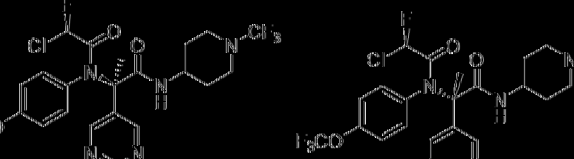
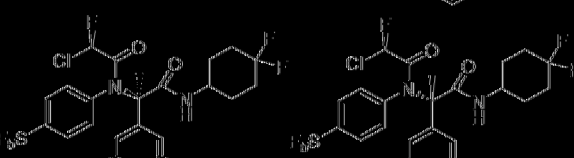
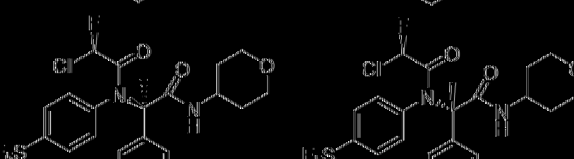
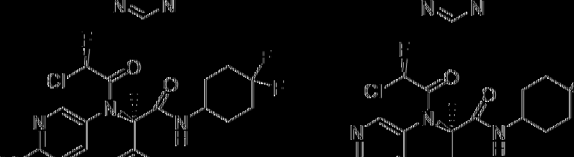
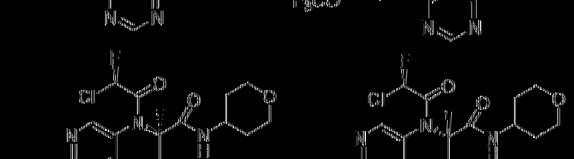
【0084】 本文考慮了上文關於各種變數所描述之基團之任何組合。在整個說明書中，熟習此項技術者選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物。

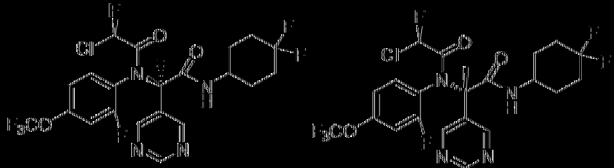
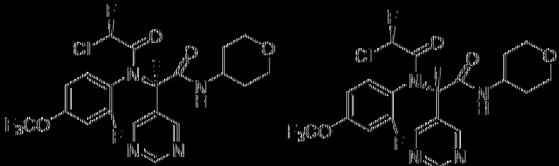
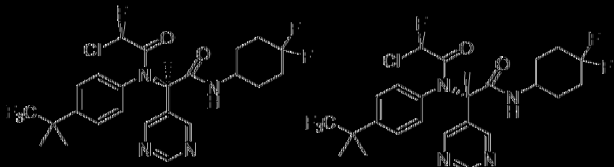
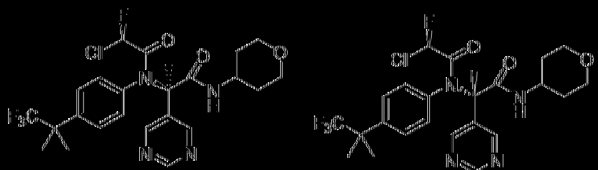

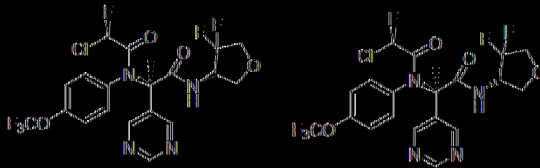

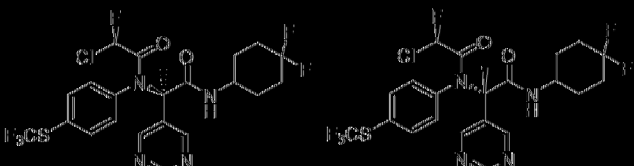
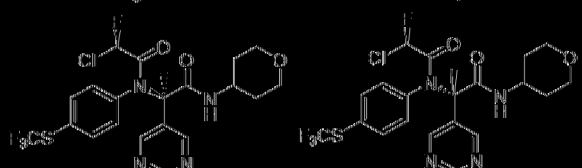
【0085】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體為表1中之化合物中之一者。

表1

實例*	結構
1 (a 及 b)	
2 (a 及 b)	
3 (a 及 b)	
4 (a 及 b)	
5 (a 及 b)	
6 (a、b、c 及 d)	



實例*	結構
16 (a 及 b)	
17 (a 及 b)	
18 (a 及 b)	
19 (a 及 b)	
20 (a 及 b)	
21 (a 及 b)	
22 (a 及 b)	
23 (a 及 b)	
24 (a 及 b)	
25 (a 及 b)	

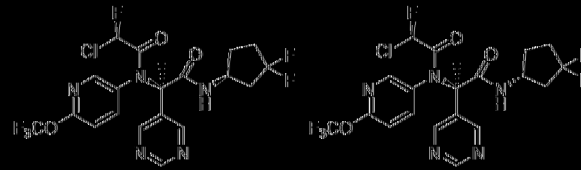
實例*	結構
26 (a 及 b)	
27 (a 及 b)	
28 (a 及 b)	
29 (a 及 b)	
30 (a 及 b)	
31 (a、b、c 及 d)	
32 (a 及 b)	
33 (a 及 b)	
34 (a 及 b)	

實例* 36 (a、b、c 及 d)	結構
36 (a 及 b)	
37 (a 及 b)	
38 (a 及 b)	
39 (a 及 b)	
40 (a 及 b)	
41 (a 及 b)	
42 (a、b、c 及 d)	

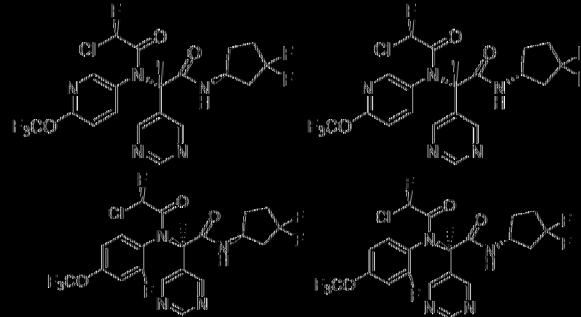
實例*

結構

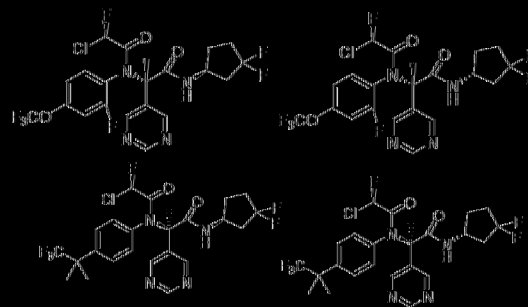
43 (a、b、c
及 d)



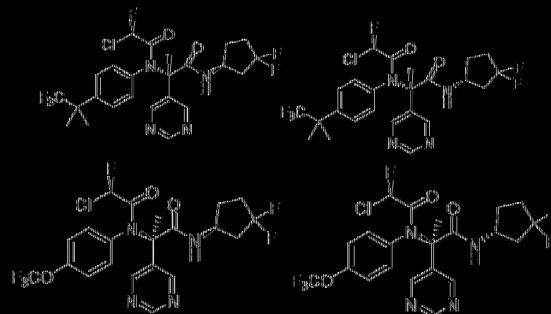
44 (a、b、c
及 d)



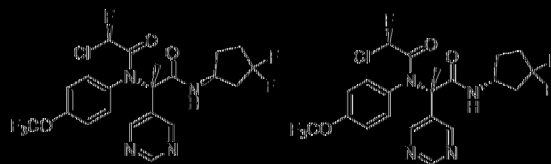
45 (a、b、c
及 d)



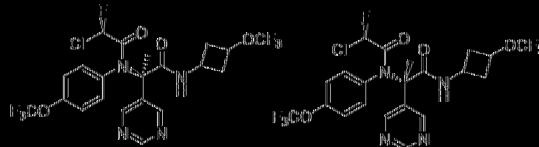
46 (a、b、c
及 d)



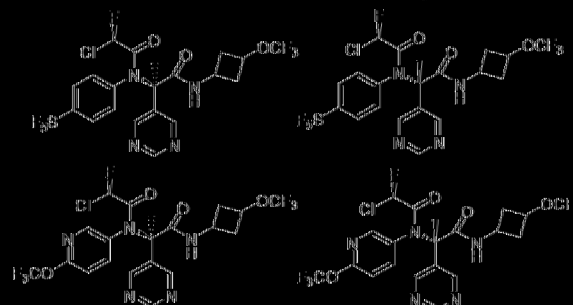
47 (a 及 b)

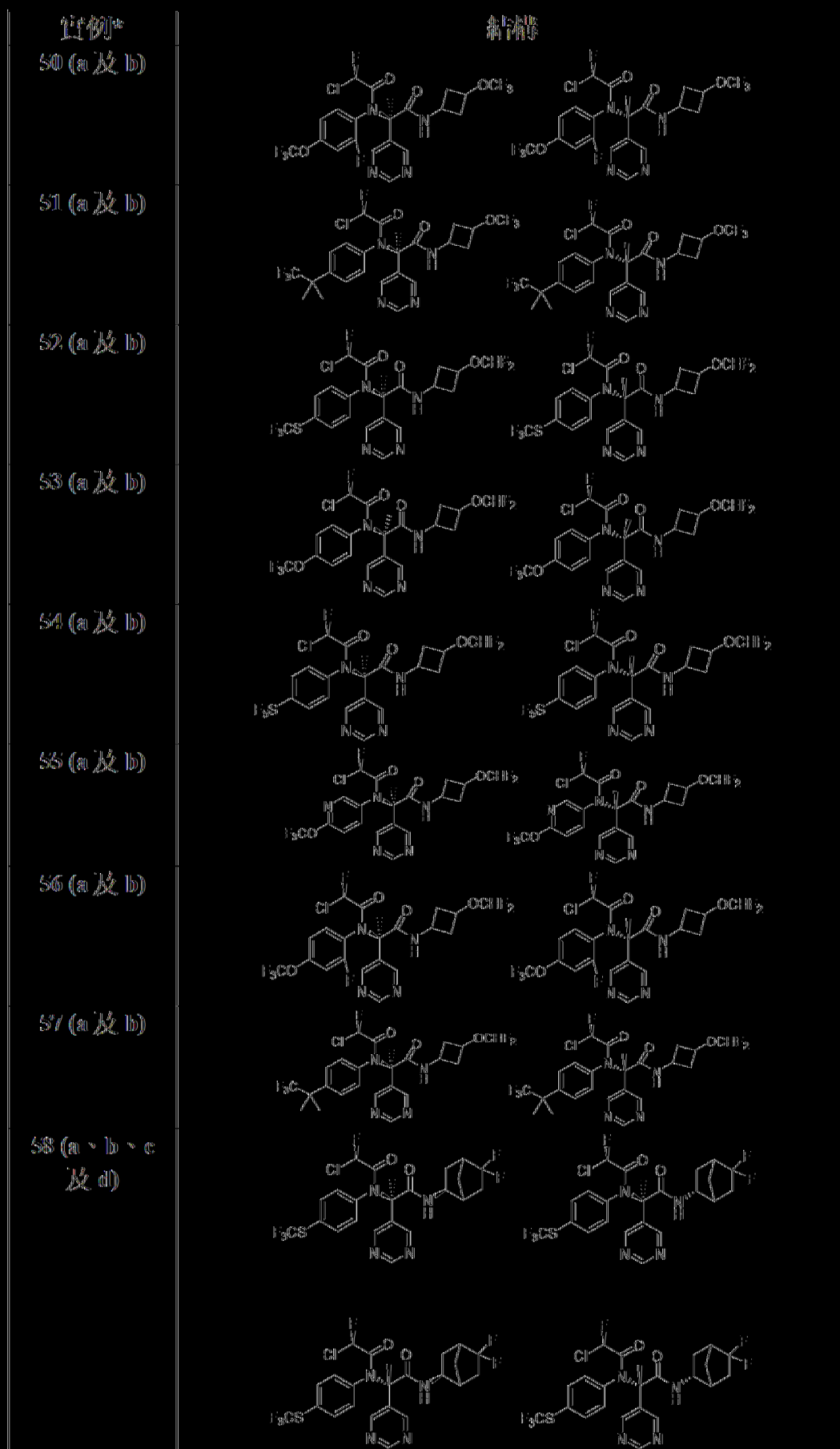


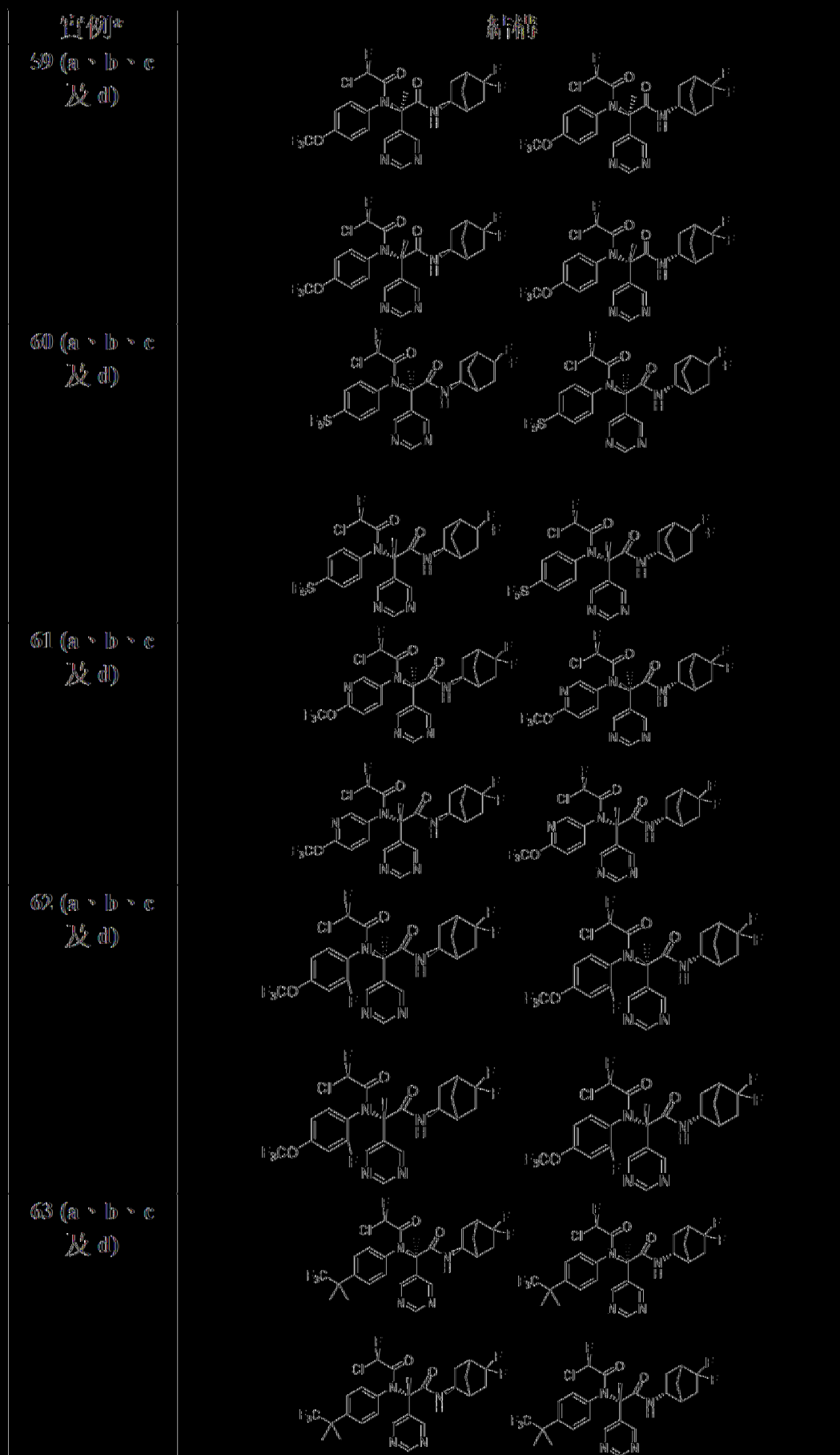
48 (a 及 b)



49 (a 及 b)







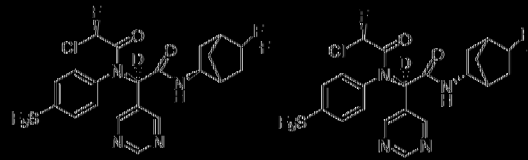
實例*	結構
64 (a 及 b)	
65 (a 及 b)	
66 (a 及 b)	
67 (a 及 b)	
68 (a 及 b)	
69 (a 及 b)	
70 (a 及 b)	
71 (a 及 b)	
72 (a 及 b)	

實例*	結構	
'73 (a 及 b)		
'74 (a 及 b)		
'75 (a 及 b)		
'76 (a、b、c 及 d)		
'77 (a、b、c 及 d)		
'78 (a 及 b)		
'79 (a 及 b)		

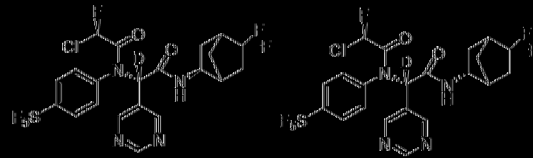
實例*	結構	
80 (a 及 b)		
81 (a 及 b)		
82 (a 及 b)		
83 (a、b、c 及 d)		
84 (a 及 b)		
85 (a 及 b)		
86 (a 及 b)		
87 (a 及 b)		
88 (a 及 b)		

實例*
89 (a、b、c
及 d)

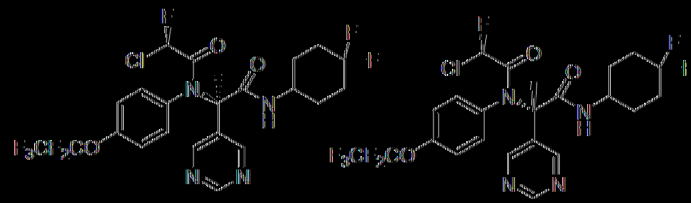
結構



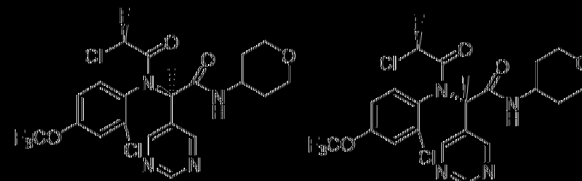
90 (a 及 b)



91 (a 及 b)



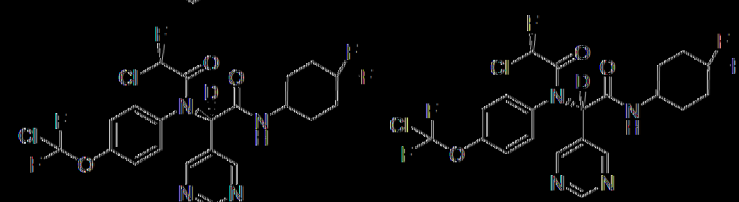
92(a 及 b)



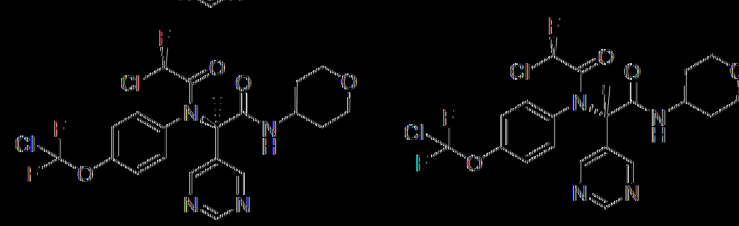
93 (a 及 b)



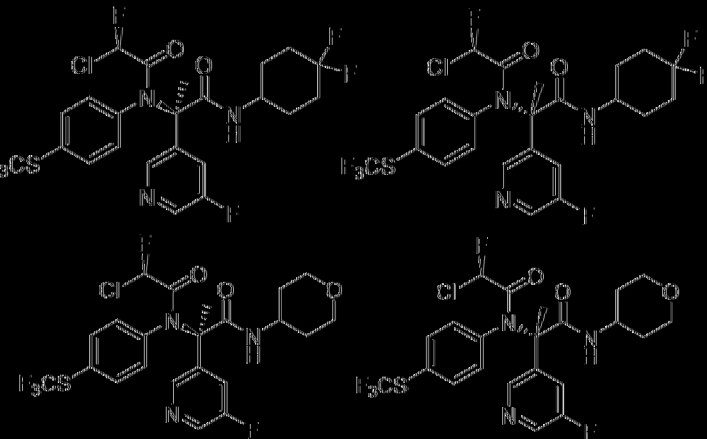
94 (a 及 b)



95 (a 及 b)



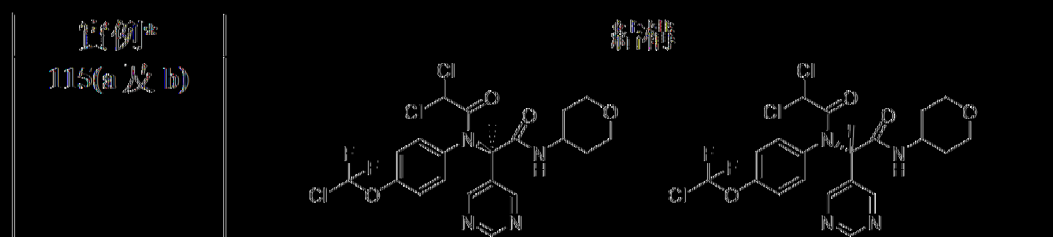
96 (a 及 b)




第 49 頁(發明說明書)

實例* 97 (a 及 b)	結構	
98 (a 及 b)		
99 (a 及 b)		
100 (a 及 b)		
101 (a 及 b)		
102 (a 及 b)		
103 (a 及 b)		
104 (a 及 b)		
105 (a 及 b)		

實例*	結構
106 (a 及 b)	
107 (a 及 b)	
108 (a 及 b)	
109 (a 及 b)	
110 (a 及 b)	
111 (a 及 b)	
112 (a 及 b)	
113(a 及 b)	
114(a 及 b)	



*立體化學為任意指定的，除了 。

本文所揭示之化合物的其他形式

異構體/立體異構體

[(0086)] 在一些實施例中，本文所描述之化合物以幾何異構體形式存在。在一些實施例中，本文所描述之化合物具有一或多個雙鍵。本文中呈現之化合物包括所有順式、反式、同側(syn)、反側(anti)、異側(entgegen, E)及同側(zusammen, Z)異構體及其對應混合物。在一些情況下，本文所描述之化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以R組態或S組態存在。本文所描述之化合物包括所有非對映異構、對映異構及差向異構形式及其相應混合物。在本文所提供之化合物及方法的其他實施例中，由單一製備步驟、組合或相互轉化產生之對映異構體及/或非對映異構體之混合物可用於本文所描述之應用。在一些實施例中，本文所描述之化合物藉由使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應形成非對映異構化合物對，分離非對映異構體且回收光學純對映異構體，以其個別立體異構體形式製備。在一些實施例中，可分離複合物為較佳的。在一些實施例中，非對映異構體具有不同物理特性(例如熔點、沸點、溶解性、反應性等)且利用此等不同點分離。在一些實施例中，非對映異構體藉由對掌性層析分離或較佳藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，隨後藉由不會造成外消旋化之任何實用手段將光學純對映異構體連同解析劑一起回收。

經標記之化合物

【0087】 在一些實施例中，本文所描述之化合物以其經同位素標記之形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類經同位素標記之化合物來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類經同位素標記之化合物來治療疾病的方法。因此，在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文所列舉之化合物相同，但事實上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常存在之原子質量或質量數的原子置換。可併入本文所揭示之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如²H (D)、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的本文所描述之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體在本發明之範疇內。某些經同位素標記之化合物，例如併有諸如³H及¹⁴C之放射性同位素的化合物，可用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氫化(亦即³H)及碳-14(亦即¹⁴C)同位素因其易於製備及可偵測性而尤其較佳。

【0088】 在一些實施例中，本文所揭示之各取代基中氘之豐度獨立地為氫及氘之總數的至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。在一些實施例中，本文所揭示之取代基中之一或多者包含氘之百分比高於氘之天然豐度。在一些實施例中，在本文所揭示之取代基中之一或多者中，一或多個氫經一或多個氘置換。

【0089】 在一些實施例中，本文所描述之化合物藉由其他方式標記，包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標

記。

醫藥學上可接受之鹽

【0090】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物以其醫藥學上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與此類醫藥學上可接受之鹽來治療疾病的方法。

【0091】 在一些實施例中，本文所描述之化合物具有酸性或鹼性基團且因此與多種無機鹼或有機鹼以及無機酸及有機酸中之任一者反應，形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽在本文所揭示之化合物或其溶劑合物或立體異構體之最終分離及純化期間原位製備，或藉由使其呈其游離形式之純化化合物與適合的酸或鹼單獨反應，且分離由此形成之鹽來製備。

【0092】 醫藥學上可接受之鹽之實例包括由本文所描述之化合物與無機酸、有機酸或無機鹼反應所製備的彼等鹽，此類鹽包括乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘化物、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、杏仁酸

鹽偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯丁酸鹽、丙烷磺酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽十一烷酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

【0093】 此外，本文所描述之化合物可以藉由使該化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之無機酸或有機酸反應而形成的醫藥學上可接受之鹽形式製備，該醫藥學上可接受之無機酸或有機酸包括但不限於諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及其類似酸之無機酸；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸及黏康酸。在一些實施例中，其他酸，諸如草酸，儘管其本身在醫藥學上不可接受，但用於製備鹽，該等鹽用作為獲得本文所揭示之化合物、溶劑合物或其立體異構體及其醫藥學上可接受之酸加成鹽的中間產物。

【0094】 在一些實施例中，本文所描述之包含游離酸基團的彼等化合物與適合的鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸

鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽)、氨或醫藥學上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺反應。代表性鹽包括鹼金屬或鹼土金屬鹽，如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、及鎂鹽以及鋁鹽及其類似鹽。鹼之說明性實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、膽鹼氫氧化物、碳酸鈉、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 及其類似者。

【0095】 可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及其類似物。應理解，本文所描述之化合物亦包括其所含有之任何含鹼氨基團的四級銨化。在一些實施例中，由此類四級銨化獲得水溶性或油溶性或可分散性產物。

溶劑合物

【0096】 在一些實施例中，本文中所述之化合物以溶劑合物形式存在。本發明提供藉由投與此類溶劑合物來治療疾病之方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與此類溶劑合物來治療疾病之方法。

【0097】 溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且在一些實施例中，在與諸如水、乙醇及類似物之醫藥學上可接受之溶劑結晶的過程中形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇化物。本文所描述之化合物之溶劑合物宜在本文所描述之製程期間製備或形成。僅例如，本文所描述之化合物的水合物宜藉由自水性/有機溶劑混合物中再結晶來製備，使用的有機溶劑包括但不限於二噁烷、四氫呋喃或甲醇。另外，本文提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文所提供之化合物及方法之目的，將溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

互變異構體

【0098】 在一些情形下，化合物以互變異構體形式存在。本文所描

述之化合物包括本文所描述之式內之所有可能的互變異構體。互變異構體為可藉由氫原子遷移而互相轉化之化合物，氫原子遷移伴隨著單鍵與鄰近雙鍵之轉換。在其中可能發生互變異構化之鍵排列中，將存在互變異構體之化學平衡。涵蓋本文所揭示之化合物的所有互變異構形式。互變異構體之確切比率視若干因素而定，包括溫度、溶劑及pH。

治療方法

【0099】 本文揭示一種治療或預防有需要之患者之冠狀病毒感染的的方法，其包含向該患者投與化合物或包含本文所描述之化合物例如式(I)化合物的醫藥組合物。在一些實施例中，冠狀病毒感染係由SARS-CoV-2病毒引起。在一些實施例中，冠狀病毒感染係由MERS-CoV病毒引起。在一些實施例中，冠狀病毒感染係由SARS-CoV病毒引起。在一些實施例中，冠狀病毒感染係由HCoV-229E病毒引起。在一些實施例中，冠狀病毒感染係由HCoV-OC43病毒引起。在一些實施例中，冠狀病毒感染係由HCoV-NL63病毒引起。在一些實施例中，冠狀病毒感染係由HCoV-HKU1病毒引起。

【0100】 在另一態樣中，本文提供一種治療或預防有需要之患者之SARS-CoV-2感染的方法，其包含向該患者投與化合物或包含本文所描述之化合物例如式(I)化合物的醫藥組合物。

【0101】 在一些實施例中，向個體預防性投與本文所揭示之化合物。在一些實施例中，在診斷出SARS-CoV-2感染之前，個體疑似患有SARS-CoV-2感染。

【0102】 在一些實施例中，向個體投與本發明之化合物直至感染得以治療、抑制或減輕。在一些實施例中，向個體投與化合物直至SARS-

CoV-2感染之一或多種症狀減輕。

【0103】 在另一態樣中，本文提供一種抑制病毒感染之方法，其包含向感染提供本文所揭示之化合物以抑制病毒感染。在一些實施例中，病毒感染係由SARS-CoV-2引起。在一些實施例中，病毒感染係由MERS-CoV引起。在一些實施例中，病毒感染係由SARS-CoV引起。在一些實施例中，病毒感染係由HCoV-229E引起。在一些實施例中，病毒感染係由HCoV-OC43引起。在一些實施例中，病毒感染係由HCoV-NL63引起。在一些實施例中，病毒感染係由HCoV-HKU1引起。

【0104】 在另一態樣中，本文提供一種藉由與SARS-CoV-2之蛋白結合來抑制SARS-CoV-2之方法，其包含向SARS-CoV-2提供本文所揭示之化合物以抑制SARS-CoV-2。在一些實施例中，SARS-CoV-2結合至SARS-CoV-2上之蛋白酶。在一些實施例中，本文所揭示之化合物與主要蛋白酶之半胱胺酸殘基結合，從而抑制SARS-CoV-2。在一些實施例中，半胱胺酸殘基在主要蛋白酶之位置145處。在一些實施例中，蛋白酶為3CL。

劑量

【0105】 在某些實施例中，投與含有本文所描述之化合物之組合物以用於預防性及/或治療性治療。在某些治療性應用中，將組合物以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之至少一種症狀之量投與已患疾病或病狀之患者。對此用途有效之量取決於疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷。治療有效量視情況藉由包括但不限於劑量遞增及/或劑量範圍臨床試驗之方法來測定。

【0106】 在預防性應用中，向對特定疾病、病症或病狀敏感或以其他方式有發生特定疾病、病症或病狀風險之患者投與含有本文所描述之化合物之組合物。此量定義為「預防有效量或劑量」。在此用途中，精確量亦取決於患者之健康狀況、體重及其類似者。當用於患者中時，對此用途之有效量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之診斷而定。在一個態樣中，預防性治療包括向先前經歷所治療之疾病的至少一種症狀或風險因素，且當前處於緩解中之哺乳動物投與醫藥組合物以預防疾病或病狀之症狀的復發，該醫藥組合物包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0107】 在其中病患之病狀並未改善之某些實施例中，根據醫生之判斷，化合物之投與為長期投與，亦即持續較長時段，包括患者生命之整個持續時間，以便改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀的症狀。

【0108】 在患者之狀態有所改善之某些實施例中，將正投與之藥物的劑量暫時減少或暫時中止一定時長(亦即「藥物假期」)。在具體實施例中，藥物假期之長度在2天與1年之間，僅舉例而言包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或超過28天。藥物假期期間之劑量減少僅舉例而言為10%至100%，僅舉例而言包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%及100%。

【0109】 一旦患者之病狀出現改善，則在必要時投與維持劑量。隨後，在特定實施例中，根據症狀減少投與之劑量或頻率或兩者，達到保持改善之疾病、病症或病狀的程度。然而，在某些實施例中，患者需要在任

何症狀復發時長期進行間歇性或每日治療。

【0110】 與此種量相對應之給定試劑的量視諸如具體化合物、疾病病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之身分(例如體重、性別)的因素而變化，但仍根據圍繞包括以下各者之情況的具體情況來確定：例如所投與之特定試劑、投與途徑、所治療之病狀及所治療之個體或宿主。

【0111】 然而，一般而言，用於成人治療之劑量通常在每天0.01 mg至5000 mg範圍內。在一個態樣中，用於成人治療之劑量為每天約1 mg至約1000 mg。在一個實施例中，所需劑量宜以單次劑量或同時或以適當間隔投與之分次劑量(例如以每天兩次、三次、四次或更多次子劑量)呈現。

【0112】 在一個實施例中，適合於本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的日劑量為每公斤體重約0.01至約50 mg。在一些實施例中，基於關於個別治療方案之許多變數，劑型中活性物之日劑量或量低於或高於本文所指示之範圍。在各種實施例中，每日及單位劑量視許多變數而改變，該等變數包括但不限於所使用之化合物的活性、待治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體之需求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師的判斷。

【0113】 此類治療方案之毒性及治療功效係藉由標準醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中來測定，包括但不限於LD₁₀及ED₉₀之測定。毒性與治療效果之間的劑量比為治療指數，且其表示為LD₅₀與ED₅₀之間的比率。在某些實施例中，在調配用於哺乳動物包括人類之治療有效日劑量範圍及/或治療有效單位劑量時使用獲自細胞培養分析及動物研究之資料。在一些實施例中，本文中所描述之化合物之日劑量在包括具有最小毒性之

ED₅₀的循環濃度範圍內。在某些實施例中，視所用劑型及所用投與途徑而定，日劑量範圍及/或單位劑量在此範圍內變化。

【0114】 前述態樣中之任一者為其他實施例，其中將有效量之本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：(a)向哺乳動物全身性投與；及/或(b)向哺乳動物經口投與；及/或(c)向哺乳動物靜脈內投與；及/或(d)藉由注射向哺乳動物投與；及/或(e)向哺乳動物局部投與；及/或(f)向哺乳動物非全身性或局部投與。

【0115】 前述態樣中之任一者為包含單次投與有效量之化合物的其他實施例，包括其中(i)一天投與一次化合物；或(ii)在一天內多次向哺乳動物投與化合物的其他實施例。

【0116】 前述態樣中之任一者為包含多次投與有效量之化合物之其他實施例，包括以下其他實施例，其中(i)連續地或間歇地投與化合物：如以單次劑量；(ii)多次投與之間的時間為每6小時；(iii)每8小時向哺乳動物投與化合物；(iv)每12小時向個體投與化合物；(v)每24小時向個體投與化合物。在其他或替代性實施例中，該方法包含藥物假期，其中化合物之投與暫時暫停或所投與之化合物之劑量暫時減少；在藥物假期結束時，恢復化合物之給藥。在一個實施例中，藥物假期之時長自2天至1年不等。

投與途徑

【0117】 適合之投與途徑包括但不限於經口、靜脈內、經直腸、氣溶膠、非經腸、經眼、經肺、經黏膜、經皮、經陰道、經耳、經鼻及局部投與。另外，僅例如，非經腸遞送包括肌內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴管內及鼻內注射。

【0118】 在某些實施例中，如本文所描述之化合物以局部而非全身

方式投與，例如通常以儲槽式製劑或持續釋放調配物形式經由將化合物直接注射至器官中。在特定實施例中，長效調配物藉由植入(例如皮下或肌內)或藉由肌內注射來投與。此外，在其他實施例中，藥物係在靶向藥物遞送系統中，例如在包覆有器官特異性抗體之脂質體中進行遞送。在此類實施例中，脂質體靶向器官且藉由器官選擇性吸收。在其他實施例中，如本文所描述之化合物以快速釋放調配物形式、以延長釋放調配物形式或以中間釋放調配物形式提供。在另外其他實施例中，局部投與本文所描述之化合物。在另外其他實施例中，經由吸入投與本文所描述之化合物。在一些實施例中，本文所揭示之化合物經調配用於鼻內投與。此類調配物包括鼻噴霧劑、鼻霧化劑及其類似者。

醫藥組合物/調配物

【0119】 根據標準醫藥規範，將本文所描述之化合物單獨或與醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑組合以醫藥組合物形式向有需要之個體投與。在一個實施例中，可向動物投與本發明之化合物。化合物可經口或非經腸投與，包括靜脈內、肌內、腹膜內、皮下、經直腸及局部投與途徑。

【0120】 在另一態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥組合物以習知方式使用一或多種有助於將活性化合物處理成醫藥學上可用之製劑的醫藥學上可接受之賦形劑進行調配。適當調配物視所選投與途徑而定。本文中所描述之醫藥組合物之概述可見於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995) ; Hoover, John E.,

Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975 ; Liberman, H.A.及Lachman, L.,編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版. (Lippincott Williams & Wilkins1999) , 此揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0121】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑選自載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、塑化劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑及其任何組合。

【0122】 藉由適當投與途徑向個體投與本文所描述之醫藥組合物，該等適當投與途徑包括但不限於口服、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌內)、鼻內、經頰、局部、經直腸或經皮投與途徑。本文所描述之醫藥調配物包括但不限於水性液體分散液、液體、凝膠、糖漿、酞劑、漿液、懸浮液、自乳化型分散液、固溶體、脂質體分散液、氣溶膠、固體口服劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、散劑、糖衣藥丸、起泡調配物、凍乾調配物、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合型即刻釋放及控制釋放調配物。

【0123】 包括本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體的醫藥組合物以習知方式製造，諸如僅例如藉助習知混合、溶解、成粒、成糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、包覆或壓縮方法。

【0124】 用於口服使用之醫藥組合物係藉由使一或多種固體賦形劑與一或多種本文所描述之化合物混合，視情況研磨所得混合物及必要時在

添加適合的助劑後，加工顆粒混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核來獲得。適合賦形劑包括例如填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如聚乙烯吡咯啉酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。必要時，添加崩解劑，諸如交聯之交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂，或褐藻酸或其鹽，諸如褐藻酸鈉。在一些實施例中，向錠劑或糖衣藥丸包衣中添加染料或顏料以鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

【0125】 經口投與之醫藥組合物包括由明膠製成之配合插入膠囊以及由明膠及諸如甘油或山梨糖醇之塑化劑製成之軟密封膠囊。配合插入膠囊含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑、及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑及視情況選用之穩定劑混合。在軟膠囊中，將活性化合物溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。在一些實施例中，添加穩定劑。

【0126】 用於非經腸用途之醫藥組合物調配為輸注液或注射液。在一些實施例中，適用於注射或輸注之醫藥組合物包括無菌水溶液或分散液，或包含本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體的無菌散劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含液體載劑。在一些實施例中，液體載劑為溶劑或液體分散液介質，包含例如水、鹽水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其類似物)、植物油、無毒甘油酯及其任何組合。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含防腐劑以防止微生物生長。

組合

【0127】 本文揭示使用本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體與其他治療劑之組合治療與SARS-COV-2相關之疾病或病症的方法。

【0128】 在一些實施例中，其他治療劑與本文所揭示之化合物同時投與。在一些實施例中，其他治療劑及本文所揭示之化合物依序投與。在一些實施例中，其他治療劑之投與頻率低於本文所揭示之化合物。在一些實施例中，其他治療劑之投與頻率高於本文所揭示之化合物。在一些實施例中，其他治療劑在投與本文所揭示之化合物之前投與。在一些實施例中，其他治療劑在投與本文所揭示之化合物之後投與。

【0129】 在一些實施例中，其他治療劑為干擾素，諸如干擾素 α ；或聚乙二醇化干擾素，諸如PEG內含子或Pegasus。在一些實施例中，此組合提供比單獨投與干擾素、聚乙二醇化干擾素或本文所揭示之化合物更大的臨床益處。更大的臨床益處之實例包括症狀減輕更多、症狀緩解的時間更快、肺病變減少、患者體內SARS冠狀病毒之量(病毒負荷)減少更多及死亡率降低。

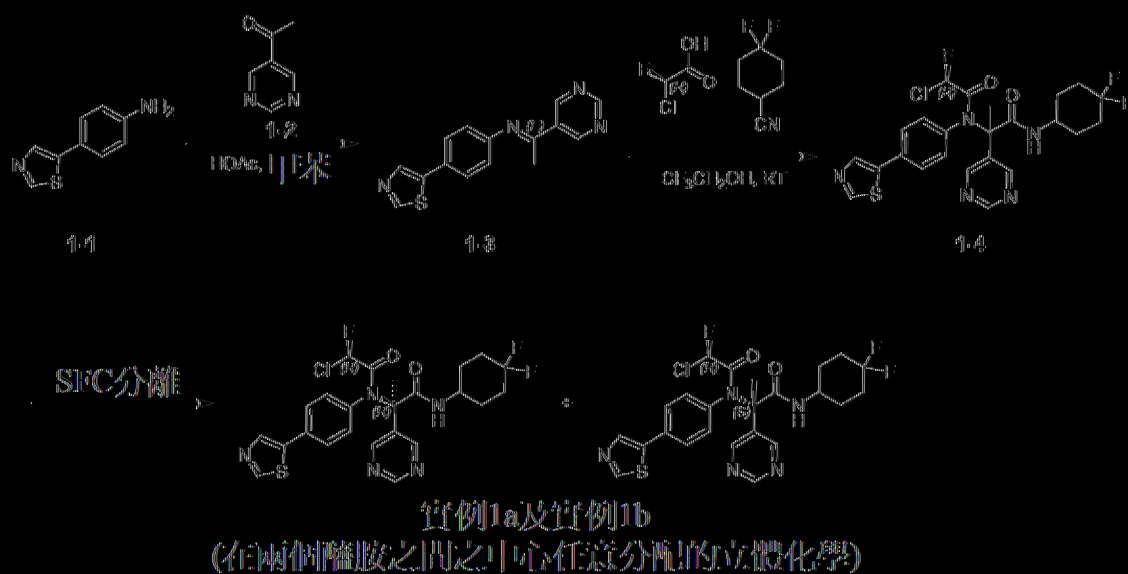
【0130】 SARS冠狀病毒感染表現p-醣蛋白之細胞。在一些實施例中，本文所揭示之化合物為p-醣蛋白受質。在一些實施例中，抑制SARS冠狀病毒之化合物亦為p-醣蛋白受質，與p-醣蛋白抑制劑一起給藥。p-醣蛋白抑制劑之實例包括維拉帕米(verapamil)、長春鹼(vinblastine)、酮康唑(ketoconazole)、奈非那韋(nelfinavir)、利托那韋(ritonavir)及環孢靈(cyclosporine)。p-醣蛋白抑制劑藉由抑制本文所揭示之化合物自細胞流出而起作用。抑制基於p-醣蛋白之流出將防止由於p-醣蛋白流出而降低本文所揭示之化合物的細胞內濃度。抑制p-醣蛋白流出將使得本文所揭示之

化合物的細胞內濃度更大。在一些實施例中，將本文所揭示之化合物及p-醣蛋白抑制劑投與感染SARS冠狀病毒之患者，藉由增加本文所揭示之化合物之細胞內濃度而降低實現有效劑量所需之本文所揭示之化合物的量。

〔0131〕 在可用於增加哺乳動物暴露於本文所揭示之化合物的藥劑中有可抑制細胞色素P450 (CYP450)酶之至少一種同功異型物的彼等藥劑。可有益地抑制的CYP450之同功異型物包括但不限於CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19及CYP3A4。在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括作為CYP3A4受質且由CYP3A4代謝之化合物。在一些實施例中，向感染SARS冠狀病毒之患者投與作為CYP3A4受質及CYP3A4抑制劑之化合物，諸如利托那韋、奈非那韋或地拉韋啉(delavirdine)，將減少CYP3A4對化合物之代謝。此將引起化合物之清除率降低及血漿濃度增加。在一些實施例中，降低之清除率及更高血漿濃度使得本文所揭示之化合物的有效劑量更低。

實例

實例1a及1b：



〔0132〕 將化合物1.1 (1 g, 5.67 mmol)、1-(噻唑-5-基)乙酮(化

物1-2, 831 mg, 6.80 mmol)及AcOH (2.10 g, 34.97 mmol, 2 mL)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次, 且隨後將該混合物加熱回流16小時, 同時在N₂氛圍下藉由迪安-斯塔克(Dean-Stark)分離器移除水。減壓濃縮反應混合物, 得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至80%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)純化, 得到化合物1-3 (944 mg, 56.38%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.38 - 9.29 (m, 3H), 9.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)。

【0133】 向化合物1-3 (944 mg, 3.37 mmol)於CF₃CH₂OH (10 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(909 mg, 4.04 mmol, 50%純度)及4,4-二氟環己烷甲腈(489 mg, 3.37 mmol)。在25°C下攪拌混合物18小時。減壓濃縮反應混合物, 得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)純化且進一步藉由製備型HPLC (Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μ m; 移動相: A: 水(FA) B: ACN; 梯度條件: 35% B至65% B; 流動速率: 60 mL/min)純化, 得到化合物1-4 (204 mg, 11.26%產率)。LCMS: (M+H) = 538.1。SFC: 滯留時間: 1.420 min及2.366 min, AD-3_EtOH (DEA)_40_25ML_5MI。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.16 - 9.11 (m, 1H), 9.09 - 9.01 (m, 1H), 8.90 - 8.82 (m, 2H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 7.88 - 7.69 (m, 3H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.15 (m, 1H), 6.47 - 6.21 (m, 1H), 3.88 (br s, 1H), 2.12 - 1.72 (m, 8H), 1.70 - 1.51 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -91.95 (br dd, *J* = 90.2, 232.3 Hz, 1F), -98.51 ~ -100.31 (m, 1F), -141.93 (br d, *J* = 173.4 Hz, 1F)。

[0134] 化合物1-4 (200 mg)藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m)); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-HEX; 等度: A:B: 60:40; 流動速率: 80 mL/min)分離, 得到兩種溶離份。

[0135] 獲得實例1a: (64 mg, 32.00%產率)。LCMS: (M+H)⁺: 538.2。SFC: 滯留時間: 1.424 min, AD-3 EtOH (DEA) 40 25MIL 5MIL。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.91 - 7.67 (m, 4H), 7.24 (d, *J*: 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.26 (m, 1H), 3.88 (d, *J*: 8.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.72 (m, 6H), 1.70 - 1.48 (m, 5H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -91.81 (br d, *J*: 234.6 Hz, 1H), -99.36 (br d, *J*: 234.6 Hz, 1H), -142.20 (s, 1H)。

[0136] 獲得實例1b: (79 mg, 38.25%產率)。LCMS: (M+H)⁺: 538.2。SFC: 滯留時間: 2.446 min, AD-3 EtOH (DEA) 40 25MIL 5MIL。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.13 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 1H), 6.43 - 6.21 (m, 1H), 3.88 (br s, 1H), 2.06 - 1.69 (m, 9H), 1.67 - 1.47 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -92.04 (br d, *J*: 237.5 Hz, 1H), -99.15 (br d, *J*: 240.3 Hz, 1H), -141.73 (br s, 1H)。

實例2a及2b



實例2a及實例2b
(在兩個立體度之間之中心任意分離的立體化學)

[0137] 以下化合物根據對於化合物實例1a及1b所描述之類似程序

製備。

【0138】 獲得實例2a：(12 mg)。LCMS: (M+H) = 522.2。SFC: 滯留時間: 3.651 min, AD-3_EtOH (DEA)_5_40_25ML。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.07 (s, 1 H), 8.87 (s, 2 H), 8.71 (d, J = 2.00 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.83 - 7.94 (m, 2 H), 7.75 (d, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 9.20 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 1.80 Hz, 1 H), 6.26 - 6.50 (m, 1 H), 3.81 - 4.02 (m, 1 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 1.74 - 1.93 (m, 4 H), 1.68 (s, 3 H), 1.49 - 1.65 (m, 2 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -142.25 (s, 1 F), -99.36 (br d, J = 234.61 Hz, 1 F), -91.83 (br d, J = 234.61 Hz, 1 F)。

【0139】 獲得實例2b：(27.01 mg)。LCMS: (M+H) = 522.1。SFC: 滯留時間: 4.920 min, AD-3_EtOH (DEA)_5_40_25ML。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 - 9.01 (m, 1H), 8.89 - 8.83 (m, 2H), 8.72 - 8.68 (m, 1H), 7.92 (br dd, J = 8.3, 12.8 Hz, 2H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.54 - 7.33(m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.48 - 6.24 (m, 1H), 3.88 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.78 - 1.52 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -91.15 - -92.81 (m, 1F), -98.38 - -100.04 (m, 1F), -141.30 - -142.85 (m, 1F)。

實例3a及3b



[0140] 將化合物3.1 (2 g, 16.12 mmol)及*N*-甲氧基甲胺(1.98 g, 20.31 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液脫氣且用N₂吹掃3次，且隨後添加EDCI (3.71 g, 19.34 mmol)及DMAP (2.95 g, 24.17 mmol)。將混合物在25°C下在N₂氛圍下攪拌18小時。將反應混合物用H₂O (50 mL)稀釋且用DCM (3×50 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。將反應混合物用H₂O (50 mL)稀釋且用DCM (3×50 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到化合物3.2 (1.78 g, 62.77%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.28 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.41 (s, 3H)。

[0141] 將LiAlD₄ (250 mg, 6.59 mmol)於THF (3 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次，且隨後添加化合物3.2 (500 mg, 2.99 mmol)於THF (2 mL)中之溶液。將混合物在-78°C下在N₂氛圍下攪拌2小時。在0°C下藉由1 N HCl (15 mL)淬滅反應混合物，且隨後用H₂O (10 mL)稀釋且用EA (6×20 mL)及DCM (4×20 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到化合物3.3 (176 mg, 粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.43 (s, 1H), 8.81 (s, 2H)。

第70頁(發明說明書)

【0142】 向化合物3-4 (138 mg, 779.12 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加化合物3-3 (85 mg, 779.07 μmol)。將混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次，且隨後在 0°C 下向混合物中添加TEA (237 mg, 2.34 mmol)及 TiCl_4 (74 mg, 390.13 μmol)。反應混合物在 25°C 下在 N_2 氛圍下攪拌2小時。反應混合物用冰冷水(15 mL)稀釋且用DCM (3 \times 20 mL)萃取。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到化合物3-5 (186 mg, 粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0143】 向化合物3-5 (180 mg, 671.11 μmol)於 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (3 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(151 mg, 805.42 μmol , 60%純度)及4,4-二氟環己烷甲腈(98 mg, 675.17 μmol)。在 25°C 下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC純化。收集純溶離份且藉由蒸發移除揮發性溶劑。凍乾水性殘餘物，得到化合物3-6 (145 mg, 40.45%產率)。LCMS: (M+H) =526.2。

【0144】 化合物3-6 (149 mg, 283.35 μmol)藉由SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm \times 30mm, 5 μm))；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：Neu-IPA；等度：A:B=60:40；流動速率：80 mL/min)分離，得到兩種溶離份。

【0145】 獲得實例3a：(52 mg, 34.12%產率)。LCMS: (M+H) =526.2。SFC: 滯留時間: 2.957 min, OD_3_IPA_DEA_5_40_25ML。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.89 - 7.02 (m, 4H), 6.60 - 6.37 (m, 1H), 6.07 (s, 0.016H), 3.84 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.09 - 1.67 (m, 6H), 1.58 - 1.44 (m, 1H), 1.39 - 1.25 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -56.63 - -57.44 (m, 3F),

-93.37 (br d, J : 243.2 Hz, 1H), -97.75 (br d, J : 191.7 Hz, 1H), -143.48 (s, 1H)。

[0146] 獲得實例3b：(56 mg, 37.35%產率)。LCMS: (M+H) : 526.2。SFC: 滯留時間: 5.542 min, OD 3 JPA DEA 5 40 25ML。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.37 (d, J : 7.2 Hz, 1H), 7.31 (br s, 4H), 6.78 - 6.44 (m, 1H), 6.00 (s, 0.025H), 3.79 (br s, 1H), 2.09 - 1.66 (m, 6H), 1.57 - 1.41 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -56.98 (s, 3F), -93.33 (br d, J : 243.2 Hz, 1H), -97.70 (br d, J : 211.7 Hz, 1H), -142.72 (s, 1H)。

實例4a及4b



[0147] 將化合物4.1 (2 g, 11.29 mmol)、化合物4.2 (1.66 g, 13.56 mmol)、AcOH (4.20 g, 69.94 mmol, 4.00 mL)於甲苯(30 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次，且隨後將該混合物加熱回流(120°C) 48小時，同時在 N_2 氛圍下藉由迪安-斯塔克分離器移除水。過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到化合物4.3 (2.16 g, 粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.34 - 9.24 (m, 3H), 7.39 (d, J : 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J : 8.8 Hz, 2H), 2.38 - 2.17 (m, 3H)。

【0148】 向化合物4-3 (1 g, 3.56 mmol)於CF₃CH₂OH (10 mL)中之溶液中添加(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(667 mg, 3.56 mmol)及4,4-二氟環己烷甲腈(517 mg, 3.56 mmol)。在25°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至70%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑)純化，得到產物。藉由製備型HPLC純化產物。收集純溶離份且藉由蒸發移除揮發性溶劑。凍乾水性殘餘物，獲得化合物4-4 (87 mg, 4.44%產率)。LCMS: (M+H) = 539.1。

【0149】 化合物4-4 (87 mg, 161.45 μmol)藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μm)); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-MeOH; 等度: A:B=90:10; 流動速率: 50 mL/min)分離，得到兩種溶離份。

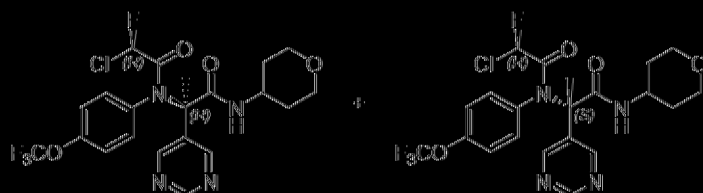
【0150】 獲得實例4a: (28 mg, 30.94%產率)。LCMS: (M+H) =539.1。SFC: 滯留時間: 1.816 min, AD-3_MeOH (DEA)_5_40_25ML。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.94 - 7.67 (m, 2H), 7.54 - 7.32 (m, 3H), 6.51 - 6.21 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 1H), 2.03 - 1.72 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.64 - 1.46 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.84 (br s, 3F), -91.85 (br d, *J* = 234.6 Hz, 1F), -99.39 (br d, *J* = 234.6 Hz, 1F), -142.32 (br s, 1F)。

【0151】 獲得實例4b: (34 mg, 61.78 μmol, 38.26%產率)。LCMS: (M+H) =539.1。SFC: 滯留時間: 2.406 min, AD-3_ MeOH (DEA)_5_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.80 - 7.61 (m, 2H), 7.56 - 7.33 (m, 3H), 6.47 - 6.18 (m, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 1H), 2.09 - 1.81 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.62

1.47 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.89 (s, 3F), -92.02 (br d, *J* = 234.6 Hz, 1F), -99.23 (br d, *J* = 231.7 Hz, 1F), -141.94 (s, 1F)。

實例 5a 及 5b



實例 5a 及 實例 5b
(在兩個膈度之間之可以任意分配的立體化學)

[0152] 以下化合物根據對於實例 4a 及 4b 所描述之類似程序製備。

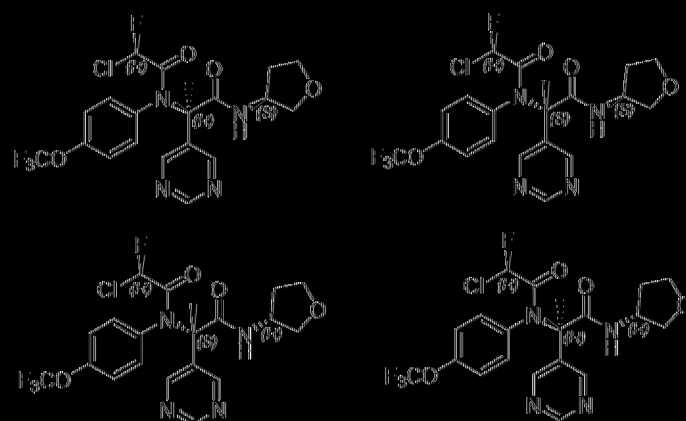
[0153] 獲得實例 5a : (17 mg) 。LCMS: (M+H) : 505.2 。SFC: 滯留時間: 2.558 min, AD 3 EtOEt DEA 5.40 25MOL /MIN 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.44 - 6.23 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 3H), 3.35 - 3.24 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 4H), 1.63 - 1.39 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.85 (s, 3F), -142.33 (s, 1F)。

[0154] 獲得實例 5b : (20 mg) 。LCMS: (M+H) : 505.2 。SFC: 滯留時間: 3.349 min, AD 3 EtOEt DEA 5.40 25MOL /MIN 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 6.38 - 6.19 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 3H), 3.35 - 3.27 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.38 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.90 (s, 3F), -142.06 (s, 1F)。

實例 6a、6b、6c 及 6d



實例6a、6b、6c及6d

(在兩個鹽胺與雜環基之間之中心任意分配的立體化學)

[0155] 以下化合物根據對於實例4a及4b所描述之類似程序製備。

[0156] 獲得實例6a：(6 mg)。LCMS: (M+H) : : 491.1。SFC: 滯留時間: 2.504 min, AD 3 EtOH DEA 5 40 25ML /MIN。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.04 (d, J : : 6.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J : : 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J : : 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 6.49 - 6.24 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.67 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -142.27 (s, 3F) -56.82 (s, 1F)。

[0157] 獲得實例6b：(4 mg)。LCMS: (M+H) : : 491.1。SFC: 滯留時間: 2.773 min, AD 3 EtOH DEA 5 40 25ML /MIN。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.12 - 9.06 (m, 1H), 8.86 - 8.83 (m, 2H), 8.06 (d, J : : 6.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J : : 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J : : 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J : : 8.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.50 - 6.28 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.58 (dd, J : : 4.0, 9.0 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -56.62 ~ -56.97 (m, 3F), -141.95 ~ -143.49 (m,

第75頁(發明說明書)

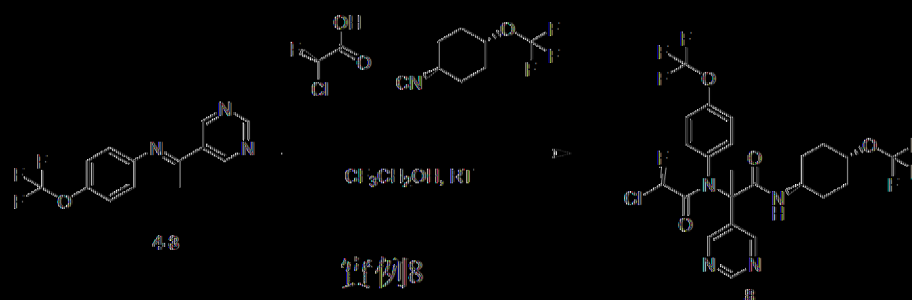
1H)。

(0158) 獲得實例6c：(7 mg)。 $LCMS: (M+H)^+ : 491.1$ 。 $SFC: 滯留$
 時間: 3.504 min, AD 3 EtOH DEA 5 40 25ML /MIN。 $^1H NMR (400$
 $MHz, DMSO-d_6): \delta 9.02 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.95 (d, J : 6.8 Hz, 1H),$
 $7.68 (dd, J : 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J : 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.36$
 $(m, 2H), 6.42 - 6.17 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 2H),$
 $3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.88 - 1.83$
 $(m, 1H), 1.82 (s, 3H)。$ $^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): \delta -54.84 - -58.54$
 $(m, 3F), -140.69 - -146.03 (m, 1F)。$

(0159) 獲得實例6d：(6 mg)。 $LCMS: (M+H)^+ : 491.1$ 。 $SFC: 滯留$
 時間: 4.030 min, AD 3 EtOH DEA 5 40 25ML /MIN。

$^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): \delta 9.03 (s, 1 H), 8.82 (s, 2 H), 7.93$
 $(d, J : 6.40 Hz, 1 H), 7.67 - 7.78 (m, 1 H), 7.33 - 7.55 (m, 3 H), 6.20 -$
 $6.43 (m, 1 H), 4.33 (br s, 1 H), 3.73 - 3.83 (m, 2 H), 3.62 - 3.70 (m, 1 H),$
 $3.52 - 3.59 (m, 1 H), 2.01 - 2.11 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.72 - 1.78 (m, 1$
 $H)。$ $^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): \delta -141.85 (s, 3 F), -57.32 - -56.43$
 $(m, 1 F)。$

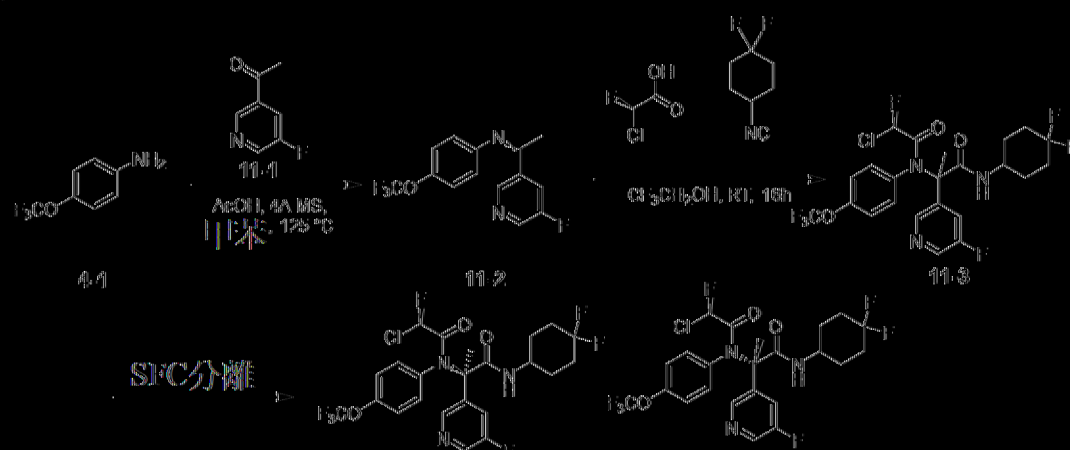
實例8



(0160) 向化合物4-3 (100 mg, 355.58 μ mol)於 $CH_2Cl_2/EtOH$ (1 mL)

中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(48.00 mg, 426.69 μ mol)及(1*R*,4*R*)-1-異氟基-4-(三氟甲氧基)環己烷(68.69 mg, 355.58 μ mol)。在25°C下攪拌混合物2小時。減壓濃縮混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150×30mm×5 μ m；移動相：[水(13A)-ACN]；B%：55%-85%，6min)純化，得到所需化合物8 (2.30 mg, 1.08%產率)。LCMS: (M+H)⁺: 587.0。HPLC: 滯留時間: 5.290 min, 10.80AB 8min。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.04 (d, *J*: 13.6 Hz, 1H), 8.92 (d, *J*: 9.6 Hz, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 3H), 6.30 - 6.11 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ -145.470 ... -145.311 (m, 1F), -59.572 ... -59.277 (m, 6F)。

實例11a及11b



實例11a及11b (在兩個酰胺之間之中心任意分配的立體化學)

[0161] 將化合物4-1 (1.27 g, 7.19 mmol, 971.84 μ L)、化合物11-1 (1 g, 7.19 mmol)、AcOH (2.63 g, 43.71 mmol, 2.5 mL)及4A分子篩(3 g, 7.19 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次，且隨後在125°C下在N₂氛圍下攪拌混合物18小時。過濾反應混合物且減壓濃縮

第77頁(發明說明書)

濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純化。獲得化合物11-2 (1.3 g，49.05%產率)。LCMS: 滯留時間: 4.398 min, (M+H) = 299.1

【0162】 向11-2 (500 mg，1.68 mmol)於CF₃CH₂OH (5 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(405 mg，2.02 mmol，56%純度)及1,1-二氟-4-異氰基-環己烷(252 mg，1.68 mmol，97%純度)。在25°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (Phenomenex Gemini-NX C18 75×30mm×3μm；移動相：A：水(FA) B：ACN；梯度條件：37% B至67% B；流動速率：25 mL/min)純化。收集純溶離份且藉由蒸發移除揮發性溶劑。凍乾水性殘餘物，獲得標題化合物11-3 (144 mg，15.34%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.51 - 8.40 (m, 2H), 7.81 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 6.47 - 6.21 (m, 1H), 3.86 (br s, 1H), 1.99 (br s, 3H), 1.93 - 1.68 (m, 6H), 1.66 - 1.43 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.93 (br d, *J* = 20.0 Hz, 3F), -91.93 (br dd, *J* = 55.8, 233.2 Hz, 1F), -99.31 (br dd, *J* = 42.9, 228.9 Hz, 1F), -128.08 (br d, *J* = 14.3 Hz, 1F), -141.88 (br d, *J* = 14.3 Hz, 1F)。

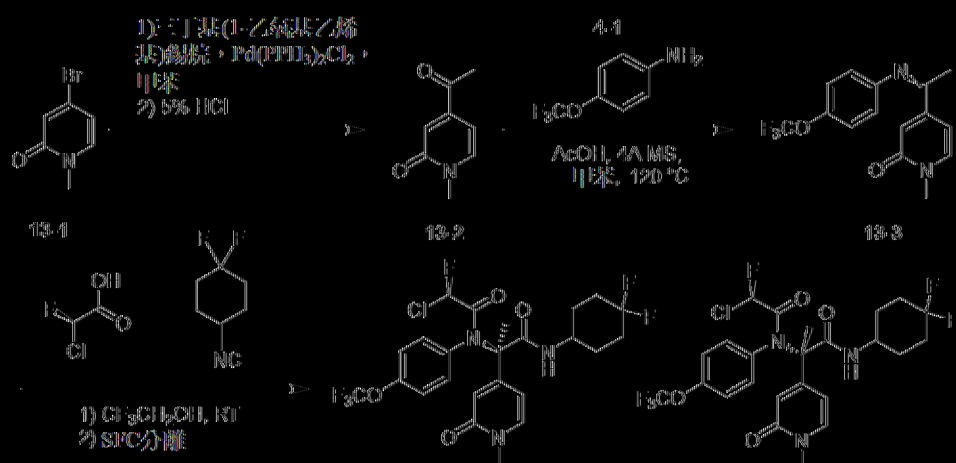
11-3 (198 mg，356.20 μmol)藉由SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm×30mm，5μm))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-ETOH；等度：A: B=90:10；流動速率：60 mL/min)分離，得到兩種溶離份。

【0163】 獲得實例11a：(29 mg，14.65%產率)。LCMS: (M+H) =556.2。SFC: 滯留時間：1.773 min, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_7MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):

δ 8.52 ~ 8.41 (m, 2H), 7.82 ~ 7.73 (m, 1H), 7.73 ~ 7.62 (m, 2H), 7.49 ~ 7.39 (m, 1H), 7.39 ~ 7.26 (m, 2H), 6.46 ~ 6.23 (m, 1H), 3.86 (br s, 1H), 2.01 (br s, 3H), 1.90 (br s, 1H), 1.76 (s, 5H), 1.65 ~ 1.50 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.90 (s, 3F), -91.84 (br d, *J* = 231.7 Hz, 1F), -99.36 (br d, *J* = 231.7 Hz, 1F), -128.10 (s, 1F), -141.91 (s, 1F)。

[0164] 獲得實例11b: (61 mg, 29.95%產率)。LCMS: (M+H) = 556.2。SFC: 滯留時間: 2.257 min, OD 3 EtOH DEA 5 40 25ML 7MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.49 ~ 8.40 (m, 2H), 7.75 ~ 7.67 (m, 1H), 7.66 ~ 7.61 (m, 1H), 7.61 ~ 7.54 (m, 1H), 7.52 ~ 7.45 (m, 1H), 7.41 ~ 7.30 (m, 2H), 6.43 ~ 6.20 (m, 1H), 3.85 (br s, 1H), 1.99 (br s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.88 ~ 1.68 (m, 3H), 1.67 ~ 1.44 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.32 ~ -57.54 (m, 3F), -91.99 (br d, *J* = 234.6 Hz, 1F), -99.25 (br d, *J* = 226.0 Hz, 1F), -128.06 (s, 1F), -141.88 (s, 1F)。

實例13a及13b



實例13a及13b
(在兩個酰胺之間之中心任意分配之立體化學)

[0165] 向4-溴-1-甲基-吡啶-2-酮(4.0 g, 21.27 mmol)於甲苯(80 mL)中之溶液中添加三苄基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(9.56 g, 26.47 mmol, 第79頁(發明說明書))

8.93 mL)及Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.49 g, 2.13 mmol)。加熱混合物且在N₂下在100°C下攪拌12小時。在使混合物冷卻至室溫前，用KF飽和溶液(40 mL)淬滅混合物，隨後用5%鹽酸(40 mL)處理混合物，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取反應物，有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗物質。粗物質藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=0/1至1/0，TLC：石油醚:乙酸乙酯=0:1，R_f=0.2)純化，得到化合物13-2 (2.1 g, 13.89 mmol, 65.30%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

【0166】將13-2 (2.1 g, 13.89 mmol)、4-(三氟甲氧基)苯胺(3.69 g, 20.84 mmol, 2.82 mL)、4A MS (500 mg, 13.89 mmol)及乙酸(5.01 g, 83.35 mmol, 4.77 mL)於甲苯(100 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次，且隨後在120°C下在N₂氛圍下攪拌混合物12小時。反應混合物減壓濃縮，得到粗產物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化，得到13-3 (1.4 g, 4.51 mmol, 32.48%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

【0167】向13-3 (300.00 mg, 966.90 μmol)於CF₃CH₂OH (4 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(233.07 mg, 1.16 mmol, 56%純度)及1,1-二氟-4-異氰基-環己烷(154.38 mg, 1.06 mmol)。在25°C下攪拌混合物2小時。減壓濃縮混合物，得到粗化合物13。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱：Boston Green ODS 150×30mm×5μm；移動相：[水(FA)-ACN]；

B% : 45%-75% , 6min)純化 , 得到所需化合物(53 mg , 純度97%)。

【0168】 化合物13藉由SFC (管柱 : DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×30 mm , 10 μm) ; 移動相 : [Neu-ETOH] ; B% : 15%至15%)進一步分離 , 得到兩種溶離份。

【0169】 獲得實例13a : (20 mg , 3.55%產率) 。 LCMS: (M+H) =568.2 。 SFC: 滯留時間 : 2.647 min, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_7MIN 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.79 - 7.63 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 6.45 - 6.28 (m, 2H), 6.27 - 6.20 (m, 1H), 3.90 -3.76 (m, 1H), 3.33 - 3.28 (m, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.68 (m, 4H), 1.64 - 1.50 (m, 4H) 。

【0170】 獲得實例13b : (15 mg , 2.61%產率) 。 LCMS (M+H) = 568.2 。 SFC: 滯留時間 : 2.991 min, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_7MIN 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 6.45 - 6.27 (m, 2H), 6.22 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 7H), 1.63 - 1.46 (m, 2H) 。

實例14a及14b



[0171] 向化合物11.2 (350 mg, 1.17 mmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (3 mL)中之溶液中添加 H_3PO_4 (26 mg, 225.52 μmol , 15.48 μL , 85%純度)。在25°C下攪拌混合物30分鐘。隨後向混合物中添加4-異氟基四氫吡喃(153 mg, 1.17 mmol, 85%純度)及(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(240 mg, 1.41 mmol, 66%純度)。在25°C下攪拌混合物5小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (Boston Green ODS 150×30mm×5 μm ; 移動相: A: 水(B_A) B: ACN; 梯度條件: 45% B至75% B; 流動速率: 35 mL/min)純化。收集純溶離份且藉由蒸發移除揮發性溶劑。凍乾水性殘餘物，得到標題化合物。獲得化合物14 (127 mg, 20.80%產率)。LCMS (M+H)⁺: 522.1。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.53 – 8.38 (m, 2H), 7.82 – 7.61 (m, 3H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 6.49 – 6.23 (m, 1H), 4.01 – 3.77 (m, 3H), 3.36 (br s, 2H), 1.98 – 1.73 (m, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.40 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -56.93 (br d, J : 20.0 Hz, 3F), -128.12 (br d, J : 17.2 Hz, 1F), -141.87 (s, 1F)。

[0172] 化合物14 (127 mg, 243.36 μmol)藉由SFC (DAICHEL

CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10μm))；移動相：A：超臨界CO₂，
B：Neu-ETOH；等度：A: B=85:15；流動速率：60 mL/min)分離，得到
兩種溶離份。

【0173】獲得實例14a：(44 mg，34.65%產率)。LCMS (M+H) =
522.2。SFC: 滯留時間：2.272 min,
AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_7MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):
δ 8.53 - 8.42 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.42
(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.47 - 6.24 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m,
3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.57 - 1.44
(m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.90 (s, 3F), -128.14 (s,
1F), -141.87 (s, 1F)。

【0174】獲得實例14b：(44 mg，34.65%產率)。LCMS (M+H) =
522.2。SFC: 滯留時間：2.762 min,
AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_7MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):
δ 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.47
(m, 2H), 7.35 (br s, 2H), 6.47 - 6.22 (m, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 3H), 3.38 -
3.33 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.73 - 1.57 (m, 2H), 1.57 - 1.39 (m, 2H)。¹⁹F
NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.95 (s, 3F), -128.09 (s, 1F), -141.86 (s,
1F)。

實例17a及17b



[0175] 向17.1 (9 g, 52.02 mmol)及1-(1-乙氧基乙烯基)錫烷 (22.37 g, 61.94 mmol, 20.91 mL)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.83 g, 2.60 mmol)。在110°C下在N₂下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物且減壓濃縮，得到化合物5-(1-乙氧基乙烯基)-4-甲基-吡啶(10 g, 粗物質)。向5-(1-乙氧基乙烯基)-4-甲基-吡啶(10 g)之溶液中添加HCl (2 M, 82.21 mL)。在20°C下攪拌混合物3小時。用EtOAc (30 mL×5)萃取反應物。合併之有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。獲得化合物17.2 (5.5 g, 粗物質)。

[0176] 將17.2 (7.49 g, 42.31 mmol, 5.72 mL)、1-(4-甲基吡啶-5-基)乙酮(3 g, 21.15 mmol)及p-TsOH (546.39 mg, 3.17 mmol)於甲苯(60 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次，且隨後在N₂氛圍下在140°C下攪拌混合物16小時。將混合物冷卻至室溫且過濾，且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/二氯甲烷之溶離劑，在40 mL/min下)純化。獲得化合物17.3 (3.74 g)。

[0177] 向17.3 (600 mg, 2.03 mmol)於Cl₃CCl₂OH (2 mL)中之溶液中添加(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(464.92 mg, 2.44 mmol)及1,1,1-三氟-4-異氫

基-環己烷(327.73 mg, 2.03 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑, 在20 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Boston Green ODS 150×30mm×5μm; 移動相: [水(FA)-ACN]; B%: 50%至80%, 7min)純化。獲得化合物17 (51 mg, 89.94 μmol, 4.43%產率, 97.51%純度)。

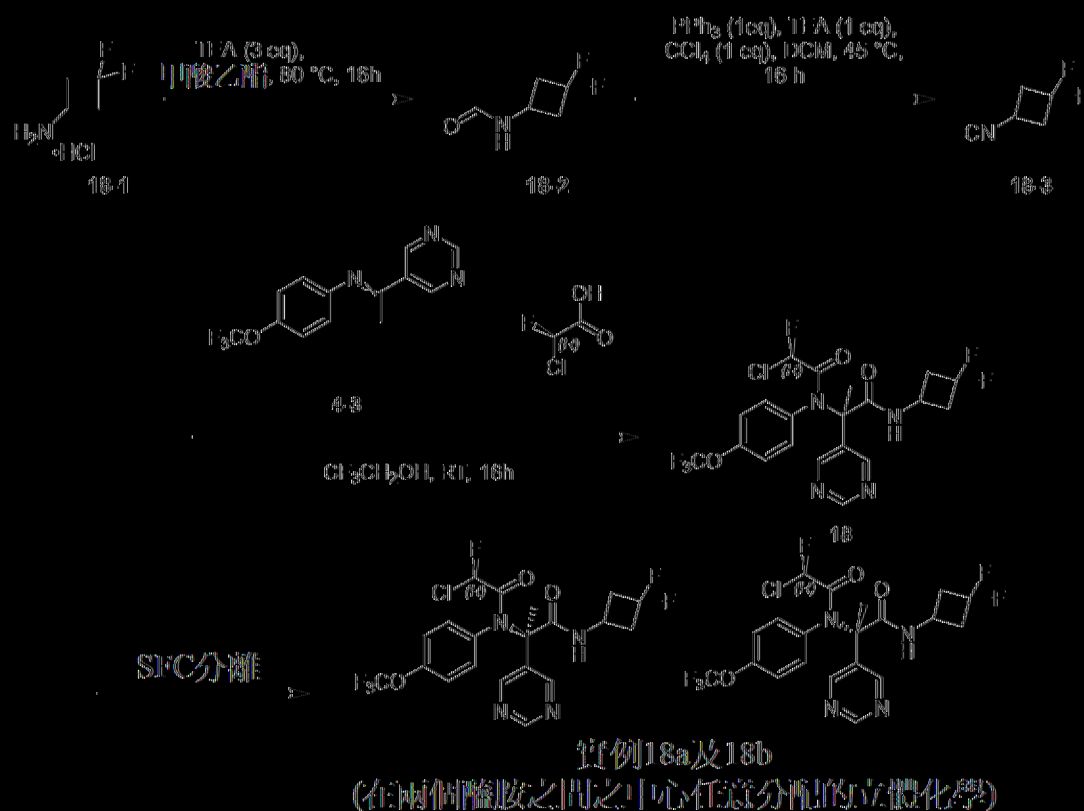
【0178】 化合物17 (51 mg)藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK AS (250mm×30mm, 10μm)); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-ETOH; 等度: A: B=90:10; 流動速率: 60 mL/min)分離, 得到兩種溶離份。

【0179】 獲得**實例17a**: (12.85 mg, 24.83%產率)。LCMS: (M+H) = 553.1。SFC: 滯留時間: 1.174 min, AS_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_7MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.89 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.67 (br t, *J* = 7.0Hz, 3H), 7.44 (br s, 2H), 6.43 - 6.25 (m, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.30 (br s, 3H), 2.02 - 1.81 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (br d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.46 (br d, *J* = 12.5 Hz, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.87 (s, 3F), -92.16 (br d, *J* = 235.8 Hz, 1F), -99.27 (br d, *J* = 242.8 Hz, 1F), -141.49 (br s, 1F)

【0180】 獲得**實例17b**: (12.79 mg, 25.08%產率)。LCMS (M+H) = 553.1。SFC: 滯留時間: 1.834 min, AS_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_7MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.83 (br d, *J* = 7.0Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 3H), 6.44 - 6.24 (m, 1H), 3.80 (brs, 1H), 3.31 (br s, 3H), 2.02 - 1.68 (m, 6H), 1.65 (s, 3H), 1.47 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H)。¹⁹F

NMR (3/6 MHz, DMSO- d_6): δ 56.87 (s, 3H), 91.75 ~ 93.12 (m, 1H), 99.13 (br d, $J = 194.2$ Hz, 1H), 141.01 (br s, 1H)

實例18a及18b



[0181] 向18-1 (5 g, 34.83 mmol, HCl鹽)於甲酸乙酯(60 mL)中之溶液中添加TEA (10.57 g, 104.48 mmol, 14.54 mL)。在80°C下攪拌混合物16小時。真空濃縮混合物，用水(30 mL)稀釋，用DCM (30 mL \times 2)萃取。有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。獲得18-2 (4.28 g, 粗物質)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20 ~ 8.08 (m, 1H), 6.16 (br s, 1H), 4.43 ~ 4.27 (m, 1H), 3.03 ~ 2.91 (m, 2H), 2.59 ~ 2.44 (m, 2H)。

[0182] 向18-2 (4.28 g, 31.68 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加 PPh_3 (8.31 g, 31.68 mmol)、TEA (3.21 g, 31.68 mmol, 4.41 mL)及 CCl_4 (4.87 g, 31.68 mmol, 3.05 mL)。在45°C下攪拌混合物16小時。

減壓濃縮反應混合物。隨後添加MTBE (30 mL)及PE (30 mL)且在20°C下攪拌混合物2小時。過濾反應物且藉由MTBE (20 mL×3)洗滌濾餅。減壓濃縮經合併之濾液。獲得化合物18-3 (7.35 g, 粗物質)。

【0183】向化合物4-1 (2 g, 4.27 mmol)於CF₃CH₂OH (20 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(1.03 g, 5.12 mmol)及18-3 (999.28 mg, 4.27 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑, 在35 mL/min下)純化。產物藉由製備型HPLC (管柱: Boston Green ODS 150×30mm×5μm; 移動相: [水(FA)-ACN]; B%: 43%至73%, 6min)進一步純化。獲得化合物18 (160 mg, 311.25 μmol, 7.29%產率)。

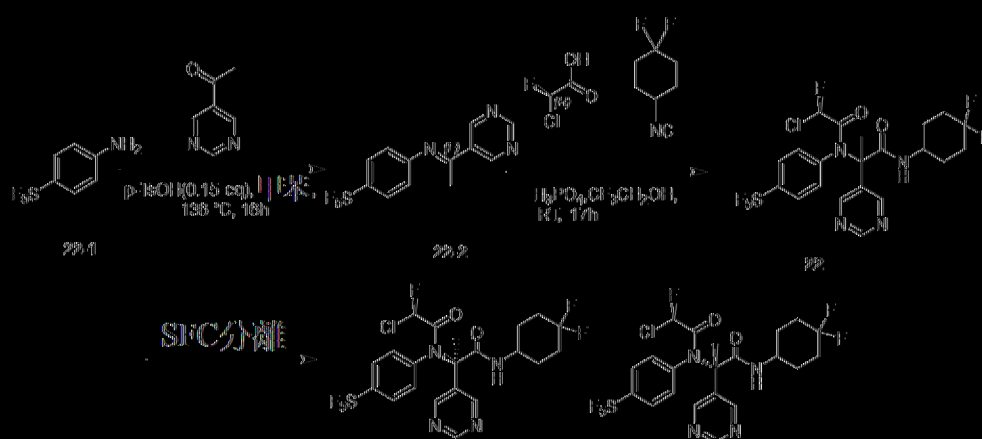
【0184】化合物18 (160 mg)藉由對掌性SFC (DAICEL CHIRALCEL OD (250mm×30mm, 10μm); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-ETOH; 等度: A: B=85:15; 流動速率: 60 mL/min)分離, 真空濃縮, 得到兩種溶離份。

【0185】獲得**實例18a**: (16.52 mg)。LCMS: (M+H) =511.0。SFC: 滯留時間: 1.820 min, OD-3_EtOH (DEA)_5_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.27 (m, 3H), 6.50 - 6.32 (m, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.82 (br s, 3F), -81.28 - -82.71 (m, 1F), -96.15 - -97.48 (m, 1F), -142.44 (s, 1F)。

【0186】獲得**實例18b**: (19.34 mg, 32.06%產率)。LCMS (M+H) = 511.0。SFC: 滯留時間: 2.467 min, OD-3_EtOH (DEA)_5_40_25ML。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.04 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.16 (d, J : 6.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J : 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 6.43 - 6.23 (m, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 2.98 - 2.77 (m, 2H), 2.60 (br dd, J : 5.4, 19.8 Hz, 2H), 1.79 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -56.86 (s, 3F), -81.37 - -82.55 (m, 11F), -96.17 - -97.35 (m, 11F), -141.95 (s, 11F).

實例22a及22b



實例22a及22b
(在兩個立體中心之間之中心任意分配的立體化學)

[0187] 向22.1 (2.5 g, 11.41 mmol)及1-嘧啶-5-基乙酮(1.39 g, 11.41 mmol)於甲苯(70 mL)中之溶液中添加p-TsOH (294.63 mg, 1.71 mmol)。在136°C下攪拌混合物16小時，同時在 N_2 氛圍下藉由迪安-斯塔克分離器移除水。過濾反應物，且用甲苯(10 mL \times 2)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至10% DCM/EtOAc 之溶離劑，在20 mL/min下)純化。獲得22.2 (2.02 g, 5.62 mmol, 49.30%產率, 90%純度)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 - 9.28 (m, 3H), 7.92 (d, J : 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J : 8.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。

[0188] 向22.2 (1 g, 2.78 mmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (12 mL)中之溶液中添加 Et_3NPO_4 (58.72 mg, 509.31 μmol , 34.95 μL)。在20°C下攪拌混合物30分鐘。隨後添加1,1,1-三氟-4-異氫基-環己烷(448.35 mg, 2.78 mmol)

第 88 頁(發明說明書)

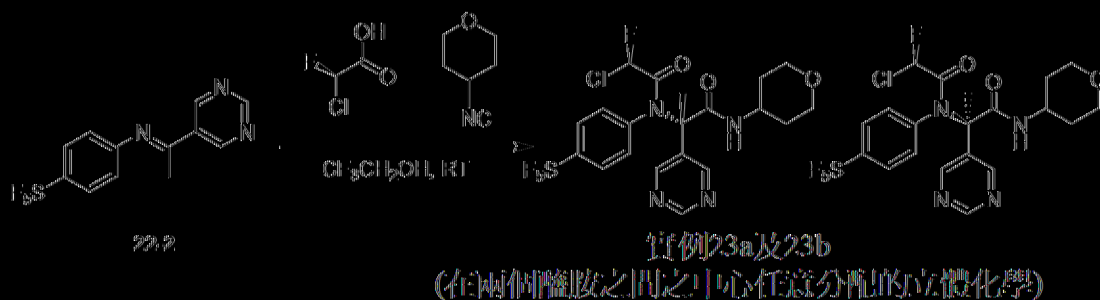
及(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(521.19 mg, 2.78 mmol)。在20°C下攪拌混合物17小時。減壓濃縮反應物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純化且殘餘物藉由製備型HPLC(管柱：Welch Xtimate C18 150×30mm×5μm；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：52%-82%，7min)進一步純化。獲得實例22(100 mg, 5.94%產率)。LCMS: (M+H) =580.7。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.15 - 7.80 (m, 3H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.37 (m, 1H), 6.52 - 6.26 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.10 - 1.83 (m, 5H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.63 - 1.40 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ 64.03 (d, *J* = 152.6 Hz, 3F), -92.01 (dd, *J* = 64.2, 234.1 Hz, 1F), -99.25 (dd, *J* = 57.2, 234.1 Hz, 1F), -142.27 (d, *J* = 190.7 Hz, 1F)。

化合物22(100 mg, 172.14 μmol)藉由SFC(WHELK-O1(250mm×30mm, 5μm))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-IPA；等度：A:B=80:20；流動速率：60 mL/min)分離，得到兩種溶離份。

【0189】獲得實例22a：(20 mg, 33.85 μmol, 19.67%產率)。LCMS: (M+H) =580.9。SFC: 滯留時間：4.861 min, SS Whelk O1_IPA_DEA_5_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.15 - 7.88 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.53 - 6.34 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.89 - 1.69 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.62 - 1.43 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ 64.02 (d, *J* = 152.6 Hz, 5F), -91.89 (d, *J* = 235.8 Hz, 1F), -99.40 (d, *J* = 232.3 Hz, 1F), -141.21 - -145.92 (m, 1F)。

[0190] 獲得實例22b：(30 mg, 29.59%產率)。LCMS (M+H)⁺ : 580.9。SFC: 滯留時間: 5.270 min, SS Whelk O1 JPA DBA 5 40 25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.06 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.98 (m, 2H), 7.84 (d, *J*: 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*: 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*: 8.2 Hz, 1H), 6.49 - 6.29 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.11 - 1.82 (m, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ 64.01 (d, *J*: 152.6 Hz, 5F), -92.06 (d, *J*: 232.4 Hz, 1F), -97.67 - -102.77 (m, 1F), -142.09 (s, 1F)。

實例23a及23b



[0191] 向22b (358.85 mg, 1.11 mmol)於CH₂Cl₂ (1 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(208.77 mg, 1.11 mmol)及4-異氬基四氬嘧啶(145.14 mg, 1.11 mmol, 85%純度)。在20°C下攪拌混合物16小時。新添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(208.77 mg, 1.11 mmol)及4-異氬基四氬嘧啶(145.14 mg, 1.11 mmol)。在20°C下再攪拌混合物48小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150×30mm×5μm; 移動相: [水(H₂O)-ACN]; B%: 49%-19%, 7min)進一步純化，得到兩種溶離份。

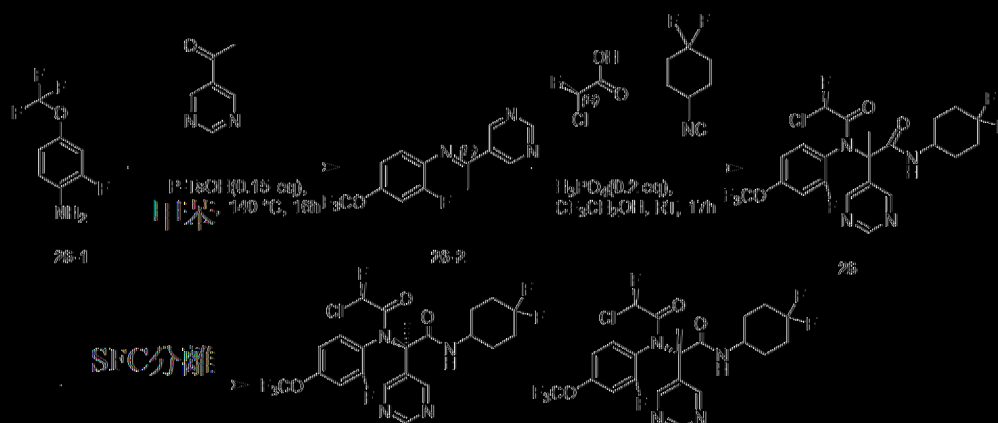
[0192] 獲得實例23a：(1.08 mg, 0.2%產率)。LCMS (M+H)⁺ :

547.0 • SFC: 滯留時間: 3.536 min, AD 3 IPA DEA 5 40 25ML 6MIN • $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.19 – 8.99 (m, 2H), 8.94 – 8.79 (m, 2H), 7.61 (d, J : 9.4 Hz, 2H), 7.31 – 7.14 (m, 3H), 3.97 – 3.60 (m, 4H), 3.26 (br d, J : 4.2 Hz, 1H), 2.43 (br dd, J : 4.4, 12.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 4H), 1.78 (br d, J : 12.3 Hz, 1H), 1.52 (br d, J : 11.0 Hz, 1H) •

[0193] 獲得實例23b: (4.85 mg, 7.98 μmol , 7.19%產率) •

LCMS: (M+H) $^+$: 547.0 • HPLC: 滯留時間: 2.522 min, 10-80AB 4min.1cm • SFC: 滯留時間: 2.818 min, AD 3 IPA DEA 5 40 25ML 6MIN • $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.15 (s, 1H), 9.10 (d, J : 3.0 Hz, 1H), 8.94 (s, 2H), 7.65 (d, J : 9.5 Hz, 2H), 7.21 – 7.02 (m, 3H), 4.07 – 3.80 (m, 4H), 2.93 (br s, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.80 (br d, J : 9.0 Hz, 1H), 1.53 (br d, J : 13.1 Hz, 1H) •

實例26a及26b



實例26a及26b
(在兩個酰胺之間之中心任意分配的立體化學)

[0194] 將26-1 (2 g, 10.25 mmol)、1-噁嗪-5-基乙酮(1.50 g, 12.30 mmol)及4-甲基苯磺酸(264.77 mg, 1.54 mmol)於甲苯(50 mL)中之

混合物加熱至回流(140°C)持續16小時且藉由迪安-斯塔克分離器移除水。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在30 mL/min下)純化。獲得化合物26-2 (1.88 g, 5.97 mmol, 58.23%產率, 95%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.49 - 9.22 (m, 3H), 7.52 (dd, *J* = 2.0, 10.6 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 1.2, 8.7 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)。

【0195】 向26-2 (800 mg, 2.67 mmol)於CF₃CH₂OH (5 mL)中之溶液中添加H₃PO₄ (52.33 mg, 534.00 μmol, 31.15 μL)。在15°C下攪拌反應混合物30分鐘。隨後添加1,1-二氟-4-異氰基-環己烷(430.61 mg, 2.67 mmol)及(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(500.57 mg, 2.67 mmol)。在15°C下攪拌反應混合物17小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Boston Green ODS 150×30mm×5μm; 移動相: [水(FA)-ACN]; B%: 53%至83%, 7min)進一步純化。獲得化合物26 (87 mg, 5.71%產率)。LCMS: (M+H) =557.0。HPLC:滯留時間: 4.783 min, 10-80AB_8min.1cm。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.13 - 9.01 (m, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.81 - 8.67 (m, 1H), 8.10 - 7.21 (m, 4H), 6.69 - 6.44 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 2.15 - 1.47 (m, 11H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -54.66 - -62.10 (m, 3F), -87.95 - -92.80 (m, 1F), -99.34 (br d, *J*=231.7 Hz, 1F), -107.02 - -114.13 (m, 1F), -139.66 - -144.18 (m, 1F)。

化合物26 (85 mg, 152.64 μmol)藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK

AD (250mm×30mm, 10 μ m))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-ETOH；等度：A: B=90:10；流動速率：60 mL/min)分離，得到兩種溶離份。

【0196】 獲得**實例26a**：(30 mg，34.45%產率)。LCMS: (M+H) = 557.2。SFC: 滯留時間: 1.744 min, AD-3_EtOH (DEA) 5_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.11 - 9.00 (m, 1H), 8.94 - 8.68 (m, 2H), 8.07 - 7.18 (m, 4H), 6.67 - 6.41 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.13 - 1.46 (m, 11H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -52.95 - -60.01 (m, 3F), -91.95 (d, *J* = 235.8 Hz, 1F), -97.67 - -101.99 (m, 1F), -108.26 - -112.58 (m, 1F), -140.03 - -144.35 (m, 1F)。

【0197】 獲得**實例26b**：(32 mg，37.22%產率)。LCMS (M+H) = 557.2。SFC: 滯留時間: 2.004 min, AD-3_EtOH (DEA) 5_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.11 - 8.96 (m, 1H), 8.92 - 8.73 (m, 2H), 7.93 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.22 (m, 2H), 6.69 - 6.42 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.13 - 1.53 (m, 11H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.67 - -57.85 (m, 3F), -92.12 (d, *J* = 228.9 Hz, 1F), -98.91 (s, 1F), -106.68 - -112.98 (m, 1F), -141.07 - -143.17 (m, 1F)。

實例27a及27b



[0198] 將26-2 (300 mg, 1.00 mmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (5 mL)中之溶液中逐滴添加 H_3PO_4 (19.65 mg, 200.52 μmol , 85%)。添加後，在25°C下攪拌混合物0.5小時，且隨後添加4-異氫基四氫嘓(136.19 mg, 1.10 mmol)及(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(225.56 mg, 1.20 mmol)。在25°C下攪拌所得混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至60%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在30 mL/min下)純化，得到粗產物，其藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×30mm×5 μm ；移動相：[水(HFA)-ACN]；B%：34%至64%，1/min)進一步純化，得到化合物27 (15 mg, 13.70%產率)。LCMS: (M+H)⁺: 523.0。

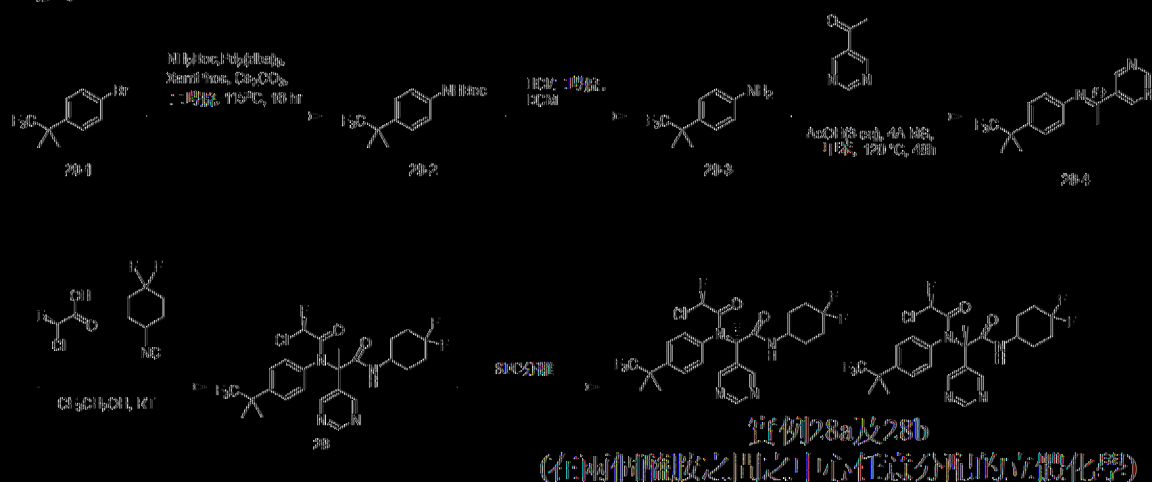
[0199] 化合物27 (15 mg, 143.44 μmol)藉由SFC (DAICEL CENTRALPAK AD (250mm×30mm, 10 μm)；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：New-IPA；等度：A: B: 85:15)分離，得到兩種溶離份。

[0200] 獲得實例27a：(15 mg, 19.76%產率)。LCMS: (M+H)⁺: 523.2。SFC: 滯留時間: 1.440 min, OD: MeOH/DIEA 5:40 28MOL 8MIN。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.21 – 8.97 (m, 1H), 8.93 – 8.68 (m, 2H), 8.13 – 7.11 (m, 4H), 6.73 – 6.43 (m, 1H), 3.92 – 3.76 (m, 3H), 3.30 (br s,

2H), 2.14 (s, 1H), 1.83 ~ 1.31 (m, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.40 ~ -58.36 (m, 3F), -107.43 ~ -112.20 (m, 1F), -140.80 ~ -143.60 (m, 1F)。

[(0201)] 獲得實例27b: (15 mg, 19.79%產率)。LCMS (M+H) : 533.2。SFC: 滯留時間: 1.579 min, OD H₂O/OD DEA 5/40 28MOL 8MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.10 ~ 8.99 (m, 1H), 8.97 ~ 8.73 (m, 2H), 7.94 ~ 7.25 (m, 4H), 6.73 ~ 6.43 (m, 1H), 3.83 (br s, 3H), 3.31 (br s, 2H), 2.14 ~ 1.69 (m, 3H), 1.68 ~ 1.30 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.40 ~ -58.92 (m, 3F), -108.36 ~ -113.53 (m, 1F), -143.56 (br d, *J*: 313.5 Hz, 1F)。

實例28a及28b



[(0202)] 將28.1 (1 g, 3.77 mmol)、胺基甲酸三級丁酯(1.77 g, 15.12 mmol)、Xantphos (663 mg, 1.15 mmol)及Cs₂CO₃ (7.38 g, 22.64 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物脫氣且用Ar吹掃3次，且隨後添加Pd₂(dba)₃ (363 mg, 396.41 μmol)。在115°C下在Ar氛圍下攪拌混合物18小時。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至10%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純

化。獲得化合物28-2 (740 mg, 2.46 mmol, 65.10%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.42 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.30 - 1.26 (m, 2H), 1.04 (s, 2H)。

【0203】向化合物28-2 (900 mg, 2.99 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4 M, 8.96 mL)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物用20 mL DCM稀釋。用飽和Na₂CO₃水溶液鹼化溶液且調節至pH=10。用DCM (30 mL×3)萃取溶液。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。獲得28-3 (712 mg, 粗物質)。LCMS: (M+H) = 202.8。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.54 - 6.49 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 1.23 - 1.18 (m, 2H), 0.95 (s, 2H)。

【0204】向化合物28-3 (771 mg, 3.83 mmol)及1-(嘓啶-5-基)乙-1-酮(468.01 mg, 3.83 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加4A MS (2 g)及AcOH (2.02 g, 33.70 mmol, 1.93 mL, 8.79 eq)。在125°C下在N₂氛圍下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。獲得化合物28-4 (1.19 g, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.33 - 9.28 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 1.13 (br s, 2H)。

【0205】向化合物28-4 (1.19 g, 3.90 mmol)於CF₃CH₂OH (15 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(939.55 mg, 4.68 mmol)及1,1-二氟-4-異氰基-環己烷(665.61 mg, 3.90 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC

(管柱：Xtimate C18 150×40mm×10 μ m；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：45%至75%，7min)純化。獲得化合物28 (340 mg，603.98 μ mol，15.50%產率)。LCMS (M+H) = 563.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 3H), 7.40 - 7.19 (m, 1H), 6.36 - 6.10 (m, 1H), 3.82 (br s, 1H), 1.99 (br s, 4H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.50 (m, 4H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.10 (br d, *J* = 6.6 Hz, 2H)。

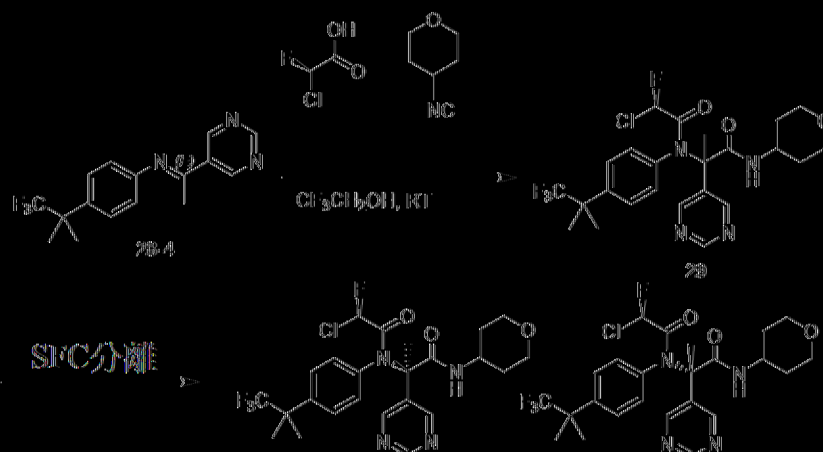
【0206】化合物28 (340 mg)藉由對掌性SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm，10 μ m)；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-ETOH；等度：A: B=80:20；流動速率：70 mL/min)分離，真空濃縮，得到兩種溶離份。

【0207】獲得實例28a：(130.08 mg，38.26%產率)。LCMS (M+H) = 563.1。SFC: 滯留時間: 0.770 min, AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.22 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.35 - 6.18 (m, 1H), 3.84 (br s, 1H), 2.08 - 1.87 (m, 4H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.12 (br s, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -68.33 (br s, 3F), -91.86 (br d, *J* = 235.8 Hz, 1F), -99.41 (br d, *J* = 235.8 Hz, 1F), -142.19 (br s, 1F)。

【0208】獲得實例28b：(131.71 mg，37.87%產率)。LCMS (M+H) = 563.1。SFC: 滯留時間: 1.077 min, AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.60 (br t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 - 6.11

(m, 1H), 3.80(br d, J : 8.1 Hz, 1H), 1.96 (br d, J : 8.6 Hz, 4H), 1.78 (s, 4H), 1.69 ~ 1.47 (m, 3H), 1.38 ~ 1.32 (m, 2H), 1.10 (br s, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -68.39 (s, 3F), -91.35 ~ -92.65 (m, 1H), -98.74 ~ -99.72 (m, 1H), -141.82 (s, 1H)。

實例29a及29b



實例29a及29b

(在兩個鹽胺之間之中心任意分配的立體化學)

[0209] 向28.4 (425 mg, 1.39 mmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (2 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(318.49 mg, 1.67 mmol)及4-異氫基四氫嘧喃(182.02 mg, 1.39 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Boston Green ODS 150×30mm×5 μm ; 移動相: [水(10A)-ACN]; B%: 55%至85%, 7/min)純化。獲得化合物29 (120 mg, 209.75 μmol , 15.07%產率)。LCMS (M+H) $^+$: 529.1。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.03 (d, J : 14.5 Hz, 1H), 8.83 (d, J : 8.2 Hz, 2H), 7.73 (br d, J : 8.1 Hz, 1H), 7.67 ~ 7.31 (m, 4H), 6.38 ~ 6.09 (m, 1H), 3.83 (br, d, J : 8.5 Hz, 3H), 3.30 ~ 3.19 (m, 2H), 1.84 ~ 1.62 (m, 4H), 1.61 ~ 1.41 (m, 3H), 1.40 ~ 1.32 (m, 2H), 1.11 (br, d, J : 7.9 Hz, 2H)。

【0210】化合物 29 (120 mg) 藉由對掌性 SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10 μ m); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-ETOH; 等度: A: B=75:25; 流動速率: 70 mL/min) 分離, 真空濃縮, 得到兩種溶離份。

【0211】獲得**實例29a**: (36.48 mg, 30.02%產率)。LCMS (M+H) = 529.0。SFC: 滯留時間: 2.417 min, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.04 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.72 (br d, *J* = 7.9Hz, 2H), 7.60 - 7.44 (m, 2H), 7.26 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.35 - 6.16 (m, 1H), 3.92- 3.78 (m, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 1.65 (s, 4H), 1.62 - 1.41 (m, 3H), 1.40 - 1.34(m, 2H), 1.12 (br s, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -68.30 (s, 3F), -142.12 (s, 1F)。

【0212】獲得**實例29b**: (40.19 mg, 33.14%產率)。LCMS (M+H) = 529.1。SFC: 滯留時間: 3.378 min, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 6.30 - 6.12 (m, 1H), 3.82 (br t, *J* = 8.3 Hz, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.67 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.57 - 1.40 (m, 3H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.10 (br s, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -68.38 (s, 3F), -141.79 (s, 1F)。

實例32a及32b



[0213] 實例32 (230 mg, 694.36 μmol)於 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{OH}$ (2 mL)中之溶液中添加 H_3PO_4 (16 mg, 138.78 μmol , 9.52 μL)。在25°C下攪拌混合物30分鐘。30分鐘後，向反應混合物中添加4-異氫基四氫吡喃(92 mg, 703.61 μmol)及(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(142 mg, 833.16 μmol)。在25°C下攪拌混合物18小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純化，得到產物。產物藉由製備型 HPLC (Welch Ximate C18 150×30mm×5 μm ；移動相：A：水(H₂O) B：ACN；梯度條件：46% B至76% B；流動速率：25 mL/min)純化。收集純溶離份且藉由蒸發移除揮發性溶劑。凍乾水性殘餘物，得到化合物32 (28 mg, 7.21%產率)。

[0214] 化合物32 (28 mg, 50.46 μmol)藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10 μm))；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：New-MeOH；等度：A: B: 85:15；流動速率：60 mL/min)分離，得到兩種溶離份。

[0215] 獲得實例32a：(6 mg, 20.89%產率)。LCMS (M+H)⁺：555.1。SFC: 滯留時間: 2.107 min, AD-3 MeOH (DEA) 5:40, 25ML, 1EI

NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.85 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J : 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J : 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.49 – 6.25 (m, 1H), 4.01 – 3.73 (m, 3H), 3.41 – 3.37 (m, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.58 – 1.41 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -85.32 (s, 3F), -87.18 (s, 2F), -142.26 (s, 1F).

[(0216)] 獲得實例32b: (5 mg, 17.40%產率)。LCMS (M+H) : 555.1。SFC: 滯留時間: 2.653 min, AD-3 H₂O/EI (DEA) 5:40, 25MOL。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.02 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 6.43 – 6.17 (m, 1H), 3.97 – 3.78 (m, 3H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.55 – 1.41 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -85.30 (s, 3F), -87.17 (br s, 2F), -141.89 (s, 1F)。

實例33a及33b



[(0217)] 向33-1 (2 g, 10.35 mmol, 1.48 mL)及1-噁啶-5-基乙酮 (1.26 g, 10.35 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加p-TsCl (2.6741 mg, 1.55 mmol)。在136°C下攪拌混合物16小時，同時在N₂氛圍下藉由迪安-斯塔克分離器移除水。過濾反應物，且用甲苯(10 mL×2)洗滌濾餅。減

壓濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至16%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在30 mL/min下)純化。獲得化合物33-2 (1.85 g，48.09%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.36 - 9.30 (m, 3H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 - 6.96 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 3H)。

【0218】 向33-2 (500 mg，1.35 mmol)於 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (5 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(253 mg，1.35 mmol)及1,1-二氟-4-異氰基-環己烷(217.73 mg，1.35 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在30 mL/min下)純化。獲得化合物33 (83 mg，10.95%產率)。LCMS (M+H) = 554.9。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.03 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.93 - 7.62 (m, 4H), 7.58 - 7.33 (m, 1H), 6.46 - 6.15 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.63 (m, 6H), 1.61 - 1.45 (m, 2H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ -41.68 (d, $J = 27.7$ Hz, 3F), -91.36 - -92.52 (m, 1F), -98.15 - -99.86 (m, 1F), -142.00 (d, $J = 114.4$ Hz, 1F)。

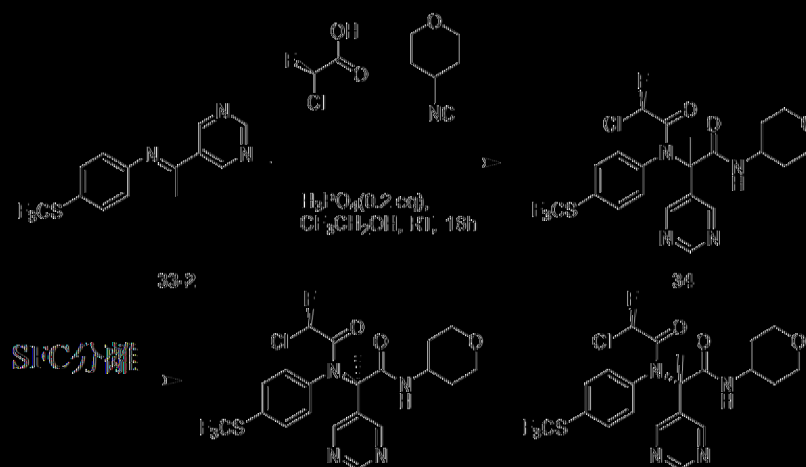
【0219】 化合物33 (80 mg，144.16 μmol ，1 eq)藉由SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm \times 30mm，5 μm)；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：Neu-ETOH；等度：A: B=85:15；流動速率：60 mL/min)分離，得到兩種溶離份。

【0220】 獲得實例33a：(27 mg，32.63%產率)。LCMS (M+H) = 555.1。 SFC: 滯留時間：0.775min, AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.89 - 7.68 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 6.51 -

6.24 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.04 ~ 1.57 (m, 11H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -40.01 ~ -44.72 (m, 3F), -91.89 (d, *J*: 235.8 Hz, 1F), -99.38 (d, *J*: 232.4 Hz, 1F), -142.16 (s, 1F)。

[(0221)] 獲得實例33b: (43 mg, 50.82%產率)。LCMS (M+H)⁺: 555.1。SFC: 滯留時間: 0.944 min, AD BEH-EC DEEA 5 40 4ML 4MIN 5CM。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.83 ~ 7.63 (m, 4H), 7.55 (br s, 1H), 6.44 ~ 6.20 (m, 1H), 3.84 (br d, *J*: 7.2 Hz, 1H), 1.98 ~ 1.45 (m, 11H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -39.62 ~ -45.89 (m, 3F), -89.04 ~ -93.36 (m, 1F), -97.28 ~ -102.38 (m, 1F), -141.86 (s, 1F)。

實例34a及34b



[(0222)] 向化合物33-2 (500 mg, 1.35 mmol)於CH₂Cl₂/OH (5 mL)中之溶液中添加H₃PO₄ (31.13 mg, 270.00 μmol, 18.53 μL)。在20°C下攪拌混合物30分鐘。隨後添加4-異氬基四氬嘧啶(214.34 mg, 1.35 mmol)及(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(253 mg, 1.35 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應物。粗物質藉由急驟矽膠層析純化且藉由製備型HPLC

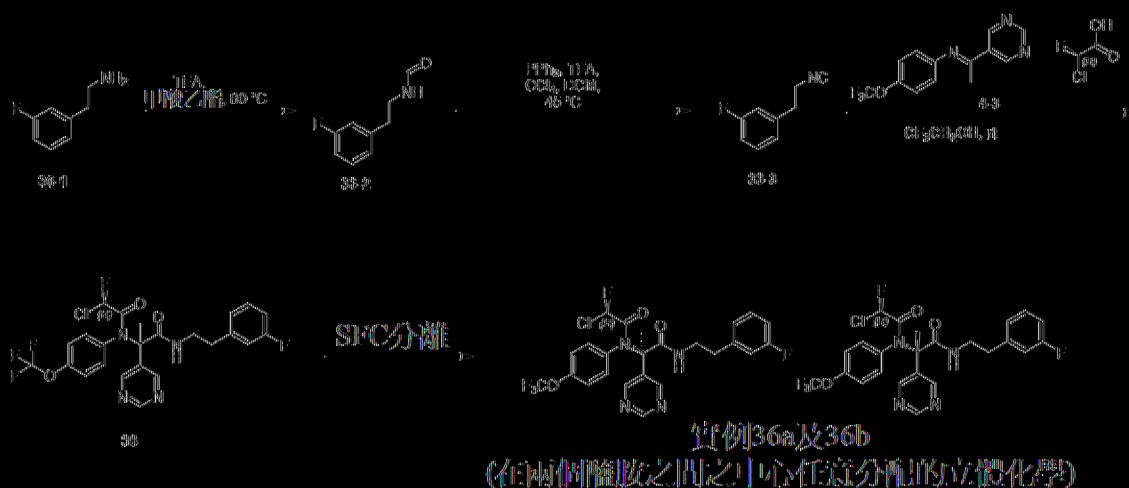
進一步純化，得到化合物34(73 mg，10.23%產率)。

化合物34 (98 mg，188.13 μmol)藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm \times 30mm, 10 μm)；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-ETOH；等度：A: B=75:25；流動速率：60 mL/min)分離，得到兩種溶離份。

【0223】 獲得**實例34a**：(15 mg，15.17%產率)。LCMS (M+H) = 521.0。SFC: 滯留時間: 0.930 min, AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.04 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.90 - 7.70 (m, 4H), 7.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.46 - 6.24 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.69 - 1.41 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -39.23 - -44.32 (m, 3F), -142.12 (s, 1F)。

【0224】 獲得**實例34b**：(21 mg，21.26%產率)。LCMS (M+H) = 521.0。SFC: 滯留時間: 1.215 min, AD_ETOH_DEA_5_40_4ML_4MIN_5CM。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.79 - 7.65 (m, 4H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.42 - 6.23 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -41.72 (s, 3F), -141.85 (s, 1F)。

實例36a及36b



[0225] 向36.1 (5 g, 35.93 mmol, 4.67 mL)於甲酸乙酯(50 mL)中之溶液中添加TEA (7.27 g, 71.85 mmol, 10.00 mL)。在80°C下攪拌混合物16小時。真空濃縮混合物，用水(20 mL)稀釋，用DCM (20 mL×2)萃取。有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。獲得化合物36.2 (6.46 g, 粗物質)。LCMS (M+H) : 167.8。

[0226] 向36.2 (6.46 g, 30.14 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液中添加PPh₃ (7.91 g, 30.14 mmol)、TEA (3.05 g, 30.14 mmol, 4.20 mL)及CCl₄ (4.64 g, 30.14 mmol, 2.90 mL)。在45°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。隨後添加MCFBE (40 mL)及PE (40 mL)且在20°C下攪拌混合物16小時。過濾反應物且藉由MCFBE (20 mL×3)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至10%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純化。獲得化合物36.3 (3.8 g, 25.48 mmol, 84.52%產率)。

[0227] 向化合物4.3 (1.5 g, 5.33 mmol)於CH₂CH₂OEt (2.0 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(1.29 g, 6.40 mmol)及化合物36.3 (837.47 mg, 5.33 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離

劑，在35 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 150×40mm×10 μ m；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：45%至75%，7min)純化。獲得化合物36 (530 mg，976.27 μ mol，18.30%產率)。LCMS (M+H) = 543.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 - 8.73 (m, 3H), 8.18 - 7.98 (m, 1H), 7.81 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 3H), 6.46 - 6.23 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 1.84 - 1.43 (m, 3H)。

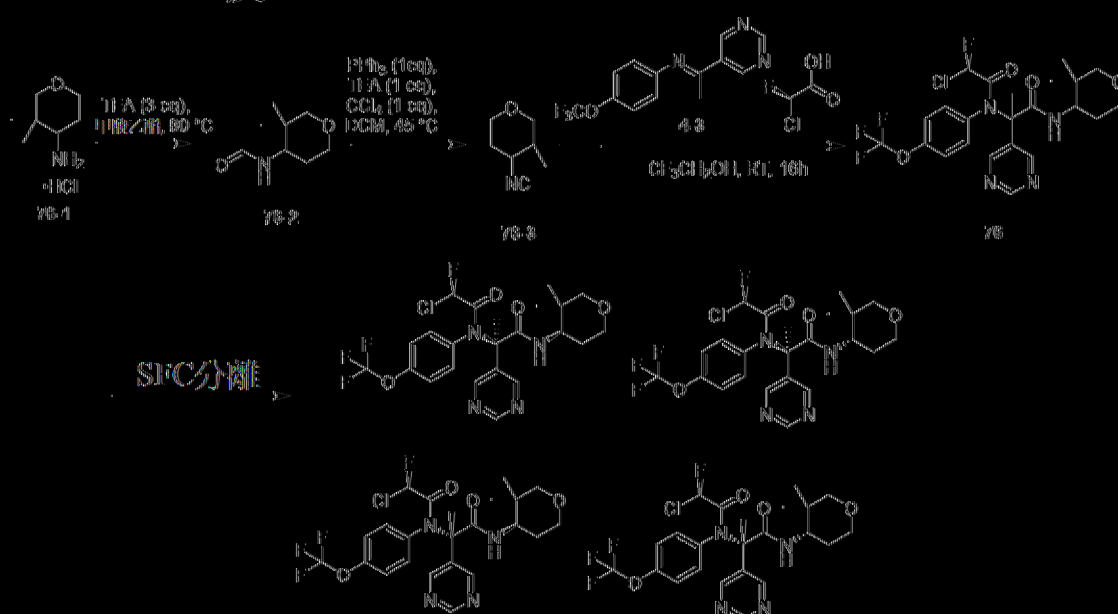
【0228】 化合物36 (530 mg，976.27 μ mol)藉由SFC (Phenomenex-Cellulose-2 (250mm×30mm，5 μ m)；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-MeOH；等度：A: B=75:25；流動速率：60 mL/min)分離，真空濃縮，得到兩種溶離份。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150×30mm×5 μ m；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：55%至85%，7min)進一步純化。

【0229】 獲得實例36a：(84.11 mg，154.93 μ mol，46.73%產率)。LCMS (M+H) = 543.4。SFC: 滯留時間：3.656 min, C2_MeOH_DEA_5_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.06 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.13 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.45 - 6.26 (m, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 1.51 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.81 (s, 3F), -113.74 (s, 1F), -142.49 (s, 1F)。

【0230】 獲得實例36b：(51.98 mg，95.75 μ mol，31.31%產率)。LCMS (M+H) = 543.4。SFC: 滯留時間：4.244 min,

C2, MeOH, DIEA, 5-40, 2.5 mL。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.02 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (br t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 3H), 6.41 - 6.25 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.76 (dt, *J* = 3.2, 7.1 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.87 (s, 3F), -113.68 (s, 1F), -141.73 (s, 1F)。

實例76a、76b、76c及76d



實例76a、76b、76c及76d
(在兩個酰胺與雜環基之間之中心任意分配的立體化學)

[0231] 向化合物76.1 (500 mg, 3.02 mmol HCl)於甲酸乙酯(20 mL)中之溶液中添加DIEA (916 mg, 9.05 mmol, 1.26 mL)。在80°C下攪拌混合物18小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。隨後用DCM (10 mL)稀釋殘餘物。將有機層用H₂O (10 mL×2)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。獲得化合物76.2 (159 mg, 809.11 μmol, 26.81%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 4.12 - 3.90 (m, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 2H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 3H)。
第10/頁(發明說明書)

3H), 0.87 (s, 3H)。

【0232】將化合物76-2 (159 mg, 1.01 mmol)、PPh₃ (266 mg, 1.01 mmol)、TEA (103 mg, 1.02 mmol, 141.68 μL)及CCl₄ (156 mg, 1.01 mmol, 97.50 μL)於DCM (1 mL)中之混合物在45°C下在N₂氛圍下攪拌18小時。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。獲得化合物76-3 (140 mg, 粗物質)。

【0233】向化合物4-3 (150 mg, 533.37 μmol)於CF₃CH₂OH (2 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(122.03 mg, 640.04 μmol)及化合物76-3 (140 mg, 533.07 μmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在30 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150×30mm×5μm；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：53%至83%，7min)純化。獲得化合物76 (24 mg, 43.45 μmol, 8.15%產率)。LCMS (M+H) = 533.1。

【0234】化合物76 (24 mg)藉由SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm×30mm, 5μm))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-ETOH；等度：A:B=85:15；流動速率：60 mL/min)分離，得到兩種溶離份。溶離份1 (17 mg)藉由SFC (Phenomenex-Cellulose-2 (250mm×30mm, 5μm))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-ETOH；等度：A:B=60:40；流動速率：80 mL/min)分離，得到兩種溶離份。溶離份2 (14 mg)藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250mm×30mm, 10μm))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-IPA；等度：A:B=75:25；流動速率：70 mL/min)進一步分離，得到兩種溶離份。

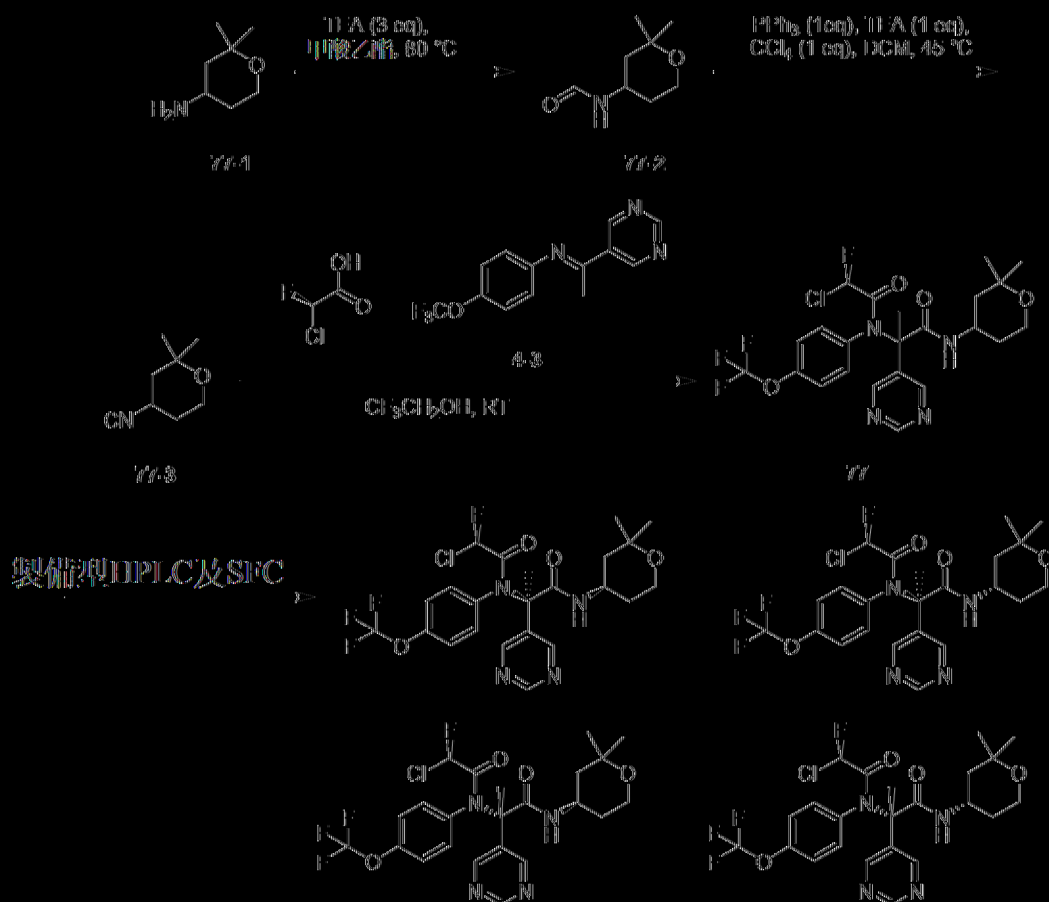
【0235】 獲得實例76a：(2.50 mg，14.62%產率)。LCMS (M+H) = 533.1。SFC: 滯留時間: 1.228 min, OD_ETOH_DEA_5_40_28ML_8MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.77 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 6.45 - 6.27 (m, 1H), 3.88 (br d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.76 (s, 4H), 1.40 (br d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.84 (s, 3F), -141.89 (br s, 1F)。

【0236】 獲得實例76b：(1.55 mg，9.00%產率)。LCMS (M+H) = 533.1。SFC: 滯留時間: 1.315 min, OD_ETOH_DEA_5_40_28ML_8MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.09 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.87 (br d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.33 (m, 4H), 6.43 - 6.27 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.40 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.09 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.74 (br dd, *J* = 5.2, 12.9 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.31 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.78 (s, 3F), -142.45 (s, 1F)。

【0237】 獲得實例76c：(2.07 mg，14.79%產率)。LCMS (M+H) = 533.1。SFC: 滯留時間: 1.528 min, OD_ETOH_DEA_5_40_28ML_8MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.06 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (br dd, *J* = 8.8, 13.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.41 - 6.21 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.39 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.33 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.84 (s, 3F), -141.58 (s, 1F)。

(0238) 獲得實例76d: (1.18 mg, 8.26%產率)。LCMS (M+H): 533.1 SEC: 滯留時間: 1.637 min, OD H₂O/CH₂Cl₂ 5/40 2.8ML 8MIN。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.60 (dd, *J*: 4.8, 8.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, *J*: 8.9 Hz, 1H), 6.41 - 6.25 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.09 (d, *J*: 11.3 Hz, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.73 (dt, *J*: 7.3, 12.5 Hz, 1H), 1.37 (br d, *J*: 11.1 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.40 - -57.12 (m, 3F), -141.77 (s, 1F)

實例77a、77b、77c及77d



實例77a、77b、77c及77d

(在兩個酰胺與雜環烷基之間之中心任意分配的立體化學)

向化合物77-1 (1 g, 7.74 mmol)於甲酸乙酯(10 mL)中之溶液中添加

TEA (2.35 g, 23.22 mmol, 3.23 mL)。加熱混合物且在80°C下攪拌12小時。將混合物冷卻至室溫且減壓濃縮，得到化合物77-2 (1.2 g)，其直接用於下一步驟。

【0239】向化合物77-2 (1.2 g, 7.63 mmol)於DCM (14 mL)中之溶液中添加TEA (772.40 mg, 7.63 mmol, 1.06 mL)、PPh₃ (2.00 g, 7.63 mmol)、CCl₄ (1.17 g, 7.63 mmol, 733.83 μL)。加熱混合物且在45°C下攪拌12小時。減壓濃縮混合物，在20°C下得到粗物質。用MTBE (10 mL)濕磨混合物，得到產物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至50%二氯甲烷/石油醚梯度之溶離劑，在100 mL/min下)純化。獲得化合物77-3 (1.0 g, 粗物質)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.59 (dt, *J* = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.60 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 3H), 1.18 (s, 3H)。

【0240】向化合物4-1 (1.62 g, 5.75 mmol)於CF₃CH₂OH (10 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(775.81 mg, 6.90 mmol)、化合物77-3 (1.0 g, 5.75 mmol)、4A MS (1.0 g, 5.75 mmol)。在25°C下攪拌混合物12小時。減壓濃縮混合物，得到粗物質。粗物質藉由急驟矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在45 mL/min下)純化，得到殘餘物 (1.0 g)。殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱：Xtimate C18 150×40mm×10μm；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：35%至65%，6min)純化。獲得化合物77 (500 mg, 938.24 μmol, 16.32%產率)。LCMS (M+H) = 533.2。

【0241】化合物77 (500 mg, 0.948 mmol)藉由超臨界流體層析分離 (分離條件：DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm, 5μm))；移動

相：A：超臨界CO₂，B：Neu-IPA，A:B=80:20，70 mL/min；管柱溫度：38°C；噴嘴壓力：100巴；噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；調整片溫度：25°C；波長：220 nm)，得到兩種溶離份。收集純溶離份1且真空蒸發溶劑。將殘餘物分配於乙腈(2 mL)與水(10 mL)之間。將溶液凍乾至乾燥，得到標題P1 (100 mg)，其藉由超臨界流體層析分離(分離條件：DAICEL CHIRALPAK IC (250mm×30mm，10μm))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-IPA，A:B=80:20，60 mL/min；管柱溫度：38°C；噴嘴壓力：100巴；噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；調整片溫度：25°C；波長：220 nm)，得到兩種溶離份。純溶離份2進一步藉由超臨界流體層析分離(分離條件：DAICEL CHIRALPAK IG (250mm×30mm，10μm))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-IPA，A:B=75:25，70 mL/min；管柱溫度：38°C；噴嘴壓力：100巴；噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；調整片溫度：25°C；波長：220 nm)，得到兩種溶離份。

【0242】 獲得**實例77a**：(8.11 mg)。LCMS (M+H) = 532.8。SFC: 滯留時間: 1.694 min, IG_3_EtOH_DEA_5_40_28ML_6MIN。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.05 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.45 - 6.25 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 5H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -56.83 (s, 3F), -142.3 (s, 1F)。

【0243】 獲得**實例77b**：(39.92 mg，7.93%產率)。LCMS (M+H) = 532.8。SFC: 滯留時間：1.765 min, IG_3_EtOH_DEA_5_40_28ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ

9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.45 - 6.28 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -56.83 (s, 3F), -142.3 (s, 1F)。

【0244】獲得實例77c：(33.26 mg，6.61%產率)。LCMS (M+H) = 532.9。SFC: 滯留時間: 1.994 min, IG_3_EtOH_DEA_5_40_28ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.02 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.69 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=8.8, 13.6$ Hz, 2H), 6.38 - 6.22 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 1H), 1.41 - 1.24 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -56.87 (s, 3F), -141.87 (s, 1F)。

【0245】獲得實例77d：(39.77 mg，7.81%產率)。LCMS (M+H) = 532.8。SFC: 滯留時間: 2.738 min, IG_3_EtOH_DEA_5_40_28ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.71 - 7.51 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 6.40 - 6.22 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.27 (t, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -56.87 (s, 3F), -141.89 (s, 1F)。

實例90a及90b

(m, 1H), 3.86 (br s, 1H), 2.11 - 1.46 (m, 11H)。

化合物 90 (70.0 mg, 118.8 μ mol) 藉由 SFC (WHELK-O1 (250mm \times 30mm, 5 μ m))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-EtOH；等度：A: B=80:20)分離，得到兩種溶離份。

【0248】 獲得**實例90a**：(12 mg, 16.59%產率)。LCMS (M+H) = 589.0。SFC: 滯留時間: 2.367 min, (SS) Whelk-01_EtOH (DEA)_5_4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.12 - 9.04 (m, 1H), 8.94 - 8.81 (m, 2H), 7.96 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.32 (m, 3H), 6.50 - 6.28 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.47 (m, 9H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -85.31 (s, 3F), -87.18 (s, 2F), -90.50 - -92.79 (m, 1F), -98.64 - -101.39 (m, 1F), -142.09 - -142.89 (m, 1F)。

【0249】 獲得**實例90b**：(12 mg, 16.18%產率)。LCMS (M+H) = 589.1。SFC: 滯留時間: 2.594 min, (SS) Whelk-01_EtOH (DEA)_5_4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.12 - 9.04 (m, 1H), 8.94 - 8.81 (m, 2H), 7.96 - 7.69 (m, 2H), 7.62 - 7.32 (m, 3H), 6.50 - 6.28 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.47 (m, 9H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -85.04 - -85.42 (m, 3F), -86.87 - -87.35 (m, 2 F), -92.04 (br d, *J*=233.0 Hz, 1F), -97.87 - -101.44 (m, 1F), -141.92 (br s, 1F)。

實例92a及92b



[0250] 在迪安-斯塔克分離器向化合物92.1 (2.0 g, 10.33 mmol) 於甲苯(60 mL)中之溶液中添加p-TsOH (210.26 mg, 1.22 mmol)及1-嘧啶-5-基乙酮(1.15 g, 9.39 mmol)，加熱混合物且在140°C下攪拌12小時。過濾混合物，且用甲苯(20 mL×3)洗滌濾餅，減壓濃縮有機層，得到粗物質。粗物質藉由急驟矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在45 mL/min下，TLC：石油醚：乙酸乙酯=3:1，Rf=0.4)純化，得到化合物92.2 (1.7 g, 5.71 mmol, 60.80%產率)。

[0251] 向化合物92.2 (1.35 g, 4.53 mmol)於CH₂Cl₂/OH (2 mL)中之溶液中添加H₃PO₄ (104.57 mg, 906.99 μmol, 62.24 μL)，在25°C下攪拌混合物1小時，隨後(2R)-2-氨基-2-氟-乙酸(927.50 mg, 5.44 mmol, 66%純度)及1,1,1-三氟-4-異氨基-環己烷(658.25 mg, 4.53 mmol)。在25°C下攪拌混合物12小時。減壓濃縮混合物，得到粗物質。粗物質藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在40 mL/min下，TLC (石油醚：乙酸乙酯=0:1，Rf=0.4))純化，得到粗物質(300 mg)。粗物質由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150×30mm×5 μm；移動相：[水(BA)-ACN]；B%：60%至90%，7/min)純化，得到化合物92 (57 mg, 15.20%產率)。LCMS (M+H)⁺：554.6。

【0252】 化合物92 (50 mg, 90.04 μmol)藉由對掌性SFC管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm \times 30 mm, 5 μm)；移動相：[Neu-ETOH]；B%：15%至15%；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-ETOH；等度：A:B=85:15；流動速率：60 mL/min)分離，真空濃縮，得到兩種分離份。

【0253】 獲得**實例92a**：(10.97 mg)。LCMS (M+H) = 555.1。SFC：滯留時間：1.555 min, OD_ETOH_DEA_5_40_28ML_8MIN。¹H NMR (400MHz, 甲醇-*d*₄): δ 9.04 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.70 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.30 - 6.12 (m, 1H), 3.95 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 2.07 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.74 - 1.58 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-*d*₄) δ -27.36 (s, 2F), -94.53 - -105.14 (m, 2F), -145.33 (s, 1F)。

【0254】 獲得**實例92b**：(6.51 mg)。LCMS (M+H) = 555.1。SFC：滯留時間：1.972 min, OD_ETOH_DEA_5_40_28ML_8MIN。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.68 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.27 - 6.11 (m, 1H), 3.92 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 6H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ -25.83 - -29.74 (m, 2F), -93.88 - -104.98 (m, 2F), -145.27 (s, 1F)。

實例94a及94b



[0255] 向化合物92.2 (1.35 g, 4.53 mmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (2 mL)中之溶液中添加 Et_3N (104.51 mg, 906.99 μmol , 62.24 μL)，在25°C下攪拌混合物1小時，隨後添加(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(921.50 mg, 5.44 mmol, 66%純度)及4-異氬基四氬嘧啶(504.02 mg, 4.53 mmol)。在25°C下攪拌混合物12小時。減壓濃縮混合物，得到粗物質。粗物質藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在40 mL/min下，TLC (石油醚:乙酸乙酯=0:1, R_f=0.4))純化，得到粗物質(300 mg)。粗物質由製備型HPLC (管柱: Boston Green ODS 150×30mm×5 μm ; 移動相: [水(BA)-ACN]; B%: 48%至78%, 1/min)純化，得到化合物94 (51 mg, 2.11%產率)。LCMS (M+H)⁺: 520.1。

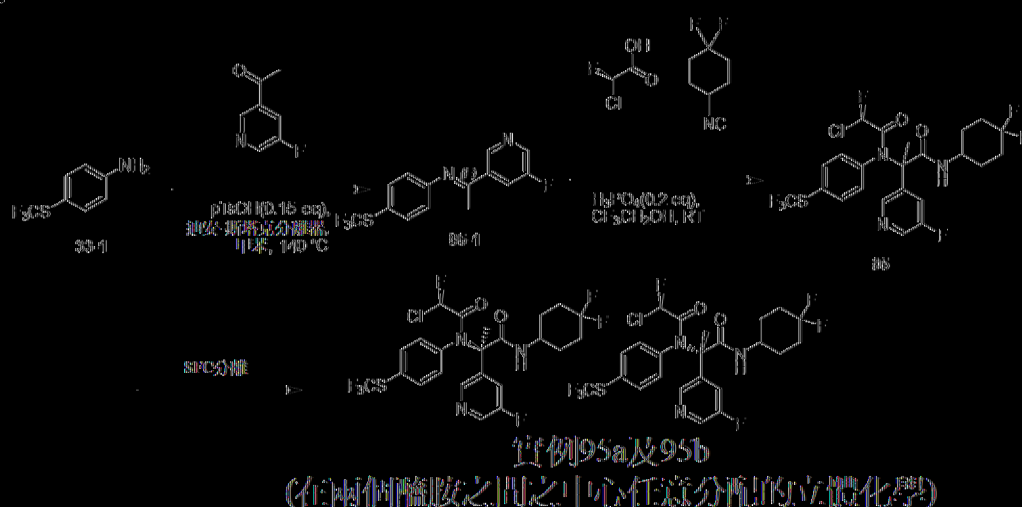
[0256] 化合物94 (46 mg, 88.24 μmol)藉由對掌性SFC管柱: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm×30 mm, 5 μm); 移動相: [Neu-ETOH]; B%: 20%至20%, min; 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-ETOH; 等度: A:B: 80:20; 流動速率: 60 mL/min)分離，真空濃縮，得到兩種溶離份。

[0257] 獲得實例94a: (1.38 mg)。LCMS (M+H)⁺: 521.1。SFC:

滯留時間: 1.797 min, OD BETOEL DEA 5 40 28ML 8MIN。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.07 (s, 1H), 8.97 - 8.87 (m, 2H), 7.73 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 3H), 6.32 - 6.15 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 5H), 1.71 - 1.55 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -27.34 (s, 2F), -145.3 (s, 1F)。

[(0258)] 獲得實例94b: (10.02 mg)。LCMS (M+H): 521.1。SFC: 滯留時間: 2.189 min, OD BETOEL DEA 5 40 28ML 8MIN。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.97 - 8.87 (m, 2H), 7.71 (d, J : 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 6.30 - 6.12 (m, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 5H), 1.71 - 1.54 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -27.34 (s, 2F), -145.3 (s, 1F)。

實例95a及95b



[(0259)] 向33-1 (1.2 g, 6.21 mmol, 888.89 μL)及1-(5-氟吡啶-3-基)乙-1-酮(576.13 mg, 4.14 mmol)於甲苯(25 mL)中添加p-TsOH (106.96 mg, 621.15 μmol)。在140°C下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純化兩次。獲得化合物95-1 (62.0

mg, 1.78 mmol, 42.87%產率)。

【0260】向化合物95-1 (310.00 mg, 986.32 μmol)於 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (2 mL)中之溶液中添加 H_3PO_4 (19.33 mg, 197.26 μmol , 11.51 μL)、(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(188.05 mg, 986.32 μmol)及1,1-二氟-4-異氰基-環己烷(159.07 mg, 986.32 μmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑, 在30 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150×30mm×5 μm ; 移動相: [水(FA)-ACN]); B%: 57%至87%, 7min)純化。獲得化合物95 (55 mg, 94.84 μmol , 9.62%產率, 98.62%純度)。

【0261】化合物95 (55 mg)藉由對掌性SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10 μm); 移動相: A: 超臨界 CO_2 , B: Neu-IPA; 等度: A: B=90:10; 流動速率: 80 mL/min)分離, 真空濃縮, 得到兩種溶離份。

獲得**實例95a**: (19.34 mg, 34.22%產率)。LCMS (M+H) = 572.1。SFC: 滯留時間: 2.471 min, AD-3_IPA(DEA)_5_40_25ML。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.76 (brs, 2H), 7.67 (br d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.37 (br s, 1H), 6.45 - 6.24 (m, 1H), 3.87 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.78 (br s, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -41.83 (s, 3F), -91.86 (br d, $J = 232.4$ Hz, 1F), -99.37 (br d, $J = 232.4$ Hz, 1F), -128.08 (br s, 1F), -141.75 (s, 1F)。

【0262】獲得**實例95b**: (18.37 mg, 31.42%產率)。LCMS (M+H)

· 572.1。SFC: 滯留時間: 2.630 min, AD-3 JPA(DIEA) 5:40 25MOL。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 4H), 7.55 (br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.44 - 6.22 (m, 1H), 3.86 (br s, 1H), 2.07 - 1.81 (m, 7H), 1.75 (br t, *J* = 15.1 Hz, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -40.85 - -44.01 (m, 3F), -91.97 (br d, *J* = 232.4 Hz, 1F), -99.29 (br d, *J* = 235.8 Hz, 1F), -128.06 (s, 1F), -141.86 (s, 1F)。

實例96a及96b



[0263] 向化合物95-1 (310.00 mg, 986.32 μmol)於CH₂Cl₂/OEt (2 mL)中之溶液中添加85% H₃PO₄ (19.33 mg, 197.26 μmol, 11.51 μL)、4-異氟基四氫嘓喃(128.97 mg, 986.32 μmol)及(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(188.05 mg, 986.32 μmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至70%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑, 在20 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Welch Xtimate C18 150×30mm×5 μm; 移動相: [水(BA)-ACN]; B%: 50%至80%, 7/min)純化。獲得化合物96 (75 mg, 139.42 μmol, 14.14%產率, 100%純度)。LCMS (M+H): 538.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.48 - 8.43

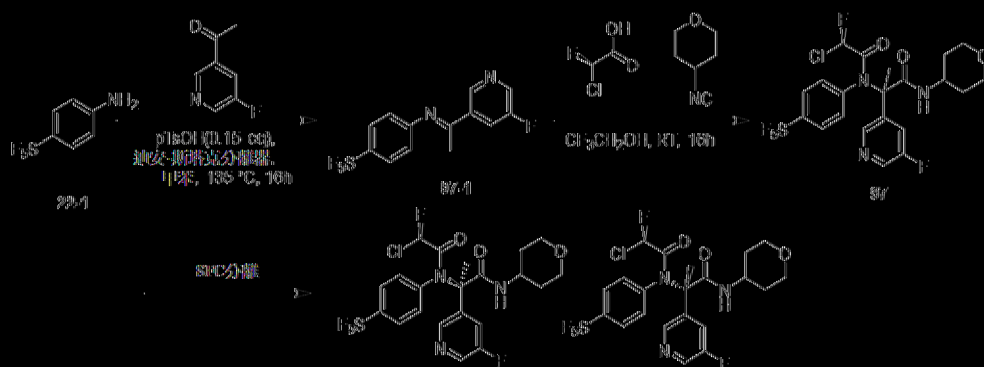
(m, 1H), 8.40 (dd, $J = 2.6, 15.1$ Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.43 - 6.24 (m, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 3H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H)。

【0264】 化合物96 (75 mg)藉由對掌性SFC (DAICEL CHIRALCEL OD (250mm×30mm, 10 μ m); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-ETOH; 等度: A: B=80:20; 流動速率: 80 mL/min)分離, 真空濃縮, 得到兩種溶離份。

【0265】 獲得實例96a: (16.65 mg, 22.20%產率)。LCMS (M+H) = 549.1。SFC: 滯留時間: 2.228 min, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 3H), 7.40 (br s, 1H), 6.44 - 6.24 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 3.29 (br s, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -41.13 - -43.31 (m, 3F), -128.11 (s, 1F), -141.68 (s, 1F)。

【0266】 獲得實例96b: (13.02 mg, 25.89%產率)。LCMS (M+H) = 537.9。SFC: 滯留時間: 2.909 min, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 4H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.42 - 6.23 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 3H), 3.29 (br s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -39.70 - -46.27 (m, 3F), -128.10 (s, 1F), -141.82 (s, 1F)。

實例9'/a及9'/b

實例9'/a及9'/b
(在兩個酰胺之間之中心任意分配之立體化學)

[0267] 向化合物22-1 (1.4 g, 6.39 mmol)及1-(5-氟-3-吡啶基)乙酮(600 mg, 4.31 mmol)於甲苯(70 mL)中之溶液中添加p-TsOH (109.99 mg, 638.76 μ mol)。在135°C下攪拌混合物16小時，同時在N₂氛圍下藉由迪安-斯塔克分離器移除水。過濾反應物，且用甲苯(10 mL \times 2)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100% DCM/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化。化合物9'/-1 (357 mg, 23.40%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)。

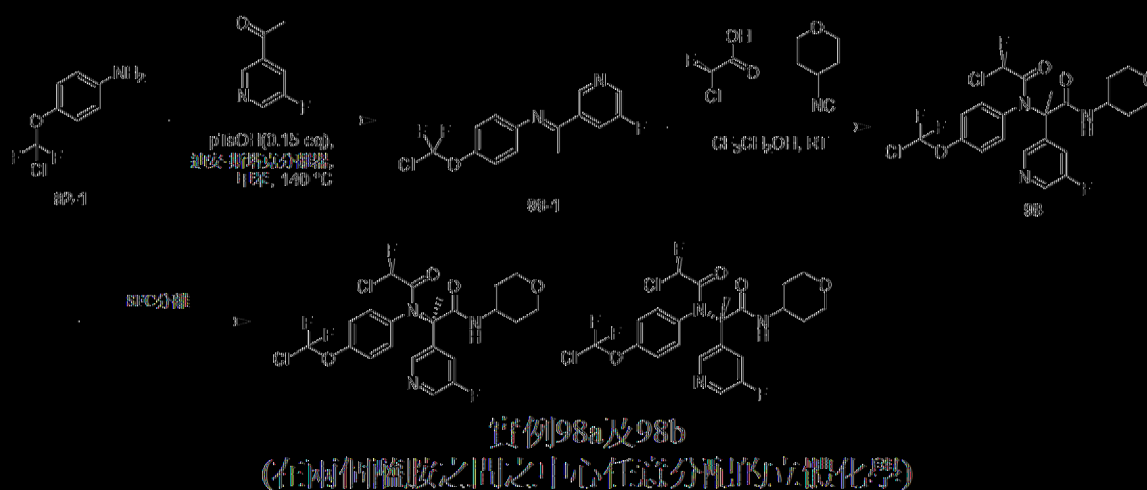
[0268] 向化合物9'/-1 (357 mg, 1.05 mmol)於CH₂Cl₂/OH (2 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氨基-2-氟-乙酸(211 mg, 1.05 mmol)。隨後添加4-異氨基四氫嘧啶(167 mg, 1.05 mmol)且在15°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在25 mL/min下)純化。化合物9' (100 mg, 16.71%產率)。LCMS (M+H)⁺: 563.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.54 - 8.40 (m, 2H), 8.04 - 7.40 (m, 6H), 6.52 - 6.27 (m, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 3H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 1.93 - 1.71 (m, 3H), 1.71 - 1.38 (m, 4H)。

【0269】 化合物97 (100 mg, 177.33 μmol)藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm \times 30mm, 10 μm); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-IPA; 等度: A: B=85:15; 流動速率: 80 mL/min)分離, 得到兩種溶離份。兩種溶離份藉由製備型HPLC (管柱: Boston Green ODS 150 \times 30mm \times 5 μm ; 移動相: [水(FA)-ACN]; B%: 53%至83%, 7min)進一步純化。

【0270】 獲得**實例97a**: (15 mg, 14.83%產率)。LCMS (M+H) = 564.2。SFC: 滯留時間: 2.389 min, AD_3_IPA_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.59 - 8.45 (m, 2H), 8.11 - 7.81 (m, 3H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.58 - 6.26 (m, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.42 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ 63.99 (br d, *J* = 151.6 Hz, 5F), -128.02 (s, 1F), -142.20 (s, 1F)。

【0271】 獲得**實例97b**: (20 mg, 19.75%產率)。LCMS (M+H) = 564.2。SFC: 滯留時間: 2.701 min, AD_3_IPA_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.56 - 8.41 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 - 7.57 (m, 4H), 6.49 - 6.27 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 3.30 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.67 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.40 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ 63.96 (br d, *J* = 148.8 Hz, 5F), -127.95 (s, 1F), -142.05 (s, 1F)。

實例98a及98b



[0212] 在迪安-斯塔克分離器向化合物92.1 (2.0 g, 10.33 mmol) 於甲苯(60 mL)中之溶液中添加p-TsOH (192.71 mg, 1.12 mmol)及1-(5-氟吡啶-3-基)乙-1-酮(1.20 g, 8.61 mmol)，加熱混合物且在140°C下攪拌12小時。過濾混合物，且用甲苯(30 mL×3)洗滌濾餅，減壓濃縮有機層，得到粗物質。粗物質藉由急驟矽膠層析(0至25%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在45 mL/min下，TLC：石油醚：乙酸乙酯=3:1，R_f:0.5)純化，得到化合物98.1 (1.3 g, 4.13 mmol, 41.99%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.76 - 6.71 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。

[0213] 向化合物98.1 (230 mg, 730.88 μmol)於Cl₃CH₂OH (2 mL)中之溶液中添加(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(167.22 mg, 877.05 μmol, 59%純度)、4-異氟基四氫吡喃(81.23 mg, 730.88 μmol)及4A MS (200 mg, 730.88 μmol)。在25°C下攪拌混合物2小時。過濾混合物，且減壓濃縮有機層，得到粗物質。粗物質藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在30 mL/min下，TLC：石油醚：乙酸乙酯=1:1，R_f:0.2)純化且藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150×30mm×5 μm；移動相：[水(BA)-ACN]；B%：55%至85%，7min)純化，得到化合物98 (60

mg, 111.46 μmol , 15.25%產率)。LCMS (M+H) = 539.8。

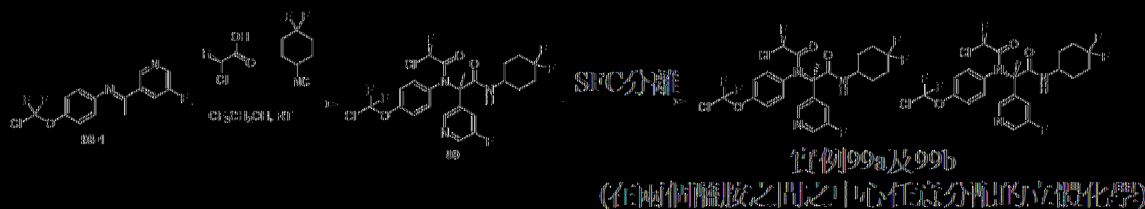
殘餘物化合物98 (60 mg, 111.4 μmol)藉由超臨界流體層析分離(分離條件: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm \times 30mm, 10 μm); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-ETOH, A:B=80:20, 60 mL/min; 管柱溫度: 38 $^{\circ}\text{C}$; 噴嘴壓力: 100巴; 噴嘴溫度: 60 $^{\circ}\text{C}$; 蒸發器溫度: 20 $^{\circ}\text{C}$; 調整片溫度: 25 $^{\circ}\text{C}$; 波長: 220 nm), 得到兩種溶離份。收集純溶離份且真空蒸發溶劑。將殘餘物分配於乙腈(2 mL)與水(10 mL)之間。將溶液凍乾至乾燥, 得到標題化合物。

【0274】 獲得**實例98a**: (16.05 mg, 24.16%產率)。LCMS (M+H)= 538.0 SFC: 滯留時間: 2.425 min, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_6MIN。
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (td, $J = 2.4, 10.2$ Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.32 - 6.15 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ -27.29 (s, 2F), -128.11 (s, 1F), -141.97 - -146.50 (m, 1F)。

【0275】 獲得**實例98b**: (20.35 mg, 31.70%產率)。LCMS (M+H) = 538.4。SFC: 滯留時間: 2.866 min, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_7MIN。
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.28 - 6.13 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.95 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m,

2H) 。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD): δ -26.51 ... -28.09 (m, 2H), -128.20 (s, 1H), -143.35 ... -147.88 (m, 1H) 。

實例99a及99b



[0276] 向化合物98.1 (230 mg, 730.88 μmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{OEt}$ (2 mL)中之溶液中添加(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(167.22 mg, 877.05 μmol)、1,1-二氟-4-異苄基-環己烷(106.09 mg, 730.88 μmol)及4A MS (200 mg, 730.88 μmol)。在25°C下攪拌混合物2小時。過濾混合物且減壓濃縮有機層，得到粗物質。粗物質藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在30 mL/min下，TLC：石油醚：乙酸乙酯=1:1， R_f :0.5)純化且藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150x30mmx5 μm ；移動相：[水(BA)-ACN]；B%：62%至92%，7/min)純化，得到化合物99 (60 mg, 104.84 μmol , 14.34%產率)。LCMS (M+H)：572.2。

[0277] 殘餘物化合物99 (60 mg, 104.8 μmol)藉由超臨界流體層析分離 (分離條件：DAICEL CHERALPAK AD (250mmx30mm, 10 μm)；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：New-BT OEt ，A：B：90:10，60 mL/min；管柱溫度：38°C；噴嘴壓力：100巴；噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；調整片溫度：25°C；波長：220 nm)，得到兩種溶離份。收集純溶離份，且真空蒸發溶劑。將殘餘物分配於乙腈(2 mL)與水(10 mL)之間。將溶液凍乾至乾燥，得到標題化合物。

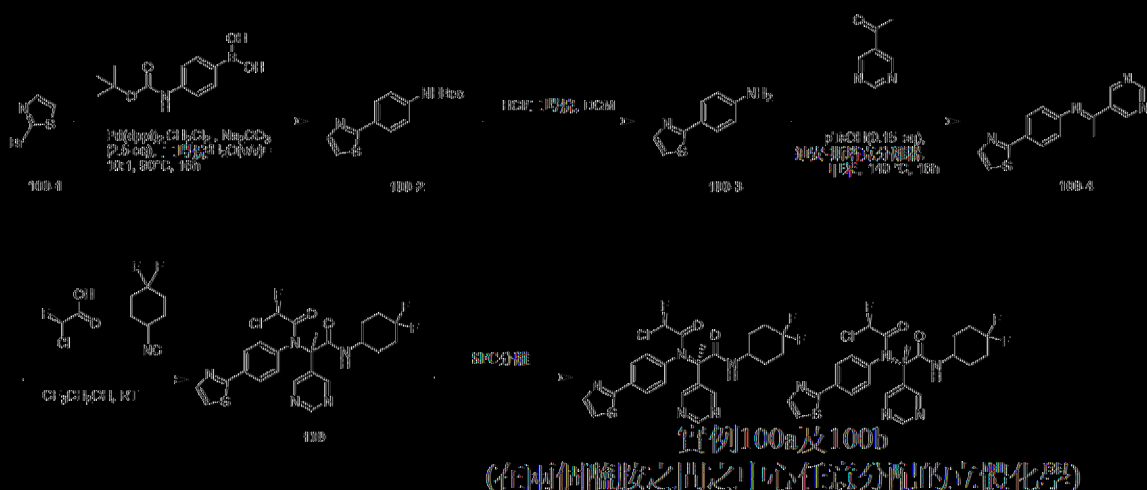
[0278] 獲得實例99a：(14.88 mg, 24.80%產率)。LCMS (M+H)：573.8。SFC：滯留時間：1.935 min, OD 3 EtOH DHA 5 / 40 25ML 6MIN。
第 12 / 頁(發明說明書)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, J : 2.4 Hz, 1H), 7.65 (td, J : 2.4, 10.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 3.86 (t, J : 11.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -24.74 - -30.45 (m, 2H), -93.89 - -107.68 (m, 2H), -125.61 - -131.72 (m, 1H), -145.01 (br. s, 1H).

[(0279)] 獲得實例99b : (6.19 mg, 10.2%產率)。LCMS (M+H) : 573.9。SFC: 滯留時間: 2.400 min, OD 3 EtOH/DFA 5/40 25MIN 6MIN。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.48 (s, 1H), 8.32 (d, J : 2.4 Hz, 1H), 7.74 (td, J : 2.4, 10.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.28 (d, J : 8.8 Hz, 2H), 6.29 - 6.11 (m, 1H), 3.94 (t, J : 10.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 5H), 1.99 - 1.82 (m, 4H), 1.74 - 1.57 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -27.05 - -27.53 (m, 2H), -91.31 - -107.89 (m, 2H), -128.18 (s, 1H), -145.24 (s, 1H)。

實例100a及100b



[(0280)] 向化合物100-1 (10 g, 60.97 mmol)及[4-(3-級丁氧基羰基氨基)苯基]硼酸(14.60 g, 61.58 mmol)於1,2-二噁烷(100 mL)及水(10 mL)中

之溶液中添加 Na_2CO_3 (16.15 g, 152.42 mmol)及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.49 g, 3.05 mmol)。在 90°C 下在 N_2 下攪拌混合物16小時。過濾混合物且減壓濃縮得到粗物質，用乙酸乙酯(150 mL)及水(150 mL)稀釋粗物質。水層用乙酸乙酯(150 mL \times 5)萃取，有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗物質。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至30%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在85 mL/min下)純化，得到化合物100-2 (7.18 g, 16.38%產率)。LCMS (M+H) = 276.9。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.47 - 1.49 (m, 9 H) 7.44 (br d, $J = 8.34$ Hz, 2 H) 7.73 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 9.19 - 9.51 (m, 1 H)。

【0281】向100-2 (7.18 g, 25.97 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4 M, 50 mL, 7.70 eq)。濃縮反應物，向殘餘物中添加水(50 mL)。用飽和 Na_2CO_3 溶液調節混合物至pH=8且隨後用DCM (100 mL \times 3)萃取，有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗物質。化合物100-3 (1.0 g, 粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0282】向化合物100-3 (1 g, 4.54 mmol)及1-嘓啶-5-基乙酮(550 mg, 4.50 mmol)於甲苯(70 mL)中之溶液中添加p-TsOH (117.25 mg, 680.90 μmol)。在 140°C 下攪拌混合物16小時，同時在 N_2 氛圍下藉由迪安-斯塔克分離器移除水。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至10%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在25 mL/min下)純化。化合物100-4 (688 mg, 51.36%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.38 - 9.30 (m, 3H), 8.05 - 7.94 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)。

【0283】向化合物100-4 (344 mg, 1.23 mmol)於CF₃CH₂OH (1.5 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(230.05 mg, 1.23 mmol)。隨後添加1,1-二氟-4-異氰基-環己烷(197.90 mg, 1.23 mmol)且在15°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化。獲得化合物100 (234 mg, 33.47%產率)。LCMS (M+H) = 537.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.85 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.27 (m, 1H), 6.49 - 6.25 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 5H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.64 - 1.38 (m, 3H)。

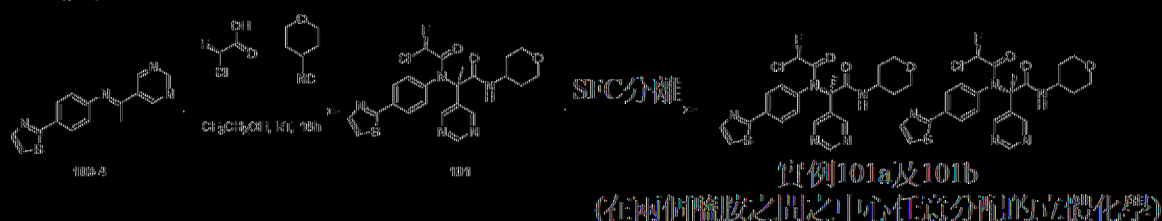
【0284】化合物100 (120 mg, 223.05 μmol)藉由SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10μm))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-MeOH；等度：A: B=60:40；流動速率：80 mL/min)分離，得到兩種溶離份。

【0285】獲得**實例100a**：(45 mg, 37.10%產率)。LCMS (M+H) = 538.0。SFC: 滯留時間: 1.556 min, AD_3_EtOH_DEA_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.07 (d, *J* = 9.6Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.52 - 6.31 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.63 - 1.47 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -91.81 (d, *J* = 231.7 Hz, 1F), -99.38 (d, *J* = 234.6 Hz, 1F), -142.24 (s, 1F)。

【0286】獲得**實例100b**：(43 mg, 34.60%產率)。LCMS (M+H) =

538.0。SFC: 滯留時間: 2.085 min, AD 3 EtOH DEA 40 25MIL。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.05 ~ 7.91 (m, 3H), 7.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.74 ~ 7.64 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.48 ~ 6.22 (m, 1H), 3.88 (br s, 1H), 2.10 ~ 1.90 (m, 4H), 1.85 ~ 1.73 (m, 5H), 1.60 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -92.04 (d, *J* = 234.6 Hz, 1F), -99.16 (d, *J* = 231.7 Hz, 1F), -141.73 (s, 1F)。

實例101a及101b



[0287] 向化合物100-4 (4 mg, 1.23 mmol)於CH₂Cl₂/OEt (1.5 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氨基-2-丁醇(230.60 mg, 1.23 mmol)。隨後添加4-異氧基四氫嘧喃(195.29 mg, 1.23 mmol)且在15°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑, 在20 mL/min下)純化。化合物101 (200 mg, 31.56%產率)。LCMS (M+H)⁺: 503.9。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.04 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.02 ~ 7.92 (m, 4H), 7.85 ~ 7.76 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 ~ 7.28 (m, 1H), 6.51 ~ 6.26 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 ~ 3.39 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.55 ~ 1.37 (m, 4H)。

[0288] 化合物101 (100 mg)藉由對掌性SFC (DAICEL CECRALPAK AD (250mm×30mm, 10μm); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-EtOH; 等度: A: B: 60:40; 流動速率: 80 mL/min)分離, 真空

濃縮，得到兩種溶離份。

[(0289)] 獲得實例101a：(37 mg, 35.22%產率)。LCMS (M+H) : 503.7。SFC: 滯留時間: 1.801 min, AD BEFOEL DEEA 5 40 4MIL 4MIN 5CM。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.06 (d, *J* : 8.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.79 (d, *J* : 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* : 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.30 (m, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 5H), 1.61 - 1.42 (m, 2H)。
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -140.82 - -145.53 (m, 1H)。

[(0290)] 獲得實例101b：(20 mg, 18.65%產率)。LCMS (M+H) : 504.2。SFC: 滯留時間: 2.178 min, AD BEFOEL DEEA 5 40 4MIL 4MIN 5CM。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.04 - 7.90 (m, 3H), 7.86 (d, *J* : 3.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (d, *J* : 8.2 Hz, 1H), 6.48 - 6.24 (m, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H)。
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -141.73 (s, 1H)。

實例102a及102b



【0291】 向100-3 (1.4 g, 7.94 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加p-TsOH (227.99 mg, 1.32 mmol)及1-(5-氟-3-吡啶基)乙酮(921.00 mg, 6.62 mmol)。將混合物在140°C下在迪安-斯塔克分離器中攪拌16小時。過濾反應混合物，真空濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化。獲得化合物102-1 (814 mg, 2.19 mmol, 33.08%產率, 80%純度)。

向102-1 (400.00 mg, 1.08 mmol)於CF₃CH₂OH (1 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(302.64 mg, 1.61 mmol)及1,1-二氟-4-異氰基-環己烷(234.31 mg, 1.29 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化且藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×30mm×5μm；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：50%-80%，7min)進一步純化。獲得化合物102 (34 mg, 61.26 μmol, 5.69%產率)。

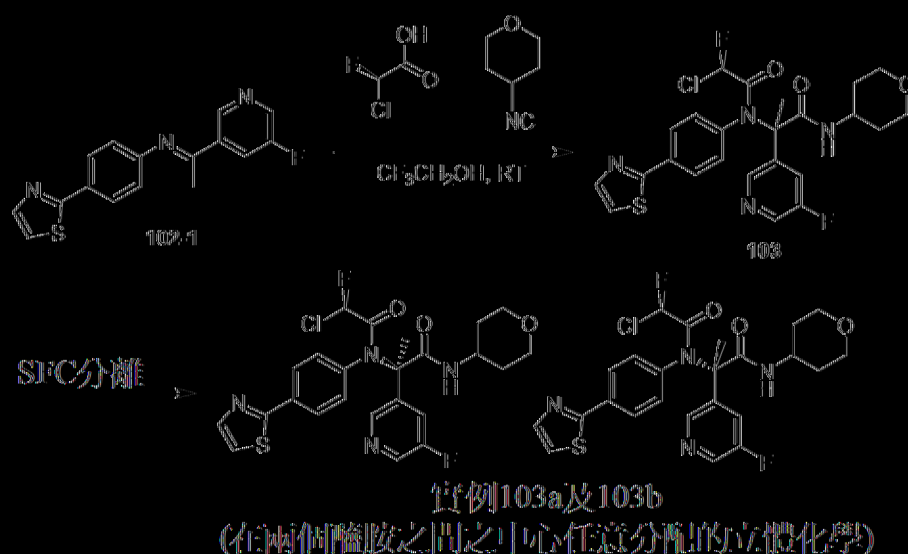
化合物102 (34 mg, 61.26 μmol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10μm)；移動相：[Neu-ETOH]；B%：35%至35%，min)進一步分離，得到兩種溶離份。

【0292】 獲得**實例102a**：(9.56 mg, 28.12%產率)。LCMS (M+H) = 555.0。SFC: 滯留時間: 1.280 min, AD_3_EtOH_DEA_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.93 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.51 - 6.31 (m, 1H), 3.90 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.15 - 1.79 (m, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 2H)。¹⁹F NMR

(376 MHz, DMSO- d_6): δ -91.81 (br d, J : 232.4 Hz, 1H), -99.34 (br d, J : 235.8 Hz, 1H), -127.99 (s, 1H), -141.87 (br s, 1H)。

[(0293)] 獲得實例102b: (10.77 mg, 31.68%產率)。LCMS (M+H)⁺: 555.0。SFC: 滯留時間: 1.600 min, AD 3 BEOH DEA 40 25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J : 2.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 3H), 7.85 (d, J : 3.2 Hz, 1H), 7.76 (br d, J : 10.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J : 7.9 Hz, 1H), 7.58 (br d, J : 7.7 Hz, 1H), 7.47 (br d, J : 7.9 Hz, 1H), 6.47 - 6.26 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 2.08 - 1.76 (m, 9H), 1.69 - 1.49 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -91.99 (br d, J : 228.9 Hz, 1H), -99.17 (br d, J : 221.9 Hz, 1H), -127.86 (s, 1H), -141.67 (s, 1H)。

實例103a及103b



[(0294)] 向含化合物102.1 (400 mg, 1.35 mmol)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (1 mL)中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(378.30 mg, 2.02 mmol)及4-異氟基四氫嘧啶(224.26 mg, 1.61 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化且藉由製備型HPLC (管柱：

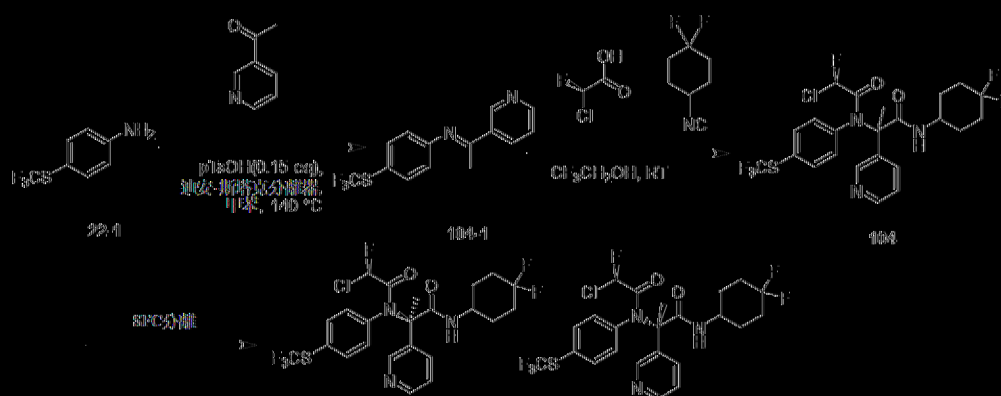
Welch Xtimate C18 150×30mm×5 μ m；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：42%-72%，7min)進一步純化。獲得化合物103 (65 mg，113.54 μ mol，8.44%產率，91%純度)。

【0295】化合物103 (67 mg，128.60 μ mol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm，10 μ m)；移動相：[Neu-ETOH]；B%：40%至40%，min)進一步分離，得到兩種溶離份。

【0296】獲得**實例103a**：(15.77 mg，23.54%產率)。LCMS (M+H) = 521.1。SFC: 滯留時間: 1.727 min, AD_3_EtOH_DEA_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 - 8.44 (m, 2H), 8.02 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.94 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.76 (br d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.50 - 6.27 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 3H), 3.39 (br s, 2H), 1.91 - 1.49 (m, 7H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -128.00 (br s, 1F), -141.83 (br s, 1F)。

獲得**實例103b**：(26.96 mg，40.24%產率)。LCMS (M+H) = 521.0。SFC: 滯留時間: 2.471 min, AD_3_EtOH_DEA_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.93 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 2.1, 10.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.52 - 6.23 (m, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 3H), 3.38 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -127.87 (s, 1F), -141.67 (s, 1F)。

實例104a及104b



實例104a及104b
(在兩個鹽酸之間之中心任意分配的立體化學)

[0297] 向化合物22.1 (2 g, 10.35 mmol, 1.48 mL)及1-(嘔啉-5-基)乙-1-酮(836.05 mg, 6.90 mmol, 760.04 μ L)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加pTsOH (178.27 mg, 1.04 mmol)。在140°C下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100% DCM/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純化。獲得化合物104.1 (590 mg, 1.69 mmol, 24.52%產率)。

[0298] 向化合物104.1 (295 mg, 995.58 μ mol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{OEt}$ (2 mL)中之溶液中添加(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(227.78 mg, 1.19 mmol)及1,1-二氟-4-異氨基-環己烷(160.56 mg, 995.58 μ mol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150 \times 30mm \times 5 μ m；移動相：[水(BA)-ACN]；B%：50%至80%，7/min)純化。獲得化合物104 (125 mg, 224.95 μ mol, 22.60%產率)。LCMS (M+H)：554.0。

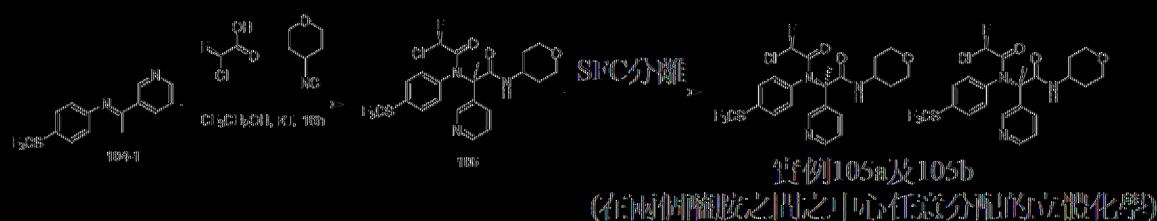
[0299] 化合物104 (125 mg)藉由對掌性SFC (DAICHEL CHIRALCEL OD (250mm \times 30mm, 10 μ m))；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：New-BT OEt ；等度：A：B：80:20；流動速率：70 mL/min)分離，真空

濃縮，得到兩種溶離份。

(0300) 獲得實例104a：(15.02 mg，12.02%產率)。LCMS (M+H)⁺：
554.0。SFC：滯留時間：2.578 min，OD-3 EtOEt (DEA) 5:40 25MOL。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* =
1.3, 4.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 5H), 7.33 (br s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 4.8,
8.2 Hz, 1H), 6.39 - 6.20 (m, 1H), 3.88 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.99 (br s,
3H), 1.89 (s, 4H), 1.77 (br s, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376
MHz, DMSO-*d*₆): δ -41.80 (s, 3F), -91.88 (br d, *J* = 232.3 Hz, 1F), -99.30
(br d, *J* = 232.4 Hz, 1F), -141.40 (s, 1F)。

(0301) 獲得實例104b：(16.79 mg，13.43%產率)。LCMS (M+H)⁺
：
554.0。SFC：滯留時間：2.872 min，OD-3 EtOEt (DEA) 5:40 25MOL。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* =
1.4, 4.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 4H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* =
4.6, 8.0 Hz, 1H), 6.43 - 6.17 (m, 1H), 3.84 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.08 -
1.82 (m, 7H), 1.75 (br s, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz,
DMSO-*d*₆): δ -41.86 (s, 3F), -91.95 (br d, *J* = 232.3 Hz, 1F), -99.26 (br d,
J = 235.8 Hz, 1F), -141.74 (br s, 1F)。

實例105a及105b



(0302) 向化合物104-1 (295 mg，995.58 μmol)於ClF₃CH₂OEt (2
mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(227.78 mg，1.19 mmol)及4-異

氰基四氫吡喃(130.18 mg, 995.58 μmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑, 在20 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Boston Green ODS 150×30mm×5 μm ; 移動相: [水(FA)-ACN]; B%: 47%至77%, 7min)純化。獲得化合物105 (112 mg, 215.41 μmol , 21.64%產率)。LCMS (M+H) = 520.0。

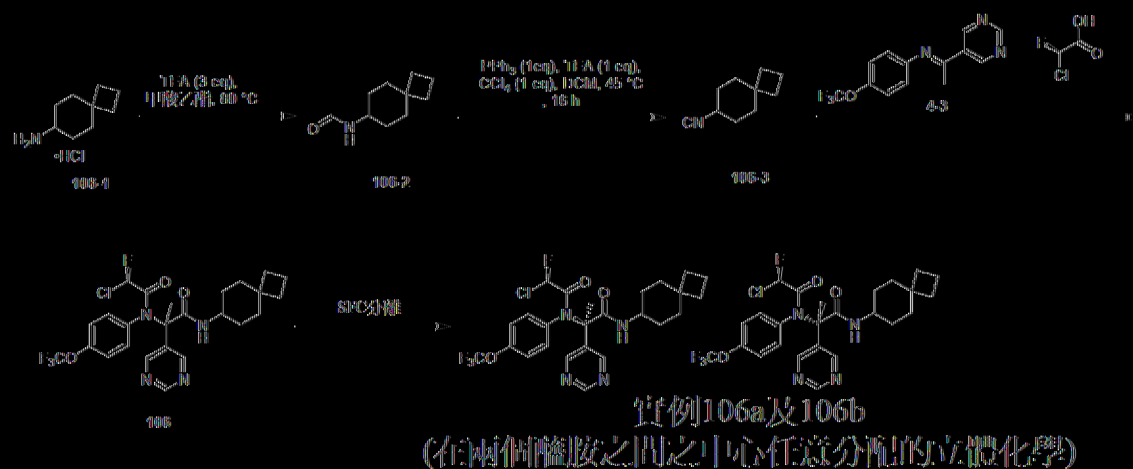
【0303】化合物105 (112 mg) 藉由對掌性SFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10 μm); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-ETOH; 等度: A:B=75:25; 流動速率: 60 mL/min)分離, 真空濃縮, 得到兩種溶離份。

【0304】獲得實例105a: (15.48 mg, 13.70%產率)。LCMS (M+H) = 519.9。SFC: 滯留時間: 3.301 min, AD-3_EtOH (DEA)_5_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.54 (m, 5H), 7.37 (br s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 4.6, 8.0 Hz, 1H), 6.44 - 6.18 (m, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 3H), 3.16 (br s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.68 (br s, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -41.80 (s, 3F), -141.37 (s, 1F)。

【0305】獲得實例105b: (15.96 mg, 14.18%產率)。LCMS (M+H) = 520.0。SFC: 滯留時間: 3.803 min, AD-3_EtOH (DEA)_5_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 4H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 6.42 - 6.19 (m, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.38 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376

MeCl₂, DMSO-*d*₆): δ 41.87 (s, 3H), 141.72 (br s, 1H)。

實例106a及106b



[0306] 向化合物106-1 (200 mg, 1.14 mmol HCl)於甲酸乙酯(20 mL)中之溶液中添加TBA (345.55 mg, 3.41 mmol, 475.32 μ L)。在80°C下攪拌混合物16小時。真空濃縮混合物，用水(30 mL)稀釋，用DCM (10 mL \times 3)萃取。有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。獲得化合物106-2 (185 mg, 粗產物)。LCMS (MeCl) : 167.8。

[0307] 向化合物106-2 (185 mg, 1.11 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加CCl₄ (170.15 mg, 1.11 mmol, 106.34 μ L)、PPh₃ (290.13 mg, 1.11 mmol)及TBA (111.93 mg, 1.11 mmol, 153.96 μ L)。在45°C下攪拌混合物16小時。用DCM (10 mL)稀釋混合物，過濾，且真空濃縮。粗產物在20°C下用PEt₃ (10 mL)及MUTBE (10 mL)濕磨60分鐘。過濾混合物且藉由MUTBE (10 mL \times 3)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。獲得化合物106-3 (384 mg, 粗物質)。

[0308] 向化合物4-3 (150 mg, 533.37 μ mol)於Cl₃CH₂OEt (2 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟乙酸(119.99 mg, 640.04 μ mol)及化合物106-3 (159.19 mg, 533.37 μ mol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃

縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150×30mm×5 μ m；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：63%至93%，7min)純化。獲得化合物106 (19 mg，34.60 μ mol，6.49%產率)。LCMS (M+H) = 543.0。

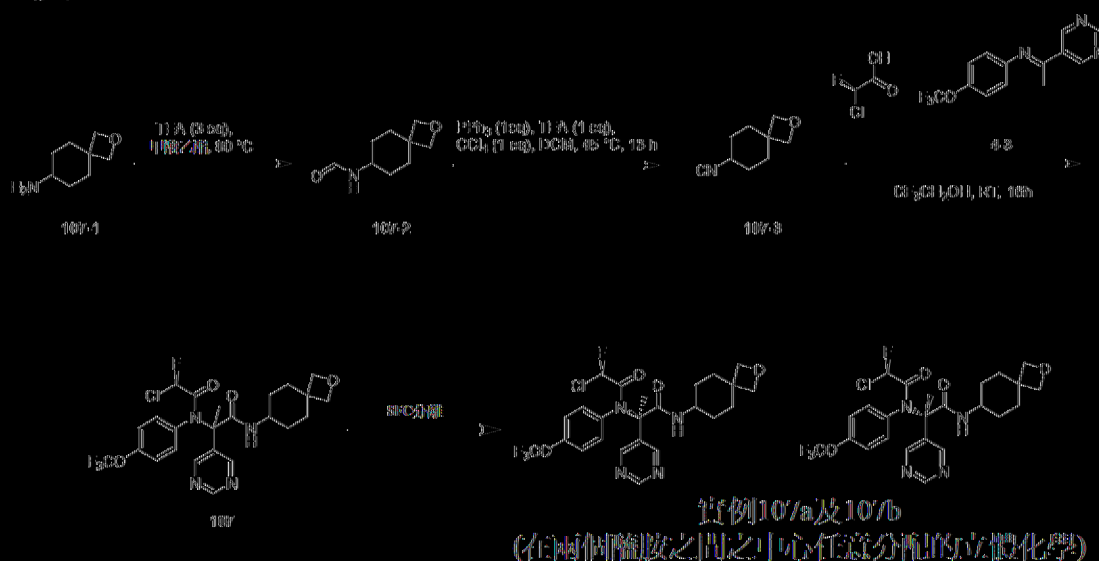
【0309】化合物 106 (19 mg) 藉由對掌性 SFC (DAICEL CHIRALCEL OD (250mm×30mm，10 μ m))；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-ETOH；等度：A: B=85:15；流動速率：80 mL/min)分離，真空濃縮，得到兩種溶離份。

【0310】獲得**實例106a**：(3.68 mg，19.37%產率)。LCMS (M+H) = 543.1。SFC: 滯留時間: 2.168 min, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.05 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.83 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (br s, 2H), 6.44 -6.27 (m, 1H), 3.57 (br d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.64 (m, 5H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.85 (s, 3F), -142.13 (br s, 1F)。

【0311】獲得**實例106b**：(5.80 mg，30.53%產率)。LCMS (M+H) = 543.1。SFC: 滯留時間: 2.858 min, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.66 (br d, *J* = 8.6Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 6.39 - 6.21 (m, 1H), 3.55 (br s, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 5H), 1.75 - 1.63 (m, 6H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.88 (s,

3H), -141.87 (s, 1H)。

實例10'/a及10'/b



[0312] 將化合物10'/1 (100 mg, 708.16 μmol)於甲酸乙酯(10 mL)中之溶液在80°C下攪拌16小時。真空濃縮混合物，用水(20 mL)稀釋，用DCM (10 mL \times 3)萃取。有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮。獲得化合物10'/2 (130 mg, 粗物質)。LCMS (M+H) : 169.8。

[0313] 向化合物10'/2 (130 mg, 768.23 μmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (77.74 mg, 768.23 μmol , 106.93 μL)、 PPh_3 (201.50 mg, 768.23 μmol)及 CCl_4 (118.17 mg, 768.23 μmol , 73.86 μL)。在45°C下攪拌混合物16小時。用DCM (10 mL)稀釋混合物，過濾，且真空濃縮。粗產物在2°C下用PE (10 mL)及MUTBE (10 mL)濕磨60分鐘。過濾混合物且藉由MUTBE (10 mL \times 3)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。獲得化合物10'/3 (116 mg, 粗產物)。

[0314] 向化合物4-3 (200 mg, 711.15 μmol)於 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OEt}$ (2 mL)中之溶液中添加(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(159.99 mg, 853.39 μmol)及化合物

107-3 (107.53 mg, 711.15 μmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。粗產物藉由逆相矽膠管柱(C_{18} , 40 g)使用水及乙腈作為溶離劑(移動相A水(0%FA)、移動相B乙腈、移動相B 30%至60%)純化。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Boston Green ODS 150 \times 30mm \times 5 μm ; 移動相: [水(FA)-ACN]; B%: 40%至70%, 6min)純化。獲得化合物107 (28 mg, 49.84 μmol , 7.01%產率)。LCMS (M+H) = 545.1。

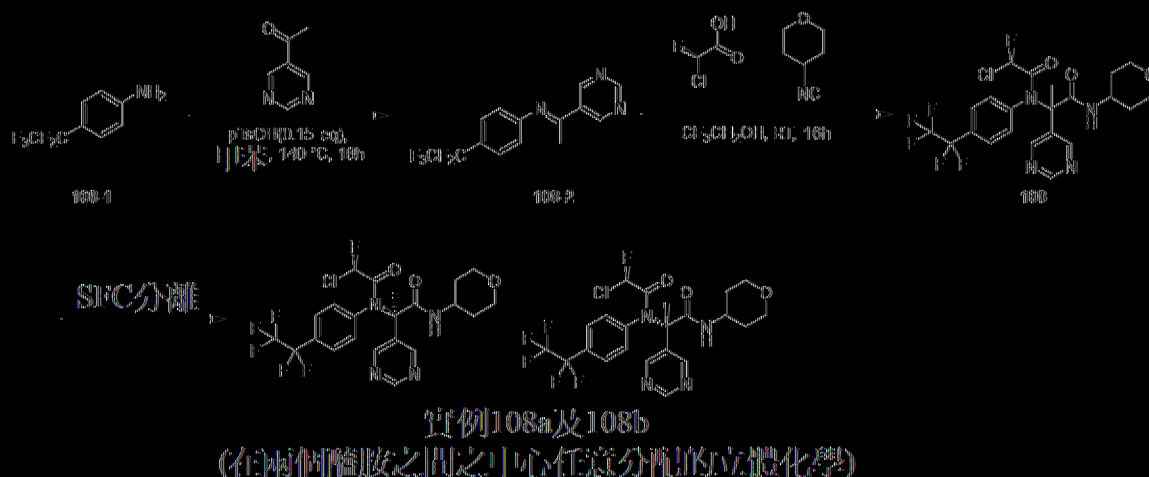
【0315】化合物107 (28 mg)藉由對掌性SFC (管柱: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm \times 30mm, 5 μm); 移動相: A: 超臨界 CO_2 , B: Neu-IPA; 等度: A: B=75:25; 流動速率: 70 mL/min)分離, 真空濃縮, 得到兩種溶離份。

【0316】獲得實例107a: (3.30 mg, 11.43%產率)。LCMS (M+H) = 545.1。SFC: 滯留時間: 2.832 min, OD_3_IPA_DEA_5_40_25ML_6MIN。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.83 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.47 - 6.26(m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.60 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.06 (br d, J = 13.6Hz, 2H), 1.66 (s, 5H), 1.46 (br dd, J = 3.5, 7.6 Hz, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -56.84 (s, 3F), -142.20 (br s, 1F)。

【0317】獲得實例107b: (5.85 mg, 19.78%產率)。LCMS (M+H) = 545.1。SFC: 滯留時間: 3.516 min, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_6MIN。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.02 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.40 (br dd, J = 8.8, 12.9 Hz, 2H), 6.38 - 6.22 (m, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 2.01

(br d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.70 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -56.81 ... -57.11 (m, 3F), -141.91 (s, 1F)。

實例108a及108b



[0318] 向化合物108-1 (500 mg, 2.368 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加1-(嘧啶-5-基)乙-1-酮(289.22 mg, 0.237 mmol)及4-甲基苯磺酸(40.78 g, 2.046 mmol)。在 N_2 氛圍下在 140°C 下攪拌混合物18小時。減壓濃縮混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(20%丙酮/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化，得到化合物108-2 (400 mg, 粗物質)。

[0319] 向化合物108-2 (500 mg, 0.952 mmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{OEt}$ (3 mL)中之溶液中添加(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(214.07 mg, 0.952 mmol)及4-異氟基四氫嘧啶(88.14 mg, 0.793 mmol)。在 25°C 下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型CPLC (Phenomenex Gemini-NX C18 75×30mm×3 μm ; 移動相: A: 水(1FA) B: ACN; 梯度條件: 3% B至6% B; 流動速率: 25 mL/min)純化。收集純溶離份且藉由蒸發移除揮發性溶劑。凍乾水性殘餘物，得到化合物108 (90 mg, 20.43%)

產率)。LCMS (M+H) = 539.1。

【0320】 化合物108 (90 mg, 0.167 mmol)藉由SFC (Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; 移動相: A: CO₂ B: 乙醇(0.05% DEA); 梯度: 5%至40% B, 4 min, 且維持40% 2.5 min, 隨後5% B 1.5 min; 流動速率: 2.8 mL/min)分離, 得到兩種溶離份。

【0321】 獲得**實例108a**: (1.80 mg, 2.00%產率)。LCMS (M+H) = 539.0。SFC: 滯留時間: 1.542 min, OD_ETOH_DEA_5_40_28ML_8MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.39 - 1.77 (m, 7 H), 3.29 (s, 2 H), 3.78 - 3.93 (m, 3 H), 6.32 - 6.46 (m, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 1 H), 7.79 (d, 3 H), 7.95 (s, 1 H), 8.85 (s, 2 H), 9.04 (s, 1 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -142.32 (s, 1F), -113.59 (br s, 2F), -84.02 (s, 3F)。

【0322】 獲得**實例108b**: (3.45 mg, 3.78%產率)。LCMS (M+H) = 539.2。SFC: 滯留時間: 1.879 min, OD_ETOH_DEA_5_40_28ML_8MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.46 (s, 2 H), 1.51 - 1.60 (m, 1 H), 1.64 - 1.74 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 3.29 (s, 2 H), 3.74 - 3.94 (m, 3 H), 6.25 - 6.41 (m, 1 H), 7.64 - 7.69 (m, 1 H), 7.72 (s, 3 H), 7.77 - 7.82 (m, 1 H), 8.82 (s, 2 H), 9.00 (s, 1 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -142.01 (s, 1 F), -113.68 (s, 2 F), -84.07 (s, 3 F)。

實例109a及109b



[0323] 向化合物109.1 (1.3 g, 6.49 mmol)於甲酸乙酯(10 mL)中之溶液中添加TEA (1.97 g, 19.47 mmol, 2.71 mL)。加熱混合物且在80 °C下攪拌12小時。將混合物冷卻至室溫且減壓濃縮，得到粗化合物109.2 (1.5 g, 粗物質)。

[0324] 向化合物109.2 (1.5 g, 6.57 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加PPh₃ (1.72 g, 6.57 mmol)、TEA (664.88 mg, 6.57 mmol, 914.55 μL, 1 eq)、CCl₄ (1.01 g, 6.57 mmol, 631.70 μL)。加熱混合物且在45 °C下攪拌12小時。將混合物冷卻至室溫且減壓濃縮，得到粗物質，在20 °C下藉由急驟矽膠層析(0至100%二氯甲烷/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純化。TLC (石油醚:二氯甲烷=0:1, R_f:0.4)。獲得化合物109.3 (500 mg, 2.38 mmol, 36.19%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.65 (m, 1H), 4.03 - 3.82 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 1H), 2.09 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.59 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

[0325] 向化合物11.2於CH₂Cl₂/EtOH (2 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(560 mg, 2.94 mmol)、化合物109.3 (500 mg, 2.38 mmol)及4A MS (200 mg, 2.38 mmol)。在25 °C下攪拌混合物12小時。減壓濃縮混合物，得到粗物質且藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在30 mL/min下)純化，得到殘餘物化合物109.4 (500 mg,

第 145 頁發明說明書)

791.07 μmol ，33.27%產率)。LCMS (M+H) = 620.8。

【0326】向化合物109-4 (500 mg，0.805 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液添加TFA (0.308 mL，4.026 mmol)，在25°C下攪拌混合物1小時。將混合物用二氯甲烷(40 mL)稀釋，且藉由氫氧化鈉溶液(3 M，8 mL)調節至pH=12，且用二氯甲烷(10 mL \times 2)萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且減壓濃縮，得到化合物109-5 (300 mg，粗物質)。粗物質不經進一步純化即直接用於下一步驟。

向化合物109-5 (300 mg，0.576 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DMAP (35.18 mg，0.288 mmol)及2,2,2-三氟乙酸乙酯(245.49 mg，1.728 mmol)，在25°C下攪拌混合物12小時，減壓濃縮混合物，得到粗物質，其藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150 \times 30mm \times 5 μm ，流動相A：水(FA)，流動相B：乙腈，流動速率：25 mL/min，梯度條件55% B至85%)純化，得到化合物109 (60 mg，16.89%產率)。LCMS (M+H) = 616.8。

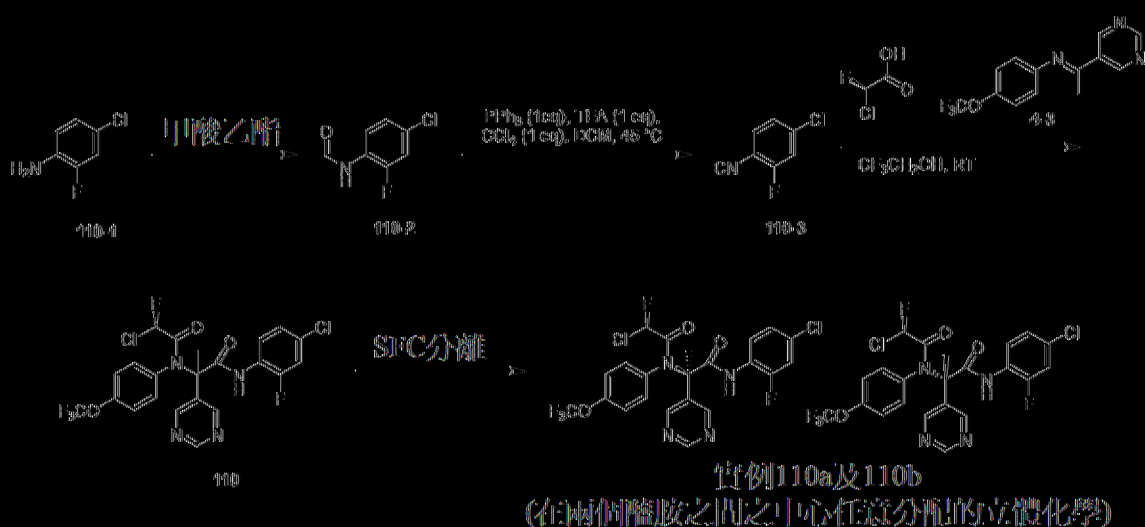
【0327】殘餘物化合物109 (60 mg，0.097 mmol)藉由超臨界流體層析分離(分離條件：DAICEL CHIRALCEL OD-H (250mm \times 30mm，5 μm))；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：Neu-ETOH，A: B=85:15，60 mL/min；管柱溫度：38°C；噴嘴壓力：100巴；噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；調整片溫度：25°C；波長：220 nm)，得到兩種溶離份。

獲得**實例109a**：(12.77 mg)。LCMS (M+H) = 617.1。SFC: 滯留時間：2.590 min, OD_3_IPA_DEA_5_40_25ML_6MIN。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 6.43 - 6.29 (m,

1H), 4.18 – 3.96 (m, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -56.92 (s, 3F), -74.19 (s, 3F), -128.04 (s, 1F), -141.92 (s, 1F)。

[0328] 獲得實例109b：(20.53 mg)。LCMS (M+H) : : 617.1。SFC: 滯留時間: 2.849 min, OD 3 IIPA DEA 5 40 25ML 6MIN。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.49 – 8.41 (m, 2H), 7.80 – 7.64 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 4.8, 8.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 6.45 – 6.23 (m, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.49 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -55.25 – -58.93 (m, 3F), -73.81 – -74.92 (m, 3F), -126.74 – -128.76 (m, 1F), -140.33 – -142.54 (m, 1F)。

實例110a及110b



[0329] 將110-1 (2 g, 13.74 mmol, 1.53 mL)於甲酸乙酯(20 mL)中之溶液在20°C下攪拌4小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至5%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在2.0 mL/min下)純化。獲得化合物110-2 (921 mg, 5.15 mmol, 37.46%產率)。

【0330】 向110-2 (921 mg, 5.31 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (536.92 mg, 5.31 mmol, 738.55 μ L)及PPh₃ (1.39 g, 5.31 mmol)、CCl₄ (816.21 mg, 5.31 mmol, 510.13 μ L)。在45°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至5%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化。

獲得化合物110-3 (4.2 g, 粗物質)。

【0331】 向4-3 (400 mg, 1.42 mmol)於CF₃CH₂OH (1 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟-乙酸(319.98 mg, 1.71 mmol)及110-3 (442.50 mg, 1.42 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。過濾反應混合物，真空濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在20 mL/min下)純化且藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×30mm×5 μ m；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：56%-86%，7min)進一步純化。獲得化合物110 (35 mg, 62.45 μ mol, 4.39%產率)。

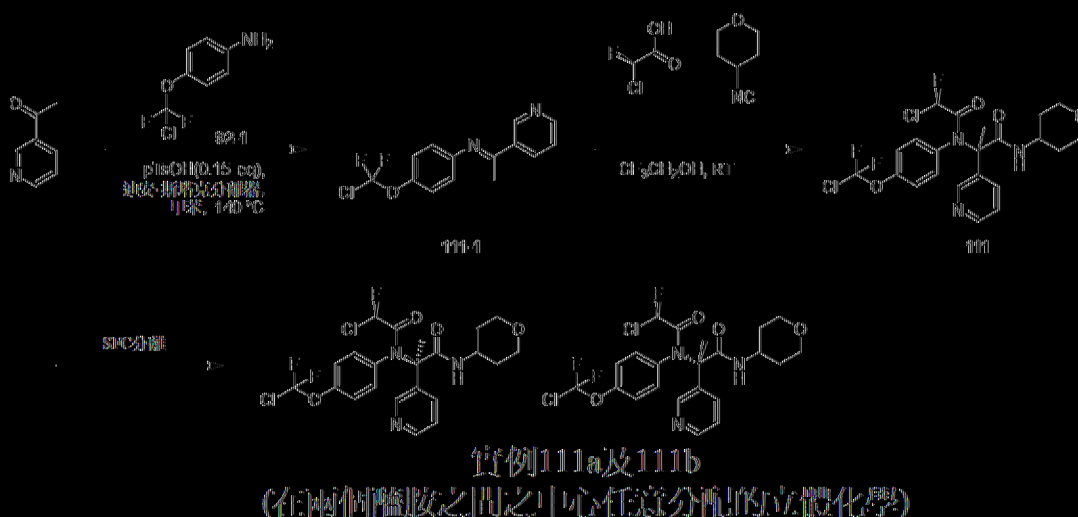
【0332】 化合物110 (35 mg, 63.72 μ mol)藉由SFC (管柱：(S,S)WHELK-O1 (250mm×30mm, 5 μ m)；移動相：[Neu-IPA]；B%：35%至35%，min)進一步分離，得到兩種溶離份。

【0333】 獲得**實例110a**：(8.13 mg, 23.23%產率)。LCMS (M+H) = 549.0。SFC: 滯留時間: 3.470 min, (SS)Whelk-01_IPA(DEA)_5_40。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.99 - 8.87 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 4H), 7.37 - 7.22 (m, 2H), 6.56 - 6.34 (m, 1H), 1.72 (s, 3H)。

【0334】 獲得**實例110b**：(9.89 mg, 28.26%產率)。LCMS (M+H) = 549.1。SFC: 滯留時間: 3.951 min, (SS)Whelk-01_IPA(DEA)_5_40。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.76 (dd, J : 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 5H), 7.34 (br d, J : 8.5 Hz, 1H), 6.49 – 6.28 (m, 1H), 1.91 (s, 3H)。

實例111a及111b



[0335] 向1-(吡啶-3-基)乙-1-酮(1 g, 8.26 mmol, 909.09 μL)及化合物92-1 (1.60 g, 8.26 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加p-TsOH (213.23 mg, 1.24 mmol)。在140°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至20%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在35 mL/min下)純化。獲得化合物111-1 (673 mg, 1.70 mmol, 20.61%產率)。

[0336] 向化合物111-1 (673 mg, 2.27 mmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (10 mL)中之溶液中添加(2R)-2-氯-2-氟-乙酸(510.31 mg, 2.72 mmol)及4-氟吡啶-2-胺(296.59 mg, 2.27 mmol)。在20°C下攪拌混合物16小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑，在30 mL/min下)純化。殘餘物藉由製備型C₁₈PLC (管柱：Boston Green ODS 150×30mm×5 μm ；移動相：[水(B_A)-ACN]；B%：45%至75%，7/min)純化。殘餘物藉由製備型C₁₈PLC (管柱：Boston Green

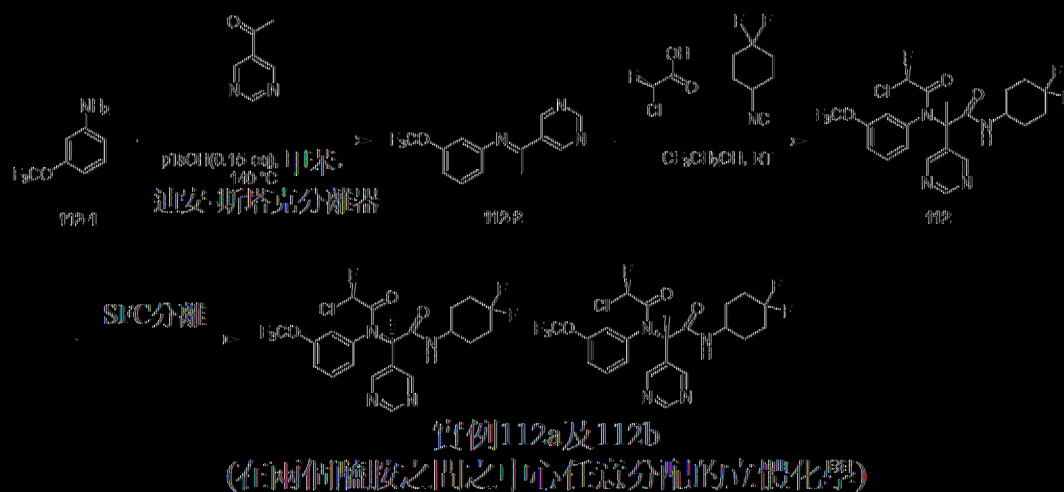
ODS 150×30mm×5 μ m；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：40%至70%，7min)純化。獲得化合物111 (110 mg，204.45 μ mol，53.19%產率)。LCMS (M+H) = 520.0。

【0337】 化合物111 (110 mg，211 μ mol)藉由SFC (管柱：DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm×30mm，5 μ m)；移動相：A：超臨界CO₂，B：Neu-ETOH；等度：A: B=75:25；流動速率：70 mL/min)分離，真空濃縮，獲得兩種溶離份。

【0338】 獲得**實例111a**：(20.99 mg，19.08%產率)。LCMS (M+H) = 520.0。SFC: 滯留時間: 2.646 min, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 3H), 7.40 - 7.20 (m, 4H), 6.43 - 6.22 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.67 (br s, 2H), 1.59 - 1.42 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -24.97 (s, 2F), -141.43 (s, 1F)。

【0339】 獲得**實例111b**：(36.34 mg，32.19%產率)。LCMS (M+H) = 520.0。SFC: 滯留時間: 3.482 min, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.54 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.67 (brdd, *J* = 7.9, 16.6 Hz, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.15 (m, 3H), 6.44 - 6.22 (m, 1H), 3.85 (br d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.66 (br s, 2H), 1.58 - 1.39 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -24.95 (s, 2F), -141.76 (br s, 1F)。

實例112a及112b



[0340] 向化合物112.1 (1.00 g, 5.646 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加1-(嘧啶-5-基)乙-1-酮(830 mg, 6.796 mmol)及4-甲基苯磺酸(146 mg, 0.848 mmol)。在140°C下攪拌反應物18小時。過濾經合併之反應混合物且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至60% EA/PE醚梯度之溶離劑，在40 mL/min下)純化，獲得化合物112.2 (2.5 g, 粗物質)。

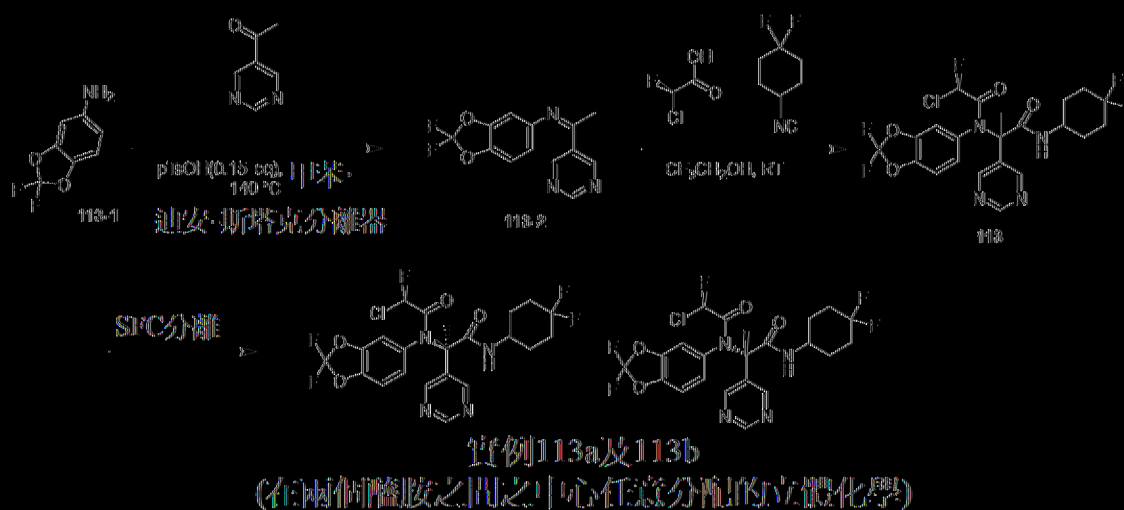
[0341] 向化合物112.2 (2.52 g, 8.960 mmol)於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{OH}$ (18 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氨基-2-氟乙酸(2.42 g, 10.752 mmol)及1,1,1-三氟-4-異氨基環己烷(1.30 g, 8.960 mmol)。在 N_2 氛圍下在20°C下攪拌混合物18小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至60% EA/PE醚梯度之溶離劑，在40 mL/min下)純化，得到產物。殘餘物藉由製備型HPLC (Ximate C18 150×40mm×10 μm ；移動相：A：水(EA) B：ACN；梯度條件：45% B至75% B；流動速率：60 mL/min)純化，獲得化合物112 (1.3 g, 26.92%產率)。LCMS (M+H)⁺：539.1。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.10 – 8.97 (m, 1H), 8.89 – 8.71 (m, 2H), 7.87 – 7.63 (m, 2H), 7.62 – 7.21 (m, 3H), 6.52 – 6.13 (m, 1H), 3.89 (br s, 1H), 2.12 – 1.43 (m, 11H)。

【0342】 化合物**112** (143.5 mg, 0.27 mmol)藉由SFC (DAICEL CHIRALCEL OD (250mm×30mm, 10μm)), 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-IPA; 等度: A: B=90:10; 流動速率: 100 mL/min)分離, 得到兩種溶離份。

【0343】 獲得**實例112a**: (43 mg, 38.23%產率)。LCMS (M+H) = 539.1。SFC: 滯留時間: 2.182 min, OD_3_IPA_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.11 - 8.96 (m, 1H), 8.88 - 8.73 (m, 2H), 7.88 - 7.66 (m, 2H), 7.64 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 6.58 - 6.20 (m, 1H), 3.89 (br s, 1H), 2.11 - 1.88 (m, 4H), 1.82 (br s, 4H), 1.68 (br s, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.95 (br d, *J* = 80.5 Hz, 3F), -91.87 (br dd, *J* = 16.6, 233.0 Hz, 1F), -99.38 (br d, *J* = 237.2 Hz, 1F), -142.12 (br s, 1F)。

【0344】 獲得**實例112b**: (48 mg, 41.43%產率)。LCMS (M+H) = 539.1。SFC: 滯留時間: 2.498 min, OD_3_IPA_DEA_5_40_25ML_6MIN。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 - 8.96 (m, 1H), 8.89 - 8.74 (m, 2H), 7.78 - 7.49 (m, 3H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 6.46 - 6.14 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.45 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.98 (d, *J* = 25.0 Hz, 3F), -89.39 - -93.15 (m, 1F), -97.38 - -101.99 (m, 1F), -141.94 (d, *J* = 49.9 Hz, 1F)。

實例113a及113b



向113.1 (1 g, 5.776 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加1-(嘧啶-5-基)乙-1-酮(776.01 mg, 6.354 mmol)及p-TsOH (149.19 mg, 0.866 mmol)。將混合物加熱且在140°C下在迪安·斯塔克分離器中攪拌12小時。過濾混合物，且減壓濃縮濾液，得到化合物113.2 (0.9 g, 56.2%產率)。

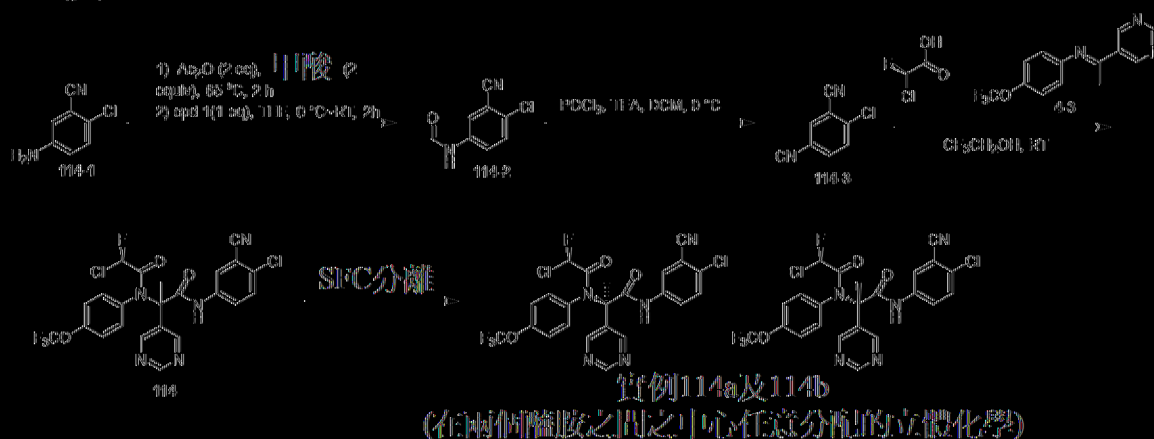
[0345] 向化合物113.2 (200 mg, 0.721 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(3 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟乙酸(162.29 mg, 0.866 mmol)及1,1-二氟-4-異氟基環己烷(104.71 mg, 0.721 mmol)。在25°C下攪拌混合物12小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠析純化且藉由製備型HPLC (Ximate C18 150×40mm×10µm; 移動相: A: 水(B_A) B: ACN; 梯度條件: 45% B至75% B; 流動速率: 60 mL/min)進一步純化，得到化合物113 (100 mg)。

[0346] 化合物113 (100 mg, 0.187 mmol)藉由超臨界流體析分離(分離條件: DAICEL CELLULCEL OD (250mm×30mm, 10µm)); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-H_A, A: B: 85:15, 100 mL/min; 管柱溫度: 38°C; 噴嘴壓力: 100巴; 噴嘴溫度: 60°C; 蒸發器溫度: 20°C; 調整片溫度: 25°C; 波長: 220 nm), 得到兩種溶離份。收集純溶離份且藉由製備型HPLC進一步純化，得到標題化合物。

[0347] 獲得實例113a：(1.24 mg, 1.24%)。LCMS (M+H) : 535.1。SFC: 滯留時間: 2.322 min, OD 3 UPA DIA 5 40 25ML 6MIN。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.13 - 5.95 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 4H), 1.97 - 1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 5H)。

獲得實例113b：(5.80 mg, 0.011 mmol, 5.80%)。LCMS (M+H) : 534.9。SFC: 滯留時間: 2.765 min, OD 3 UPA DIA 5 40 25ML 6MIN。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.48 - 6.29 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 6H), 1.78 - 1.74 (m, 3H), 1.63 - 1.52 (m, 2H)。

實例114a及114b



[0348] 在55°C下攪拌甲酸(8.3 mL, 217.297 mmol)及乙酸酐(18.9 mL, 201.237 mmol)之混合物2小時，獲得呈無色液體狀之乙酸甲酸酐(17.20 g, 78.129 mmol)。混合物不經進一步純化即用於下一步驟。向114-1 (2 g, 13.108 mmol)於TEOH (20 mL)中之溶液中添加上述乙酸甲酸酐(11.54 g, 131.079 mmol)，且在20°C下攪拌反應物20小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析純化，得到化合物

第 154 頁(發明說明書)

114-2 (608 mg, 1.683 mmol, 12.84%產率)。

【0349】向114-2 (600 mg, 3.322 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TEA (2.8 mL, 20.144 mmol)。將混合物脫氣且用N₂淨化3次。在0°C下逐滴添加POCl₃ (0.4 mL, 4.305 mmol)。在0°C下攪拌混合物2小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至50%乙酸乙酯/石油醚梯度之溶離劑, 在30 mL/min下)純化。獲得化合物114-3 (311 mg, 1.913 mmol, 57.58%產率)。

【0350】向4-1 (370 mg, 1.32 mmol)及114-3 (214 mg, 1.32 mmol)於CF₃CH₂OH (3 mL)中之溶液中添加(2*R*)-2-氯-2-氟乙酸(296 mg, 1.58 mmol)。在N₂氛圍下在20°C下攪拌混合物18小時。減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由急驟矽膠層析純化且藉由製備型HPLC進一步純化, 得到化合物114 (38 mg, 4.3%產率)。

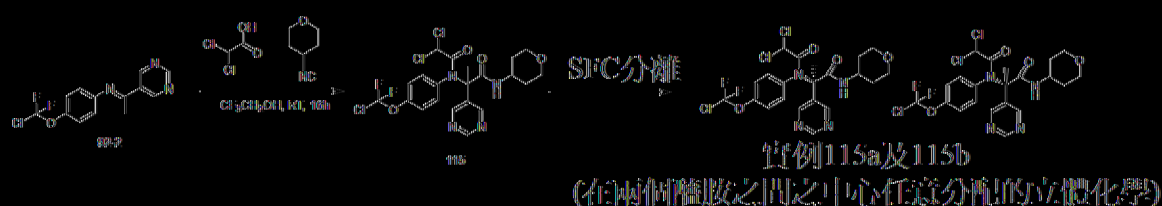
【0351】化合物114 (38 mg, 0.068 mmol)藉由對掌性SFC (Phenomenex-Cellulose-2 (250mm×30mm, 10μm); 移動相: A: 超臨界CO₂, B: Neu-ETOH; 等度: A: B=70:30; 流動速率: 150 mL/min)分離, 真空濃縮且凍乾, 得到兩種溶離份。

【0352】獲得**實例114a**: (14 mg, 0.024 mmol, 33.84%)。LCMS (M+H) = 556.1。SFC: 滯留時間: 3.470 min, C2_EtOH_DEA_5_40_25ML。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 - 7.65 (m, 3H), 7.61 - 7.21 (m, 3H), 6.60 - 6.19 (m, 1H), 1.87 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -56.92 (br d, J = 27.7 Hz, 3F), -142.12 (br s, 1F)。

【0353】獲得**實例114b**: (15 mg, 0.027 mmol, 36.88%)。LCMS

(M+H)⁺: 556.1。SFC: 滯留時間: 4.984 min, C2, EtOAc/DEA 5/40 25MOL。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.07 ~ 7.86 (m, 2H), 7.82 ~ 7.70 (m, 1H), 7.62 ~ 7.49 (m, 1H), 7.48 ~ 7.37 (m, 1H), 7.36 ~ 7.23 (m, 1H), 6.62 ~ 6.37 (m, 1H), 1.77 (s, 3H)。
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -52.61 ~ -58.57 (m, 3F), -139.36 ~ -144.28 (m, 1F)。

實例115a及115b



以下化合物根據對於實例94a及94b所描述之類似程序製備。

[(0354)] 獲得實例115a: (112.20 mg, 43%產率)。LCMS (M+H)⁺: 537.1。SFC: 滯留時間: 2.600 min, OD 3 EtOAc/DEA 5/40 25MOL 6MIN。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.84 ~ 7.65 (m, 2H), 7.53 ~ 7.31 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 3.85 (d, J: 1.2 Hz, 3H), 3.32 ~ 3.31 (m, 1H), 3.31 ~ 3.26 (m, 1H), 1.85 ~ 1.38 (m, 7H)。
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -25.05 (s, 2F)。

[(0355)] 獲得實例115b: (110.28 mg, 42.29%產率)。LCMS (M+H)⁺: 537.1。SFC: 滯留時間: 3.000 min, OD 3 EtOAc/DEA 5/40 25MOL 6MIN。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.80 ~ 7.70 (m, 2H), 7.44 (d, J: 8.2 Hz, 2H), 7.40 ~ 7.33 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.94 ~ 3.78 (m, 3H), 3.33 ~ 3.32 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.75 ~ 1.41 (m, 4H)。
¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -25.05 (s, 2F)。

實例A: 活體外分析(SARS-CoV-2 M^{pro}酶分析)

【0356】 選殖帶C-His6標籤之SARS-CoV-2 MPRO (NC_045512)，在大腸桿菌 (*E. coli*) 中表現且由 WuXi 純化。Dabcyl-KTSAVLQISGFRKME-(Edans)之受質由Genscript合成。分析緩衝液含有20 mM之Tris-HCl (pH=7.3)、100 mM之NaCl、1 mM之EDTA、5 mM之TCEP及0.1% BSA。在MPRO酶分析中，Mpro蛋白及受質之最終濃度分別為25 nM及25 μ M。參考化合物GC376係由WuXi AppTec提供且包括於各盤中以確保分析穩固性。測試化合物以單劑量或10個劑量滴定進行測試，一式兩份。使用ECHO將化合物添加至分析盤(384孔格式)中，在一式兩份的孔中。對於單劑量實驗，最終濃度為10 μ M。對於全劑量反應實驗，樣品自25 μ M開始進行3倍連續稀釋獲得10個劑量且添加至分析盤中，在一式兩份的孔中。各化合物之最終濃度(μ M)為25、8.33、2.778、0.926、0.309、0.103、0.034、0.011、0.0038及0.0013。使用Multidrop將MPRO蛋白(25 μ L，30 nM)添加至含有測試化合物之分析盤中。測試化合物及MPRO蛋白在室溫下預培育30分鐘。隨後，將受質(5 μ L，150 μ M)添加至分析盤中。對於100%抑制對照(HPE，高百分比作用)，添加1 μ M GC376。對於無抑制對照(ZPE，零百分比作用)，添加相同體積之DMSO。最終DMSO濃度為1%。各活性測試點均具有在無酶情況下之相關背景對照，以移除化合物之螢光干擾。在30°C下培育60分鐘後，使用微量盤讀取器M2e (SpectraMax)在Ex/Em=340nm/490nm下偵測螢光信號(RFU)。

【0357】 使用下式計算抑制活性，使用抑制%資料計算IC50值。

$$\text{抑制}\% = ((\text{CPD} - \text{BGHPE}) - (\text{ZPE} - \text{BGZPE})) / ((\text{HPE} - \text{BGHPE}) - (\text{ZPE} - \text{BGZPE})) \times 100$$

其中，HPE為高百分比作用對照(1 μ M之GC376 +酶+受質)；ZPE為零百分比有效對照(酶+受質，無化合物)；CPD為化合物活性測試孔(化合物+酶+受質)；且BG為背景對照孔(無酶)。

【0358】藉由GraphPad Prism軟體使用對數(抑制劑)與反應-可變斜率(四種參數)之非線性回歸模型來計算化合物之IC₅₀值。代表性生物化學資料呈現於表2中。

表2

實例	M pro IC ₅₀
1a	A
1b	C
2a	A
2b	C
3a	A
3b	D
4a	A
4b	C
5a	A
5b	C
6a	A
6b	A
6c	C
6d	D
8	A
11a	A
11b	C
13a	D
13b	D
14a	A
14b	D
18a	A
18b	C
22a	A
22b	C
23a	C
23b	A
26a	B
26b	C
27a	B
27b	C
28a	A
28b	D
29a	B

實例	M pro IC ₅₀
29b	D
32a	A
32b	C
33a	A
33b	B
34a	A
34b	D
36a	A
36b	D
76a	A
76b	B
76c	D
76d	D
77a	A
77b	A
77c	C
77d	D
90a	A
90b	B
92a	A
92b	B
94a	A
94b	C
95a	A
95b	C
96a	A
96b	NT
97a	A
97b	D
98a	A
98b	C
99a	A
99b	C
100a	A
100b	B
101a	A
101b	NT
102a	A
102b	B
103a	A
103b	D
104a	A
104b	C
105a	A
105b	D
106a	A
106b	D
107a	A

實例	M pro IC ₅₀
107b	D
108a	B
108b	D
109a	A
109b	C
110a	A
110b	C
111a	A
111b	D
112a	B
112b	D
113a	A
113b	D
114a	NT
114b	NT
115a	A
115b	C

IC₅₀ (nM): $0 < A \leq 100$; $100 < B \leq 1,000$; $1,000 < C \leq 10,000$; $10,000 < D$

實例B：基於細胞之活體外抗病毒分析(活SARS-CoV-2)

用於測定各化合物在細胞培養物中之CC₅₀的CellTiter-Glo®發光分析：

【0359】 可根據客戶之要求使用多個細胞株。對於各細胞株，將96孔盤中之 4×10^4 個細胞/孔一式三份用7種濃度(取決於其水溶解性且使用2倍稀釋)之個別化合物分別培育24小時、48小時、72小時。此後，將添加受質以偵測細胞活力，隨後在10分鐘後偵測亮度。抗病毒劑之50%細胞毒性濃度(CC₅₀)將藉由SigmaPlot (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA)在Excel插件ED50V10中計算。

SARS-CoV-2病毒負荷減少分析：

【0360】 可根據客戶之要求使用多個細胞株。此外，可根據客戶之要求包括不同相關變體(例如 α 、 γ 、 κ 及 δ 等)。對於各細胞株，細胞將經0.1 MOI SARS-CoV-2感染1小時。此後，將感染性接種物替換為連續稀釋之含藥培養基(7種濃度)。在接種後48小時(hpi)收集經SARS-CoV-2感

染細胞之培養物上清液以用於病毒RNA負荷之qRT-PCR分析。總共140 μL 培養物上清液將用560 μL AVL緩衝液裂解，隨後用QIAamp病毒RNA微型套組(Qiagen, Hilden, Germany)提取總RNA。qRT-PCR將用於使用QuantiNova Probe RT-PCR套組(Qiagen)及LightCycler 480即時PCR系統(Roche)對SARS-CoV-2複製進行定量。各20 μL 反應混合物為10 μL 之2×QuantiNova Probe RT-PCR Master Mix、1.2 μL 之無RNase水、0.2 μL 之QuantiNova Probe RT-Mix、1.6 μL 各10 μM 正向及反向引子、0.4 μL 之10 μM 探針及5 μL 提取RNA作為模板。反應物將在45°C下培育10分鐘以進行逆轉錄，在95°C下培育5分鐘以進行變性，隨後進行45個95°C持續5秒及55°C持續30秒之循環。在黏接步驟後之各個循環中進行信號偵測及量測。循環曲線以在40°C下持續30秒之冷卻步驟結束。引子及探針序列係針對SARS-CoV-2之RNA依賴性RNA聚合酶/解螺旋酶(RdRP/He1)基因區域：正向引子：5'-CGCATACAGTCTTRCAGGCT-3'；反向引子：5'-GTGTGATGTTGAWATGACATGGTC-3'；特異性探針：5'-FAMTTAAGATGTGGTGCTTGCATACGTAGAC-IABkFQ-3'。

空斑減少分析

【0361】可根據客戶之要求而包括SARS-CoV-2之不同相關變體(例如， α 、 γ 、 δ 及 κ 等)。在進行分析之前一天，將VeroE6細胞以 2×10^5 個細胞/孔接種在24孔組織培養盤中。在培育24小時後，將50個空斑形成單位(PFU)之SARS-CoV-2添加至細胞單層中，且盤在37°C下在5% CO_2 中進一步培育1小時，隨後藉由抽吸培養基及用DMEM洗滌一次來移除未結合之病毒粒子。隨後用DMEM中含有1.5%低熔點瓊脂糖(Cambrex Corporation, East Rutherford, NJ, USA)及適當濃度之個別化合物(5種濃

度)之培養基覆蓋單層，倒置且如上再培育72小時。隨後用10%甲醛(BDH, Merck, Darmstadt, Germany)固定孔隔夜。移除瓊脂糖塞後，用0.7%結晶紫(BDH, Merck)對單層進行染色且對空斑進行計數。將針對各抗病毒劑濃度測定相對於對照(亦即，不添加化合物)孔之空斑抑制百分比。使用Excel插件ED50V10中之 δ 曲線(SPSS)計算EC50。空斑減少分析實驗一式三份進行。

表3

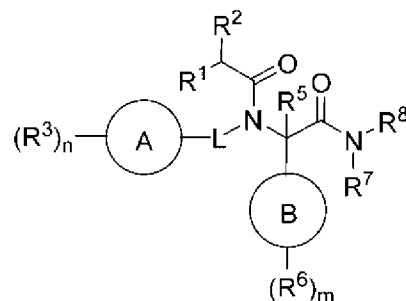
實例	Vero EC ₅₀ (μ M)
1a	B

IC₅₀ (nM): $0 < A \leq 100$; $100 < B \leq 1,000$; $1,000 < C \leq 10,000$; $10,000 < D$

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體：



式(I)，

其中：

R^1 為鹵素；

R^2 為鹵素；

環A為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^3 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{3a} 取代；

或同一原子上之兩個 R^3 一起形成側氧基；

各 R^{3a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、

$S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個 R^{3a} 一起形成側氧基；

n 為0至4；

L 為 $-(CR^4R^4)_p-$ ；

各 R^4 獨立地為氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基或 C_1-C_6 雜烷基；

或同一碳上之兩個 R^4 一起形成環烷基或雜環烷基，其各自視情況經一或多個 R^{4a} 取代；

各 R^{4a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基或 C_1-C_6 雜烷基；

p 為0至4；

R^5 為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

環 B 為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各 R^6 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、

$C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{6a} 取代；

或同一原子上之兩個 R^6 一起形成側氧基；

各 R^{6a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個 R^{6a} 一起形成側氧基；

m 為0至4；

R^7 為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^8 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{8a} 取代；

各 R^{8a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、

$S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個 R^{8a} 一起形成側氧基；

或 R^7 及 R^8 一起形成雜環烷基，其視情況且獨立地經一或多個 R^{7a} 取代；

各 R^{7a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或同一原子上之兩個 R^{7a} 一起形成側氧基；

各 R^a 獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 伸烷基(環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(雜環烷基)、 C_1-C_6 伸烷基(芳基)或 C_1-C_6 伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個 R 取代；

各 R^b 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、環烷基、雜環烷基、芳

基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

各R^c及R^d獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基、C₁-C₆雜烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基獨立地視情況經一或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個R取代之雜環烷基；及

各R獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆胺烷基或C₁-C₆雜烷基；

或同一原子上之兩個R一起形成側氧基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R⁸為C₁-C₆鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆伸烷基(環烷基)、C₁-C₆伸烷基(雜環烷基)、C₁-C₆伸烷基(芳基)或C₁-C₆伸烷基(雜芳基)；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個R^{8a}取代。

【請求項3】

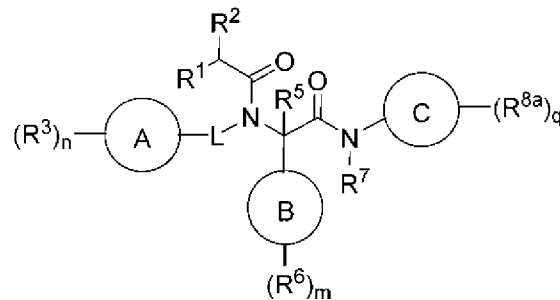
如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^8 為 C_1 - C_6 伸烷基(芳基)；其中該烷基及芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{8a} 取代。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^8 為環烷基或雜環烷基；其中該環烷基及雜環烷基視情況且獨立地經一或多個 R^{8a} 取代。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體具有式(Ia)：



式(Ia)；

其中：

環C為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；及

q為0至4。

【請求項6】

如請求項5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環C為環烷基或雜環烷基。

【請求項7】

如請求項5或6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其

第6頁(發明申請專利範圍)

中環C為環烷基。

【請求項8】

如請求項5或6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環C為雜環烷基。

【請求項9】

如請求項5至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中q為1或2。

【請求項10】

如請求項5至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中q為0或1。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R¹為氟或氯。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R²為氟或氯。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中R¹為氟且R²為氯。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環A為芳基或雜芳基。

【請求項15】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環A為苯基。

【請求項16】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環A為6員雜芳基。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^3 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{3a} 取代。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^3 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{3a} 取代。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^3 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、環烷基或雜芳基；其中該烷基、環烷基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個 R^{3a} 取代。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^3 獨立地為 $-OR^a$ 或 $-SR^a$ 。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^3 獨立地為 $-OR^a$ 。

【請求項22】

如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^3 獨立地為雜芳基。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^{3a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、環烷基或雜環烷基。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^{3a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^{3a} 獨立地為鹵素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異

構體，其中n為1或2。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中p為0。

【請求項28】

如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中p為1至3。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各R⁴為氫。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各R⁵為氫或C₁-C₆烷基。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各R⁵為C₁-C₆烷基。

【請求項32】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各R⁵為氫。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環B為雜環烷基或雜芳基。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環B為雜芳基。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環B為5員或6員雜芳基。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中環B為6員雜芳基。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各R⁶獨立地為鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各R⁶獨立地為鹵素或C₁-C₆烷基。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中m為0至2。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中m為0或1。

【請求項41】

如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異

構體，其中m為1或2。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^7 為氫或 C_1-C_6 烷基。

【請求項43】

如請求項1至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^7 為氫。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^{8a} 獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 胺烷基、 C_1-C_6 雜烷基、環烷基或雜環烷基。

【請求項45】

如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中各 R^{8a} 獨立地為鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。

【請求項46】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 及/或 R 中之各者中氫之豐度獨立地為氫及氫之總數之至少1%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

【請求項47】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 及/或R基團中之一或多者包含氘之百分比高於氘之天然豐度。

【請求項48】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中在以下基團中之一或多者中，一或多個氫經一或多個氘置換： R^3 、 R^{3a} 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 及/或R。

【請求項49】

一種化合物，其選自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體。

【請求項50】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項51】

一種治療或預防有需要之患者之冠狀病毒感染之方法，其包含向該患者投與如請求項1至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，或如請求項50之醫藥組合物。

【請求項52】

一種治療或預防有需要之患者之SARS-CoV-2感染之方法，其包含向該患者投與如請求項1至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或

立體異構體，或如請求項50之醫藥組合物。

【請求項53】

如請求項51或52之方法，其中向該患者投與該化合物或該醫藥組合物，直至該感染減輕或消除。

【請求項54】

如請求項51或52之方法，其中該方法包含治療有需要之患者之SARS-CoV-2之一或多種症狀。

【請求項55】

一種抑制SARS-CoV-2之蛋白酶的活體內方法，其包含使該蛋白酶與如請求項1至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體接觸。

【請求項56】

如請求項55之方法，其中該化合物結合至該蛋白酶之半胱胺酸殘基。

【請求項57】

如請求項55或56之方法，其中該化合物可逆地或不可逆地結合至該半胱胺酸殘基。

【請求項58】

如請求項55至57中任一項之方法，其中該蛋白酶為3CL-蛋白酶。

【請求項59】

如請求項55至57中任一項之方法，其中該蛋白酶為SARS-CoV-2 MPRO。

【請求項60】

如請求項56至59中任一項之方法，其中該半胱胺酸為3CL-蛋白酶之半胱胺酸145。

【請求項61】

如請求項56至59中任一項之方法，其中該化合物共價結合至該半胱胺酸殘基。

【請求項62】

一種經修飾之 SARS-CoV-2 MPRO 蛋白，其包含 SARS-CoV-2 MPRO 蛋白及如請求項1至49中任一項之化合物。