

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97123925

※申請日期：97年06月26日

※IPC分類：

一、發明名稱：

(中) 抗病毒性化合物

(英) Antiviral compounds

、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 吉李德科學股份有限公司

(英) GILEAD SCIENCES, INC.

代表人：(中) 1. 法蘭克 葛雷斯勒

(英) 1. GRASSLER, FRANK P.

地 址：(中) 美國加州佛斯特城湖邊路 3 3 3 號

(英) 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

1. 姓 名：(中) 傑若米 科特爾

(英) COTTELL, JEROMY J.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 約翰 林克

(英) LINK, JOHN O.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

3. 姓 名：(中) 史考特 舒羅德

(英) SCHROEDER, SCOTT D.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

4. 姓 名：(中) 詹姆士 泰勒

(英) TAYLOR, JAMES

國 籍：(中) 美國

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(英) U.S.A.

5. 姓 名：(中) 謝浚銘
(英) TSE, WINSTON C.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

6. 姓 名：(中) 藍道爾 維微安
(英) VIVIAN, RANDALL WAYNE
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

7. 姓 名：(中) 楊征宇
(英) YANG, ZHENG-YU
國 籍：(中) 大陸地區
(英) CHINA

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2007/06/29 ; 60/937,752 ☒ 有主張優先權
2. 美國 ; 2007/07/16 ; 60/959,698 ☒ 有主張優先權

(英) U.S.A.

5. 姓 名：(中) 謝浚銘
(英) TSE, WINSTON C.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

6. 姓 名：(中) 藍道爾 維微安
(英) VIVIAN, RANDALL WAYNE
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

7. 姓 名：(中) 楊征宇
(英) YANG, ZHENG-YU
國 籍：(中) 大陸地區
(英) CHINA

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2007/06/29 ; 60/937,752 ☒ 有主張優先權
2. 美國 ; 2007/07/16 ; 60/959,698 ☒ 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明一般係關於具有 HCV 抑制活性之化合物。

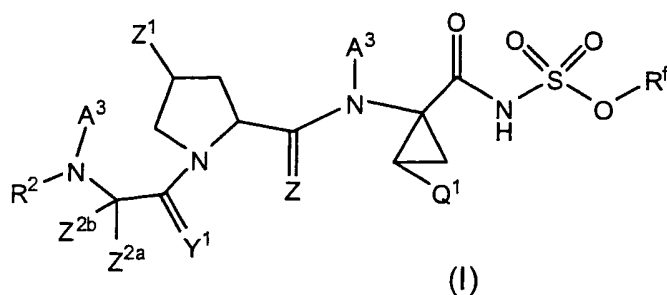
【先前技術】

已確認 C 型肝炎為肝的慢性病毒疾病，其以肝病為特徵。雖然的以肝為標靶的藥物以廣泛使用且顯示出有效性，而毒性和其它副作用限制其用途。HCV 抑制劑用於限制 HCV 感染的確立和發展，及 HCV 的診斷試驗。

需要新的 HCV 治療劑。

【發明內容】

於一具體例中，本發明提供本發明之化合物，其為式 I 化合物：



或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中：

R^1 係獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、鹵素、鹵烷基、烷基磺醯胺、芳基磺醯胺、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，隨意地經

一或多個 A^3 取代；

R^2 係選自

a) $-C(Y^1)(A^3)$ ，

b) (C2-10)烷基、(C3-7)環烷基或(C1-4)烷基-(C3-7)環烷基，其中該環烷基和烷基-環烷基可隨意地經(C1-3)烷基單-、二-或三-取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可隨意地經選自羥基和 $O-(C1-4)$ 烷基之取代基單-或二-取代，或

其中該烷基-基團的每一者可隨意地經鹵素單-、二-或三-取代，或

其中該環烷基基團的每一者(其為 5-、6-或 7-員，一或二個 $-CH_2-$ 基團不會直接互相連接)可隨意地經 $-O-$ 替代，使得 O -原子連接至 N 原子， R^2 經由至少 2 個 C -原子連接至該 N 原子，

c) 苯基、(C1-3)烷基-苯基、雜芳基或(C1-3)烷基-雜芳基，

其中該雜芳基為具有 1 至 3 個選自 N 、 O 和 S 之雜原子之 5-或 6-員，其中該苯基和雜芳基可隨意地經選自下面取代基予以單-、二-或三取代：
鹵素、 $-OH$ 、(C1-4)烷基、 $O-(C1-4)$ 烷基、 $S-(C1-4)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH((C1-4)烷基)$ 和 $-N((C1-4)烷基)_2$ 、 $-CONH_2$ 和 $-CONH-(C1-4)烷基$

；和其中該(C1-3)烷基可隨意地經一或多個鹵素取代；

d) $-\text{S}(\text{O})_2(\text{A}^3)$ ；或

e) $-\text{C}(\text{Y}^1)-\text{X}-\text{Y}$ ；

R^3 為 H 或 (C1-6)烷基；

Y^1 獨立地為 O、S、 $\text{N}(\text{A}^3)$ 、 $\text{N}(\text{O})(\text{A}^3)$ 、 $\text{N}(\text{OA}^3)$ 、 $\text{N}(\text{O})(\text{OA}^3)$ 或 $\text{N}(\text{N}(\text{A}^3)(\text{A}^3))$ ；

Z is O、S、或 NR^3 ；

Z^1 為具有 3 維形狀之有機基團，其適合 HCV NS3 絲胺酸蛋白酶功能域的延伸 S2 區域；

Z^{2b} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基；

Q^1 為 A^3 ；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環基，該雜環基可隨意地經一或多個酮基(=O)、 R^4 、或 A^3 取代；

X 各自獨立地為鍵、O、S、或 NR^3 ；

Y 為多碳環或多雜環，該多碳環或多雜環隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羧基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、或 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ ；

R^4 各自獨立地為 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、或 $\text{P}(\text{Y}^3)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ ；

Y^3 各自獨立地為 O、S、或 NR^3 ；

R_n 和 R_p 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環；

R_r 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、或(C1-10)烷氧基羰基；

Z^{2a} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、鹵烷基、(C1-10)烷基-S(=O)₂-(C1-10)烷基、或環烷基，其中 Z^{2a} 的任何碳原子可隨意地以選自 O、S、S(=O)、S(=O)₂、或 N 之雜原子替代，和其中任何環烷基隨意地經一或多個 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、鹵烷基、F、Cl、Br、或 I 取代；或 Z^{2a} 隨意地與一或多個 R^1 、 R^2 、 Q^1 、或 A^3 形成雜環；

A^3 係獨立地選自 PRT、H、-OH、-C(O)OH、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、

亞胺基、鹵素、 CF_3 、 CH_2CF_3 、環烷基、硝基、
 芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環基、
 $-\text{C}(\text{A}^2)_3$ 、 $-\text{C}(\text{A}^2)_2-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OA}^2$
 、 $-\text{O}(\text{A}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{A}^2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2$
 $)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)($
 $\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)$
 (OA^2) 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}($
 $\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)$
 $(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)$
 $(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$
 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -雜環基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-$
 $(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$
 $(\text{CH}_2)_m$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基、
 $(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷
 基、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ 、或烷氧基芳基磺醯
 胺基，

其中 A^3 各自可隨意地經 1 至 4 個 $-\text{R}^1$ 、-

$\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$
 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}$
 $(\text{A}^2)_2)$ 、或 $\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、鹵素、烷基、烯基、

炔基、芳基、碳環、雜環、芳烷基、芳基磺醯胺基、芳基烷基磺醯胺基、芳氧基磺醯胺基、芳氧基烷基磺醯胺基、芳氧基芳基磺醯胺基、烷基磺醯胺基、烷氧基磺醯胺基、烷氧基烷基磺醯胺基、芳硫基、 $-(CH_2)_m$ 雜環基、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -烷基、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 烷基、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -烷基、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -烷基、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -環烷基、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -烷基、或烷氧基芳基磺醯胺基取代，隨意地經 R^1 取代；

隨意地， A^3 和 Q^1 的每個獨立案例可一起與一或多個 A^3 或 Q^1 基團形成環；和

A^2 係獨立地選自 PRT、H、烷基、烯基、炔基、胺基、胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、烷基磺醯胺基、或芳基磺醯胺基，其中 A^2 各自隨意地經 A^3 取代。

R^f 為 A^3 ；和

m 為 0 至 6。

本發明亦提供醫藥組成物，其包括本發明化合物和至少一種藥學上可接受之載劑。

本發明亦提供用於治療與 HCV 有關之疾病之醫藥組成物。

本發明亦提供醫藥組成物，其進一步包括核苷類似物。

本發明亦提供醫藥組成物，其進一步包括干擾素或聚乙二醇化的干擾素。

本發明亦提供醫藥組成物，其中該核苷類似物係選自利巴韋林(ribavirin)、韋拉米啉(vir 脒)、左旋韋林(levovirin)、L-核苷、和艾沙托立賓(isatoribine)，和該干擾素為 α -干擾素或聚乙二醇化的干擾素。

本發明亦提供治療與 C 型肝炎有關之疾病之方法，該方法包括投予特有的醫藥組成物，其包括治療有效量的本發明化合物。

本發明亦提供抑制 HCV 之方法，其包括將有效抑制 HCV 的含量的本發明化合物投予至被與 HCV 有關狀況所苦惱哺乳動物，。

本發明亦提供用於內科治療的本發明化合物(較佳地用於抑制 HCV 或治療與 HCV 活性有關的狀況)，及本發明化合物用於製備用於哺乳動物以抑制 HCV 或治療治療與 HCV 活性有關的狀況之藥物之用途。

本發明亦提供文中所揭示之合成方法和新穎中間體，其用於製備本發明化合物。一些本發明化合物用於製備本發明其它化合物。

於另一方面，本發明提供用於預防或治療 C 型肝炎或與 C 型肝炎有關的病況之式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽或前驅藥。

於另一方面，本發明提供抑制患者內 HCV 活性之方法，包括以本發明化合物治療患者。

於一具體例中，本發明提供具有改良抑制或藥物動力性質的化合物，包括於活體內，抵抗病毒發展的增強活性、改良的口服生物可利用性、更大的效力或延長有效半生期。某些本發明化合物可具有較少的副作用、較不複雜服藥表、或有口服活性。

發明詳述

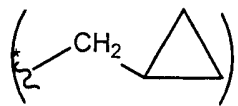
現在將對本發明某些具體例詳細描述，其實力被說明於所附之結構或化學式中。當本發明將結合列舉具體例方式描述，將理解，其不欲限制本發明至該等具體例。正好相反，本發明欲涵蓋所有替代者、改良者和相等者，其可被包括在本發明的範圍內，如具體例所定義。

本發明化合物

本發明化合物排除迄今為止已知的化合物。然而，使用先前不知具有抗病毒性質以達抗病毒目的(例如，於哺乳動物內產生抗病毒效果)之化合物亦在本發明範圍。關於美國，化合物或組成物於此排除在 35 USC §102 下佔先的化合物或在 35 USC §103 下顯而易見的化合物。

每當文中所述之化合物以多於 1 個的相同標示的基團取代，例如 "R¹" 或 "A³" 時，則將理解，基團可為相同或不同，即，獨立地選擇每一基團。

烷基”為 C_1-C_{18} 烴，其包含標準、第二、第三或環狀的碳原子。實例為甲基 (Me、 $-CH_3$)、乙基 (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-丙基 (n-Pr、n-丙基、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基 (i-Pr、i-丙基、 $-CH(CH_3)_2$)、1-丁基 (n-Bu、n-丁基、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基 (i-Bu、i-丁基、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基 (s-Bu、s-丁基、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基 (t-Bu、t-丁基、 $-C(CH_3)_3$)、1-戊基 (n-戊基、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基 ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、和環丙基甲基



“烯基”為包含具有至少一個不飽和位置的標準、第二、第三或環狀的碳原子(即，碳-碳、 sp^2 雙鍵)之 C_2-C_{18} 烴。實例，包括但不限於，乙烯或乙烯基 ($-CH=CH_2$)、烯丙基 ($-CH_2CH=CH_2$)、環戊烯基 ($-C_5H_7$)、和 5-己烯基 (

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)。

“炔基”為包含具有至少一個不飽和位置的標準、第二、第三或環狀的碳原子(即，碳-碳、*sp* 三鍵)之 $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ 烴。實例，包括但不限於，乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) 和炔丙基 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)。

“伸烷基”意指 1-18 個碳原子的飽和、支鏈或直鏈或環狀烴，且具有衍生自從母烷的相同或 2 個不同碳原子除去 2 個氫原子之 2 個單價基團中心。典型的伸烷基基團，包括但不限於，伸甲基 ($-\text{CH}_2-$)、1,2-乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,3-丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 等等。

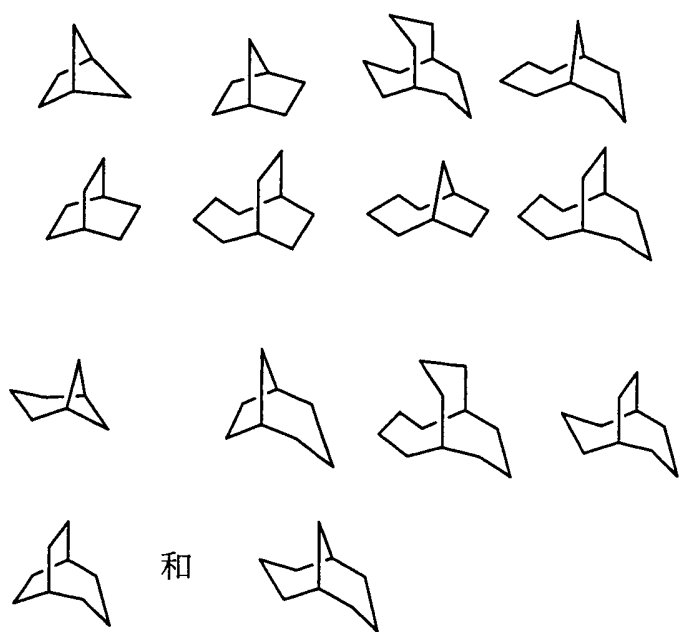
“伸烯基”意指 2-18 個碳原子的不飽和、支鏈或直鏈或環狀烴，且具有衍生自從母烯的相同或 2 個不同碳原子除去 2 個氫原子之 2 個單價基團中心。典型的伸烯基基團，包括但不限於，1,2-乙烯基 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)。

“伸炔基”意指 2-18 個碳原子的不飽和、支鏈或直鏈或環狀烴，且具有衍生自從母炔的相同或 2 個不同碳原子除去 2 個氫原子之 2 個單價基團中心。典型的伸炔基基團，包括但不限於，乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、炔丙基 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)、和 4-戊炔基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$)。

“芳基”意指 6-20 個碳原子的單價芳香烴基團，係衍生自從母芳香環系統的單一碳原子除去 1 個氫原子。典型的芳基，包括但不限於，衍生自苯、經取代的苯、萘、蒽、聯苯基等等之基團(即，苯基)。

“芳基烷基”意指一個鍵結至碳原子(典型地終端或 sp^3 碳原子)之氫原子經芳基基團取代之非環烷基基團。典型的芳基烷基，包括但不限於，苄基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、萘並苯甲基、2-萘並苯基乙-1-基等等。芳基烷基可包括 6 至 20 個碳原子，例如，芳基烷基的烷基部分(包括烷基、烯基或炔基)為 1 至 6 個碳原子，且芳基部分為 5 至 14 個碳原子。

術語“多碳環”意指具有從約 6 至約 25 個碳原子且具有 2 或多個環(例如，2、3、4、或 5 環)之飽和或不飽和的多環系統。還可被稠合和/或橋接，以形成多環系統。例如，包括雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]環系統，及下面的橋接環系統：



(即，[2.1.1]、[2.2.1]、[3.3.3]、[4.3.1]、[2.2.2]、[4.2.2]、[4.2.1]、[4.3.2]、[3.1.1]、[3.2.1]、[4.3.3]、[3.3.2]、

[3.2.2]和[3.3.1]多環，分別地)，其可透過任何可能合成的位置連接至式(I)化合物的剩餘部分。像其它多碳環，這些代表性雙環和稠合環系統可隨意地包括一或多個雙鍵於環系統內。

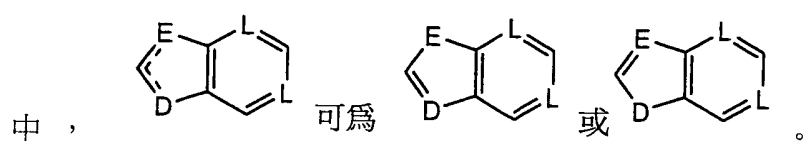
術語“多雜環”意指其中一或多個碳原子被雜原子(例如，O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、或NR_x)替代的如文中所定義的多碳環；其中每個R_x獨立地為H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、或(C1-10)烷氧基，其中(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、和(C1-10)烷氧基隨意地經一或多個鹵基取代。

“經取代的烷基”、“經取代的芳基”、和“經取代的芳基烷基”分別意指其中一或多個氫原子各自獨立地經非氫取代基取代之烷基、芳基、和芳基烷基。典型的取代基，包括但不限於，-X、-R、-O⁻、-OR、-SR、-S⁻、-NR₂、-NR₃、=NR、-CX₃、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、NC(=O)R、-C(=O)R、-C(=O)NRR、-S(=O)₂O⁻、-S(=O)₂OH、-S(=O)₂R、-OS(=O)₂OR、-S(=O)₂NR、-S(=O)R、-OP(=O)O₂RR、-P(=O)O₂RR、-P(=O)(O⁻)₂、-P(=O)(OH)₂、-C(=O)R、-C(=O)X、-C(S)R、-C(O)OR、-C(O)O⁻、-C(S)OR、-C(O)SR、-C(S)SR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-C(NR)NRR，其中X各自獨立地為鹵素：F、Cl、Br、或I；和R各自獨立地為-H、烷基、芳基、雜環、保護基或前驅藥部分

。伸烷基、伸烯基、和伸炔基亦可同樣地經取代。

關於式 I 化合物的特殊部分，術語“隨意地經取代”(例如，隨意地經取代的芳基)意指具有 0、1、2、或更多個取代基。

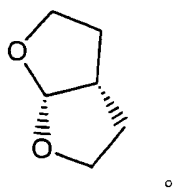
符號“-----”意指鍵為單鍵或雙鍵。於非限制性的實例



如文中所使用之“鹵烷基”包括經一或多個鹵素(例如，F、Cl、Br、或 I)取代的烷基。適當的鹵烷基的實例包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、和 2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基。

如文中所使用之“雜環”包括，例如但不限於，被描述於下面之該等雜環：Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566。於本發明的一個特定具體例中，“雜環”包括如文中所定義之“碳環”，其中一或多(例如，1、2、3、或 4)個碳原子經雜原子(例如，O、N、或 S)取代。術語“雜環”或“雜環基”包括飽和環、部分不飽和環、和芳香環(例如，雜芳香環)。

雜環的實例包括，例如但不限於，吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氫噻吩基、硫氧化的四氫噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯並呋喃基、硫萘基、吲哚基、吲哚啉基、喹啉基、異喹啉基、苯並咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、2-吡咯啶酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、氮𪗇基、三𪗇基、6H-1,2,5-噻二𪗇(thiadiazinyl)、2H,6H-1,5,2-二噻𪗇基(dithiazinyl)、噻吩基、噻𪗇基、吡喃基、異苯並呋喃基、𪗇烯基、𪗇𪗇基、啡𪗇噻基、2H-吡咯基、異噻唑基、異𪗇唑基、吡𪗇基、𪗇𪗇基、𪗇𪗇基、異𪗇𪗇基、3H-𪗇𪗇基、1H-𪗇𪗇基、𪗇𪗇基、4H-噻𪗇基、𪗇𪗇基、𪗇𪗇基、噻𪗇𪗇基、𪗇𪗇基、𪗇𪗇基、4H-𪗇𪗇基、𪗇𪗇基、 β -𪗇𪗇基、啡𪗇基、𪗇𪗇基、嘧𪗇基、啡𪗇基、啡𪗇基、啡噻𪗇基、呋𪗇基、啡𪗇𪗇基、異𪗇基、𪗇基、咪𪗇𪗇基、咪𪗇𪗇基、吡𪗇𪗇基、吡𪗇𪗇基、哌𪗇基、𪗇𪗇𪗇基、異𪗇𪗇𪗇基、𪗇𪗇𪗇基、味𪗇基、𪗇𪗇𪗇基、苯並三𪗇基、苯並異𪗇𪗇基、𪗇𪗇𪗇基(oxindolyl)、苯並𪗇𪗇𪗇基、isatinoyl、和雙-四氫呋喃基：



例如但不限於，經碳鍵結的雜環在吡啶的 2、3、4、5、或 6 的位置鍵結，𪗇𪗇的 3、4、5、或 6 的位置鍵結，

嘧啶的 2、4、5、或 6 的位置鍵結，吡啶的 2、3、5、或 6 的位置鍵結，呋喃、四氫呋喃、硫呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯的 2、3、4、或 5 的位置鍵結，噁唑、咪唑或噻唑的 2、4、或 5 的位置鍵結，異噁唑、吡唑或異噻唑的 3、4、或 5 的位置鍵結，氮呋的 2 或 3 的位置鍵結，氮呋的 2、3、或 4 的位置鍵結，喹啉的 2、3、4、5、6、7、或 8 的位置鍵結，或異喹啉的 1、3、4、5、6、7、或 8 的位置鍵結。更典型地，經碳鍵結的雜環包括 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-噻吩基、4-噻吩基、5-噻吩基、6-噻吩基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、6-噁唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、5-吡唑基、6-吡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、或 5-噻唑基。

例如但不限於，經氮鍵結的雜環在氮呋、氮呋、吡咯、吡咯啉、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啉、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌啶、吡啶、吡啶啉、1H-吡啶的 1 位置鍵結，異吡啶或異吡啶啉的 2 位置鍵結，咪啉的 4 位置鍵結，和呋啉或 β -呋啉的 9 位置鍵結。更典型地，經氮鍵結的雜環包括 1-氮呋基、1-氮呋基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基、和 1-哌啶基。

“碳環”意指具有至多 25 個碳原子之飽和、部分不飽和或芳香環。典型地，碳環具有約 3 至 7 個碳原子作為單環，約 7 至 12 個碳原子作為雙環，和至多約 25 個碳原子作為多環。單環碳環基典型地具有 3 至 6 個環原子，更加

地典型地為 5 或 6 個環原子。雙環碳環基典型地具有 7 至 12 個環原子，例如，安排為雙環 [4,5]、[5,5]、[5,6] 或 [6,6] 系統，或 9 或 10 個環原子安排為雙環 [5,6] 或 [6,6] 系統。術語碳環包括“環烷基”，其為飽和或不飽和的碳環。單環碳環的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、苯基、spiryI 和萘基。當 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環，由 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子所形成的雜環可典型地包括至多約 25 原子。

術語“掌性”意指具有鏡像部分的非重疊性性質的分子，當術語“非掌性”意指在其鏡像部分為重疊性的分子。

術語“立體異構物”意指具有相同化學組成但關於原子或基團在空間排列是不同的化合物。

“非鏡像異構物”意指具有二或多個掌性中心之立體異構物且其分子彼此不為鏡像。非鏡像異構物具有不同的物理性質，例如，熔點、沸點、光譜性質、和反應性。非鏡像異構物的混合物可在高解析分析方法如電泳和層析術下分離。

“鏡像異構物”意指彼此非重疊鏡像之化合物的二個立體異構物。

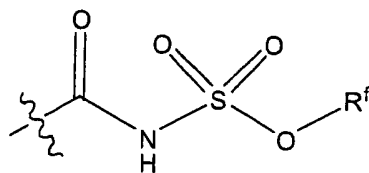
關於疾病或狀況，術語“治療(treatment or treating)”包括預防疾病或狀況的發生，抑制疾病或狀況，消除疾病或狀況、和/或減輕疾病或狀況的一或多個徵狀。

術語“PRT”係選自術語“前驅藥部分”和“保護基”，如文中所定義。

文中所使用的立體化學的定義和常規通常遵循 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。許多有機化合物以光學活性形式存在，即，其具有旋轉面偏光的平面的能力。於描述光學活性化合物中，前綴字 D 和 L 或 R 和 S 被用於指明分子其掌性中心的絕對構形。前綴字 d 和 l 或 (+)和(-)被用於指明經化合物面偏光的記號，(-)或 l 意指化合物為左旋性。經(+)或 d 前綴標示之化合物為右旋性。關於特定化學結構，這些立體異構物是相同的，除了其彼此為鏡像。特異立體異構物亦可稱為鏡像異構物，且該異構物的混合物時常稱為鏡像異構物混合物。鏡像異構物的 50：50 混合物稱為消旋混合物或消旋物，其可發生於化學反應或方法中無立體選擇性或立體特異性。術語“消旋混合物”和“消旋物”意指二種鏡像異構物的等莫耳混合物，無光學活性。本發明包括文中所述化合物的所有立體異構物。

2.1 Z1 基團

本發明化合物對 HCV 蛋白酶具有抑制活性。意外地，已發現，具有下面化學式之醯基胺磺酸酯之化合物：



在生理條件下適當地安定。此外，已測定，具有此胺磺酸酯基團之代表性化合物 **p** 意外地為有效力的 HCV 聚合酶抑制劑。

HCV NS3 絲胺酸蛋白酶的 S2 區域的晶體結構為已知。參見，例如，Y.S. Tsantrizos et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 12, 1356-1360。HCV NS3 絲胺酸蛋白酶功能部位的延伸 S2 區域與數種類別的抑制劑的 P2 基團互相作用，該抑制劑藉由與天然病毒肽基質競爭而作用，以鍵結至蛋白酶的基質鍵結位置或活性位置。具體地，晶體結構分析顯露出，NS3 殘基、天冬胺酸 (Asp)168 和精胺酸 (Arg)155 形成鹽橋，該鹽橋使 Asp 168 的羧酸部分的平面和 Arg 155k 的胍鹽部分的平面平行於 P2 基團的平面，當抑制劑被鍵結時。此平坦堆疊可能包括凡得瓦爾力和疏水力的組合，該疏水力幫助促進 NS3 蛋白質和抑制劑之間形成錯合物。

數種已知抑制劑的 7-甲氧基亦可與 Arg 155 的共面胍鹽部分形成有利的電子交互作用 (~3.5 Å 原子的 2 個平面之間)，其亦可幫助安定錯合物。同樣地，催化性的三者一組的 NS3 殘基 (Asp 81 和組胺酸 (His) 57) 的位向形成平坦表面，倚靠其的抑制劑 P2 基團的部分可堆疊。再次，

抑制劑 P2 基團和 NS3 殘基 (81 和 57) 之間的共面堆疊的配置可能提供吸引凡得瓦爾力和疏水力的組合，該疏水力幫助增加蛋白酶和抑制劑之間的親和力。為了更複雜與的 P2 基團，殘基纈氨酸 (Val) 78 和 Asp 79 的骨幹羰基氧異喹啉環的 8-位置取代基接觸。異喹啉環的 2-位置更大取代基，例如，異丙基胺基噻唑，更接近酪氨酸 (Tyr) 56。

按照對 HCV NS3 絲氨酸蛋白酶的 S2 區域的瞭解，熟習該領域者可確認 Z^1 基團具有將適合於 HCV NS3 絲氨酸蛋白酶功能部位的延伸 S2 區域之 3 維形狀，以提供式 I 之絲氨酸蛋白酶抑制劑，其擁有上面所討論的醯基胺磺酸酯的優點。據此， Z^1 於式 (I) 化合物的結構可相當大的改變，但是 Z^1 具有將適合於 HCV NS3 絲氨酸蛋白酶功能部位的延伸 S2 區域之 3 維形狀，以提供具有絲氨酸蛋白酶抑制活性之化合物。於本發明的一個具體例中， Z^1 為有機基團，其具有將適合於 HCV NS3 絲氨酸蛋白酶功能部位的延伸 S2 區域之 3 維形狀。

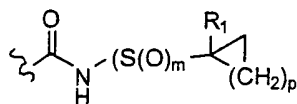
此外，已知，對蛋白酶抑制劑而言，可想要具有與一或多個殘基有利的交互作用 (例如，交互作用，如凡得瓦爾或疏水性的交互作用)，該殘基對應至 HCV NS3 絲氨酸蛋白酶功能部位的延伸 S2 區域的組氨酸 57、天冬氨酸 81、精氨酸 155、和天冬氨酸 168。於另一具體例中，本發明 Z^1 為有機基團，其具有與一或多個殘基有利的交互作用 (例如，交互作用，如凡得瓦爾或疏水性的交互作用)，該殘基對應至 HCV NS3 絲氨酸蛋白酶功能部位的延伸 S2

區域的組胺酸 57、天冬胺酸 81、精胺酸 155、和天冬胺酸 168。

此外，已知，對蛋白酶抑制劑而言，可想要具有與一或多個殘基有利的交互作用，該殘基對應至 HCV NS3 絲胺酸蛋白酶功能部位的延伸 S2 區域的酪胺酸 56、纈胺酸 78、和天冬胺酸 79。於另一具體例中，本發明 Z^1 為有機基團，其具有與一或多個殘基有利的交互作用(例如，交互作用，如凡得瓦爾或疏水性的交互作用)，該殘基對應至 HCV NS3 絲胺酸蛋白酶功能部位的延伸 S2 區域的酪胺酸 56、纈胺酸 78、和天冬胺酸 79。

已報導，大量的以吡咯環丙基為主的化合物具有作為蛋白酶抑制劑之活性。基於迄今所試驗的各種結構，咸信，此類型的吡咯環丙基化合物的效力可藉由將上面胺磺酸酯基團併到此類型化合物中而改善。

例如，上面胺磺酸酯基團可被併到國際專利申請案案號 WO 2006/007700 和 WO 2006/007708 所報導的化合物中，代替於其文中之式(I)的 $-C(=O)NHSO_n-R^4$ 基團；上面胺磺酸酯基團可被併到 WO 2004/113365、WO 2005/010029、和 WO 2004/072243 所報導的化合物中，代替於其文中之式(I)的 $-C(=O)G$ 基團；上面胺磺酸酯基團可被併到 WO 2006/086381 所報導的化合物中，代替於其文中之式(I)的 $-C(=O)W$ 基團；上面胺磺酸酯基團可被併到美國專利案 6,878,722 所報導的化合物中，代替於其文中之式(I)的



；上面胺磺酸酯基團可被併到 WO 2003/099274 所報導的化合物中，代替於其文中之式(I)的 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{SO}_m\text{R}_1$ 基團；上面胺磺酸酯基團可被併到 WO 2004/094452 所報導的化合物中，代替於其文中之式(I)的 $-\text{C}(=\text{O})\text{W}$ 基團；上面胺磺酸酯基團可被併到 WO 2005/095403 所報導的化合物中，代替於其文中之式(I)的 $-\text{Y}$ 基團；和上面胺磺酸酯基團可被併到 WO 2007/015824 所報導的化合物中，代替於其文中之式(I)的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2$ 基團。

於一個具體例中，本發明提供如文中所述之式(I)化合物，其中 Z^1 具有於 WO 2006/007700 或 WO 2006/007708 中針對 R^2 的任何定義。

於一個具體例中，本發明提供如文中所述之式(I)化合物，其中 Z^1 具有於 WO 2004/113365 中針對 W 的任何定義。

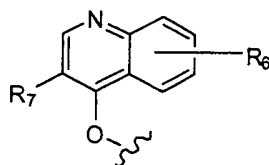
於一個具體例中，本發明提供如文中所述之式(I)化合物，其中 Z^1 具有於 WO 2005/010029 中針對 $-\text{M}-\text{Q}$ 的任何定義。

於一個具體例中，本發明提供如文中所述之式(I)化合物，其中 Z^1 具有於 WO 2004/072243 中針對 W 的任何定義。

於一個具體例中，本發明提供如文中所述之式(I)化合物，其中 Z^1 具有於 WO 2006/086381 中針對 $-\text{O}-\text{L}-\text{R}^1$ 的任

何定義。

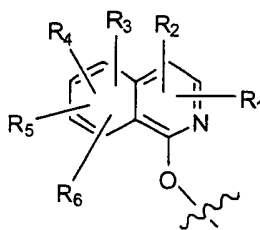
於一個具體例中，本發明提供如文中所述之式(I)化合物，其中 Z^1 具有於美國專利案 6,878,722 中針對



的任何定義。

於一個具體例中，本發明提供如文中所述之式(I)化合物，其中 Z^1 具有於 WO 2003/099274 中針對 -X-R' 的任何定義。

於一個具體例中，本發明提供如文中所述之式(I)化合物，其中 Z^1 具有於 WO 2004/094452 中針對



的任何定義。

於一個具體例中，本發明提供如文中所述之式(I)化合物，其中 Z^1 具有於 WO 2005/095403 中針對 -W-C(=V)-Q 的任何定義。

於一個具體例中，本發明提供如文中所述之式(I)化合物，其中 Z^1 具有於 WO 2007/015824 中針對 R^1 的任何定

義。

國際專利申請案案號 WO 2006/007700、WO 2006/007708、WO 2004/113365、WO 2005/010029、WO 2004/072243、WO 2006/086381、WO 2003/099274、WO 2004/094452、WO 2005/095403、和 WO 2007/015824 的整個內容及美國專利案 6,878,722 的整個內容藉由引用藉此被併入。特別地，於其中在式(I)的吡咯環的 3 位置取代的基團的定義及有關製備於其中之式(I)化合物的適當合成途徑之資訊藉由引用藉此被併入文中。

前驅藥

如文中所使用的術語“前驅藥”意指當其被投予至生物體時產生藥物(即，活性成分)之任何化合物，自發性化學反應、酶催化化學反應、光解作用、和/或新陳代謝化學反應的結果。因此，前驅藥為治療活性化合物的共價修飾類似物或潛在形式。

“前驅藥部分”意指不安定的官能基，其於新陳代謝、組織、細胞內，藉由水解、酶催化切斷、或藉由一些其它方法 (Bundgaard, Hans, “Design and Application of Prodrugs” in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191)從活性抑制化合物中分離。能以本發明磷酸酯(鹽)前驅藥化合物酶催化活化機構的酶，包括但不限於，醯胺酶、酯酶、微生物性

酶、磷脂酶、乙醯膽鹼酯酶、和磷酸酶(phosphatases)。前驅藥部分可用於增加溶解度、吸收性和親油性，以最佳化藥物輸送、生物可利用性和功效。前驅藥部分可包括活性代謝物或藥物本身。

示範性的前驅藥部分包括水解敏感或不安定的醯基氧基甲基酯 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ 和醯基氧基甲基碳酸酯 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$ ，其中 R^9 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 經取代的烷基、 C_6-C_{20} 芳基或 C_6-C_{20} 經取代的芳基。醯基氧基烷基酯先作為羧酸的前驅藥策略，之後藉由 Farquhar et al. (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324；和 US Patent Nos. 4816570, 4968788, 5663159 和 5792756 應用至磷酸酯和膦酸酯。隨後，醯基氧基烷基酯用於輸送膦酸通過細胞膜和增加口服生物可利用性。醯基氧基烷基酯的接近變體，烷氧基羰基氧基烷基酯(碳酸酯)，亦可增加口服生物可利用性作為於本發明組合物的化合物中前驅藥部分。示範性的醯基氧基甲基酯為 2,2-二甲基丙醯氧基甲氧基，(POM)- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。示範性的醯基氧基甲基碳酸酯前驅藥部分為 2,2-二甲基丙醯氧基甲基碳酸酯 (POC)- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 。

報導磷基團的芳基酯，特別是苯基酯，增加口服生物可利用性(De Lombaert et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498)。與磷酸酯鄰位的含有苯基酯之羧基酯亦已被描述(Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115)。報導苯甲基酯產生母膦酸。於一些案例中，在鄰

位或對位位置之取代基可加速水解。具有醯基化的酚或烷基化的酚的苯甲基類似物可透過酶作用而產生酚系化合物例如，酯酶、氧化酶等等，其依序歷經在苯甲基系 C-O 鍵的切斷而產生磷酸和醌甲基化物中間體。此類型的前驅藥的實例被描述於 Mitchell et al. (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345; Glazier WO 91/19721。仍有其它苯甲基系前驅藥已被描述包括連接至苯甲基的亞甲基之含有羧基酯之基團(Glazier WO 91/19721)。報導含有硫之前驅藥用於磷酸酯藥物的細胞內輸送。這些前酯類(proesters)包括乙基硫基團，其中硫醇基團用醯基基團酯化或與另一硫醇基團結合形成二硫化物。二硫化物的去酯化作用或還原作用產生自由硫中間體，其隨後劣化成磷酸和環硫化物(episulfide)(Puech et al. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958)。

保護基

於本發明的內文中，保護基包括前驅藥部分和化學保護基。

“保護基”意指整體而言，遮蔽或改變官能基性質或化合物性質之化合物的部分。化學保護基和用於保護/去保護的策略為該領域所週知的。參見，例如，*Protective Groups in Organic Chemistry*, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991。保護基時常用於遮

蔽某些官能機的反應性，以促進所欲化學反應的效率，例如，以有條理和有計畫的方式生成或打斷化學鍵。化合物的官能基的保護改變其它物理性質，除了被保護的官能基的反應性之外，例如，極性、親油性(疏水性)，和可用一般分析工具測量的其它性質。化學上受保護的中間體本身可為生物上有活性或無活性。

受保護的化合物亦可顯示於試管內和活體內經改變，和於一些案例中，最佳化的性質，例如，通過細胞膜和對抗酶催化的降解或螯合作用。於此角色中，具有欲治療效果的受保護化合物可稱為前驅藥。保護基另一功能是使母藥轉換成前驅藥，藉此母藥依據前驅藥於活體內的轉換而釋出。因為活性前驅藥可比母藥更有效地被吸收，前驅藥在活體內可比母藥更具有效力。保護基於化學中間體的案例中於試管內移除，或於前驅藥的案例中於活體內移除。關於化學中間體，其並非特別重要，去保護之後所得的產物，例如，醇，為生理上可接受的，雖然一般更想要的是，產物為藥理上無害的。

保護基為可利用的、習知的和慣用的，且隨意地用於預防合成程序(即，製備本發明化合物的途徑或方法)期間與受保護的基團的副反應。大多數情況下，關於保護哪個基團、何時進行、和化學保護基“PG”的本質的判斷將取決於欲保護的反應的化學作用(例如，酸性、鹼性、氧化、還原或其它狀況)和合成的預計方向。PG基團不需要且通常不是相同的，若化合物經多數個PG取代。一般地，PG

將用於保護官能基，例如，羧基、羥基、硫基、或胺基，且因此預防副反應或有助於合成效率。去保護以產生自由、去保護的基團的程度取決於合成的預計方向和將碰到的反應條件，和可發生於任何程度，如由該技藝者決定。

本發明化合物的各種官能基可被保護。例如，-OH 基團的保護基(不論是羥基、羧酸、磷酸、或其它官能)包括“形成醚-或酯的基團”。形成醚-或酯的基團能作為文中所述之合成流程圖中的化學保護基。然而，一些羥基和硫基保護基不為形成醚-或酯-的基團，其將為熟習該領域者理解的，且包括醯胺，如下討論。

大量的羥基保護基和形成醯胺的基團和相對應的化學斷裂反應被描述於 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (“Greene”)。亦參見 Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups*(Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)，其藉由引用在此整個被併入。In particular Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, pages 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Groups, pages 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, pages 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, pages 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, pages 155-184。羧酸、磷酸、磷酸鹽、磺酸的保護基和酸的其它保護基參考 Greene，如下所述。該基團包括例如但不限於的酯類、醯胺類、醯肼等等。

實例但不限於， A^3 、 A^2 和 R^1 於某些具體例皆為遞歸 (recursive) 取代基。典型地，這些各自於特定的具體例中可獨立地發生 20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或 0 次。更典型地，這些各自於特定的具體例中可獨立地發生 12 或較少次。每當文中所述之化合物為經多於 1 個的相同指定基團，例如“ R^1 ”或“ A^3 ”取代，則將理解的是，基團可為相同或不同，即，獨立地選擇每一基團。波浪現線指出連接至相鄰基團、部分、或原子的共價鍵的位置。

於本發明的一個具體例中，化合物為經分離形式或經純化形式。一般地，術語“經分離的和經純化的”意指化合物實質上不含生物質(例如，血液、組織、細胞等等)。於本發明的一個特定具體例中，該術語意指本發明化合物或共軛物為至少約 50 重量%不含生物質；於另一特定具體例中，該術語意指本發明化合物或共軛物為至少約 75 重量%不含生物質；於另一特定具體例中，該術語意指本發明化合物或共軛物為至少約 90 重量%不含生物質；於另一特定具體例中，該術語意指本發明化合物或共軛物為至少約 98 重量%不含生物質；和於另一特定具體例中，該術語意指本發明化合物或共軛物為至少約 99 重量%不含生物質。於另一特定具體例中，本發明提供已合成製備的本發明化合物或共軛物(例如，活體外)。

細胞積聚

於一個具體例中，本發明提供能於人體內積聚 PBMC(末稍血液單核細胞)之化合物。PBMC 意指具有圓形淋巴球和單核白血球之血液細胞。生理上，PBMC 為抵抗傳染之機構的關鍵成分。PBMC 可從一般健康授體或膚色血球層的經肝素化的全血中分離出來，係藉由標準密度梯度離心，和從介面收割、清洗(例如，經磷酸鹽衝的鹽水)和儲存於冷凍介質中。PBMC 可在多井板中培養。於培養的不同時間點上，上澄液可被移除以爲評估，或細胞可被收割或分析(Smith R. et al (2003) *Blood* 102(7):2532-2540)。此具體例的化合物可進一步包括磷酸酯或磷酸酯前驅藥。更典型地，磷酸酯或磷酸酯前驅藥可具有如文中所述之結構 A³。

立體異構物

本發明化合物可具有掌性中心，例如，掌性碳或磷原子。本發明化合物因此包括含有鏡像異構物、非鏡像異構物、和阻轉異構物之所有立體異構物的消旋混合物。此外，本發明化合物包括在任何或所有不對稱、掌性原子上富含或經解析的光學異構物。換言之，從描述中顯而易見的掌性中心以掌性異構物或消旋混合物提供。消旋和非鏡像異構物，及經分離或合成的個別光學異構物，實質上無其鏡像異構物或非鏡像異構伙伴，皆在本發明的範圍內。消旋混合物透過下面已知技術而分離成其個別實質上光學純淨異構物：例如，與光學活性附屬物，例如，酸或鹼，形

成非鏡像異構鹽類的分離，接著轉換回到光學活性物質。於大部分的案例中，所欲之光學異構物用立體特異性反應而合成的，以所欲起使物質的適當立體異構物開始。

本發明化合物在某些案例中亦可以互變異構物存在。雖然只有一種非定域共振結構可被描述，預計所有此種形式在本發明範圍內。例如，對嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒、和四唑系統而言，烯-胺(ene-amine)互變異構物可存在，和所有其可能的互變異構形式在本發明範圍內。

鹽類和水合物

本發明化合物的生理上可接受的鹽類的實例包括衍生自下面適當的鹼的鹽類：例如，鹼金屬(例如，鈉)、鹼土金屬(例如，鎂)、銨和 NX_4^+ (其中 X 為 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)。氮原子或胺基的生理上可接受的鹽類包括下面酸的鹽類：有機酸，例如，乙酸、苯甲酸、乳酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、丙二酸、蘋果酸、2-羥乙磺酸、乳糖醛酸和琥珀酸；有機磺酸，例如，甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和對甲苯磺酸；和無機酸，例如，鹽酸、硫酸、磷酸和胺磺酸。具有羥基基團的化合物的生理上可接受的鹽類包括該化合物的陰離子與適當的陽離子如 Na^+ 和 NX_4^+ (其中 X 獨立地選自 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)的組合。

就醫療用途而言，本發明化合物的活性成分的鹽類將典型地為生理上可接受的，即，其將為衍生自生理上可接受的酸或鹼的鹽類。然而，非生理上可接受的酸或鹼的鹽

類亦可發現用途，例如，於生理上可接受的化合物的製備或純化。不論是否衍生自生理上可接受的酸或鹼的所有鹽類接在本發明範圍內。

金屬鹽類典型地藉由使金屬氫氧化物與本發明化合物反應而予以製備。以此方式製備的金屬鹽類的實例為含有 Li^+ 、 Na^+ 和 K^+ 之鹽類。較不溶的的金屬鹽可藉由加入適當的金屬化合物而從較溶解的鹽溶液中沈澱出來。

此外，鹽類可從將某些有機酸和無機酸的酸，例如， HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 或有機磺酸，加到鹼性中心中，典型地為胺，或至酸性基團中，而形成的。最後，欲理解的是，組成物在此包括本發明化合物，其為未離子化的，及兩性離子形式的，和與計量化學量的水組合以水合物形式的。

母化合物與一或多個胺基酸的鹽類亦包括在本發明範圍內。任何天然或非天然的胺基酸適當到的，特別是，以蛋白質成分發現的天然發生的胺基酸，雖然胺基酸典型地為具有鹼性或酸性基團帶有側鏈者，例如，離胺酸、精胺酸或麩胺酸，或中性基團，例如，甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、異白胺酸、或白胺酸。

抑制 HCV 的方法

本發明的另一方面係關於抑制 HCV 活性的方法，包括用本發明化合物或組成物處理懷疑含有 HCV 之樣品的步驟。

本發明化合物可作為 HCV 的抑制劑，該抑制劑的中間體，或具有其它用途，如下所述。抑制劑一般將鍵結至肝的表面上或凹處內的位置。於肝中鍵結的化合物可以各種程度可逆性而鍵結。實質上不可逆地鍵結的該等化合物為用於本發明此方法的理想候選者。一旦經標記，實質上不可逆地鍵結的化合物係作為偵測 HCV 的探針。據此，本發明係關於在懷疑含有 HCV 之樣品中偵測 NS3 之方法，包括步驟：含有鍵結至標記之本發明化合物之組成物處理懷疑含有 HCV 之樣品；和觀察樣品對標記的活性的影響。適當的標記為診斷領域所週知的，且包括安定的自由基、螢光團、放射性同位素、酶、化學發光的基團和色原質(chromogens)。化合物在此以習知方式使用官能基，例如，羥基或胺基，予以標記。於一具體例中，本發明提供式(I)化合物，其包括或其鍵結或連結至一或多個可偵測的標記。於本發明內容內，懷疑含有 HCV 之樣品包括天然或人造物質，例如，活體、組織或細胞培養；生物樣品，例如，生物質樣品(血液、血清、尿、腦脊髓液、眼淚、痰、唾液、組織樣品，和諸如此類者)；實驗是樣品；食物、水、或空氣樣品；生物產物樣品，例如，細胞的萃取液，特別是合成所欲之醣蛋白的重組細胞；和諸如此類著。典型地，樣品將會被懷疑含有 HCV。樣品可被包含在任何介質中，該介質包括水和有機溶劑/水混合物。樣品包括活體，例如，人類，和人造物質，例如，細胞培養。

本發明的治療步驟包括將本發明化合物加到樣品中，

或其包括將組成物的前驅物加到樣品中。加入步驟包括任何投予方法，如上所述。

若想要，施用化合物之後，HCV 的活性可藉由任何方法觀察，該方法包括偵測 HCV 活性的直接或非直接方法。偵測 HCV 活性的定量、定性、和半定量方法被預期。典型地，如上所述之篩選方法中之一者被應用，然而，任何其它方法，例如，亦可應用活體的生理性質的觀察。

許多有機體包含 HCV。本發明的化合物用於動物或人類以治療或預防與 HCV 活性有關的狀況。

然而，於篩選能抑制 HCV 之化合物中，應銘記在心，酶試驗的結果並不總是與細胞培養試驗有關聯的。因此，以細胞為主的試驗將典型地為主要的篩選工具。

HCV 抑制劑的篩選

關於抵抗 HCV 的抑制活性，用任何習知技術，以評估酶活性，而篩選本發明化合物。於本發明內容內，典型地，先篩選化合物以在試管內抑制 HCV，和之後篩選顯示抑制活性之化合物以達在活體內活性。化合物的試管內 K_i (抑制常數)低於約 5×10^{-6} M，典型地低於約 1×10^{-7} M，且較佳地低於約 5×10^{-8} M 者較宜用於活體內使用。試管內有用的篩選已被詳細描述。

醫藥調合物

本發明化合物以習知載劑和賦型劑予以調配，其依據

慣用方式予以選擇。錠劑將包含賦型劑、滑動劑、填充劑、黏著劑等等。水性調合物以無菌方式予以製備，且當預計以非口服投予輸送時將為等張。所有調合物將隨意地包括賦型劑，例如，Pharmaceutical Excipients (1986)手冊中所述者。賦型劑包括抗壞血酸和其它抗氧化劑、鉗合劑如 EDTA、醣類如糊精、羥基烷基纖維素、羥基烷基甲基纖維素、硬脂酸等等。調合物的 pH 範圍從約 3 至約 11，但一般約 7 至 10。

當活性成分可能單獨被投予時，其較佳地以醫藥調合物呈現。供獸醫和供人類使用之本發明的調合物包括至少一種活性成分，如上所定義，和一或多種可接受的載劑和隨意地其它治療成分。載劑必須為"可接受的"，以與調合物的其它成分相容的觀點，且對其接受者為生理上無毒性。

調合物包括適於前述投予途徑者。調合物可方便地以單位劑量形式存在，和可以製藥領域所週知的任何方法予以製備。技術和調配一般被見於 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)。該方法包括使活性成分與構成一或多種輔助成分的載劑結合的步驟。一般地，調合物均勻地和仔細地使活性成分與液體載劑或微細固體載劑或兩者結合，和之後，若需要，使該產物成型，而予以製備。

適於口服投予之本發明調合物可以個別單元如膠囊 (capsules、cachets) 或錠劑呈現，每一者包括預定量的活

性成分；粉末或顆粒；水性或非水性液體溶液或懸浮液；或水中油液體乳液或油中水液體乳液。活性成分亦可以大丸藥、舐劑或糊狀物投予。

錠劑藉由隨意地與一或多種輔助成分壓製或模製而製得。經壓製的錠劑可藉由於適當的機器中，以自由流動形式如粉末或顆粒，壓製活性成分，隨意地與黏著劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、介面活性劑或分散劑混和。模製的錠劑可藉由於適當的機器中，模製經惰性液體稀釋劑濕潤的粉末活性成分。錠劑可隨意地被塗覆或刻痕，和隨意地被調配，以便提供活性成分的緩慢或受控制的釋出。

關於投予至眼睛或其他外部組織，例如，嘴和皮膚，調合物較佳地以含有下面含量之活性成分之局部軟膏或乳霜施用：例如，0.075 至 20% w/w(包括活性成分範圍介於 0.1%和 20%之間，以 0.1% w/w 方式增加，例如，0.6% w/w、0.7% w/w 等等)，較佳地，0.2 至 15% w/w，和最佳地 0.5 至 10% w/w。當以油膏方式調配時，活性成分可以石蠟或水-可溶混的油膏基底方式使用。或者，活性成分可在乳霜，水中油乳霜基底，中調配。

若想要，乳霜基底的水相可包括，例如，至少 30% w/w 的多元醇，即，具有二或多個羥基之醇，例如，丙二醇、丁烷 1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括 PEG 400)和其混合物。局部調合物可能想要包括透過皮膚或其他受影響的區域以增強活性成分的吸收和滲透之化合物。該皮膚滲透增強劑的實例包括二甲基亞碲和有

關的類似物。

本發明的乳液油相可從已知成分以已知方式構成。當相可僅包括乳化劑(亦稱為 emulgent)，其想要包括至少一種乳化劑與脂肪或油的混合物，或與脂肪和油兩者的混合物。較佳地，包括親水性乳化劑和作為安定劑之親脂性乳化劑。亦較佳地包括油和脂肪兩者。乳化劑，不論有無安定劑，一起組成所謂的乳化蠟，且石蠟與油和脂肪組成所謂的乳化軟膏基底，其形成乳霜調合物的油狀分散相。

適於用於本發明的調合物乳化劑(Emulgents)和乳化安定劑包括 Tween[®] 60、Span[®] 80、十八醇十六醇混合物、苧醇、十四醇、單硬脂酸甘油酯和硫酸月桂酯鈉。

用於調合物的適當油或脂肪的選擇係以所欲化妝品性質為基礎。乳霜將較佳地為具有適當黏稠度之非油膩、不著色和可清洗的產品，以避免從試管或其它容器漏出。可使用直鏈或支鏈、單或二元烷基酯，例如，二-異己二酸酯、異十八酸十六酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸 2-乙基己基酯或支鏈酯類的摻合物(稱為 Crodamol CAP)，後三者為較佳的酯類。者些可單獨使用或組合使用，係取決於所要求的性質。或者，使用高溶點脂質，例如，凡士林和/或液體石蠟，或其它礦物油。

本發明的醫藥調合物包括一或多種的本發明化合物，和一或多種藥學上可接受的載劑或賦型劑，和隨意地其它醫療試劑。含有活性成分的醫藥調合物可為適於所欲之投

予方法的任何形式。當用於口服使用時，例如，錠劑、喉片、菱片、水性或油性懸浮液、可分散的粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑可被製備。欲用於口服使用之組成物可依據製備醫藥組成物之領域所已知的任何方法予以製備，且該組成物可包括一或多種試劑，該試劑包括甜味劑、風味劑、著色劑和防腐劑，以提供使人愉快的製劑。可接受錠劑，該錠劑包括活性成分和無毒性之藥學上可接受的賦型劑，其適於錠劑的製被。這些賦型劑可為，例如，惰性稀釋劑，例如，碳酸鈣或鈉、乳糖、乳糖單水合物、交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮(povidone)、磷酸鈣或鈉；粒化劑和崩解劑，例如，玉米澱粉、或藻酸；黏著劑，例如，纖維素、微結晶纖維素、澱粉、白明膠或阿拉伯膠；和潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可為未塗覆的，或可藉由已知技術(微膠囊)予以塗覆，以延遲在胃腸道的崩解和吸附，且藉此提供歷經較長時間的持續性作用。例如，可使用時間延遲材料，例如，只有單硬脂酸甘油酯或與石蠟。

供口服使用的調合物亦可以硬白明膠膠囊呈現，其中活性成分與惰性固態稀釋劑，例如，磷酸鈣或高嶺土，混合，或以軟白明膠膠囊呈現，其中活性成分與水或由介質，例如，花生油、液態石蠟或橄欖油，混合。

本發明的水性懸浮液包括活性原料和適於製備水性懸浮液之賦型劑。該賦型劑包括懸浮劑，例如，羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚

乙烯基吡咯啉酮、黃耆膠和阿拉伯膠，和分散或潤濕劑，例如，天然發生的磷脂(例如，卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸的縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂族醇的縮合產物(例如，十七伸乙氧基鯨蠟醇)、具有衍生自脂肪酸的部分酯的環氧乙烷和己糖醇酐的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨醇酐油酸酯)。水性懸浮液亦可包括一或多種防腐劑，例如，乙基或 n-丙基 p-羥基-苯甲酸酯，一或多種著色劑、一或多種風味劑和一或多種甜味劑，例如，蔗糖或糖精。

油性懸浮液可藉由將活性成分懸浮於蔬菜油，例如，花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油，或礦物油，例如，液態石蠟，中予以調配。口服懸浮液可包括增稠劑，例如，蜂蠟、硬石蠟或十六醇。可加入甜味劑，例如，文中所述者，和風味劑，以提供使人愉快的口服製劑。這些組成物可藉由添加抗氧化劑如抗壞血酸而予以保存。

藉由添加水而適於製備水性懸浮液之本發明的可分散粉末和顆粒提供活性成分和分散劑或潤濕劑、懸浮劑、和一或多種防腐劑。適當的分散劑或潤濕劑和懸浮劑經由上述者而被例示。額外的賦型劑，例如，甜味劑、風味劑和著色劑，亦可存在。

本發明的醫藥組成物亦可以水中油型乳液形式。油相可為蔬菜油，例如，橄欖油或花生油，礦物油，例如，液態石蠟，或其混合物。適當的乳化劑包括天然發生的膠，例如，阿拉伯膠和黃耆膠，天然發生的磷脂，例如，大豆

卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯類或部分酯類，例如，山梨醇酐單油酸酯，和這些部分酯類與環氧乙烷的縮合產物，例如，聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯。乳液亦可包括甜味劑和風味劑。糖漿和醃劑亦可以甜味劑，例如，甘油、山梨糖醇或蔗糖，調配。該調合物亦可包括潤藥、防腐劑、風味劑或著色劑。

本發明的醫藥組成物可為無菌注射製劑形式，例如，無菌注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可依據已知技藝使用文中所述之該等適當的分散劑和潤濕劑和懸浮劑予以調配。無菌注射製劑亦可為於無毒性非腸胃上可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌注射溶液或懸浮液，例如，於 1,3-丁烷-二醇中的溶液或製備成凍乾粉末。可使用的可接受的媒液和溶劑為水、Ringer's 溶液和等張氯化鈉溶液。此外，無菌非揮發性油通常可作為溶劑懸浮介質。為此目的，可使用任何溫和的非揮發性油，包括合成單-或二甘油酯。此外，脂肪酸如油酸同樣地可用於血管注射劑的製備。

可與載劑原料組合以產生單一劑量形式之活性成分的含量將視受治療的患者和投予的特殊模式而改變。例如，欲口服投予至人類的時間-釋出調合物可包括近乎 1 至 1000 mg 的活性原料化合物與適當且常用含量的載劑原料，其含量變化可從約 5 至約 95% 的總組成物(重量：重量)。可製備醫藥組成物，以輕易提供可預見的含量以供投予的。例如，欲用於靜脈注入液之水性溶液包括從約 3 至 500 μg 的活性成分/毫升溶液，以使得可發生速率約 30

mL/hr 的適當體積注。

適於投予至眼睛之調合物包括眼睛滴劑，其中活性成分溶解於或懸浮於適當的載劑中，特別是活性成分的水性溶劑。活性成分較佳地存在於該調合物中，濃度為 0.5 至 20%，有利地為 0.5 至 10%，特別地為約 1.5% w/w。

適於局部投予嘴之調合物包括含有活性成分之菱片，該活性成分於增添風味的基質中，通常於蔗糖和阿拉伯膠或膠黃蓍樹膠中；含有活性成分之錠片，該活性成分於惰性基質中，例如白明膠和甘油、或蔗糖和阿拉伯膠；和含有活性成分之漱口藥，該活性成分於適當液體載劑中。

直腸投予之調合物可以具有適當基質之栓劑呈現，該基質包括，例如，可可油或水楊酸鹽。

適於肺或鼻投予之調合物具有範圍為 0.1 至 500 μm 之粒子尺寸(包括範圍介於 0.1 和 500 μm 之間且以如 0.5 μm 、1 μm 、30 μm 、35 μm 等等增加之粒子尺寸)，其藉由快速吸入經由鼻通道而投予，或藉由吸入經由嘴而投予，以便達到肺囊。適當的調合物包括活性成分的水性或油性溶液。適於氣溶膠或乾粉末投予之調合物可依據慣用方法予以製備，且可與其它治療劑一起輸送，例如，迄今用於治療或預防與 HCV 活性有關之狀況之化合物。

適於陰道投予之調合物可以陰道藥栓、止血栓、乳霜、凝膠、糊狀物、泡沫或噴霧調合物呈現，其包括除了活性成分之外尚有該領域所週知的適當該載劑。

適於非腸胃投予之調合物包括水性和非水性無菌注射

溶液，其可包括抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑和使調合物與預計的接受者的血液等張的溶質；和水性和非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑和增稠劑。

調合物以單位-劑量或多重-劑量容器呈現，例如，密封的安瓿和藥水瓶，且可亦冷凍-乾燥(凍乾)條件保存，只要求在使用之前立即加入無菌液體載劑，例如，水以供注射。即席注射溶液和懸浮液從前述特定種類之無菌粉末、顆粒和錠劑製備。較佳的單位劑量調合物為該等含有活性成分的每日劑量或單位每日次劑量(sub-dose)，如上文所述，或其適當的分量。

應理解的是，除了上面特別提及之成分之外，本發明的調合物可包括相關於所討論調合物類型的該領域慣用的其它藥劑，例如，該等適於口服投予者可包括風味劑。

本發明進一步提供獸醫用組成物，其包括至少一種如上所述之活性成分，和獸醫用載劑。

獸醫用載劑為用於投予組成物之目的的原料，且可為固體、液體或氣體原料，其在獸醫領域內為惰性或可接受的且與活性成分相容。這些獸醫用組成物可口服、非腸胃藉由任何其它所欲之途徑投予。

亦可調配本發明化合物，以提供活性成分的受控制釋出，以容許較少次服藥或以改善活性成分的藥物動力或毒性量變曲線圖。據此，本發明亦提供含有一或多種的本發明化合物之組成物，該化合物被調配成持續或受控制釋出。

活性成分的有效劑量至少取決於欲治療狀況的本質、毒性、化合物是否用於預防(較低劑量)或抵抗進展中的疾病或狀況、輸送方法、和醫藥調合物，且將由臨床醫師使用慣用劑量逐步增加研究而決定。可預期有效劑量為從約 0.0001 至約 100 mg/kg 體重/天。典型地從約 0.01 至約 10 mg/kg 體重/天。更典型地，從約 0.01 至約 5 mg/kg 體重/天。更典型地，從約 0.05 至約 0.5 mg/kg 體重/天。例如，體重約 70 kg 成人的每日劑量範圍將從約 1 mg 至約 1000 mg，較佳地介於 5 mg 和 500 mg 之間，且可以單一或多次劑量形式投服。

投予途徑

一或多種的本發明化合物(在此稱為活性成分)藉由對欲治療的狀況而言為適當的任何途徑而予以投予。適當的途徑包括口服、直腸、鼻、局部(包括頰和舌下)、陰道和非腸胃(包括皮下、肌肉內、靜脈、皮膚內、腦脊髓膜內和硬膜上)等等。將理解，較佳的途徑可隨著，例如，接受者的狀況而改變。本發明化合物的優點是，其為口服生物可利用且可為口服投予。

組合治療

本發明的活性成分亦可與其它活性成分組合使用。基於欲治療的狀況、成分的交叉反應性和組合的藥理性質，選擇該組合。

亦可能使本發明的任何化合物與一或多個其它活性成分於單一劑量形式組合，以同時或相繼投予至患者。組合治療可以同時或相繼攝取方式投予。當相繼投予時，組合可以2或多次投予方式投予。

組合治療可提供“協同作用”和“協同效果”，即，當活性成分一起使用時所達到的效果大於個別使用化合物的效果的總和。可達到協同效果當活性成分為：(1) 於組合調合物中同時共調配和投予或輸送；(2) 個別調合物以交替方式輸送或以平行方式輸送；或(3) 藉由一些其它攝取法。當以交替治療輸送時，可達到協同效果，當化合物相繼被投予或輸送時，例如以個別錠劑、藥丸或膠囊，或藉由以個別注射器而不同注射，一般地，於交替治療期間，每一活性成分的有效劑量相繼被投予，即，連續地，然而，於組合治療中，2或多個活性成分的有效劑量一起投予。

可與式 I 化合物組合之適當的活性治療劑或成分包括干擾素，例如，聚乙二醇化的 rIFN- α 2b、聚乙二醇化的 rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2b XL、rIFN- α 2a、consensus 干擾素 α 、Infergen、rebif、locteron、AVI-005、PEG-干擾素、聚乙二醇化的 IFN- β 、口服干擾素 α 、酶蛋白、reaferon、intermax alpha、r-IFN- β 、infergen + actimmune、具有 DUROS 之 IFN- Ω 、和 albuferon；利巴韋林類似物，例如，rebetol、copegus、levovirin VX-497、和韋拉米啉(viramidine) (taribavirin)；NS5a 抑制劑，例如，A-831 和 A-689；NS5b 聚合酶抑制劑，例如，NM-

283、valopicitabine、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、和 XTL-2125；NS3 蛋白酶抑制劑，例如，SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (Telaprevir)、ITMN-191、和 BILN-2065； α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑，例如，MX-3253 (celgosivir)和 UT-231B；肝臟保護劑，例如，IDN-6556、ME 3738、MitoQ、和 LB-84451；HCV 的非核苷抑制劑，例如，苯並咪唑衍生物、苯並-1,2,4-噻二吡衍生物、和苯基丙胺酸衍生物；和用於治療 HCV 之其它藥物，例如，zadaxin、硝噻醋柳胺 (nitazoxanide) (alinea)、BIVN-401 (virostat)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、bavituximab、oglufanide、PYN-17、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、ANA-975 (isatoribine)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、和 NIM811。

於另一具體例中，本案揭示醫藥組成物，其包括與至少一種額外治療劑組合之本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物和/或酯，和藥學上可接受的載劑或賦型劑。

依據本發明，用於與本發明化合物組合之治療劑可為具有治療效果之任何其它試劑，當與本發明化合物組合使用時。例如，用於與本發明化合物組合之治療劑可為干擾素、利巴韋林類似物、NS3 蛋白酶抑制劑、NS5b 聚合酶抑制劑、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝臟保護劑、HCV 的

非核苷抑制劑、和治療 HCV 的其它藥物。

另一具體例中，本案提供醫藥組成物，其包括本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物和/或酯，和至少一種選自下面之額外治療劑：聚乙二醇化的 rIFN- α 2b、聚乙二醇化的 rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2b XL、rIFN- α 2a、consensus 干擾素 α 、Infergen、rebif、locteron、AVI-005、PEG-干擾素、聚乙二醇化的 IFN- β 、口服干擾素 α 、酶蛋白、reaferon、intermax alpha、r-IFN- β 、infergen + actimmune、具有 DUROS 之 IFN- Ω 、albuferon、rebetol、copegus、levovirin、VX-497、韋拉米啉 (taribavirin)、A-831、A-689、NM-283、valopicitabine、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、XTL-2125、SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (Telaprevir)、ITMN-191、和 BILN-2065、MX-3253 (celgosivir)、UT-231B、IDN-6556、ME 3738、MitoQ、和 LB-84451、苯並咪唑衍生物、苯並-1,2,4-噻二吡衍生物、和苯基丙胺酸衍生物、zadaxin、硝噻醋柳胺 (alinea)、BIVN-401 (virostat)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、bavituximab、oglufanide、PYN-17、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、ANA-975 (isatoribine)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、和 NIM811，和藥學上可接受的載劑或賦型劑。

於另一具體例中，本案提供組合醫藥試劑，包括：

a) 第一種醫藥組成物，其包括本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、或酯；和

b) 第二種醫藥組成物，其包括至少一種額外活性劑，該活性劑係選自 HIV 蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶的 HIV 非核苷抑制劑、反轉錄酶的 HIV 核苷抑制劑、反轉錄酶的 HIV 核苷酸抑制劑、HIV 整合酶抑制劑、gp41 抑制劑、CXCR4 抑制劑、gp120 抑制劑、CCR5 抑制劑、干擾素、利巴韋林類似物、NS3 蛋白酶抑制劑、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝臟保護劑、HCV 的非核苷抑制劑、和治療 HCV 的其它藥物，和其組合物。

可選擇式 I 化合物與額外活性治療劑的組合物，治療 HCV 感染之患者和其它狀況，例如，HIV 感染。據此，式 I 化合物可與一或多種選自下面之用於治療 HIV 之化合物組合：例如，HIV 蛋白酶抑制化合物、反轉錄酶的 HIV 非核苷抑制劑、反轉錄酶的 HIV 核苷抑制劑、反轉錄酶的 HIV 核苷酸抑制劑、HIV 整合酶抑制劑、gp41 抑制劑、CXCR4 抑制劑、gp120 抑制劑、CCR5 抑制劑、干擾素、利巴韋林類似物、NS3 蛋白酶抑制劑、NS5b 聚合酶抑制劑、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝臟保護劑、HCV 的非核苷抑制劑、和治療 HCV 的其它藥物。

更具體地，一或多個本發明化合物可與一或多種選自下面之化合物組合：1) HIV 蛋白酶抑制劑，例如，amprenavir、atazanavir、fosamprenavir、克瀉滿

(indinavir)、lopinavir、諾憶亞(ritonavir)、lopinavir + 諾憶亞、奈非那維(nelfinavir)、服妥美(saquinavir)、tipranavir、brecanavir、darunavir、TMC-126、TMC-114、mozenavir (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、AG1859、DG35、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、和 GW640385X、DG17、PPL-100，2) 反轉錄酶的 HIV 非核苷抑制劑，例如，capravirine、emivirine、delaviridine、efavirenz、nevirapine, (+) calanolide A、etravirine、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、和 TMC-120、TMC-278 (rilpivirine)、efavirenz、BILR 355 BS、VRX 840773、UK-453,061、RDEA806，3) 反轉錄酶的 HIV 核苷抑制劑，例如，zidovudine、emtricitabine、didanosine、stavudine、zalcitabine、lamivudine、abacavir、amdoxovir、elvucitabine、alovudine、MIV-210、racivir ($\pm$ -FTC)、D-d4FC、emtricitabine、疊氮磷(phosphazide)、fozivudine tidoxil、fosalvudine tidoxil、apricitibine (AVX754)、amdoxovir、KP-1461、abacavir+lamivudine、abacavir+lamivudine+zidovudine、zidovudine+lamivudine，4) 反轉錄酶的 HIV 核苷酸抑制劑，例如，tenofovir、tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine、tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine+efavirenz、和 adefovir，5) HIV 整合酶抑制劑，例如，薑黃素、薑黃素的衍生物、菊苣酸、菊苣酸的衍生物、3,5-二咖啡醯基喹啉酸、3,5-二咖啡醯基喹啉酸

的衍生物、金紅三甲酸(aurintricarboxylic acid)、金紅三甲酸的衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯的衍生物、酪氨酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪氨酸磷酸化抑制劑的衍生物、槲黃酮、槲黃酮的衍生物、S-1360、zintevir (AR-177)、L-870812、和 L-870810、MK-0518 (raltegravir)、BMS-707035、MK-2048、BA-011、BMS-538158、GSK364735C、6) gp41 抑制劑，例如，enfuvirtide、sifuvirtide、FB006M、TRI-1144、SPC3、DES6、Locus gp41、CovX、和 REP 9、7) CXCR4 抑制劑，例如，AMD-070、8) 侵入(entry)抑制劑，例如，SP01A、TNX-355、9) gp120 抑制劑，例如，BMS-488043 和 BlockAide/CR、10) G6PD 和 NADH-氧化酶抑制劑，例如，immunitin、10) CCR5 抑制劑，例如，aplaviroc、vicriviroc、INCB9471、PRO-140、INCB15050、PF-232798、CCR5mAb004、和 maraviroc、11) 干擾素，例如，聚乙二醇化的 rIFN- α 2b、聚乙二醇化的 rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、rIFN- α 2b XL、rIFN- α 2a、consensus 干擾素 α 、Infergen、rebif、locteron、AVI-005、PEG-干擾素、聚乙二醇化的 IFN- β 、口服干擾素 α 、酶蛋白、reaferon、intermax alpha、r-IFN- β 、infergen + actimmune、具有 DUROS 之 IFN- Ω 、和 albuferon、12) 利巴韋林類似物，例如，rebetol、copegus、levovirin、VX-497、和韋拉米啉(taribavirin)、13) NS5a 抑制劑，例如，A-831 和 A-689、14) NS5b 聚合酶抑制劑，例如，NM-283、valopicitabine、R1626、PSI-

6130 (R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、和 XTL-2125，15) NS3 蛋白酶抑制劑，例如，SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (Telaprevir)、ITMN-191、和 BILN-2065，16) α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑，例如，MX-3253 (celgosivir)和 UT-231B，17) 肝臟保護劑，例如，IDN-6556、ME 3738、MitoQ、和 LB-84451，18) HCV 的非核苷抑制劑，例如，苯並咪唑衍生物、苯並-1,2,4-噻二吡衍生物、和苯基丙胺酸衍生物，19) 治療 HCV 的其它藥物，例如，zadaxin、硝噻醋柳胺 (alinea)、BIVN-401 (virostat)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、bavituximab、ogluflanide、PYN-17、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、KRN-7000、civacir、GI-5005、ANA-975 (isatoribine)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、和 NIM811，19) 藥物動力增加劑，例如，BAS-100 和 SPI452，20) RNase H 抑制劑，例如，ODN-93 和 ODN-112，21) 其它抗-HIV 試劑，例如，VGV-1、PA-457 (bevirimat)、ampligen、HRG214、cytolin、polymun、VGX-410、KD247、AMZ 0026、CYT 99007、A-221 HIV、BAY 50-4798、MDX010 (iplimumab)、PBS119、ALG889、和 PA-1050040。

本發明化合物的代謝物

文中所述之化合物的活體內代謝產物亦落在本發明的

範圍內。該產物可來自，例如，所投予化合物的氧化、還原、水解、醯胺化、酯化等等，主要因為酶催化過程。據此，本發明包括藉由一方法所產生的化合物，該方法包括使本發明化合物與哺乳動物接觸一段時間，足以產生其代謝產物。該產物典型地藉由製備本發明的輻射標記(例如， C^{14} 或 H^3)化合物而予以確認，將其以可偵測的劑量(例如，大於約 0.5 mg/kg)非胃腸方式投予至動物，例如，大鼠、小鼠、天竺鼠、猴子、或投予至人，容許足夠時間(典型地約 30 秒至 30 小時)以發生新陳代謝，和從尿、血液或其它生理樣品分離出其轉化產物。輕易地分離這些產物，因為其被標示(其它藉由使用能結合仍存在於代謝物中的抗原決定區的抗體而予以分離)。代謝物結構以習知方式決定，例如，以 MS 或 NMR 分析。一般地，代謝物的分析係以與熟習該領域者所週知的慣用藥物新陳代謝研究相同方式進行。只要轉化產物未在活體內發現，其用於本發明化合物的治療劑量的診斷試驗，即使其不具有其抗 HCV 感染活性。

測量化合物於胃腸分泌物代用品中的安定性的方法為已知。當化合物於腸或胃液代用品中於 37°C 培養 1 天，低於約 50 莫耳%的受保護基團被去保護，則被定義為於胃腸道是安定的。簡明地，因為對胃腸道而言，化合物是安定的，但不是意指其不可在活體內水解。本發明的磷酸酯前驅藥典型地於消化系統將會是安定的，但實質上於消化內腔、肝或其它新陳代謝器官，或一般於細胞內，被水解成

母藥。製備本發明化合物的示範性方法

本發明亦關於製備本發明組成物的方法。組成物藉由任何可應用的有機合成技術予以製備。許多該等技術為該領域所週知的。然而，許多已知技術被詳述於 *Compendium of Organic Synthetic Methods* (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; and Vol. 6, Michael B. Smith; as well as March, J., *Advanced Organic Chemistry*, Third Edition, (John Wiley & Sons, New York, 1985), *Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes*, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 printing)。適於製備本發明化合物的其它方法被描述於國際專利申請案公開案號 WO 2006/020276 中。

下面提供許多製備本發明組成物的示範性方法。這些方法欲說明該等製備的本質，但不欲限制可應用方法的範圍。

一般地，反應條件，例如，溫度、反應時間、溶劑、分離純化步驟 (work-up procedures)、和諸如此類者，對欲進行的特殊反應而言，將是該領域的一般常識。引用文獻和其文中所引用之物質包括該等條件的詳細描述典型地，

溫度將為 -100°C 至 200°C ，溶劑將為非質子性或質子性，和反應時間將為 10 秒至 10 天。分離純化典型地由驟冷任何未反應的試劑，接著分配在水/有機層系統之間(萃取)和分離含有產物的層所組成。

氧化和還原反應典型地在近室溫之溫度(約 20°C)實施，雖然對金屬氫化物還原反應而言，溫度常常減低到 0°C 至 -100°C ，溶劑對還原反應而言典型地為非質子性，但對氧化反應而言可為質子性或非質子性。反應時間被調整以達到所欲之轉換。

縮合反應典型地在近室溫之溫度實施，雖然對非平衡化而言，動力控制縮合減低溫度(0°C 至 -100°C)亦是普通。溶劑可為質子性(一般於平衡反應)或非質子性(一般於動力控制反應)。

標準合成技術，例如，反應副產物的共沸移除和無水反應條件的使用(例如，惰性氣體環境)為該領域的常識，當應用時將被應用。

術語“處理(treated、treating、treatment)”，和諸如此類者，當與化學合成操作有關的使用時，意指接觸、混合、反應、容許反應、使其接觸、和其它該領域常用之術語，以指出一或多個化學實體以此一方式被處理，以便使其轉換成一或多個其它化學實體。此意指“用化合物 2 處理化合物 1”與“使化合物 1 與化合物 2 反應”、“化合物 2 與化合物 1 接觸”、“化合物 2 與化合物 1 反應”、和有機合成領域的其它一般表示同義，以合理地指出化合物 1 用化

合物 2 予以“處理”、“反應”、“容許反應”等等。例如，處理指出合理和普通方式，其中有機化合物被容許反應。正常濃度動(0.01M 至 10M，典型地 0.1M 至 1M)，溫度(-100℃至 250℃，典型地 -78℃至 150℃，更典型地 -78℃至 100℃，更典型地 0℃至 100℃)，反應容器(典型地，玻璃、樹脂、金屬)，溶劑，壓力，氛圍(對氧和水不敏感的反應典型地為空氣，或對氧或水敏感則為氮或氬)等等，被預期，除非另有說明。有機合成領域所已知的類似反應的知識被用於選擇於特定方法中的“處理”條件和裝置。特別是，有機合成領域的通識者，基於該領域知識，選擇合理預計的條件和裝置以成功地實施所述方法的化學反應。

每一示範性的流程圖和於實例中(下文稱為“示範性流程圖”)的變體導致特定示範性的物質產物的各種類似物。上面描述有機合成的適當方法的引用文獻可硬用於該等變體。

於每一示範性的流程途中，其可有利地彼此互相分離反應產物，和/或從起始物分離反應產物。每一步驟或一系列步驟的所欲產物用該領域的一般技術予以分離，和/或予以純化(下文稱經分離的)，至所欲之均質程度。典型地，該等分離包含多相萃取、從溶劑或溶劑混合物中結晶、蒸餾、昇華、或層析。層析可包含任何多種方法，包括，例如：逆相和正相；尺寸排除；離子交換；高、中、和低壓液相層析術和裝置；小量分析；模擬移動床(SMB)和製備性薄或厚層層析術，及小量薄層和快閃層析術的技術

。另一類型的分離方法包含選用試劑處理混合物，以結合至所欲之產物未反應的起始物、反應副產物、或諸如此類者，或使所欲之產物未反應的起始物、反應副產物、或諸如此類者可分離。該等試劑包括吸附劑或吸收劑，例如，活性碳、分子篩、離子交換介質、或諸如此類者。或者，試劑於鹼性物質之案例中可為酸，於酸性物質之案例中可為鹼，結合試劑如抗體，結合蛋白質，選擇性螯合劑如冠狀醚，液體/液體離子萃取試劑(LIX)，或諸如此類者。

適當分離分法的選擇取決於所涉及物質的本質。例如，沸點，和蒸餾和昇華的分子量，於層析術中極性官能基的存在或不存在，物質於多相萃取中在酸性和鹼性介質中的安定性，和諸如此類者。熟習該領域者將應用最可能達到所欲分離之技術。

單一立體異構物，例如，鏡像異構物，實質上無其立體異構物，可使用一方法解析消旋混合物而得到，該方法，例如，使用光學上活性解析劑形成非鏡像異構物 (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill ; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113, 3) 283-302)。本發明掌性化合物的消旋混合物可用事到的方法分離和單離，包括：(1)用掌性化合物形成離子性、非鏡像異構物的鹽類，和部分結晶或其它方法分離，(2)用掌性衍生化試劑形成非鏡像異構化合物，分離非鏡像異構物，和轉換至純淨立體異構物，和(3)直接

在掌性條件下分離實質上純淨或富含的立體異構物。

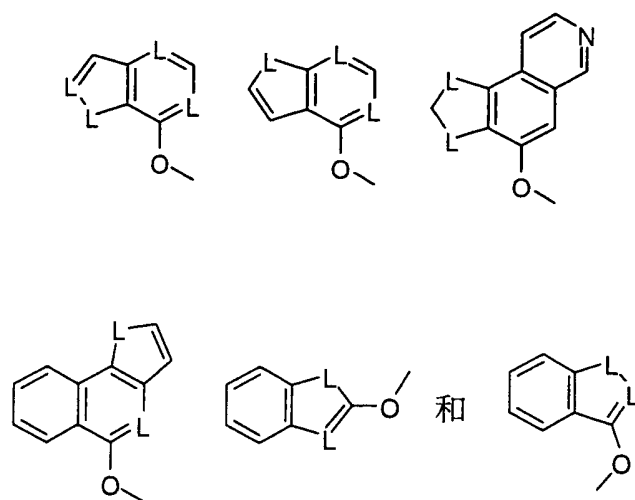
在方法(1)下，非鏡像異構物的鹽類可藉由使鏡像上純淨的掌性鹼，例如，馬錢子鹼、金雞納鹼、麻黃鹼、番木鱈鹼、 α -甲基- β -苯基乙基胺(安非他命)、和諸如此類者，與帶有酸性官能性之不對稱化合物(如羧酸和磺酸)，反應而形成。可包括非鏡像性鹽類，藉由部分結晶或離子層析術而分離。爲了分離胺基化合物的光學異構物，加入掌性羧酸或磺酸，例如，樟腦磺酸、酒石酸、苦杏仁酸、或乳酸可導致非鏡像性鹽類的形成。

或者，藉由方法(2)，欲解析的基質與掌性化合物的 1 個鏡像異構物反應，形成非鏡像異構對(Eliel, E. and Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322)。非鏡像異構化合物可藉由使不對稱化合物與鏡像上純淨之掌性衍生化試劑，例如，蓋基衍生物，反應而形成，接著分離非鏡像異構物和水解以產生自由、鏡像上富含的二苯并呋喃。測定光學純度的方法包含製備消旋混合物的掌性酯，例如，蓋基酯，例如，(-)於鹼存在下氯甲酸蓋基酯，或 Mosher ester，乙酸 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基酯(Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165)，和針對 2 個阻轉異構性的非鏡像異構物的存在分析 NMR 光譜。阻轉異構性化合物的安定非鏡像異構物可在分離阻轉異構性萘基-異喹啉方法後，用一般和逆相層析術分離和單離(Hoye, T., WO 96/15111)。藉由方法(3)，2 個鏡像異構物的消旋混合物可藉由層析術使用

掌性靜相而予以分離 (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378)。富含或純淨的鏡像異構物可藉由用於區別具有不對稱碳原子之其它掌性分子之方法之方法，例如，旋光性和圓偏光二色性，而予以區別。本發明的具體例

於一具體例中，本發明 Z^1 為 A^3 。

於一具體例中，本發明 Z^1 係選自：



其中 L 各自獨立地為 CH 或 N；和其中 Z^1 各自隨意地經一或多個 A^3 取代。

於一具體例中，本發明 Z^1 為基團 $-Z^3-Q$ ，其中： Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ ；和 Q 為雙環 [4.4.0] 環系統，其中至少一個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且隨意地包括一或多個 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-N=$ 、或

-N(A⁵)-於環系統中；其中 A⁵ 各自獨立地為 A³ 或連接至 Z³ 的點；和其中該環系統隨意地在一或多個碳原子上經 A³ 取代。

於一具體例中，本發明 Z¹ 為基團 -Z³-Q，其中：Z³ 為直接鍵、-O-、S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、或 -OC(=O)-；和 Q 為雙環 [4.4.0] 環系統，其中至少一個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且隨意地包括一或多個 -N=、或 -N(A⁵)-於環系統中，和該環系統隨意地在一或多個碳原子上經 A³ 取代。

於一具體例中，本發明 Z¹ 為基團 -Z³-Q，其中：Z³ 為直接鍵、-O-、S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、或 -OC(=O)-；和 Q 為雙環 [4.4.0] 環系統，其中二個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且隨意地包括一或多個 -N=於環系統中，和該環系統隨意地在一或多個碳原子上經 A³ 取代。

於一具體例中，本發明 Z¹ 為基團 -Z³-Q，其中：Z³ 為直接鍵、-O-、S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、或 -OC(=O)-；和 Q 為雙環 [4.4.0] 環系統，其中二個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且包括 1、2、3、或 4 個 -N=於環系統中，和該環系統隨意地在一或多個碳原子上經 A³ 取代。

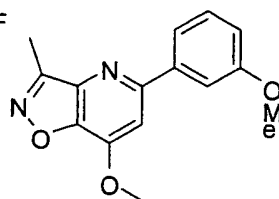
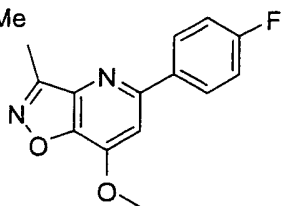
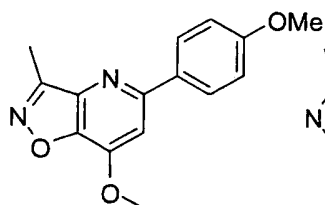
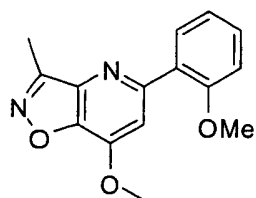
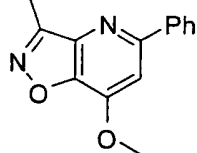
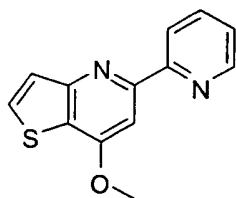
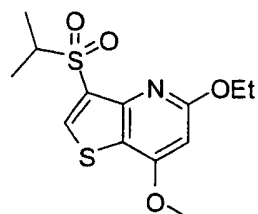
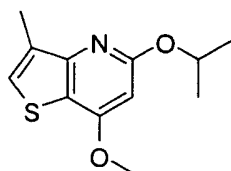
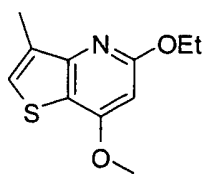
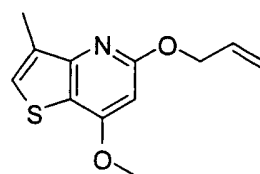
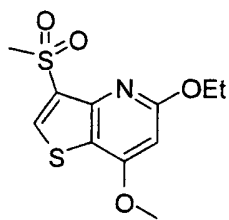
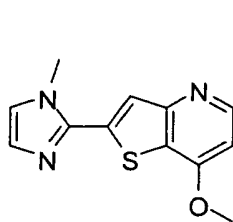
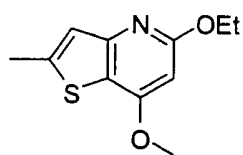
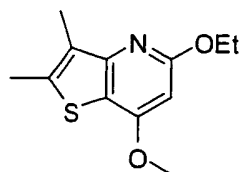
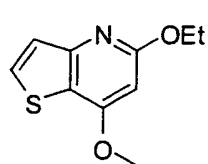
於一具體例中，本發明 Z¹ 為基團 -Z³-Q，其中：Z³ 為直接鍵、-O-、S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、或 -OC(=O)-；和 Q 為雙環 [4.4.0] 環系統，其中二個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且包括 1 或 2 個 -N=於環系統中，和

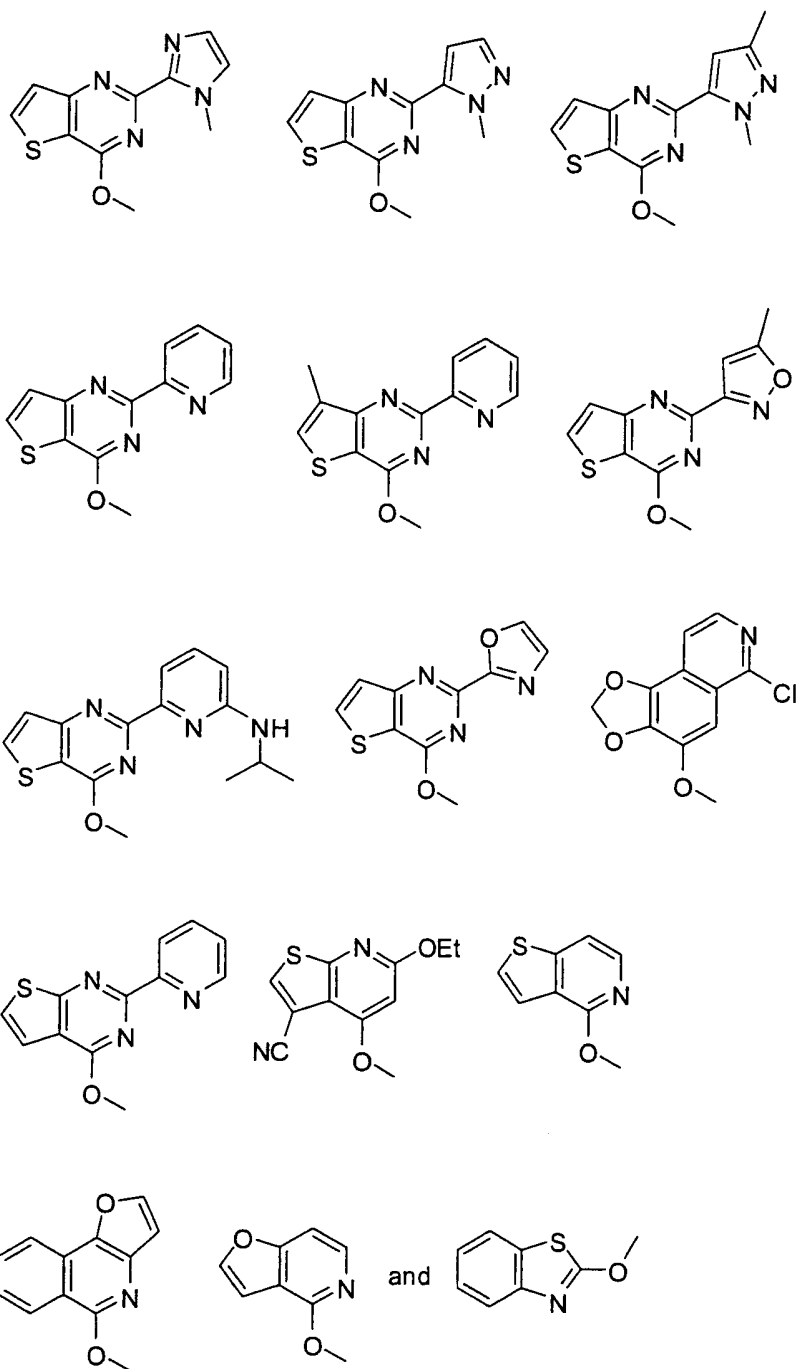
該環系統隨意地在一或多個碳原子上經 A^3 取代。

於一具體例中，本發明 Z^1 為基團 $-Z^3-Q$ ，其中： Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、 $S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ ；和 Q 為隨意地經一或多個 A^3 取代之 1-萘基或 2-萘基環系統。

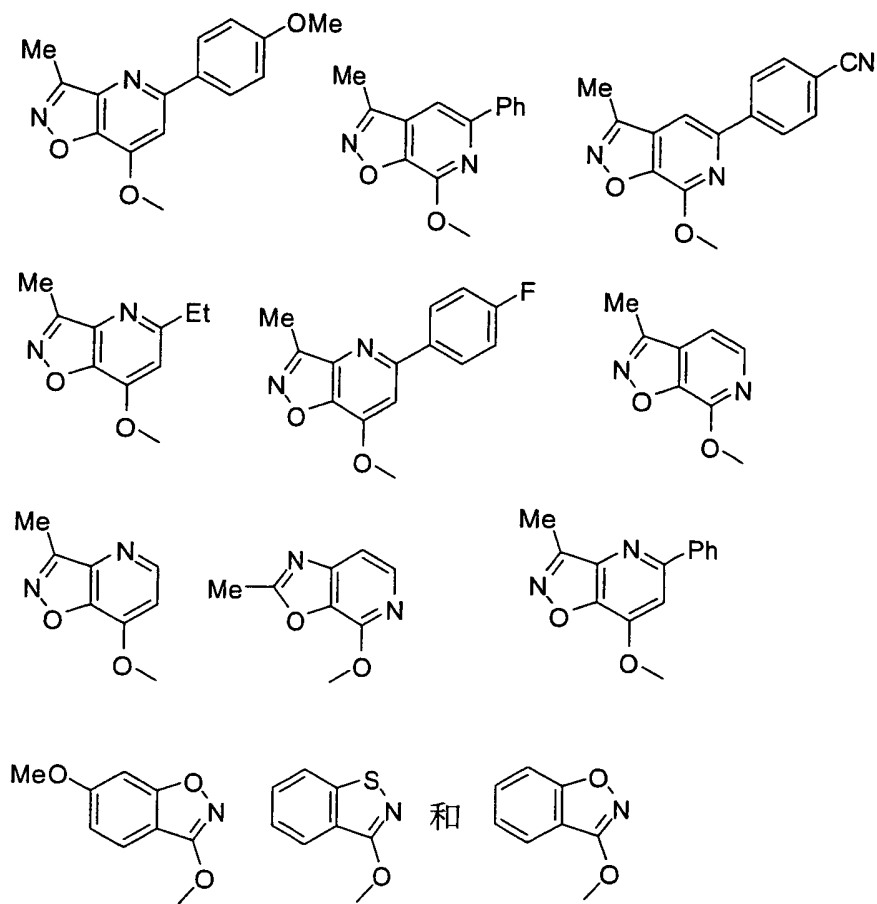
於一具體例中，本發明 Z^1 為基團 $-Z^3-Q$ ，其中： Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、 $S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ ；和 Q 為雙環 [4.3.0] 環系統，其中至少一個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且隨意地包括一或多個 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-N=$ 、或 $-N(A^5)-$ 於環系統中；其中 A^5 各自獨立地為 A^3 或連接至 Z^3 的點；和其中該環系統隨意地在一或多個碳原子上經 A^3 取代。於一具體例中，本發明 Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、或 $-OC(=O)-$ 。於一具體例中，本發明 Z^3 為直接鍵。於一具體例中，本發明 Z^3 為 $-O-$ 。於一具體例中，本發明 Z^3 為 $-C(=O)O-$ 。

於一具體例中，本發明 Z^1 係選自：

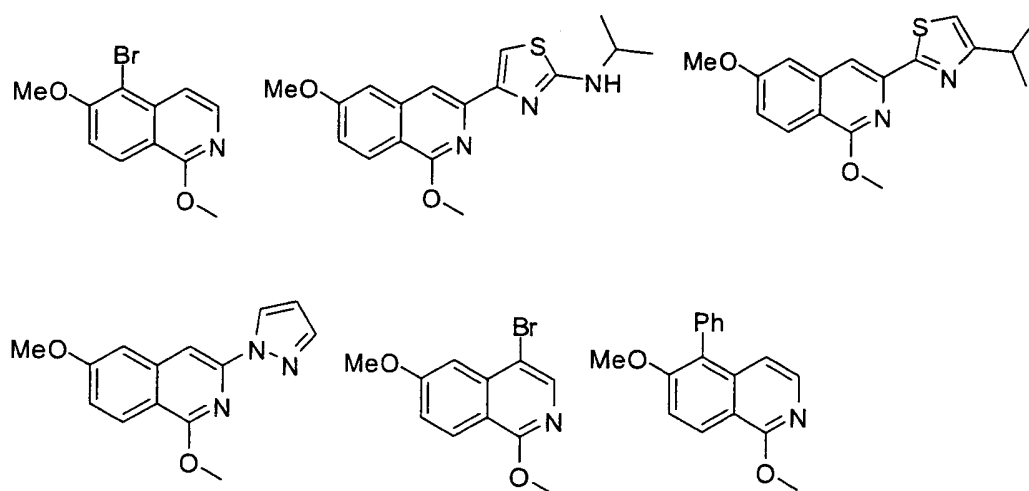




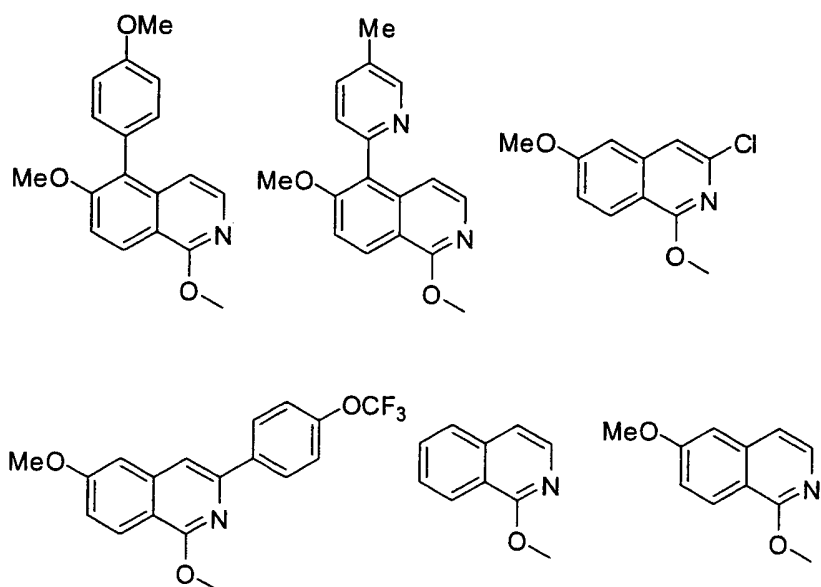
於一具體例中，本發明 Z^1 係選自：

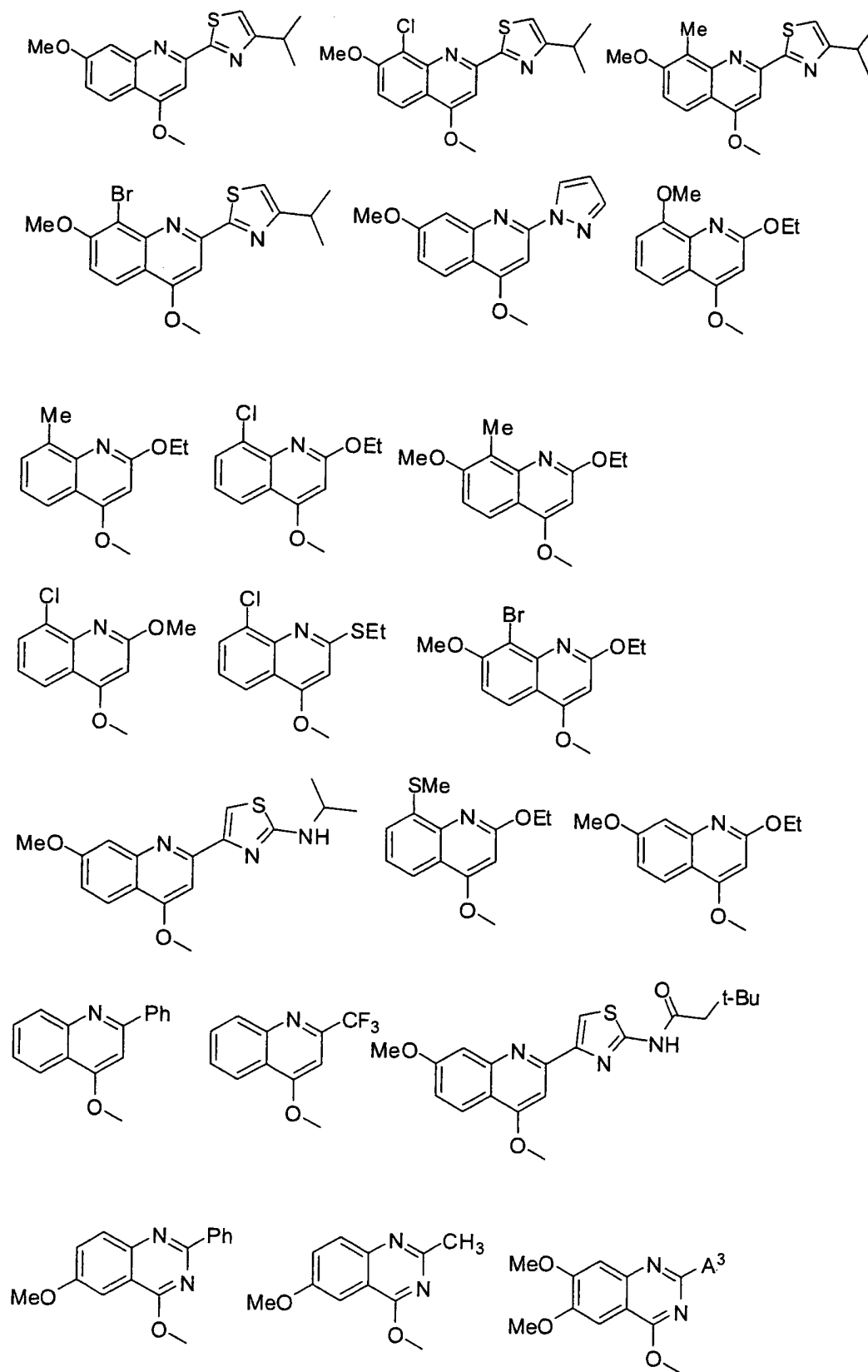


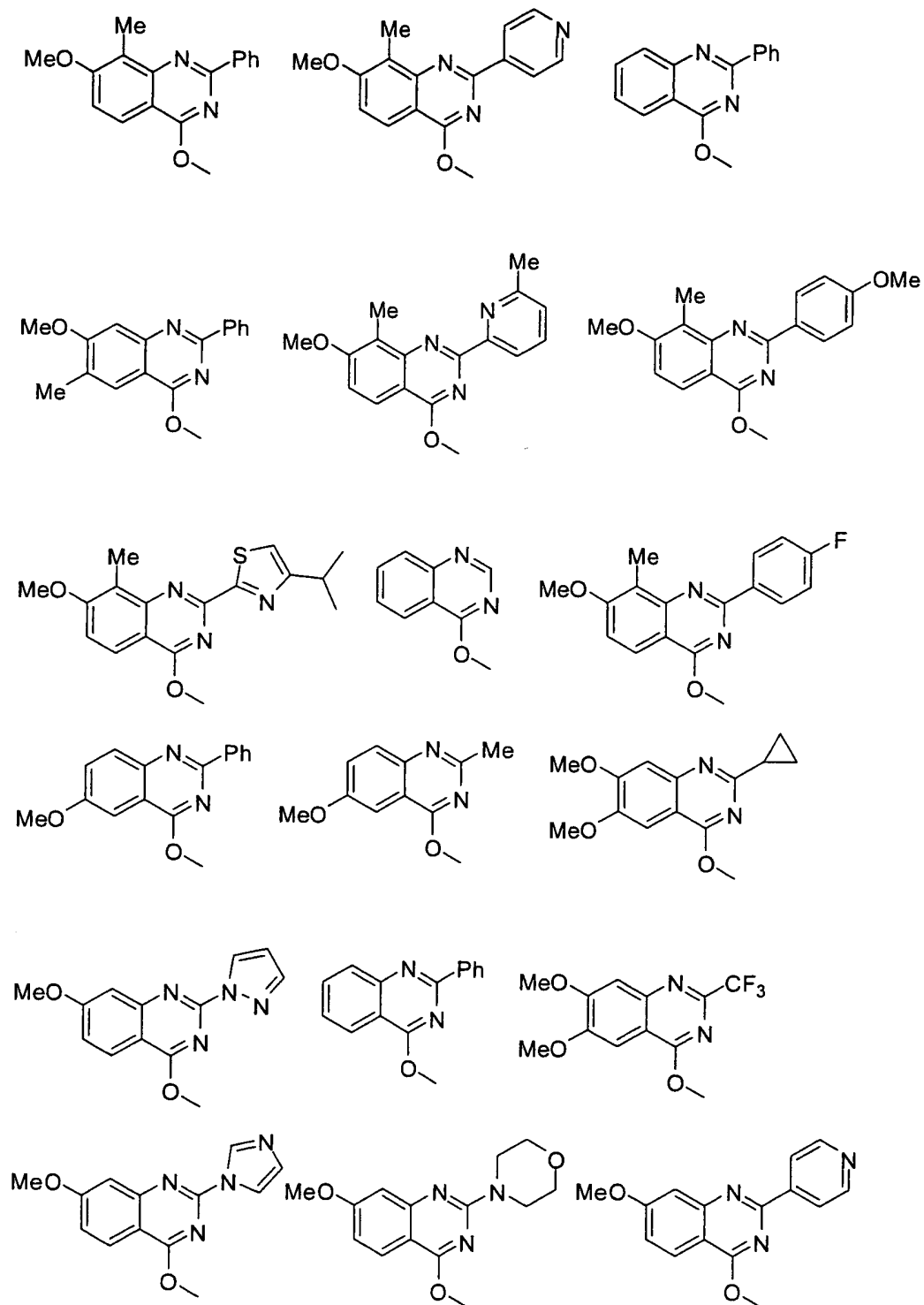
於一具體例中，本發明 Z^1 係選自：

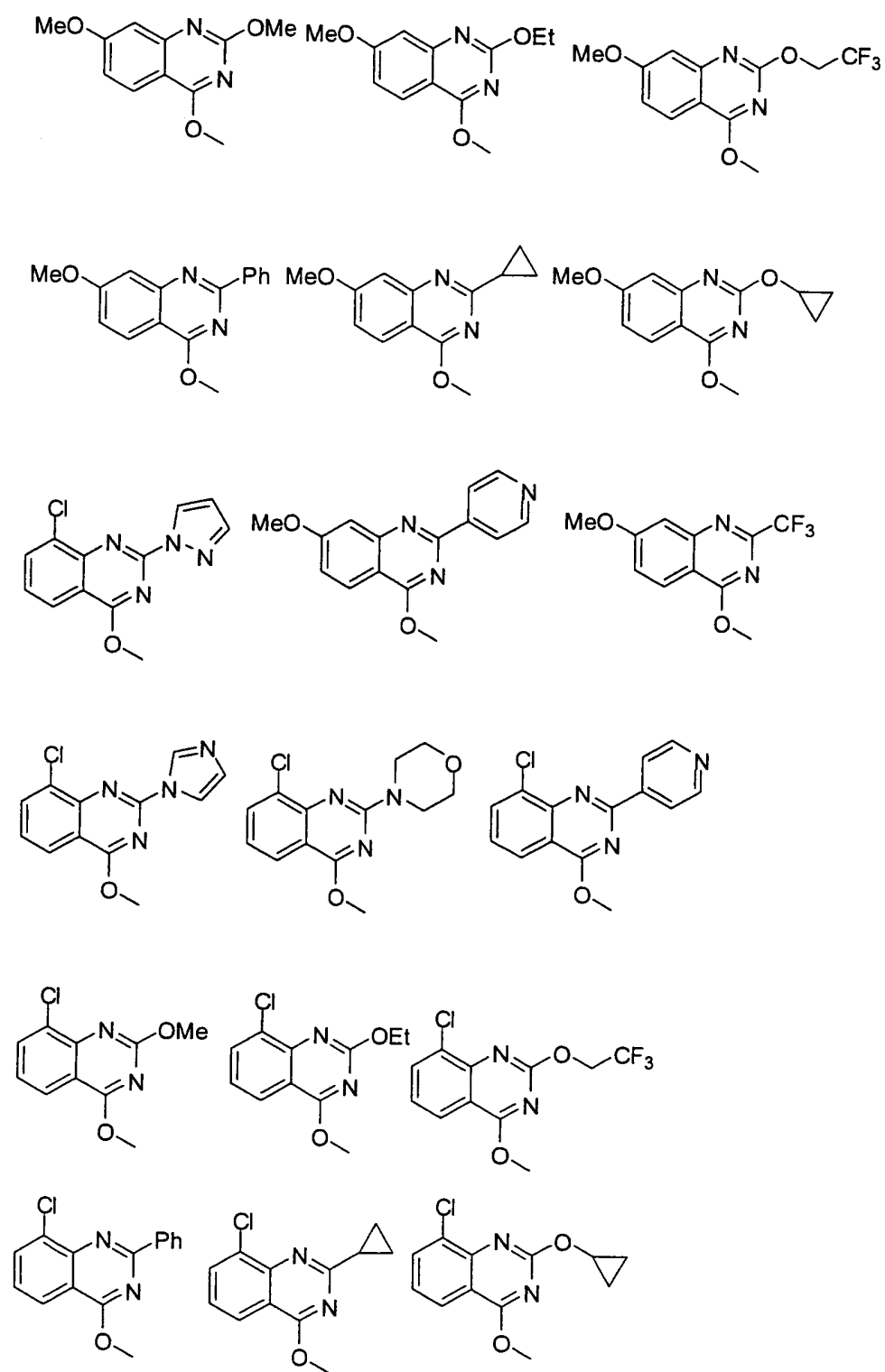


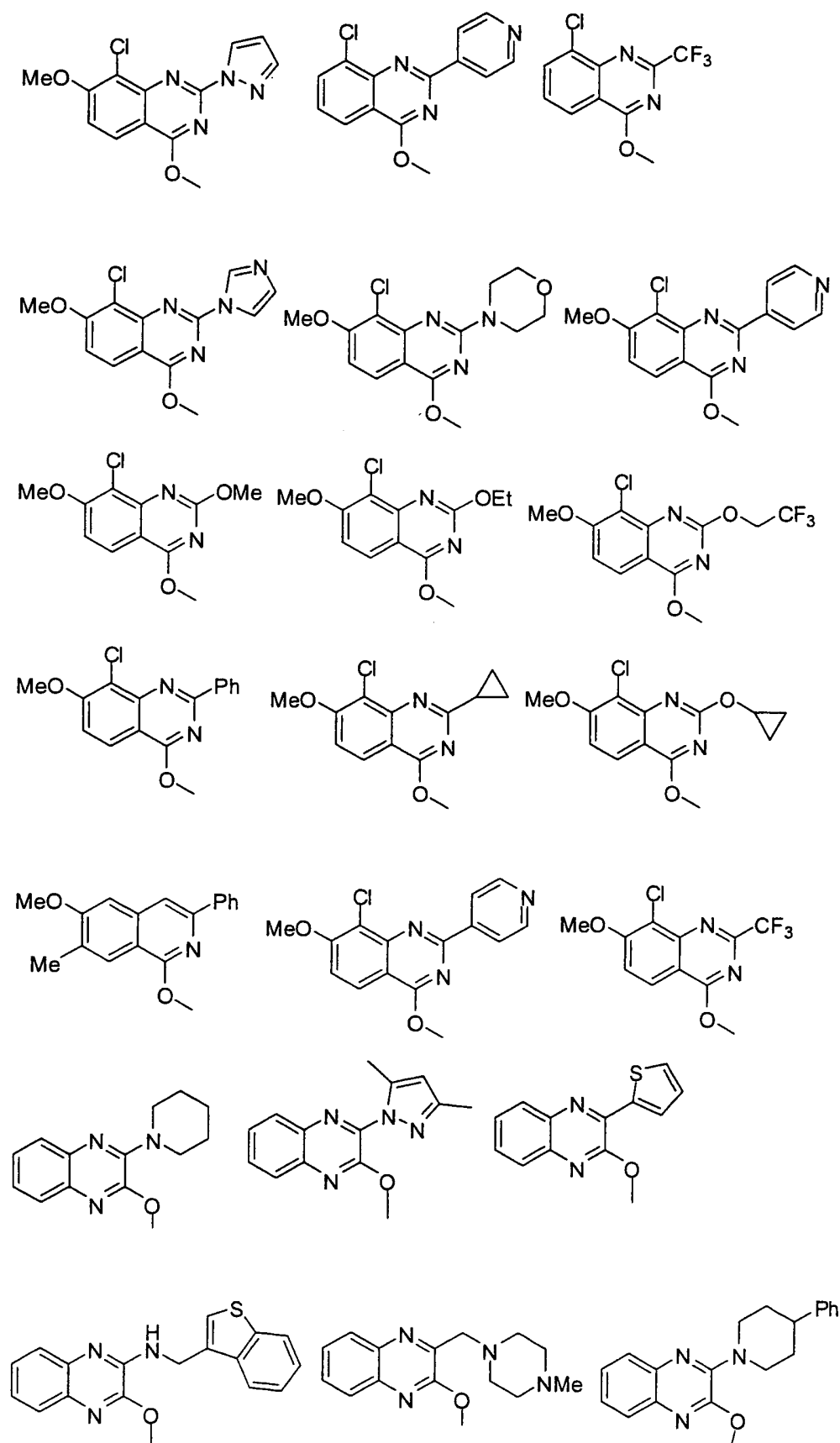
200914013

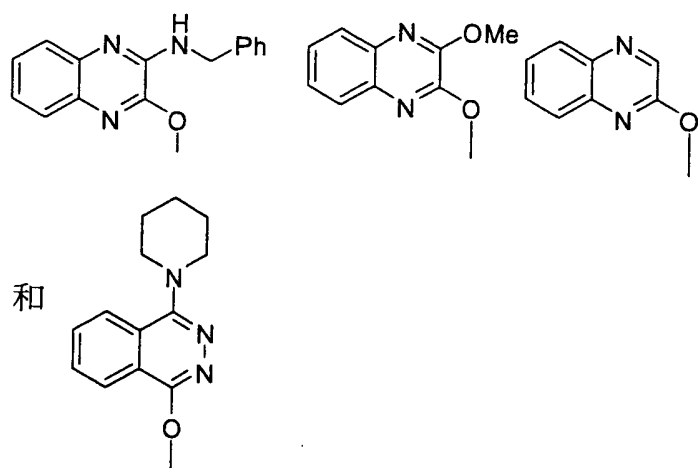




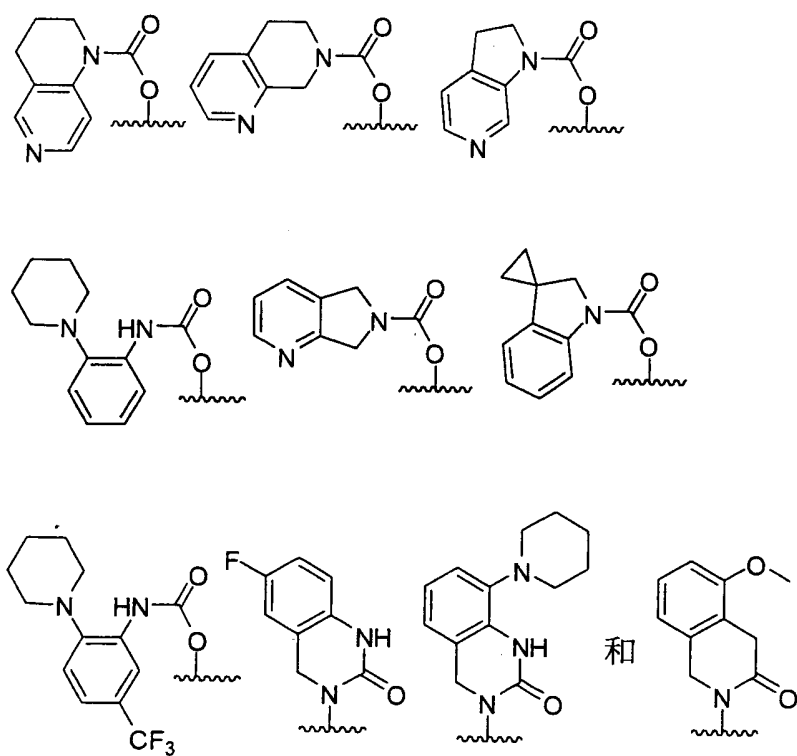




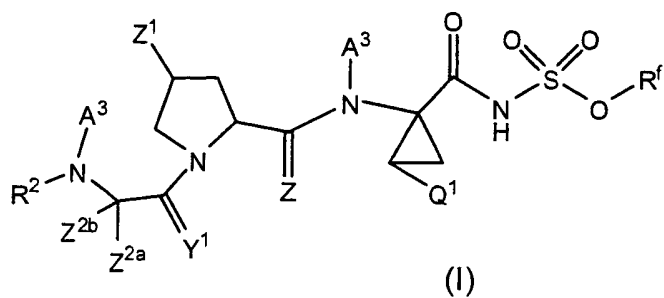




於一具體例中，本發明 Z^1 係選自：



於一具體例中，本發明提供式 I 化合物：



或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中：

R^1 係獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、鹵素、鹵烷基、烷基磺醯胺、芳基磺醯胺、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，隨意地經一或多個 A^3 取代；

R^2 係選自

- a) $-C(Y^1)(A^3)$ ，
- b) (C2-10)烷基、(C3-7)環烷基或(C1-4)烷基-(C3-7)環烷基，其中該環烷基和烷基-環烷基可隨意地經(C1-3)烷基單-、二-或三-取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可隨意地經選自羥基和 $O-(C1-4)$ 烷基之取代基單-或二-取代，或

其中該烷基-基團的每一者可隨意地經鹵素單-、二-或三-取代，或

其中該環烷基基團的每一者(其為 5-、6-或 7-員，一或二個 $-CH_2-$ 基團不會直接互相連接)可隨意地經 $-O-$ 替代，使得 O-原子連接至 N 原子， R^2 經由至少 2 個 C-原子連接至該 N 原

子，

c) 苯基、(C1-3)烷基-苯基、雜芳基或(C1-3)烷基-雜芳基，

其中該雜芳基為具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-或 6-員，其中該苯基和雜芳基可隨意地經選自下面取代基予以單-、二-或三取代：鹵素、-OH、(C1-4)烷基、O-(C1-4)烷基、S-(C1-4)烷基、-NH₂、-CF₃、-NH((C1-4)烷基)和 -N((C1-4)烷基)₂、-CONH₂ 和 -CONH-(C1-4)烷基；和其中該(C1-3)烷基可隨意地經一或多個鹵素取代；

d) -S(O)₂(A³)；或

e) -C(Y¹)-X-Y；

R³ 為 H 或 (C1-6)烷基；

Y¹ 獨立地為 O、S、N(A³)、N(O)(A³)、N(OA³)、N(O)(OA³)或 N(N(A³)(A³))；

Z 為 O、S、或 NR³；

Z¹ 係選自下面結構：

$S(=O)_2NR_sR_t$ 或 (C1-10) 烷基，其中該 (C1-10) 烷基的一或多個碳原子隨意地經 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或 NR_k 替代，且該 (C1-10) 烷基隨意地經一或多個羥基、鹵基、氰基、 NR_nR_p 、 $C(=O)NR_nR_p$ 、(C1-10) 烷氧基、羧基、(C1-10) 烷氧基羰基、芳基、雜芳基、或雜環基取代；或 R_a 和 R_b 一起與其所連接的原子形成含有一或多個 O、S、或 NR_k 之 5 或 6 員雜環；

- 74 -

R_c 各自為 R^4 、H、氰基、F、Cl、Br、I、
 $C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 SR_r 、 $S(O)R_r$
 、或 $S(O)_2R_r$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C1-10)烷氧基、環
 烷基、芳基、或雜芳基，該芳基或雜芳基隨意地
 經一或多個獨立地選自下面基團取代：鹵基、羥
 基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、
 (C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基
 氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p ； SR_r 、
 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；其中 R_c 的任何 (C1-10)烷氧
 基隨意地經一或多個鹵基、(C1-6)烷氧基、或
 NR_wR_x 取代；

R_d 和 R_e 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、或芳基，其
 隨意地經一或多個鹵基取代；

R_y 各自為 H、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、
 (C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、
 (C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷
 氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；

R_k 各自為 H、 NR_sR_t 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、 A^2
 、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯
 基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧
 基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、
 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；

R_u 各自為 H、 A^3 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、或 $S(=O)_2NR_sR_t$ ；

R_m 各自為 H、氰基、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、-

$C(=O)NR_dR_e$ 、(C1-10)烷氧基、環烷基、或隨意地經一或多個 F、Cl、Br、I、(C1-10)烷基、或 (C1-10)烷氧基取代之苯基；

L 各自獨立地為 CH 或 N；

E 或 D 中之一者為 O、S、或 NR_y 且其它 E 或 D 為 CR_u 或 N；

Z^{2b} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基；

Q^1 為 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、或 (C2-10)炔基，該 Q^1 隨意地經 R_c 取代；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環基，該雜環基可隨意地經一或多個酮基(=O)、 R^4 、或 A^3 取代；

X 各自獨立地為鍵、O、S、或 NR^3 ；

Y 為多碳環或多雜環，該多碳環或多雜環隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羧基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；

R^4 各自獨立地為 $-P(Y^3)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^3)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、或 $P(Y^3)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ ；

Y^3 各自獨立地為 O、S、或 NR^3 ；

R_n 和 R_p 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基

、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環；

R_r 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、或(C1-10)烷氧基羰基；

R_s 和 R_t 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、 $S(=O)_2A^2$ 、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_s 和 R_t 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環，其中該吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基或硫 N-咪啉基環的一或多個碳原子隨意地經 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $C(=O)$ 地；

R_v 各自為 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1-10)烷基

、或 XR^3

R_w 和 R_x 各自獨立地為 H 或 (C1-10) 烷基，或 R_w 和 R_x 一起與其所連接的氮形成氮呔、吡咯啉、哌啉、哌啉、咪啉、或硫咪啉環，該環隨意地經經基取代；

Z^{2a} 為 H、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基、鹵烷基、(C1-10) 烷基- $\text{S}(=\text{O})_2$ -(C1-10) 烷基、或環烷基，其中 Z^{2a} 的任何碳原子可隨意地以選自 O、S、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 、或 N 之雜原子替代，和其中任何環烷基隨意地經一或多個 (C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基、鹵烷基、F、Cl、Br、或 I 取代；或 Z^{2a} 隨意地與一或多個 R^1 、 R^2 、 Q^1 、或 A^3 形成雜環；

A^3 係獨立地選自 PRT、H、-OH、-C(O)OH、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、 CF_3 、 CH_2CF_3 、環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環基、- $\text{C}(\text{A}^2)_3$ 、- $\text{C}(\text{A}^2)_2\text{-C}(\text{O})\text{A}^2$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{OA}^2$ 、- $\text{O}(\text{A}^2)$ 、- $\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、- $\text{S}(\text{A}^2)$ 、- $\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、- $\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、- $\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、- $\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、- $\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、- $\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、- $\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)($

$N(A^2)_2$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、
 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、
 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、
 $-OCH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-(CH_2)_m$ -雜環基
 $-(CH_2)_mC(O)O$ 烷基、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ 烷基
 $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ -烷基、 $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -烷基
 $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -環烷基、
 $-N(H)C(Me)C(O)O$ -烷基、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、 $S(O)_2R_r$
 、或烷氧基芳基磺醯胺基，

其中 A^3 各自可隨意地經 1 至 4 個 $-R^1$ 、
 $P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$
 $-P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$
 $-P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(=O)N(A^2)_2$ 、
 鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基、碳環、雜環、芳烷基、芳基磺醯胺基、
 芳基烷基磺醯胺基、芳氧基磺醯胺基、芳氧基烷基磺醯胺基、
 芳氧基芳基磺醯胺基、烷基磺醯胺基、烷氧基磺醯胺基、
 烷氧基烷基磺醯胺基、芳硫基、
 $-(CH_2)_m$ 雜環基、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -烷基、
 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 烷基、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -
 烷基、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -環烷基、
 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -烷基、或烷氧基芳

基磺醯胺基取代，隨意地經 R^1 取代；

隨意地， A^3 和 Q^1 的每個獨立案例可一起與一或多個 A^3 或 Q^1 基團形成環；和

A^2 係獨立地選自 PRT、H、烷基、烯基、炔基、胺基、胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、烷基磺醯胺基、或芳基磺醯胺基，其中 A^2 各自隨意地經 A^3 取代；

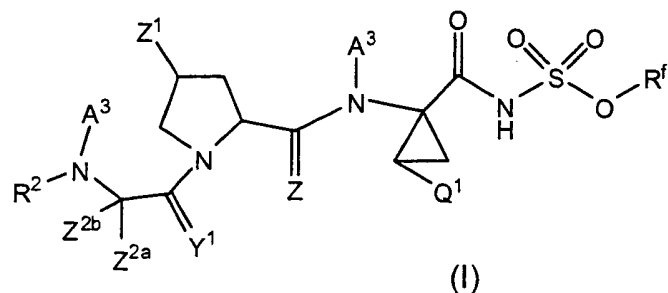
R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 隨意地經一或多個 R_g 取代；

R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、或 $-C(=O)OR_d$ ，其中芳基和雜芳基各自隨意地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；其中 R_g 的烷基各自隨意地經一或多個鹵基、烷氧基、或氰基取代；和

R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基；和

m 為 0 至 6。

於一具體例中，本發明提供式 I 化合物：



或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中：

R^1 係獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、鹵素、鹵烷基、烷基磺醯胺、芳基磺醯胺、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，隨意地經一或多個 A^3 取代；

R^2 係選自

a) $-C(Y^1)(A^3)$ ，

b) (C2-10)烷基、(C3-7)環烷基或(C1-4)烷基-(C3-7)環烷基，其中該環烷基和烷基-環烷基可隨意地經(C1-3)烷基單-、二-或三-取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可隨意地經選自羥基和 $O-(C1-4)$ 烷基之取代基單-或二-取代，或

其中該烷基-基團的每一者可隨意地經鹵素單-、二-或三-取代，或

其中該環烷基基團的每一者(其為 5-、6-或 7-員，一或二個 $-CH_2-$ 基團不會直接互相連接)可隨意地經 $-O-$ 替代，使得 O-原子連接至 N 原子， R^2 經由至少 2 個 C-原子連接至該 N 原

子，

c) 苯基、(C1-3)烷基-苯基、雜芳基或(C1-3)烷基-雜芳基，

其中該雜芳基為具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-或 6-員，其中該苯基和雜芳基可隨意地經選自下面取代基予以單-、二-或三取代：鹵素、-OH、(C1-4)烷基、O-(C1-4)烷基、S-(C1-4)烷基、-NH₂、-CF₃、-NH((C1-4)烷基)和 -N((C1-4)烷基)₂、-CONH₂ 和 -CONH-(C1-4)烷基；和其中該(C1-3)烷基可隨意地經一或多個鹵素取代；

d) -S(O)₂(A³)；或

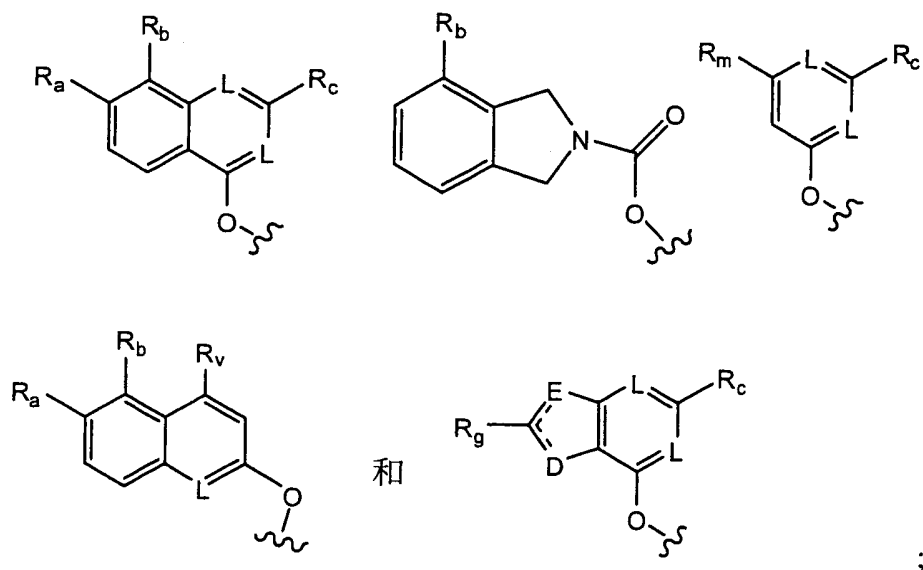
e) -C(Y¹)-X-Y；

R³ 為 H 或 (C1-6)烷基；

Y¹ 獨立地為 O、S、N(A³)、N(O)(A³)、N(OA³)、N(O)(OA³)或 N(N(A³)(A³))；

Z 為 O、S、或 NR³；

Z¹ 係選自下面結構：



R_a 各自為 R^4 、H、鹵基、 $-O(A^2)$ 、三氟甲氧基、 NR_sR_t 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、

$S(=O)_2NR_sR_t$ 或 (C1-10) 烷基，其中該 (C1-10) 烷基的一或多個碳原子隨意地經 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或 NR_k 替代，且該 (C1-10) 烷基隨意地經一或多個羥基、鹵基、氰基、 NR_nR_p 、 $C(=O)NR_nR_p$ 、(C1-10) 烷氧基、羧基、(C1-10) 烷氧基羰基、芳基、雜芳基、或雜環基取代；或 R_a 和 R_b 一起與其所連接的原子形成含有一或多個 O、S、或 NR_k 之 5 或 6 員雜環；

R_b 各自為 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1-10) 烷基、或 XR^3 ；

R_c 各自為 R^4 、H、氰基、F、Cl、Br、I、

$-C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C1-10) 烷氧基、環烷基、芳基、或雜芳基，該芳基或雜芳基隨意地

經一或多個獨立地選自下面基團取代：鹵基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p ； SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；其中 R_c 的任何 (C1-10)烷氧基隨意地經一或多個鹵基、(C1-6)烷氧基、或 NR_wR_x 取代；

R_d 和 R_e 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、或芳基，其隨意地經一或多個鹵基取代；

R_y 各自為 H、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；

R_k 各自為 H、 NR_sR_t 、 $\text{C(=O)NR}_s\text{R}_t$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 A^2 、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；

R_u 各自為 H、 A^3 、 $\text{C(=O)NR}_s\text{R}_t$ 、或 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_s\text{R}_t$ ；

R_m 各自為 H、氰基、F、Cl、Br、I、 $-\text{C(=O)NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{C(=O)NR}_d\text{R}_e$ 、(C1-10)烷氧基、環烷基、或隨意地經一或多個 F、Cl、Br、I、(C1-10)烷基、或 (C1-10)烷氧基取代之苯基；

L 各自獨立地為 CH 或 N；

E 或 D 中之一者為 O、S、或 NR_y 且其它 E 或 D 為 CR_u 或 N；

Z^{2b} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基；

Q^1 為 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、或 (C2-10)炔基，該 Q^1 隨意地經 R_c 取代；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環基，該雜環基可隨意地經一或多個酮基(=O)、 R^4 、或 A^3 取代；

X 各自獨立地為鍵、O、S、或 NR^3 ；

Y 為多碳環或多雜環，該多碳環或多雜環隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羧基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；

R^4 各自獨立地為 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、或 $\text{P}(\text{Y}^3)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ ；

Y^3 各自獨立地為 O、S、或 NR^3 ；

R_n 和 R_p 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基，該 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基隨意地經一或多個

R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環；

R_r 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、或(C1-10)烷氧基羰基；

R_s 和 R_t 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、 $S(=O)_2A^2$ 、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_s 和 R_t 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環，其中該吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基或硫 N-咪啉基環的一或多個碳原子隨意地經 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $C(=O)$ 地；

R_v 各自為 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1-10)烷基、或 XR^3

R_w 和 R_x 各自獨立地為 H 或(C1-10)烷基，或 R_w 和 R_x 一起與其所連接的氮形成氮唑、吡咯啉、哌啉、哌啶、咪啉、或硫咪啉環，該環隨意地經羥基

取代；

Z^{2a} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、鹵烷基、(C1-10)烷基-S(=O)₂-(C1-10)烷基、或環烷基，其中 Z^{2a} 的任何碳原子可隨意地以選自 O、S、S(=O)、S(=O)₂、或 N 之雜原子替代，和其中任何環烷基隨意地經一或多個 (C1-10) 烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、鹵烷基、F、Cl、Br、或 I 取代；或 Z^{2a} 隨意地與一或多個 R^1 、 R^2 、 Q^1 、或 A^3 形成雜環；

A^3 係獨立地選自 PRT、H、-OH、-C(O)OH、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、CF₃、CH₂CF₃、環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環基、-C(A²)₃、-C(A²)₂-C(O)A²、-C(O)A²、-C(O)OA²、-O(A²)、-N(A²)₂、-S(A²)、-CH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-CH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-OCH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-CH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-OCH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-(CH₂)_m-雜環基

、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ 、或烷氧基芳基磺醯胺基，

其中 A^3 各自可隨意地經 1 至 4 個 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、或 $\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基、碳環、雜環、芳烷基、芳基磺醯胺基、芳基烷基磺醯胺基、芳氧基磺醯胺基、芳氧基烷基磺醯胺基、芳氧基芳基磺醯胺基、烷基磺醯胺基、烷氧基磺醯胺基、烷氧基烷基磺醯胺基、芳硫基、 $-(\text{CH}_2)_m$ 雜環基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 環烷基、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、或烷氧基芳基磺醯胺基取代，隨意地經 R^1 取代；

隨意地， A^3 和 Q^1 的每個獨立案例可一起與一或多個 A^3 或 Q^1 基團形成環；和

A^2 係獨立地選自 PRT 、 H 、烷基、烯基、炔基、胺基

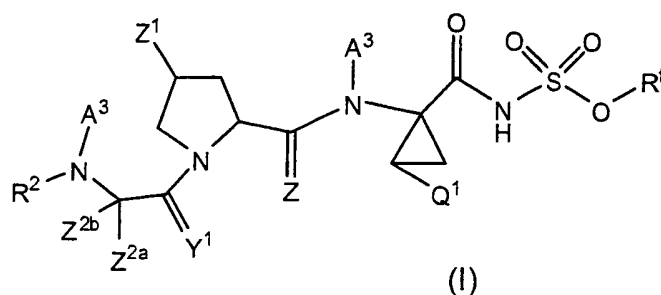
、胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、烷基磺醯胺基、或芳基磺醯胺基，其中 A^2 各自隨意地經 A^3 取代；

R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 隨意地經一或多個 R_g 取代；

R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、或 $-C(=O)OR_d$ ，其中芳基和雜芳基各自隨意地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；其中 R_g 的烷基各自隨意地經一或多個鹵基或氰基取代；

R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基；和 m 為 0 至 6。

於一具體例中，本發明提供式 I 化合物：



或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中：

R^1 係獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、鹵素、鹵烷基、烷基磺醯胺、芳基磺醯胺、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，隨意地經一或多個 A^3 取代；

R^2 係選自

a) $-C(Y^1)(A^3)$ ，

b) (C2-10)烷基、(C3-7)環烷基或(C1-4)烷基-(C3-7)環烷基，其中該環烷基和烷基-環烷基可隨意地經(C1-3)烷基單-、二-或三-取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可隨意地經選自羥基和 $O-(C1-4)$ 烷基之取代基單-或二-取代，或

其中該烷基-基團的每一者可隨意地經鹵素單-、二-或三-取代，或

其中該環烷基基團的每一者(其為 5-、6-或 7-員，一或二個 $-CH_2-$ 基團不會直接互相連接)可隨意地經 $-O-$ 替代，使得 O-原子連接至 N 原子， R^2 經由至少 2 個 C-原子連接至該 N 原子，

c) 苯基、(C1-3)烷基-苯基、雜芳基或(C1-3)烷基-雜芳基，

其中該雜芳基為具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-或 6-員，其中該苯基和雜芳基可隨意地經選自下面取代基予以單-、二-或三取代：

鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $(\text{C}1-4)$ 烷基、 $\text{O}-(\text{C}1-4)$ 烷基、 $\text{S}-(\text{C}1-4)$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}((\text{C}1-4)$ 烷基)和 $-\text{N}((\text{C}1-4)$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 和 $-\text{CONH}-(\text{C}1-4)$ 烷基；和其中該 $(\text{C}1-3)$ 烷基可隨意地經一或多個鹵素取代；

d) $-\text{S}(\text{O})_2(\text{A}^3)$ ；或

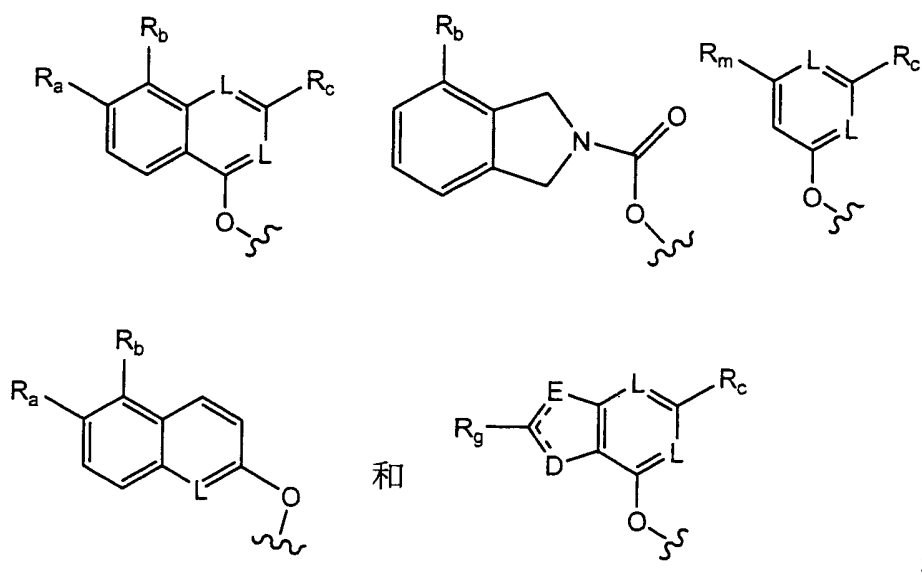
e) $-\text{C}(\text{Y}^1)-\text{X}-\text{Y}$ ；

R^3 為 H 或 $(\text{C}1-6)$ 烷基；

Y^1 獨立地為 O 、 S 、 $\text{N}(\text{A}^3)$ 、 $\text{N}(\text{O})(\text{A}^3)$ 、 $\text{N}(\text{OA}^3)$ 、 $\text{N}(\text{O})(\text{OA}^3)$ 或 $\text{N}(\text{N}(\text{A}^3)(\text{A}^3))$ ；

Z 為 O 、 S 、或 NR^3 ；

Z^1 係選自下面結構：



R_a 各自為 R^4 、 H 、鹵基、 $-\text{O}(\text{A}^2)$ 、三氟甲氧基、 NR_sR_t 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_s\text{R}_t$ 、

$S(=O)_2NR_sR_t$ 或 (C1-10) 烷基，其中該 (C1-10) 烷基的一或多個碳原子隨意地經 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或 NR_k 替代，且該 (C1-10) 烷基隨意地經一或多個羥基、鹵基、氰基、 NR_nR_p 、 $C(=O)NR_nR_p$ 、(C1-10) 烷氧基、羧基、(C1-10) 烷氧基羰基、芳基、雜芳基、或雜環基取代；或 R_a 和 R_b 一起與其所連接的原子形成含有一或多個 O、S、或 NR_k 之 5 或 6 員雜環；

R_b 各自為 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1-10) 烷基、或 XR^3 ；

R_c 各自為 R^4 、H、氰基、F、Cl、Br、I、

$-C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C1-10) 烷氧基、環烷基、芳基、或雜芳基，該芳基或雜芳基隨意地經一或多個選自下面基團取代：鹵基、羥基、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基、(C1-10) 烷醯基、(C1-10) 烷氧基、(C1-10) 烷醯基氧基、(C1-10) 烷氧基羰基、 NR_nR_p ； SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；

R_d 和 R_e 各自獨立地為 H、(C1-10) 烷基、或芳基，其隨意地經一或多個鹵基取代；

R_y 各自為 H、羥基、羧基、氰基、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基、(C1-10) 烷醯基、(C1-10) 烷氧基、(C1-10) 烷醯基氧基、(C1-10) 烷氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；

R_k 各自為 H 、 NR_sR_t 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、 A^2 、
 、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、
 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；

R_u 各自為 H 、 A^3 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、或 $S(=O)_2NR_sR_t$ ；

R_m 各自為 H 、氰基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、
 (C1-10)烷氧基、環烷基、或隨意地經一或多個 F 、 Cl 、 Br 、 I 、(C1-10)烷基、或 (C1-10)烷氧基取代之苯基；

L 各自獨立地為 CH 或 N ；

E 或 D 中之一者為 O 、 S 、或 NR_y ，和其它 E 或 D 為 CR_u 或 N ；

Z^{2b} 為 H 、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基；

Q^1 為 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、或 (C2-10)炔基，該 Q^1 隨意地經 R^4 或 R_c 取代；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環基，該雜環基可隨意地經一或多個酮基 ($=O$)、 R^4 、或 A^3 取代；

X 各自獨立地為鍵、 O 、 S 、或 NR^3 ；

Y 為多碳環或多雜環，該多碳環或多雜環隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羧基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷

氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；

R^4 各自獨立地為 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、

$-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、

$-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、或 $\text{P}(\text{Y}^3)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ ；

Y^3 各自獨立地為 O、S、或 NR^3 ；

R_n 和 R_p 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基，該 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或 (C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環；

R_r 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、或 (C1-10)烷氧基羰基；

R_s 和 R_t 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、 $\text{S(=O)}_2\text{A}^2$ 、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基，該 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基隨意

地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或 (C1-10)烷氧基取代；或 R_s 和 R_t 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環，其中該吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基或硫 N-咪啉基環的一或多個碳原子隨意地經 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $C(=O)$ 替代；

Z^{2a} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、鹵烷基、(C1-10)烷基- $S(=O)_2$ -(C1-10)烷基、或環烷基，其中 Z^{2a} 的任何碳原子可隨意地以選自 O、S、或 N 之雜原子替代，和其中任何環烷基隨意地經一或多個 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、鹵烷基、F、Cl、Br、或 I 取代；或 Z^{2a} 隨意地與一或多個 R^1 、 R^2 、 Q^1 、或 A^3 形成雜環；

A^3 係獨立地選自 PRT、H、-OH、-C(O)OH、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、鹽胺基、鹽亞胺基、亞胺基、鹵素、 CF_3 、 CH_2CF_3 、環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環基、- $C(A^2)_3$ 、- $C(A^2)_2-C(O)A^2$ 、- $C(O)A^2$ 、- $C(O)OA^2$ 、- $O(A^2)$ 、- $N(A^2)_2$ 、- $S(A^2)$ 、- $CH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、- $CH_2P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、- $CH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、- $OCH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、- $OCH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、- $OCH_2P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、- $C(O)OCH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、- $C(O)OCH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -雜環基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 烷基、
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -環烷基、
 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ 、或烷氧基芳基磺醯胺基，

其中 A^3 各自可隨意地經 1 至 4 個 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、或 $\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、
 鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基、碳環、雜環、芳烷基、芳基磺醯胺基、芳基烷基磺醯胺基、芳氧基磺醯胺基、
 芳氧基烷基磺醯胺基、芳氧基芳基磺醯胺基、烷基磺醯胺基、烷氧基磺醯胺基、烷氧基烷基磺醯胺基、芳硫基、
 $-(\text{CH}_2)_m$ 雜環基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -烷基、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -環烷基、

$\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、或烷氧基芳

基磺醯胺基取代，隨意地經 R^1 取代；

隨意地， A^3 和 Q^1 的每個獨立案例可一起與一或多個 A^3 或 Q^1 基團形成環；和

A^2 係獨立地選自 PRT、H、烷基、烯基、炔基、胺基、胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、烷基磺醯胺基、或芳基磺醯胺基，其中 A^2 各自隨意地經 A^3 取代；

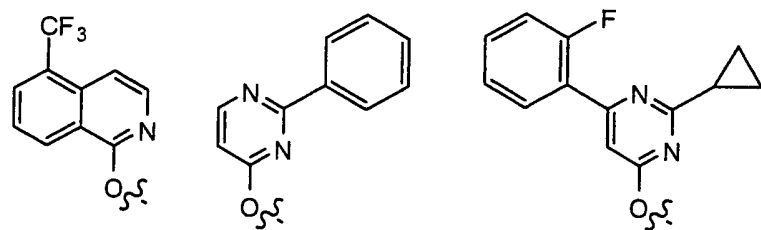
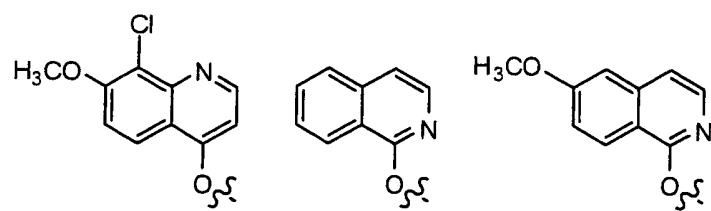
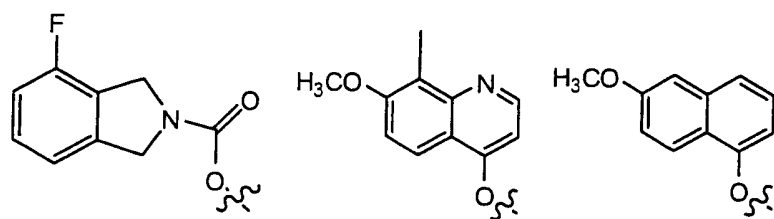
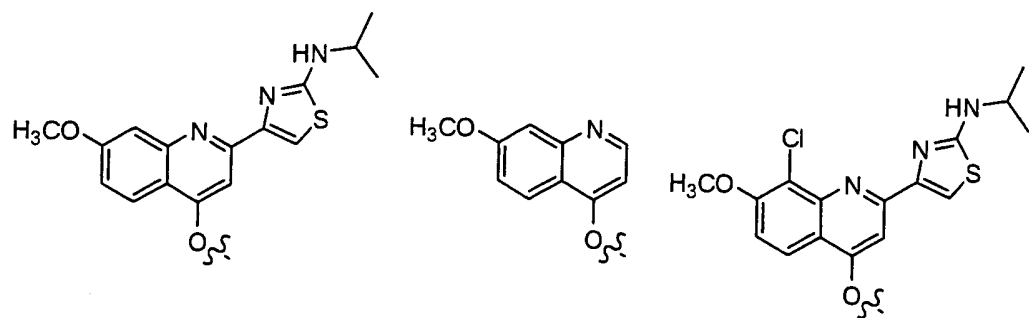
R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 隨意地經一或多個 R_g 取代；

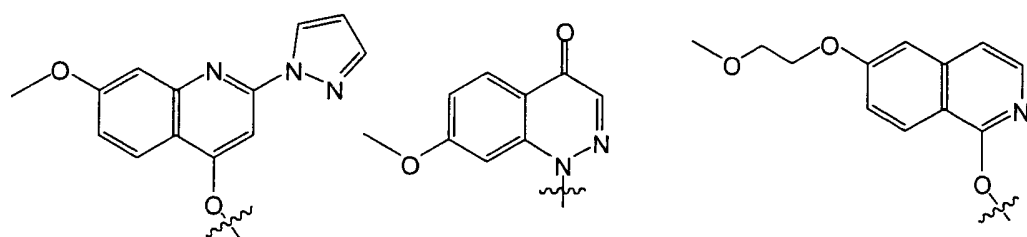
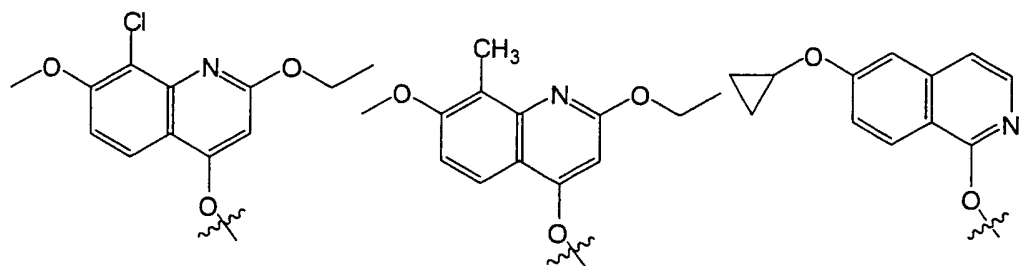
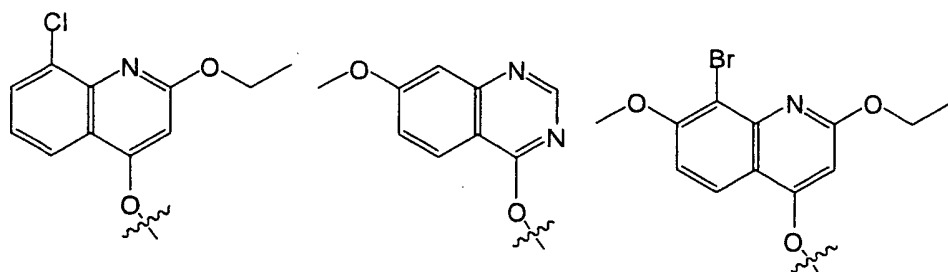
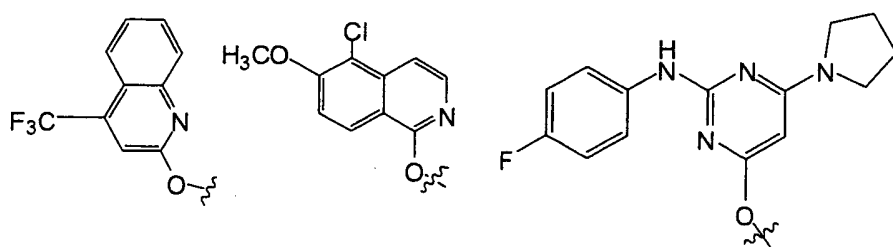
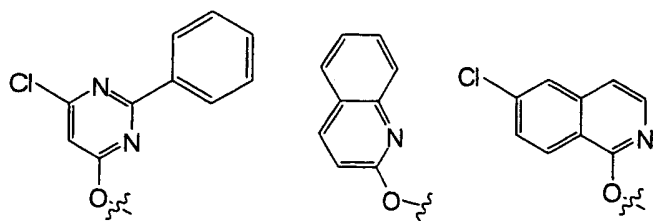
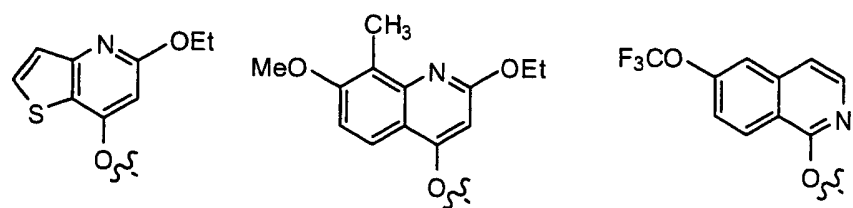
R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_h\text{R}_i$ ，其中芳基和雜芳基各自隨意地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；

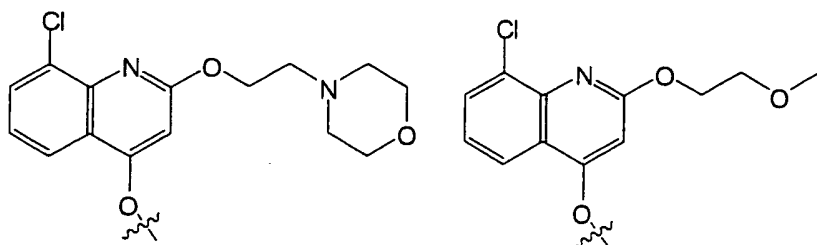
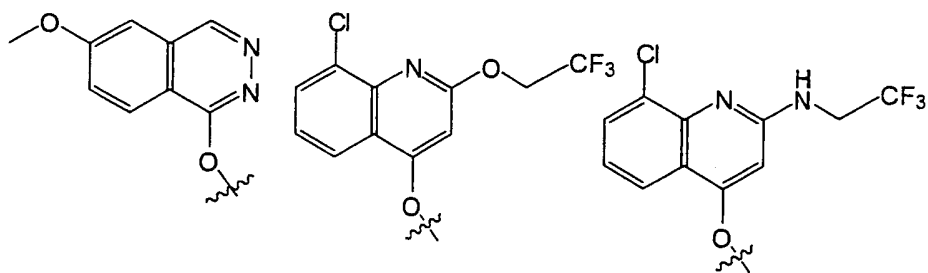
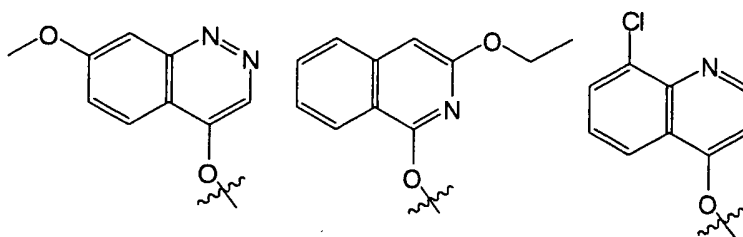
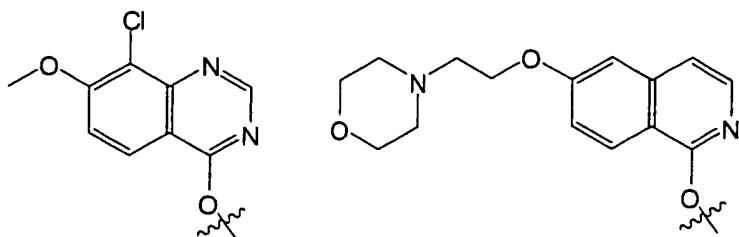
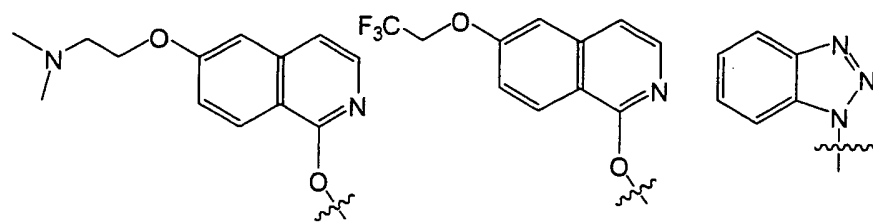
R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基；和

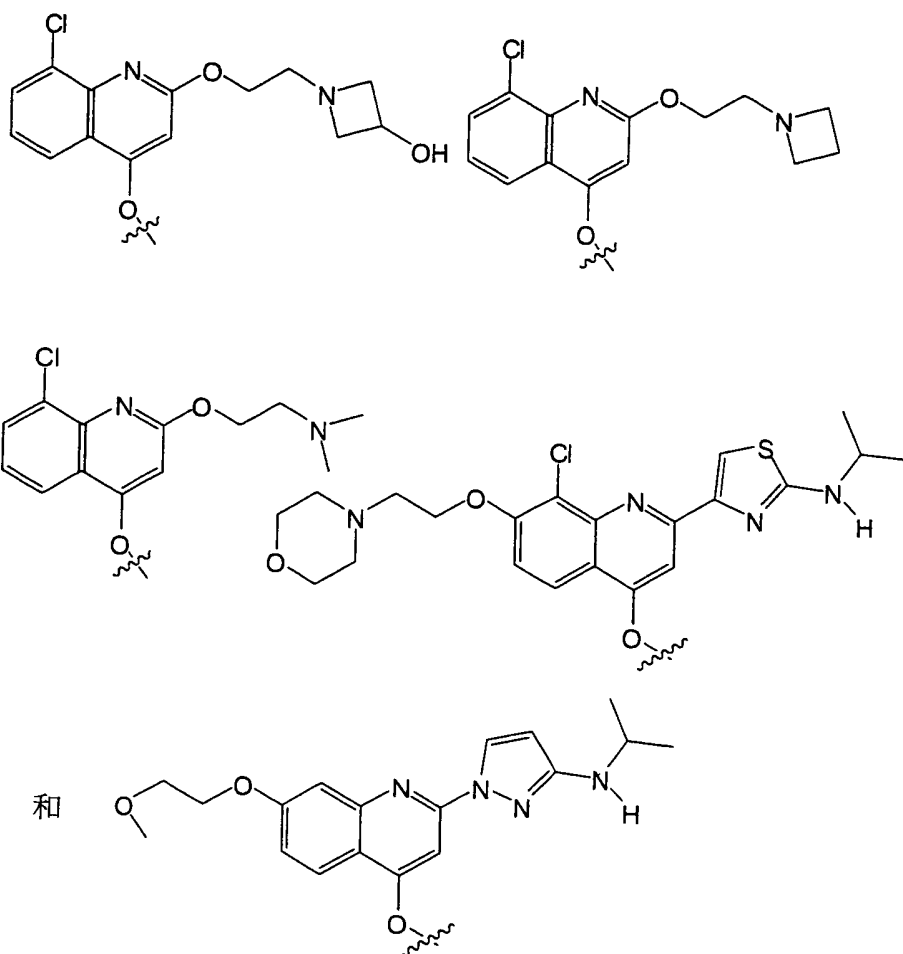
m 為 0 至 6。

於本發明一具體例中， Z^1 係選自下面結構：

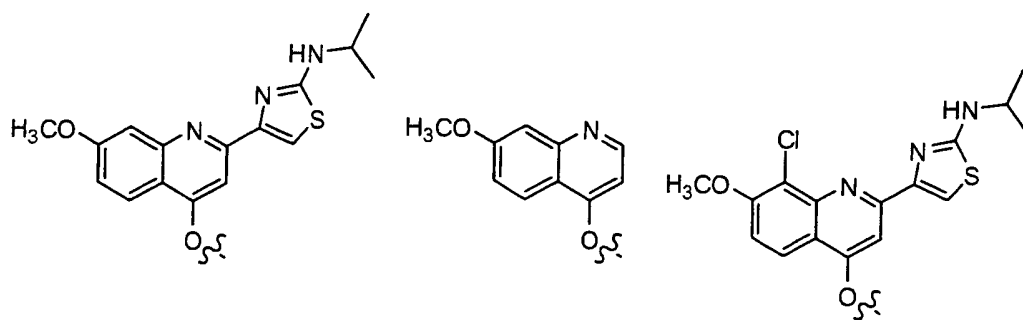


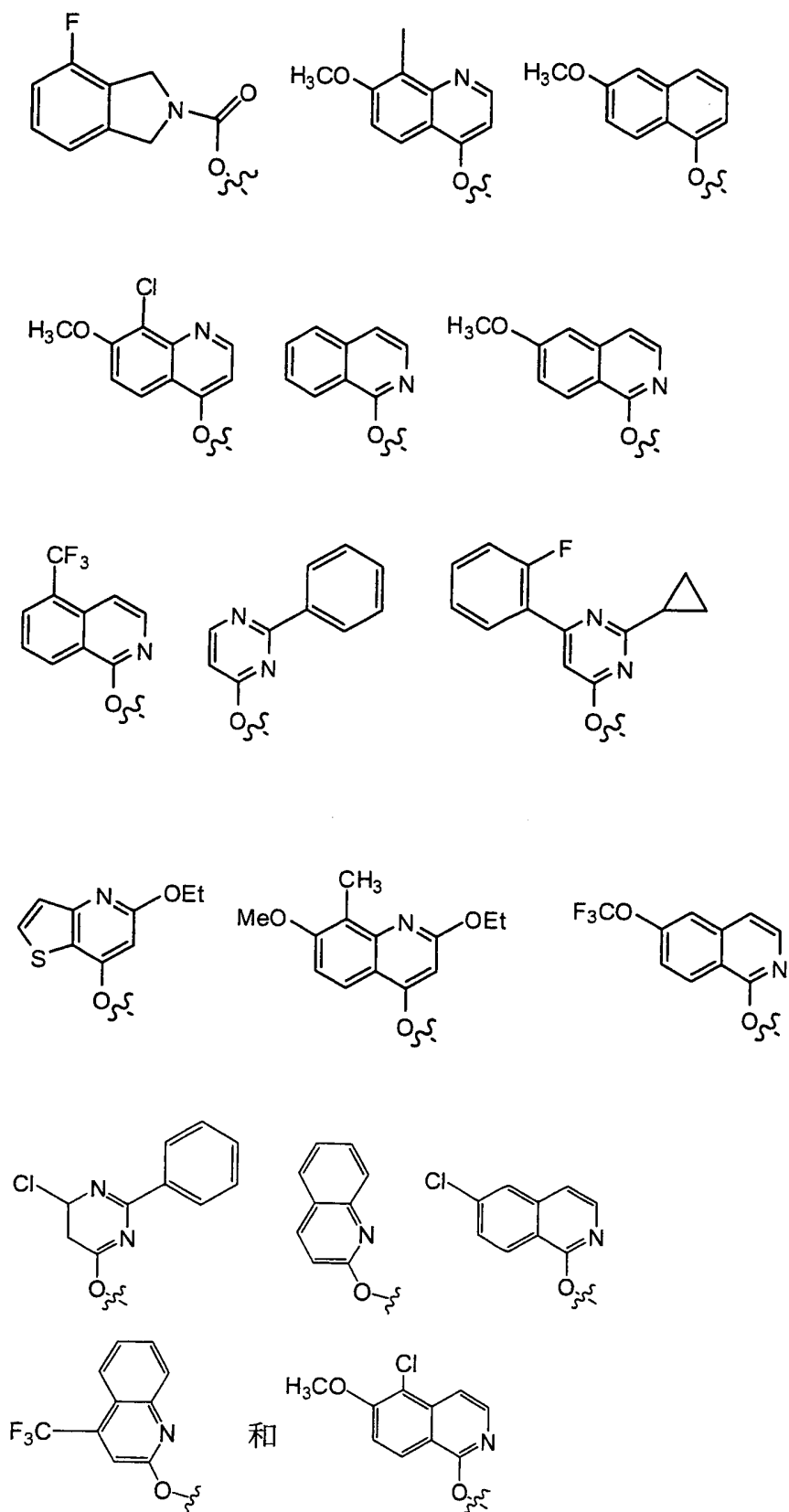




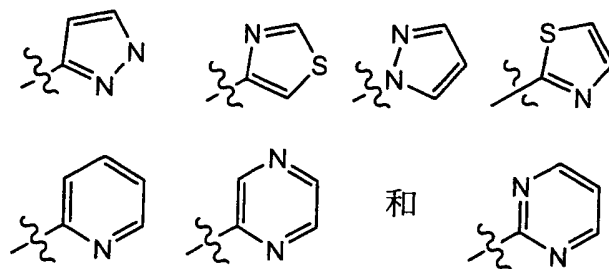


於本發明具體例中， Z^1 係選自下面結構：



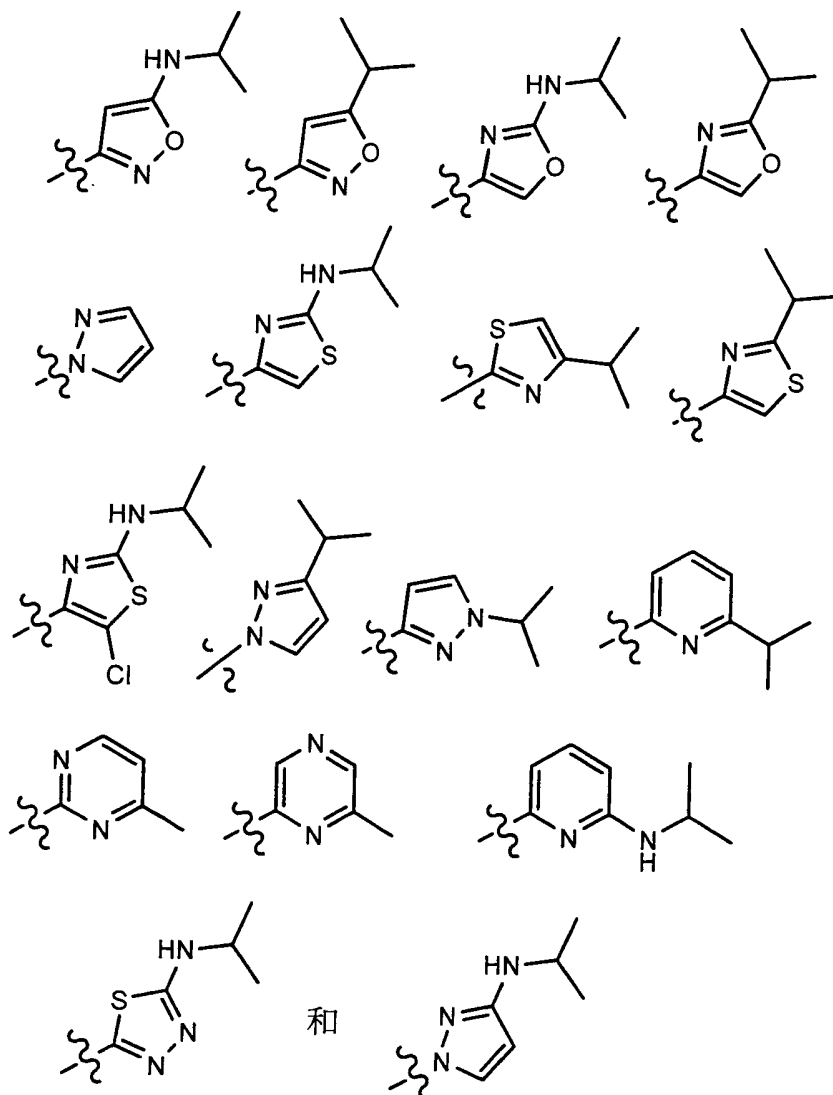


於本發明具體例中，R_c為選自下面結構之雜芳基環：

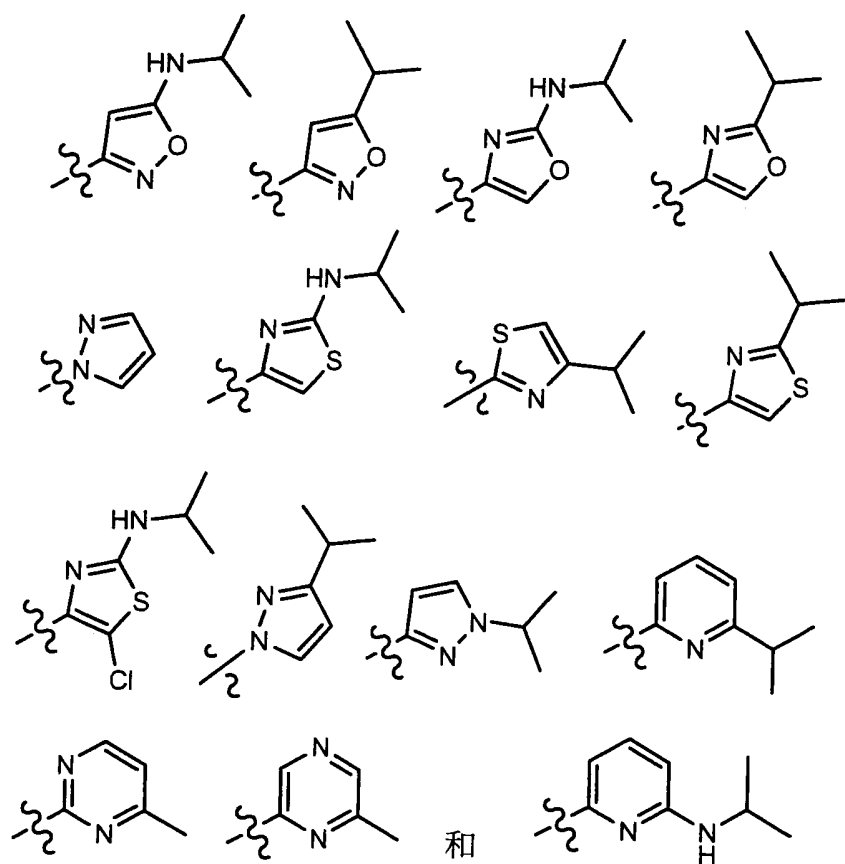


，該雜芳基環隨意地經一或多個 (C1-10)烷基、鹵基、或 NR_nR_p 取代；其中 R_n 和 R_p 各自獨立地為 H 或 (C1-10)烷基。

於本發明具體例中，R_c係選自：



於本發明具體例中， R_c 係選自：



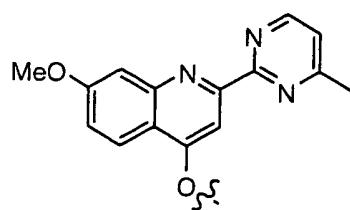
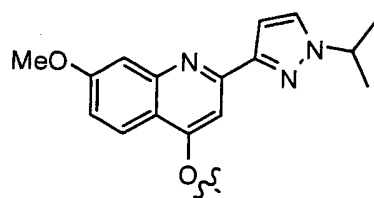
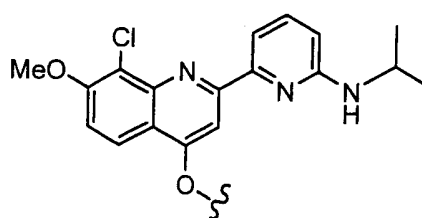
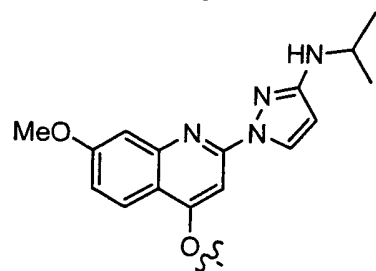
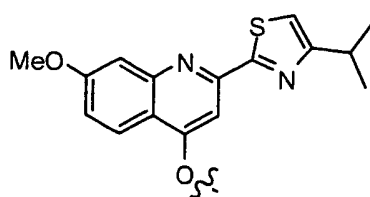
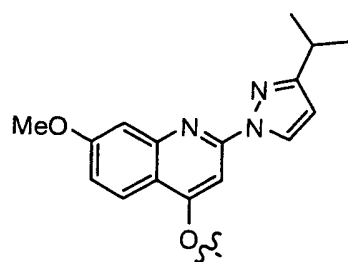
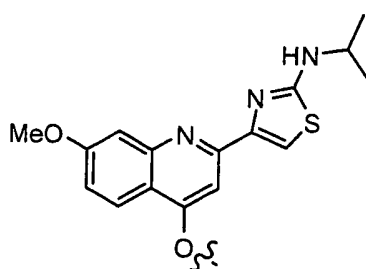
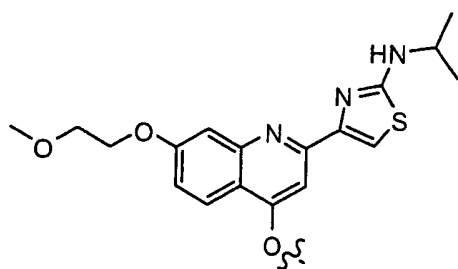
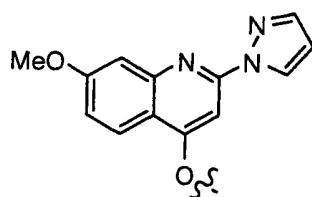
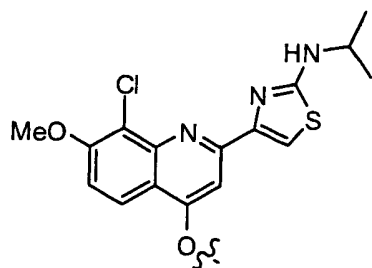
於本發明具體例中， R_b 為 H、F、Cl、Br、甲基或三氟甲基。

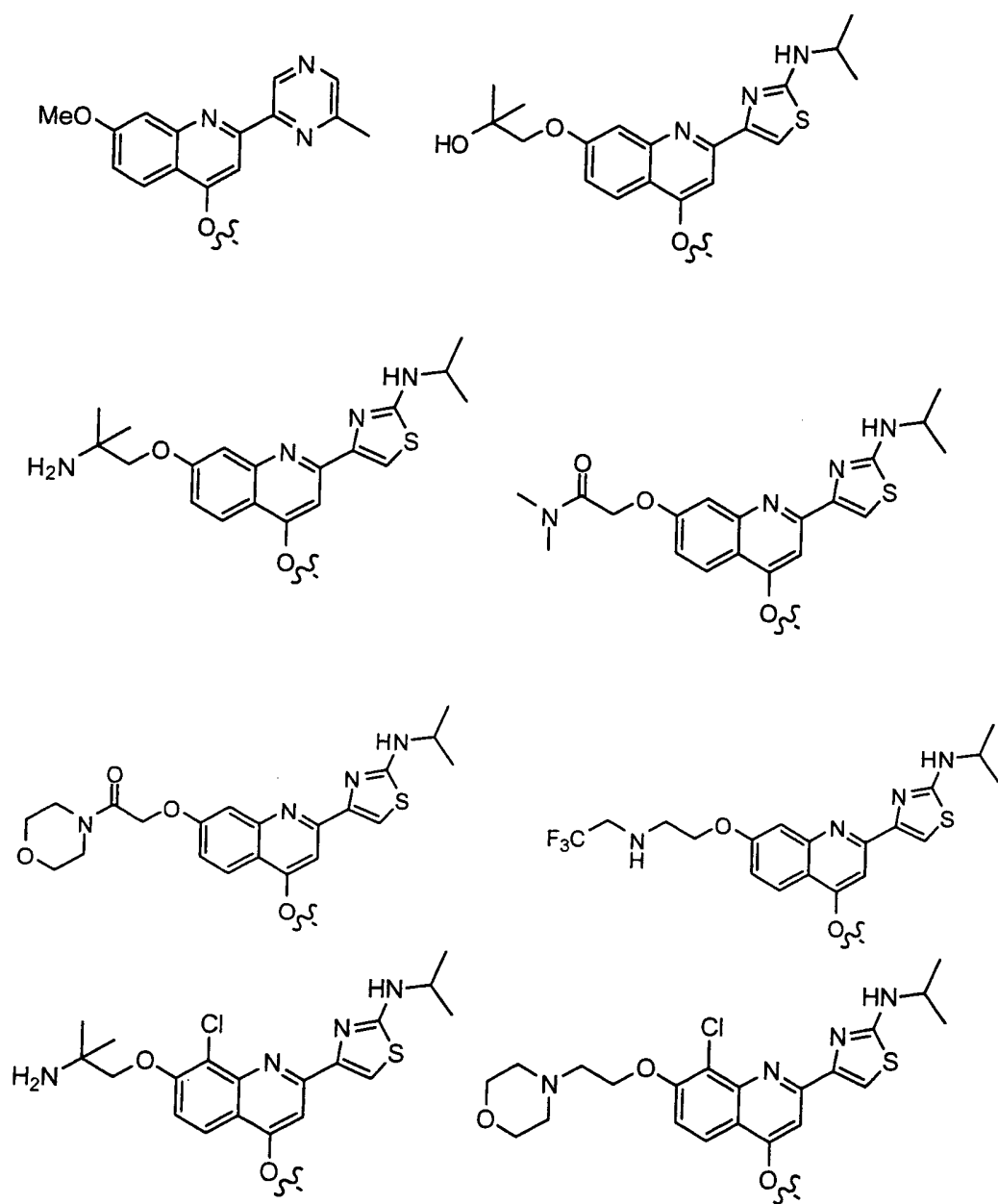
於本發明具體例中， R_b 為 H、F、Cl、甲基或三氟甲基。

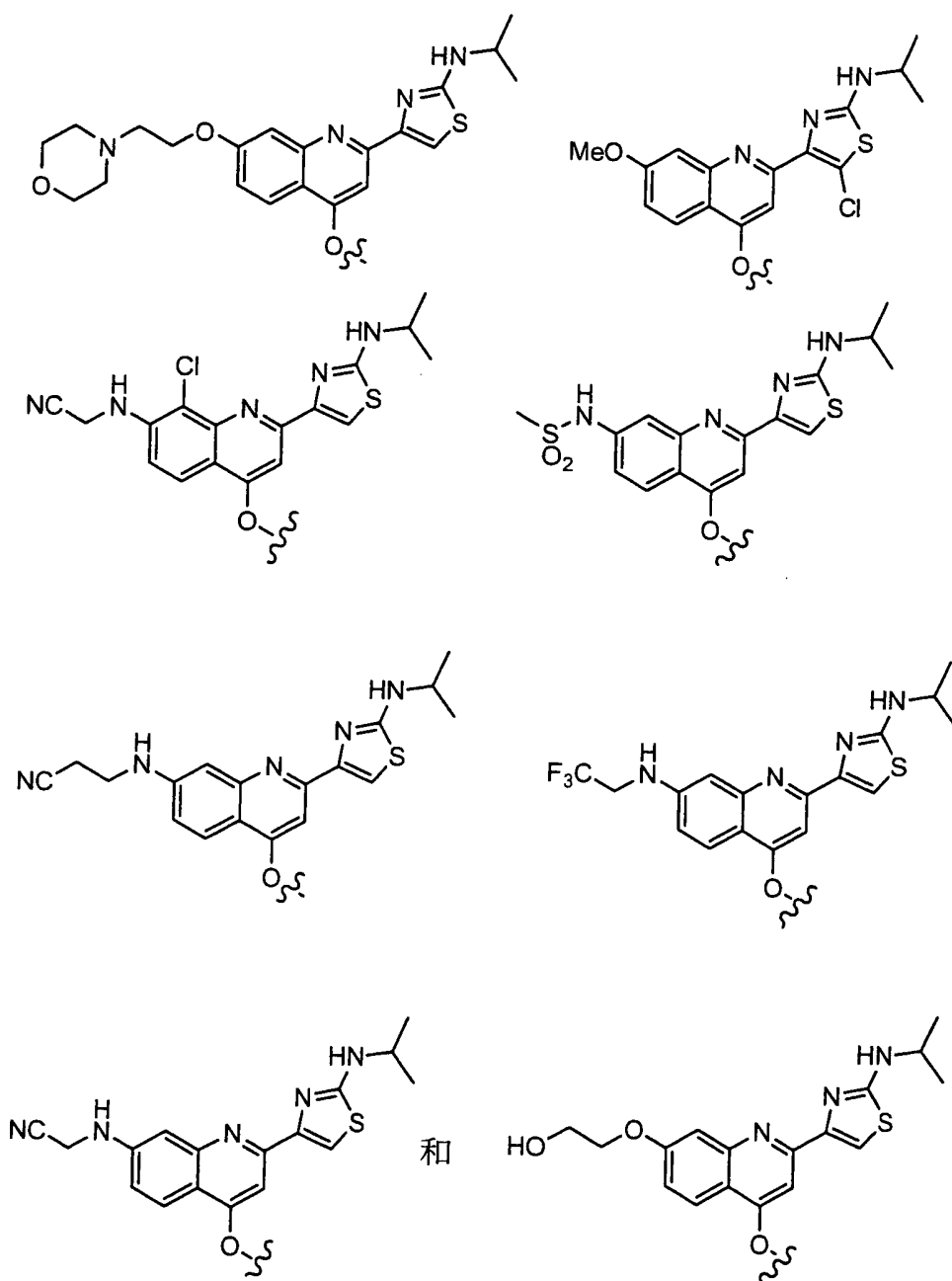
於本發明具體例中， R_a 為 H、甲氧基、三氟甲氧基、氯、N-(2-氰基乙基)胺基、N-(3,3,3-三氟乙基)胺基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、2-羥基-2-甲基丙氧基、2-胺基-2-甲基丙氧基、N,N-二甲基胺基羰基甲氧基、N-咪啉基羰基甲氧基、2-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙氧基、2-N-咪啉基乙氧基、環丙氧基 2,2,2-三氟乙氧基或 2-(N,N-二甲基胺基)乙氧基。

於本發明具體例中， R_a 為 H、甲氧基、三氟甲氧基、氯、N-(2-氰基乙基)胺基、N-(3,3,3-三氟乙基)胺基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、2-羥基-2-甲基丙氧基、2-胺基-2-甲基丙氧基、N,N-二甲基胺基羰基甲氧基、N-咪啉基羰基甲氧基、2-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙氧基、或 2-N-咪啉基乙氧基。

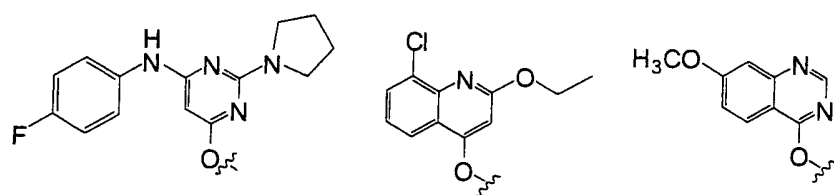
於本發明具體例中， Z^1 係選自下面結構：

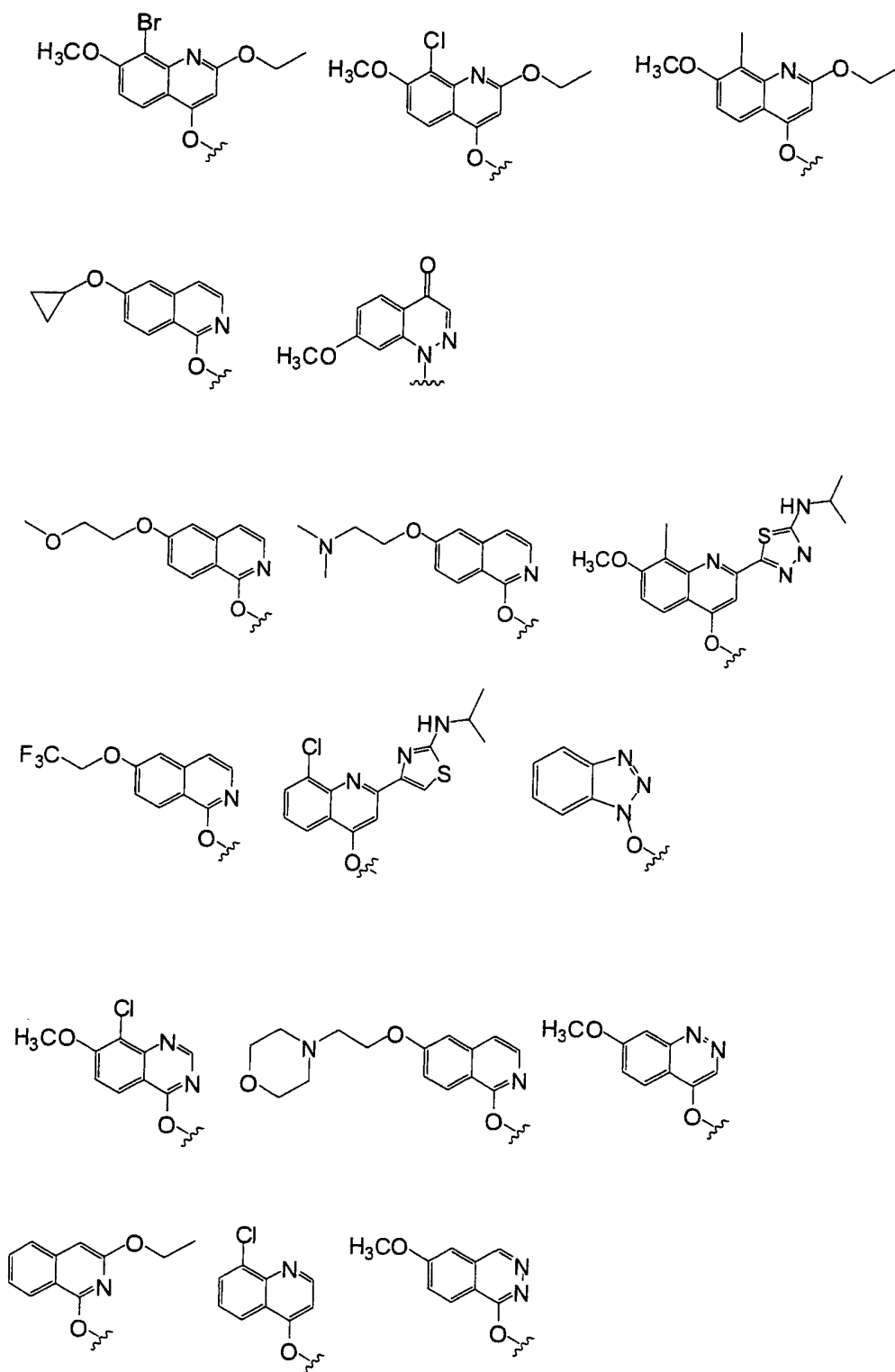


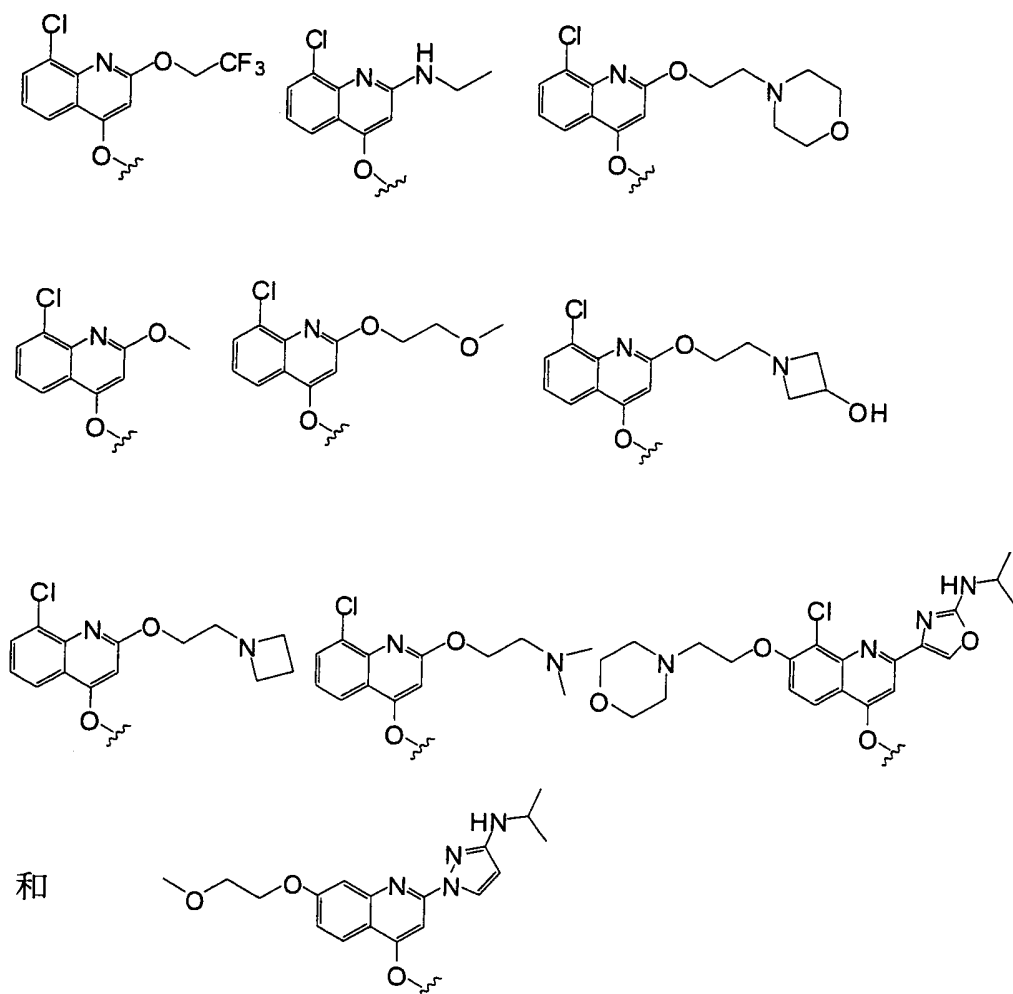




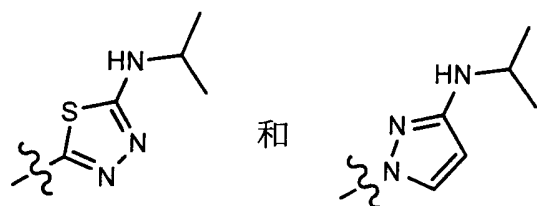
於本發明具體例中， Z^1 係選自下面結構：







於本發明具體例中，R_c係選自：



於本發明具體例中， R^f 為芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 隨意地經 1 至 3 個 A3 取代。

於本發明具體例中，R^f 為環丙基，該 R^f 為隨意地經至多 4 個 A³ 取代。

於本發明具體例中， R^f 為環丙基，該 R^f 為隨意地經 1 個 $A3$ 取代。

於本發明具體例中， R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 隨意地經一或多個 R_g 取代；

R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、或 $-C(=O)OR_d$ ，其中芳基和雜芳基各自隨意地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷酯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；其中 R_g 的烷基各自隨意地經一或多個鹵基或氰基取代；和

R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基。

於本發明具體例中， R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 隨意地經一或多個 R_g 取代；

各自 R_g 獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ ，其中芳基和雜芳基各自隨意地經一或多個取代烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷酯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基；和

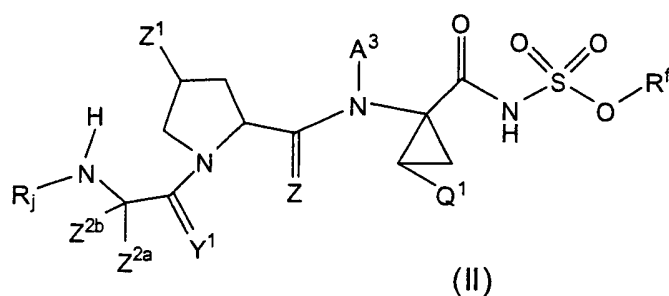
R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基。

於本發明具體例中， R^f 為苯基、環丙基、2-氟苯基、4-氯苯基、2-氯苯基、2,6-二甲基苯基、2-甲基苯基、2,2-二甲基丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、或 1-甲基環丙基。

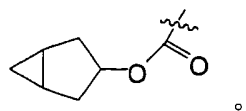
於本發明具體例中， R^f 為環丙基。

於本發明具體例中， R^f 為 1-甲基環丙基。

於具體例中，本發明提供式 I 化合物，其為式 (II) 化合物：



或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中： R_j 為特-丁氧基羰基、環戊氧基羰基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙氧基羰基、特-丁基胺基羰基、1-甲基環丙基氧基羰基、2-(N,N-二甲基胺基)-1,1-二甲基乙氧基羰基、2-N-咪啉基-1,1-二甲基乙氧基羰基、四氫呋喃-3-基氧基羰基、或



於本發明具體例中， Q^1 為 (C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、或 (C2-10) 炔基，該 Q^1 隨意地經 R_c 取代；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環，該雜環可隨意地經一或多個酮基 (=O)、 R^4 、或 A^3 取代； R_c 各自為 R^4 、H、氰基

、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C1-10)烷氧基、環烷基、芳基、或雜芳基，該芳基或雜芳基隨意地經一或多個選自下面基團取代：鹵基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p ； SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；其中 R_e 的任何 (C1-10)烷氧基隨意地經一或多個鹵基、(C1-6)烷氧基、或 NR_wR_x 取代； R_d 和 R_e 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、或芳基，其隨意地經一或多個鹵基取代； R_n 和 R_p 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基，該 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或 (C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環； R_r 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、或 (C1-10)烷氧基羰基； R_s 和 R_t 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、 $S(=O)_2A^2$ 、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基，該 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基隨意地經

一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_s 和 R_t 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環，其中該吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基或硫 N-咪啉基環的一或多個碳原子隨意地經 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $C(=O)$ 替代和； R_w 和 R_x 各自獨立地為 H 或(C1-10)烷基，或 R_w 和 R_x 一起與其所連接的氮形成氮呔、吡咯啉、哌啉、哌啶、咪啉、或硫咪啉環，該環隨意地經羥基取代。

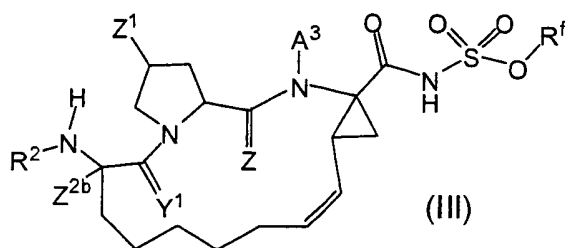
於本發明具體例中， Z 為 O； Y^1 為 O；和 Z^{2a} 或 Z^{2b} 中之一者為氫。

於本發明具體例中， Q^1 為乙烯基、乙基、氰基甲基、丙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、或 2-氰基乙基。

於本發明具體例中， Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成 12-18 員雜環，該雜環可隨意地經酮基(=O)或 A^3 取代。

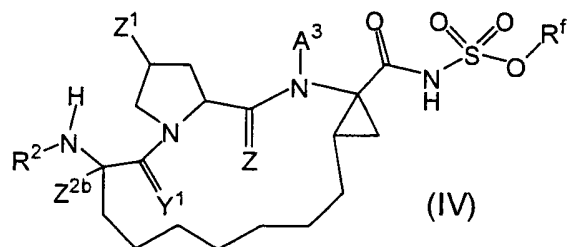
於本發明具體例中， Q^1 為 H。

於具體例中，本發明提供式 I 化合物，其為式(III)化合物：



或其藥學上可接受的鹽、或前驅藥。

於具體例中，本發明提供式 I 化合物，其為式 (IV) 化合物：



或其藥學上可接受的鹽、或前驅藥。

於本發明具體例中， Z^{2a} 為特-丁基、1-甲基環己基、四氫吡喃-4-基、1-甲基環己基、4,4-二氟環己基、2,2,2-三氟-1-三氟甲基乙基、或環丙基。

於具體例中，本發明提供式 I 化合物、或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，

其中：

R^1 係獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、鹵素、鹵烷基、烷基磺醯胺、芳基磺醯胺、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，隨意地經一或多個 A^3 取代；

R^2 係選自

a) $-C(Y^1)(A^3)$ ，

b) (C2-10) 烷基、(C3-7) 環烷基或 (C1-4) 烷基-(C3-7) 環烷基，其中該環烷基和烷基-環烷基可隨意地經 (C1-3) 烷基單-、二-或三取代，或其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可隨意地經選自羥基和 O-(C1-4) 烷

基之取代基單-或二-取代，或

其中每一該烷基-基團可隨意地經鹵素單-、二-或三取代，或

其中每一該環烷基基團(其為 5-、6-或 7-員，1 或 2 個 $-\text{CH}_2-$ -基團不互相直接連接)可隨意地經 $-\text{O}-$ 替代，使得 O -原連接至 N 原子， R^2 為經由至少 2 個 C -原子連接至該 N 原子，

c) 苯基、(C1-3)烷基-苯基、雜芳基或(C1-3)烷基-雜芳基，

其中該雜芳基-基團為具有 1 至 3 個選自 N 、 O 和 S 之雜原子之 5-或 6-員，其中該苯基和雜芳基可隨意地經選自下面取代基予以單-、二-或三取代鹵素、 $-\text{OH}$ 、(C1-4)烷基、 $\text{O}-(\text{C1-4})$ 烷基、 $\text{S}-(\text{C1-4})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}((\text{C1-4})\text{烷基})$ 和 $-\text{N}((\text{C1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 和 $-\text{CONH}-(\text{C1-4})\text{烷基}$ ；和其中該(C1-3)烷基可隨意地經一或多個鹵素取代；

d) $-\text{S}(\text{O})_2(\text{A}^3)$ ；或

e) $-\text{C}(\text{Y}^1)-\text{X}-\text{Y}$ ；

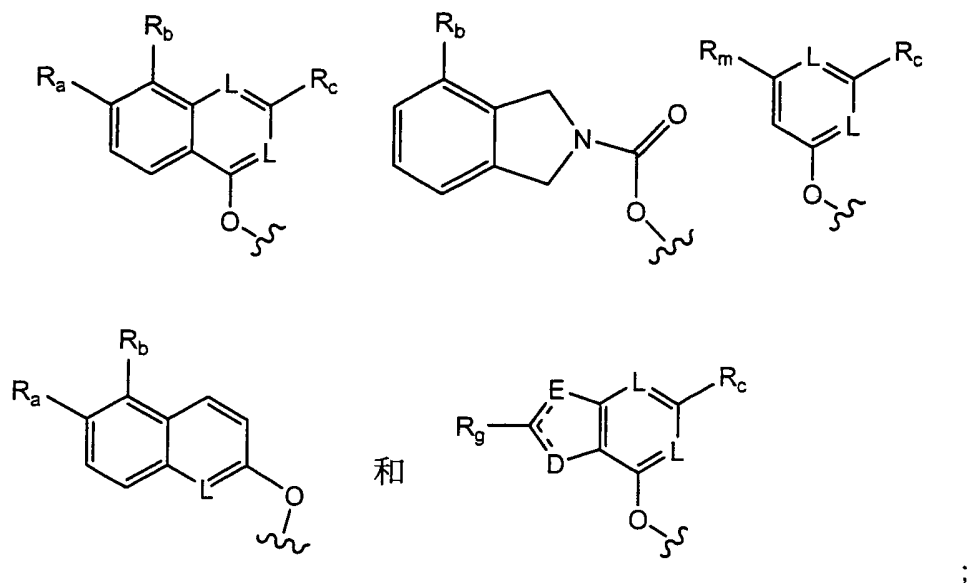
R^3 為 H 或 (C1-6)烷基；

Y^1 獨立地為 O 、 S 、 $\text{N}(\text{A}^3)$ 、 $\text{N}(\text{O})(\text{A}^3)$ 、 $\text{N}(\text{OA}^3)$ 、

$\text{N}(\text{O})(\text{OA}^3)$ 或 $\text{N}(\text{N}(\text{A}^3)(\text{A}^3))$ ；

Z 為 O 、 S 、或 NR^3 ；

Z^1 係選自下面結構：



R_a 各自為 R^4 、H、鹵基、三氟甲氧基、 NR_sR_t 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、

$S(=O)_2NR_sR_t$ 或 (C1-10) 烷基，其中該 (C1-10) 烷基的一或多個碳原子隨意地經 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或 NR_k 替代，和該 (C1-10) 烷基 隨意地經一或多個經基、鹵基、氰基、 NR_nR_p 、 $C(=O)NR_nR_p$ 、(C1-10) 烷氧基、羧基、(C1-10) 烷氧基羰基、芳基、雜芳基、或雜環基取代；或 R_a 和 R_b 一起與其所連接的原子形成含有一或多個 O、S、或 NR_k 之 5 或 6 員雜環；

R_b 各自為 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1-10) 烷基、或 XR^3 ；

R_c 各自為 R^4 、H、氰基、F、Cl、Br、I、 $C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C1-10) 烷氧基、環烷基、芳基、或雜芳基，該芳基或雜芳基隨意地經一或多個選自下面基團

取代：鹵基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、
(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、
(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、
 NR_nR_p ； SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；

R_d 和 R_e 各自獨立地為 H 或 (C1-10)烷基；

R_y 各自為 H、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、
(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、
(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷
氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；

R_k 各自為 H、 NR_sR_t 、 $\text{C(=O)NR}_s\text{R}_t$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 A^2
、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯
基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧
基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、
 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；

R_u 各自為 H、 A^3 、 $\text{C(=O)NR}_s\text{R}_t$ 、或 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_s\text{R}_t$ ；

R_m 各自為 H、氰基、F、Cl、Br、I、 $-\text{C(=O)NR}_d\text{R}_e$ 、
(C1-10)烷氧基、環烷基、或 隨意地經一或多個
F、Cl、Br、I、(C1-10)烷基、或 (C1-10)烷氧基
取代之苯基；

L 各自獨立地為 CH 或 N；

E 或 D 中之一者為 O、S、或 NR_y ，和其它 E 或 D 為
 CR_u 或 N；

Z^{2b} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基

；

Q^1 爲 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、或 (C2-10)炔基，該 Q^1 隨意地經 R^4 或 R_c 取代；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環，該雜環可隨意地經酮基 (=O)、 R^4 、或 A^3 取代；

X 各自獨立地爲鍵、O、S、或 NR^3 ；

Y 爲多碳環或多雜環，該多碳環或多雜環隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羧基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ 取代；

R^4 各自獨立地爲 $-P(Y^3)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^3)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、或 $P(Y^3)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ ；

Y^3 各自獨立地爲 O、S、或 NR^3 ；

R_n 和 R_p 各自獨立地爲 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基，該 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基隨意地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或 (C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環

;

R_r 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、
(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、或(C1-10)烷氧基
羰基；

R_s 和 R_t 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基
、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、 $S(=O)_2A^2$ 、
(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)
烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、
(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、
(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基隨意
地經一或多個 R^4 、鹵基 羥基、羧基、氰基、或
(C1-10)烷氧基取代；或 R_s 和 R_t 一起與其所連接
的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫
N-咪啉基環，其中該吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪
啉基或硫 N-咪啉基環的一或多個碳原子隨意地經
 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $C(=O)$ 替代；

Z^{2a} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、
鹵烷基、(C1-10)烷基- $S(=O)_2$ -(C1-10)烷基、或
環烷基，其中 Z^{2a} 的任何碳原子可隨意地以選
自 O、S 或 N 之雜原子替代，和其中任何環烷
基隨意地經一或多個 (C1-10)烷基、(C2-10)烯
基、(C2-10)炔基、F、Cl、Br、或 I 取代；或
 Z^{2a} 隨意地與一或多個形成 R^1 、 R^2 、 Q^1 、或 A^3
雜環；

A^3 係獨立地選自 PRT、H、-OH、-C(O)OH、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、鹽胺基、鹽亞胺基、亞胺基、鹵素、 CF_3 、 CH_2CF_3 、環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環基、 $-C(A^2)_3$ 、 $-C(A^2)_2-C(O)A^2$ 、 $-C(O)A^2$ 、 $-C(O)OA^2$ 、 $-O(A^2)$ 、 $-N(A^2)_2$ 、 $-S(A^2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-(CH_2)_m$ -雜環基、 $-(CH_2)_mC(O)O$ 烷基、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ 烷基、 $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ -烷基、 $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -烷基、 $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -環烷基、 $-N(H)C(Me)C(O)O$ -烷基、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、 $S(O)_2R_r$ 、或烷氧基芳基磺鹽胺基，

其中 A^3 各自可隨意地經 1 至 4 個

$-R^1$ 、 $-P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、或 $P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、

-C(=O)N(A²)₂)、鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基、碳環、雜環基、芳烷基、芳基磺醯胺基、芳基烷基磺醯胺基、芳氧基磺醯胺基、芳氧基烷基磺醯胺基、芳氧基芳基磺醯胺基、烷基磺醯胺基、烷氧基磺醯胺基、烷氧基烷基磺醯胺基、芳硫基、-(CH₂)_m雜環基、-(CH₂)_m-C(O)O-烷基、-O(CH₂)_mOC(O)O-烷基、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-烷基、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-烷基、-(CH₂)_m-O-C(O)-O-環烷基、-N(H)C(CH₃)C(O)O-烷基、或烷氧基芳基磺醯胺基取代，隨意地經 R¹ 取代；

A³ 和 Q¹ 的隨意每一獨立案例可一起與一或多個 A³ 或 Q¹ 基團形成環；

A² 係獨立地選自 PRT、H、烷基、烯基、炔基、胺基、胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、烷基磺醯胺基、或芳基磺醯胺基，其中 A² 各自隨意地經 A³ 取代；

R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 隨意地經一或多個 R_g 取代；

R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧

基、 NR_hR_i 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_h\text{R}_i$ ，其中芳基和雜芳基各自隨意地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；

R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基；和 m 為 0 至 6。

於本發明具體例中， X 為 O、S、或 NR^3 。

於本發明具體例中， X 為 O。

於本發明具體例中， Y 為多碳環。

於本發明具體例中， Y 為多雜環。

於本發明具體例中， Y 為稠合碳環系統。

於本發明具體例中， Y 為稠合雜環系統。

於本發明具體例中， Y 為含有一或多個雙鍵之稠合碳環系統。

於本發明具體例中， Y 為含有一或多個雙鍵之稠合雜環系統。

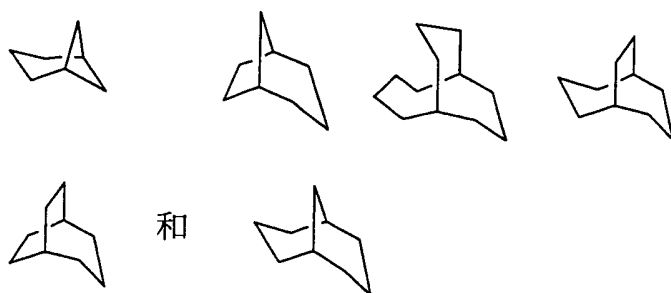
於本發明具體例中， Y 為橋連碳環系統。

於本發明具體例中， Y 為橋連雜環系統。

於本發明具體例中， Y 為含有一或多個雙鍵之橋連碳環系統。

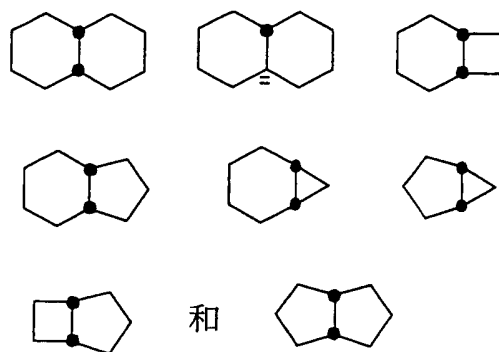
於本發明具體例中， Y 為含有一或多個雙鍵之橋連雜環系統。

於本發明具體例中， Y 包括選自下面之橋連環系統：



其中於橋環系統中的一或多個碳原子隨意地經 O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、或 NR_x 替代；其中 R_x 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、或 (C1-10)烷氧基，其中 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、和 (C1-10)烷氧基各自隨意地經一或多個鹵基取代；和其中該環系統隨意地包括一或多個雙鍵。於本發明具體例中，該環系統隨意地包括一或多個雙鍵。於本發明具體例中，於橋環系統中的一或多個碳原子經 O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、或 NR_x 替代；其中 R_x 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、或 (C1-10)烷氧基，其中 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、和 (C1-10)烷氧基各自隨意地經一或多個鹵基取代。

於本發明具體例中，Y 包括選自下面之稠合環系統：



其中於稠合環系統中的一或多個碳原子隨意地經 O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、或 NR_x 替代；其中各自 R_x 獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、或 (C1-10)烷氧基，其中各自 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、和 (C1-10)烷氧基隨意地經一或多個鹵基取代；和其中該環系統隨意地包括一或多個雙鍵。於本發明具體例中，於稠合環系統中的一或多個碳原子經 O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、或 NR_x 替代；其中 R_x 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、或 (C1-10)烷氧基，其中 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、和 (C1-10)烷氧基各自隨意地經一或多個鹵基取代。

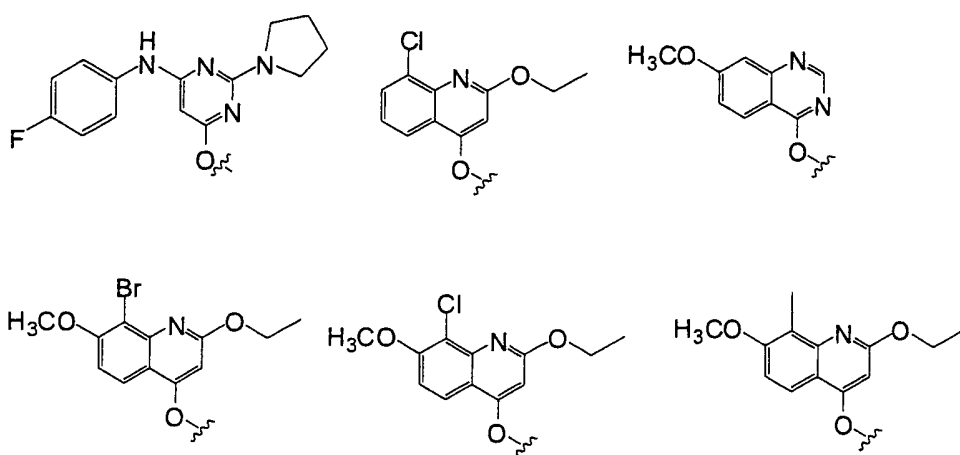
於本發明具體例中，Y 係選自：



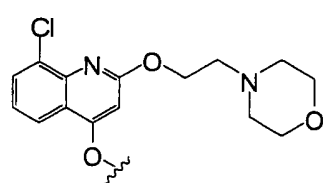
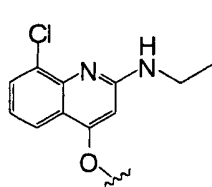
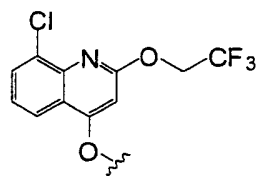
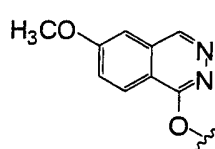
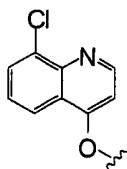
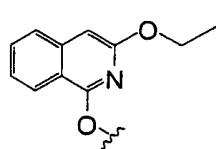
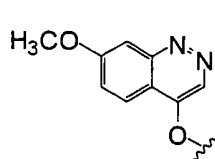
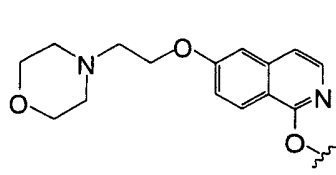
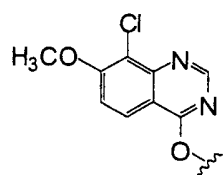
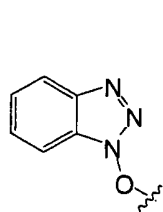
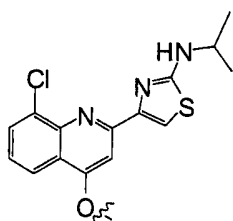
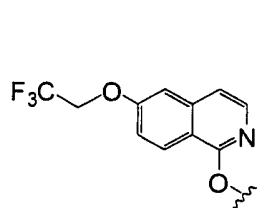
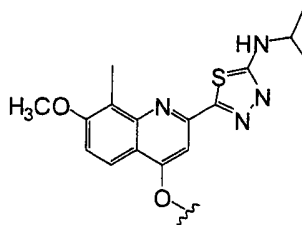
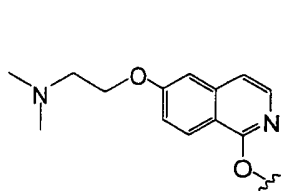
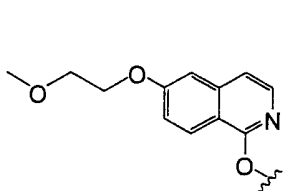
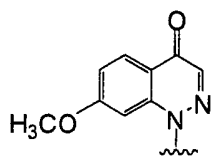
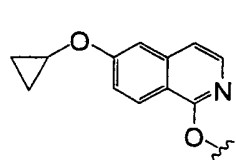
於具體例中，本發明提供式(V)化合物：

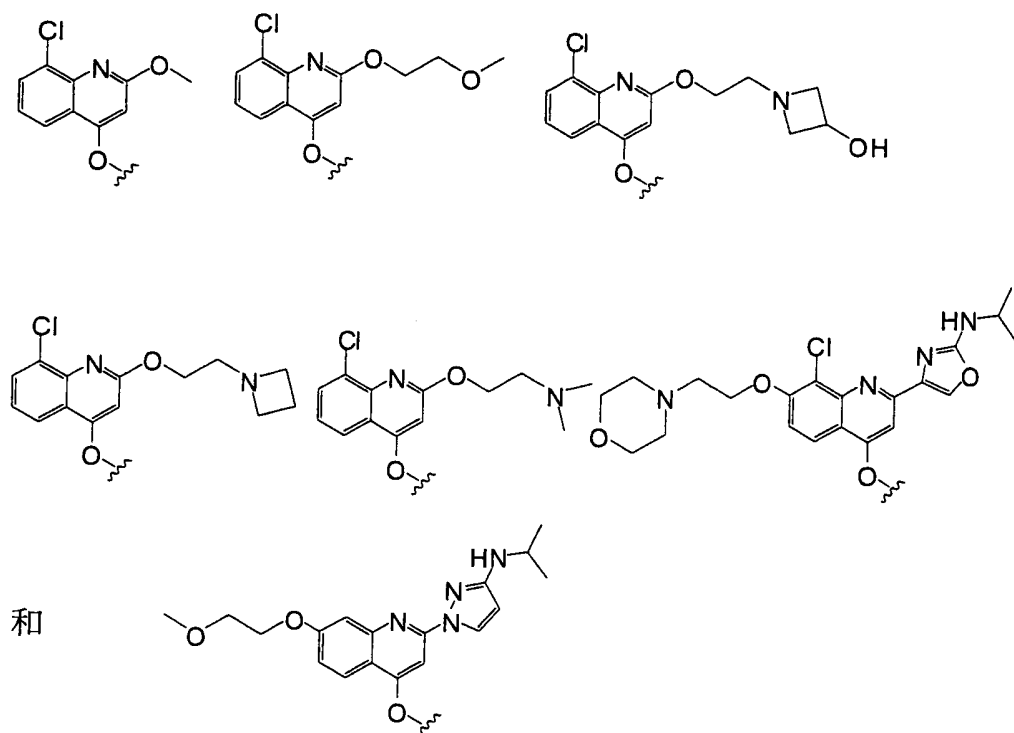


其中 Z^1 係選自下面結構：



200914013





R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 隨意地經一或多個 R_g 取代；

Q^1 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、或(C2-10)炔基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、或(C2-10)炔基隨意地經一或多個 R_c 取代；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環，該雜環可隨意地經酮基(=O)或鹵基取代；

R^2 為 $-C(=O)-X-Y^4$ ；

X 為鍵、O、S、或 NH；

Y^4 為 (C2-10)烷基、(C3-7)環烷基、雜環基、多碳環、或多雜環，該(C2-10)烷基、(C3-7)環烷基、雜環基、多碳環、或多雜環隨意地經一或多個 (C1-10)烷基、鹵基、羧基、羥基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、

三氟甲基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 S(O)R_r 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ 取代；

R_c 各自為氟基、F、Cl、Br、 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ 、(C1-10)烷氧基、或環烷基；

R_d 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、或芳基，其隨意地經一或多個鹵基取代；

R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_h\text{R}_i$ 、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ ，其中芳基和雜芳基各自隨意地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；其中的烷基 R_g 各自隨意地經一或多個鹵基、烷氧基、或氰基取代；

R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基；

R_n 和 R_p 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基，該 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基隨意地經一或多個鹵基、羥基、羧基、氰基、或 (C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環；和

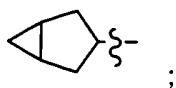
R_r 各自獨立地為 (C1-10)烷基。

於本發明具體例中，X 為鍵；和 Y^4 為吡咯-1-基、N-

味啉基、或(C2-10)烷基。

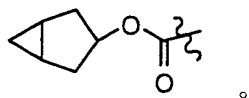
於本發明具體例中， R^2 為吡咯-1-基羰基、N-味啉基羰基、或3,3-二甲基丁醯基。

於本發明具體例中，X 為 O；和 Y^4 為特-丁基、環戊基、1,1-二甲基乙基、環丙基、四氫呋喃基、異丙基、2,2-二甲基丙基、環丁基或



，該 Y^4 隨意地經一或多個(C1-10)烷基、鹵基、(C1-10)烷氧基、三氟甲基、或 NR_nR_p 取代。

於本發明具體例中， R^2 為特-丁氧基羰基、環戊氧基羰基、1,1-二甲基-2,2,2-三氟乙氧基、1-甲基環丙基氧基羰基、2-(N,N-二甲基胺基)-1,1-二甲基乙氧基羰基、2-N-味啉基-1,1-二甲基乙氧基羰基、3-四氫呋喃基氧基羰基、異丙氧基羰基、2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基羰基、2,2-二甲基丙氧基羰基、1-三氟甲基環丁基氧基羰基、環丁基氧基羰基、1-甲基環戊氧基羰基、1-三氟甲基環戊氧基羰基、1-三氟甲基環丁基氧基羰基、和



於本發明具體例中，X 為 NH；和 Y^4 為隨意地經一或多個鹵基取代之(C2-10)烷基。

於本發明具體例中， R^2 為特-丁基胺基羰基、或 1,1-

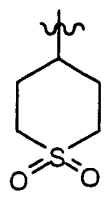
二甲基-2,2,2-三氟乙基胺基羰基。

於本發明具體例中， R^f 為烷基、芳基、環烷基，該 R^f 隨意地經一或多個 R^g 取代，該 R^g 獨立地選自烷基、鹵基、 $-C(=O)OR_d$ 、或三氟甲基、其中 R^g 的烷基各自隨意地經一或多個鹵基、烷氧基、或氰基取代。

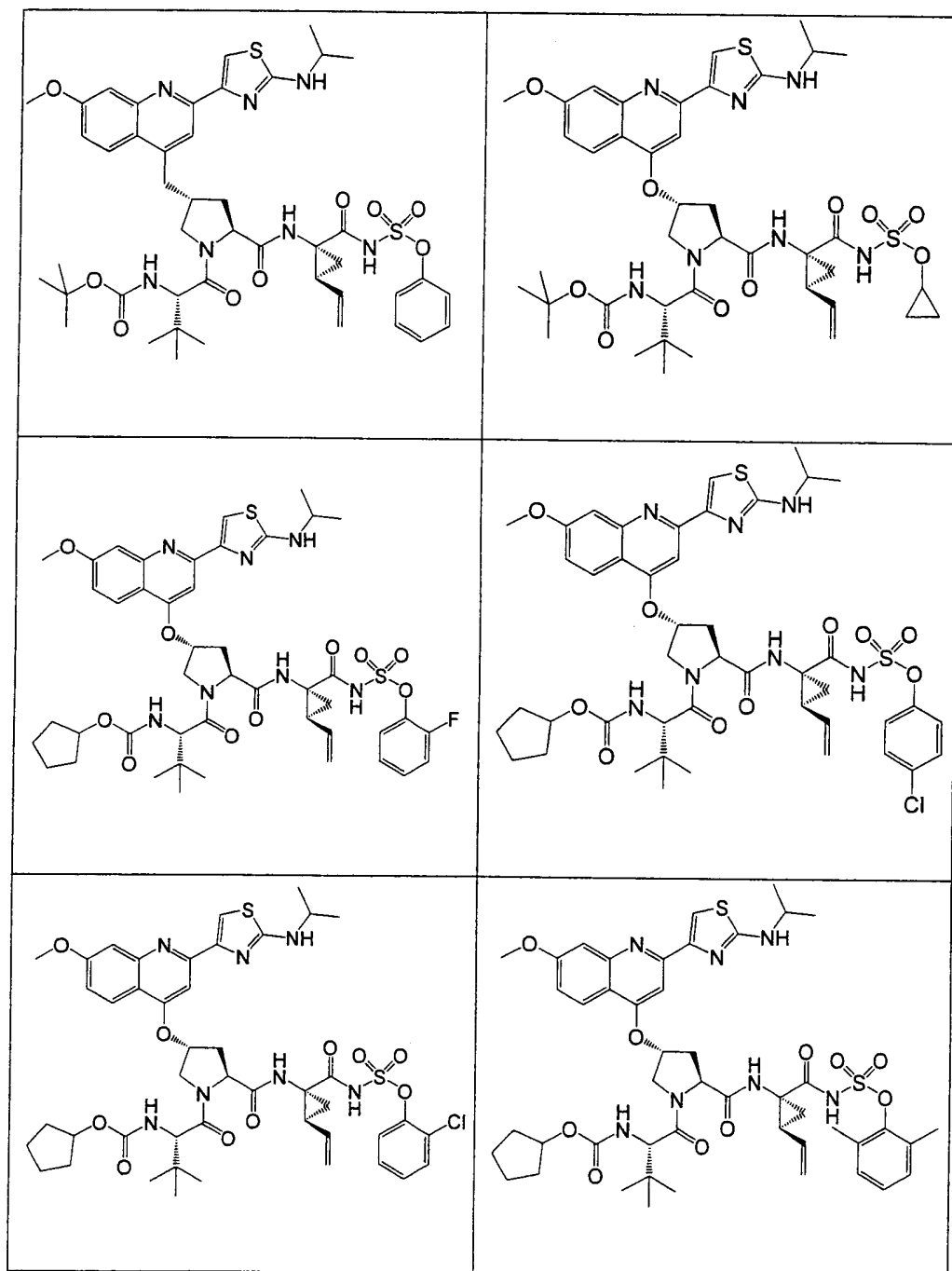
於本發明具體例中， R^f 為苯基、環丙基、2-氟苯基、4-氯苯基、2-氯苯基、2,6-二甲基苯基、2-甲基苯基、2,2-二甲基丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1-甲基環丙基、1-異丙基環丙基、1-丙基環丙基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基、1-(甲氧基羰基)環丙基、1-乙基環丙基、1-三氟甲基環丁基、1-(甲氧基甲基)環丙基、1-(2-氰基乙基)環丙基、或 1-(2,2,2-三氟乙基)環丙基。

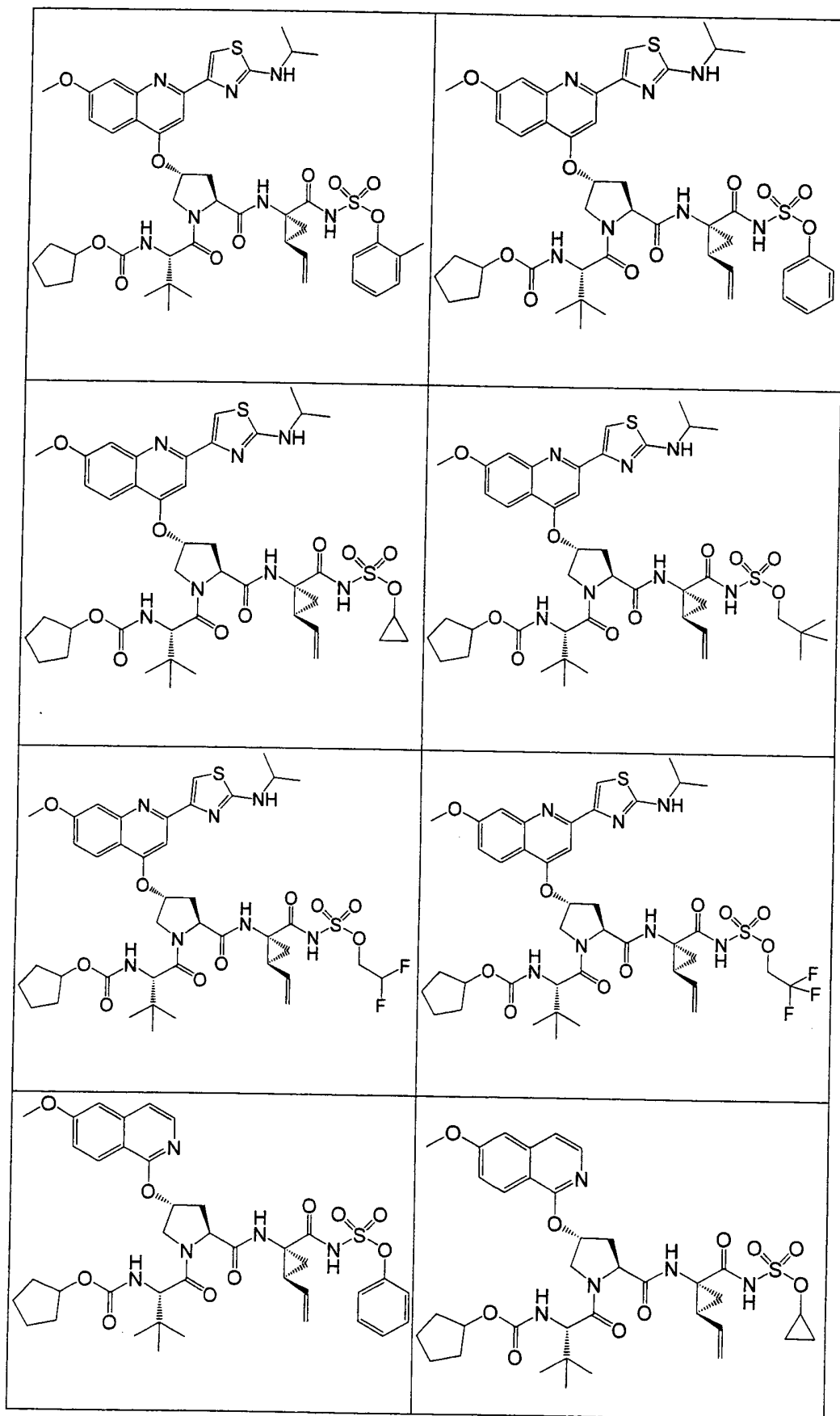
於本發明具體例中， Q^1 為氫、甲基、乙基、乙烯基、氰基甲基、丙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2-氰基乙基、2-甲氧基乙基、2-甲基磺醯基乙基、或環丙基。

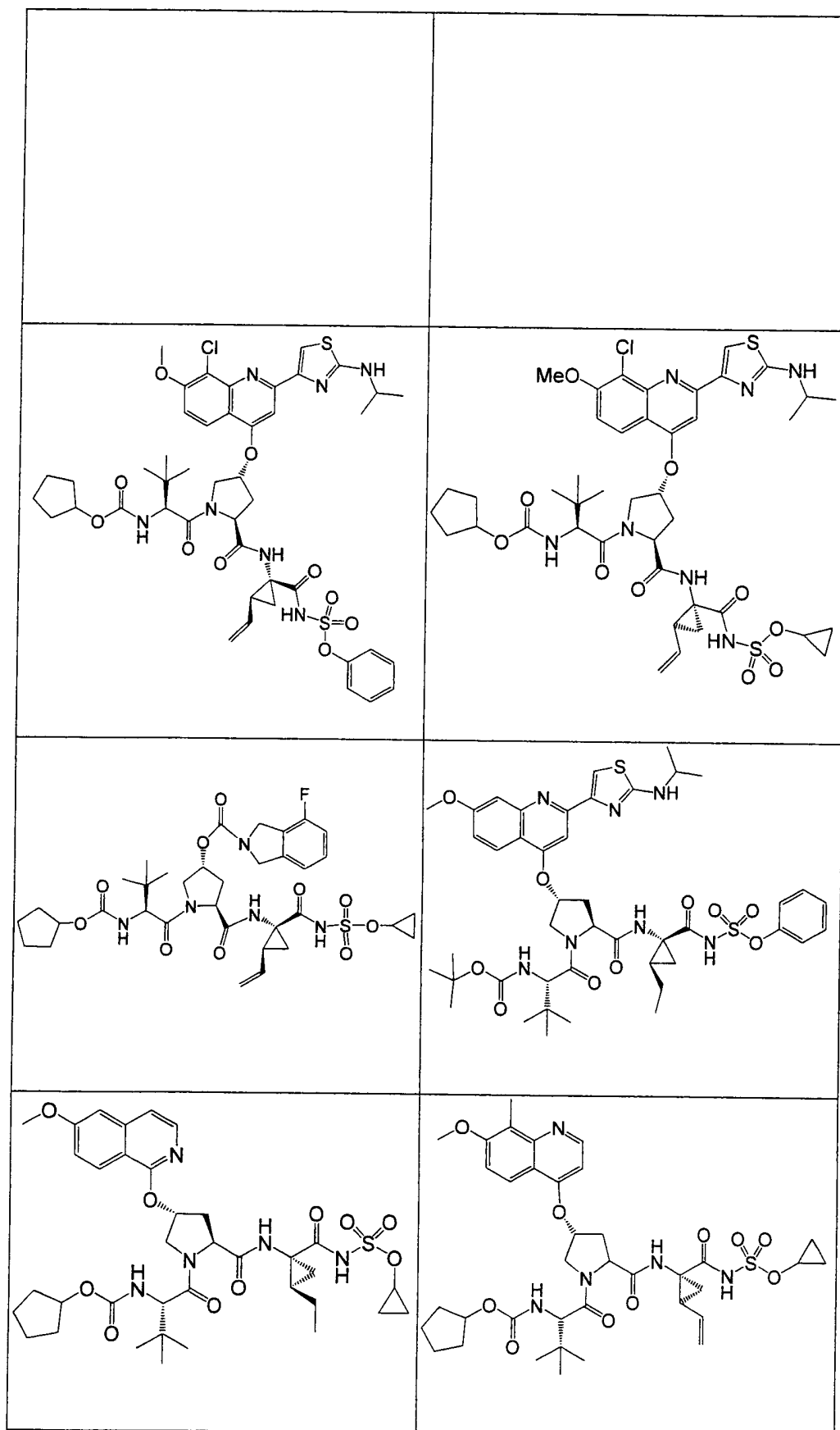
於本發明具體例中， Z^{2a} 係選自特-丁基、四氫吡喃-4-基、1-甲基環己基、4,4-二氟環己基、環己基、環戊基、1-三氟甲基環丙基、和

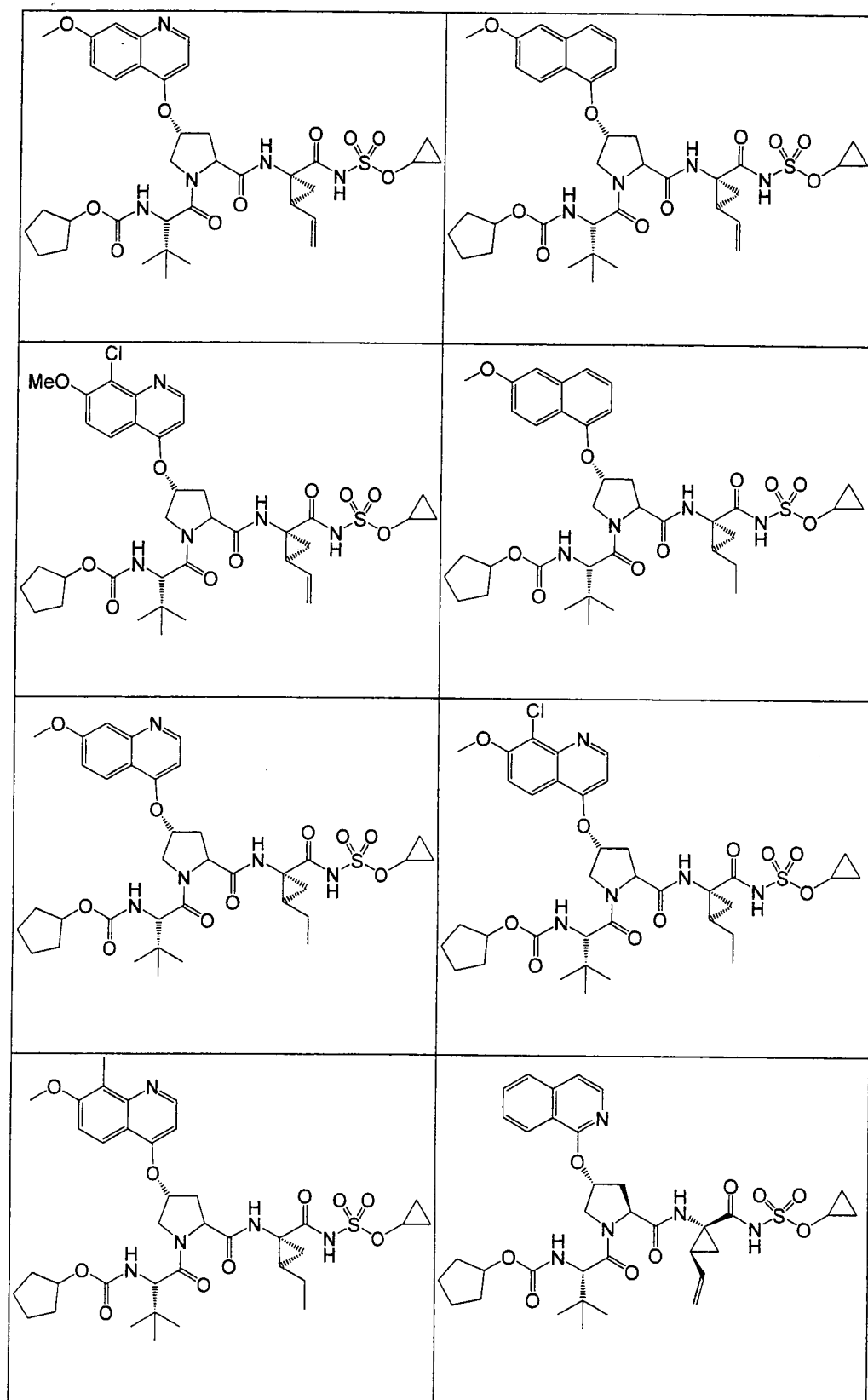


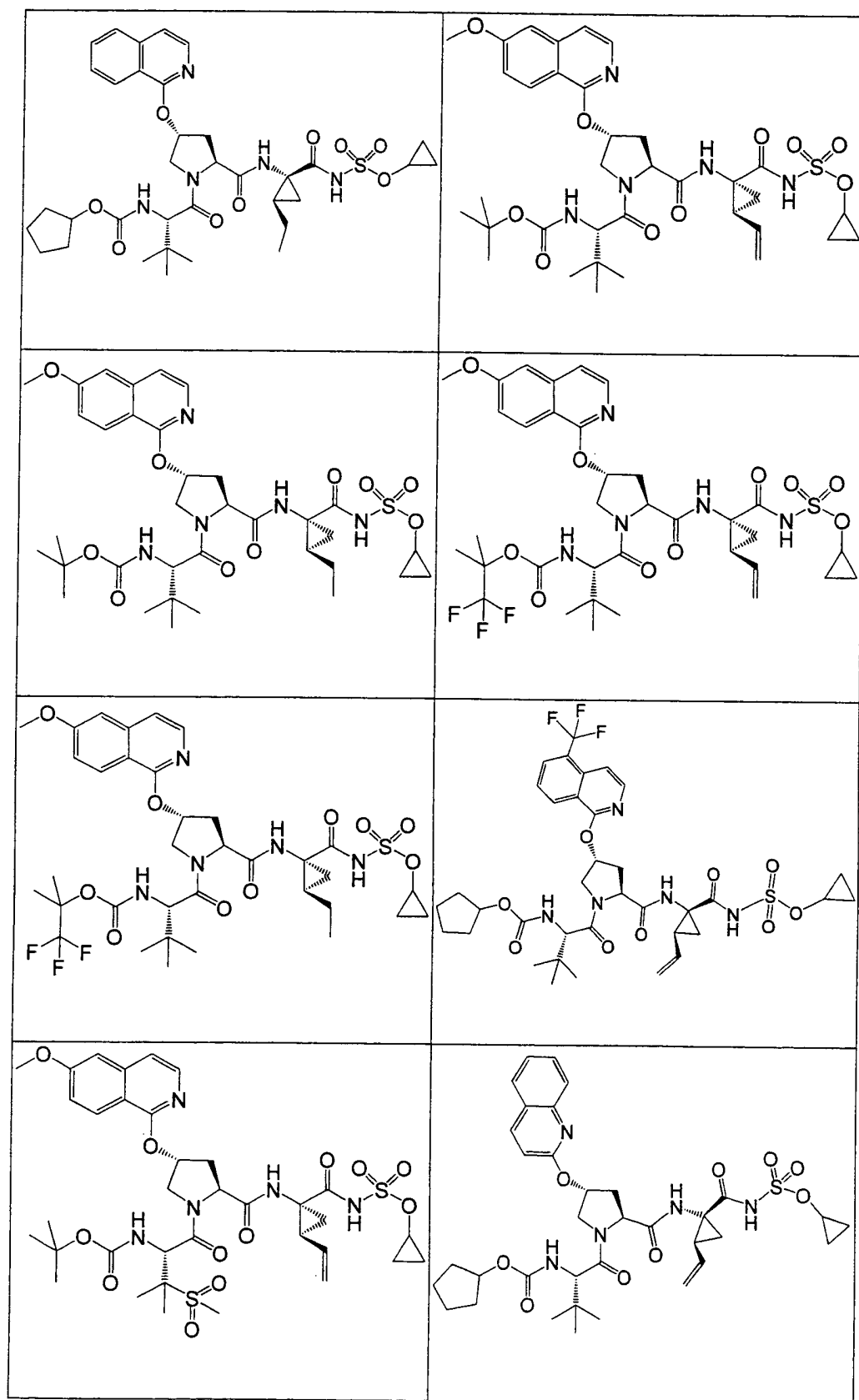
於具體例中，本發明提供選自下面之化合物：

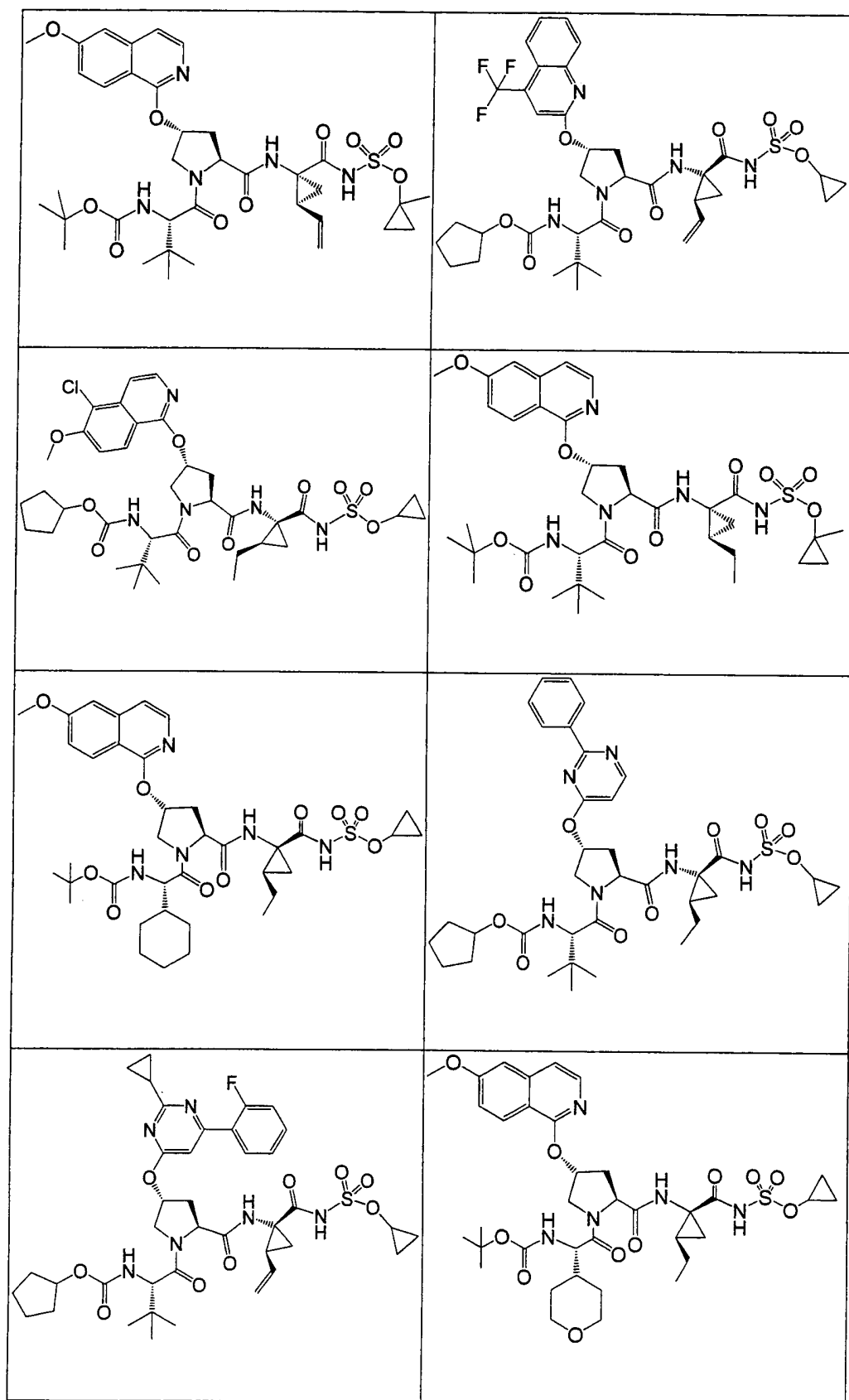


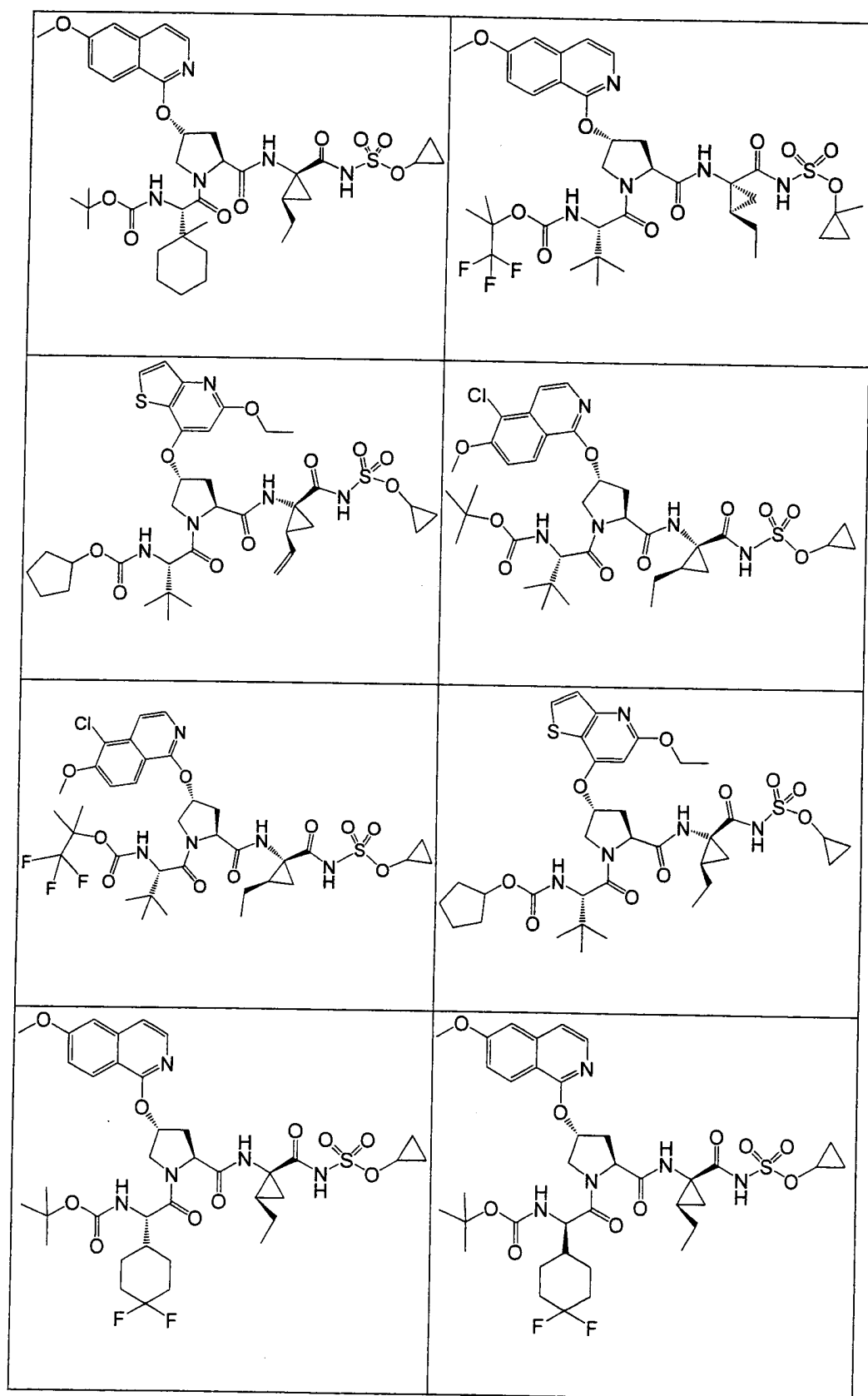


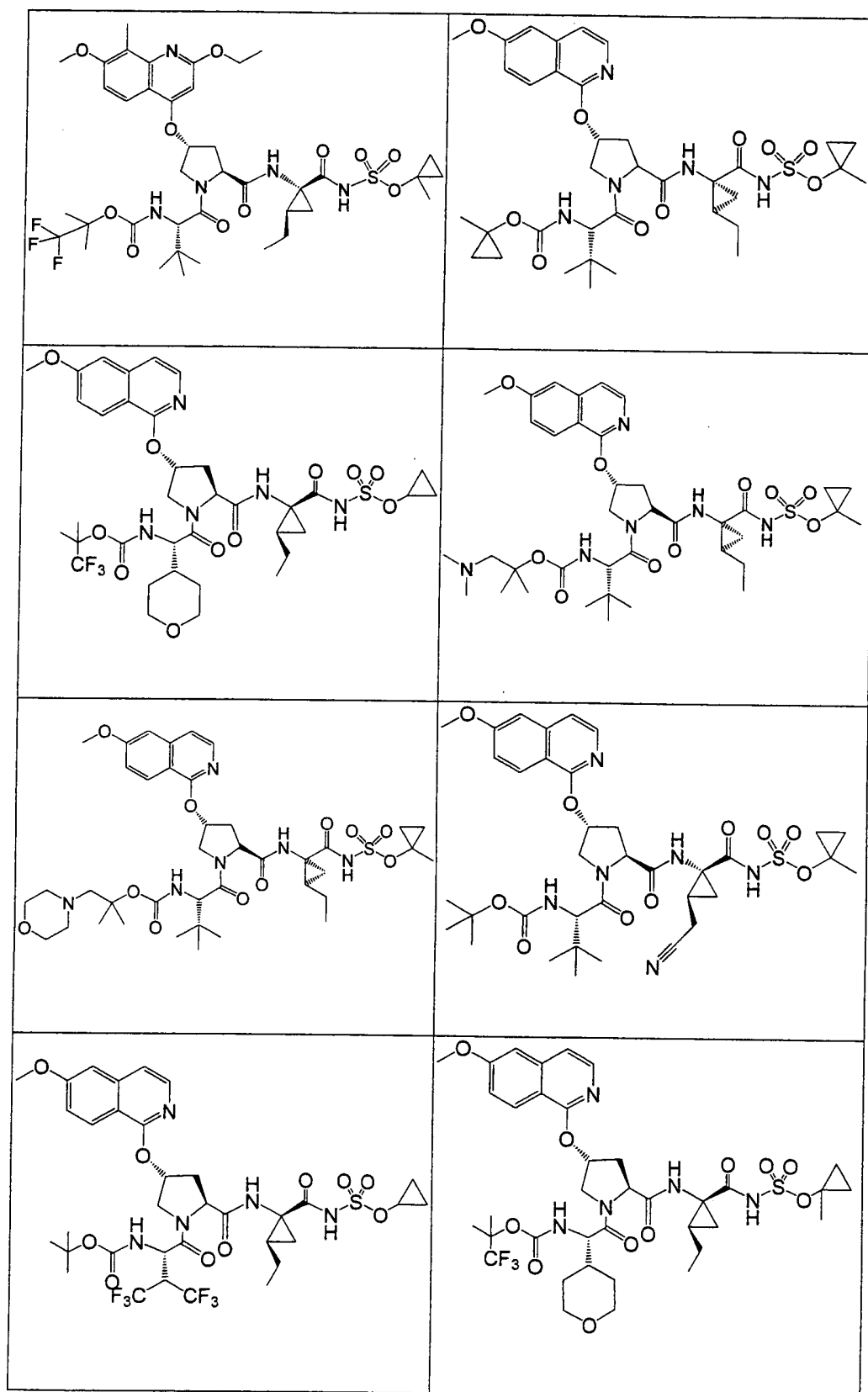


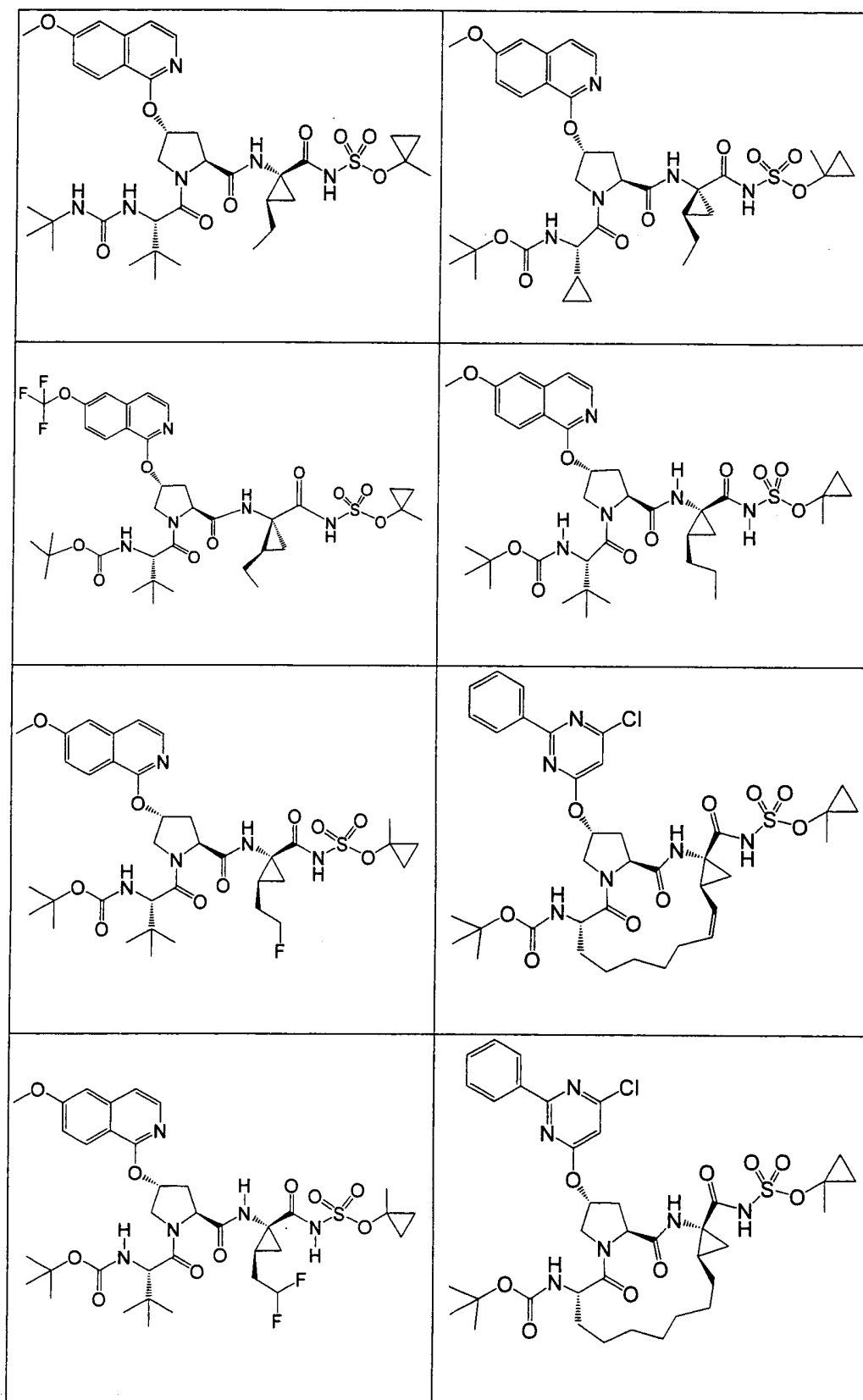


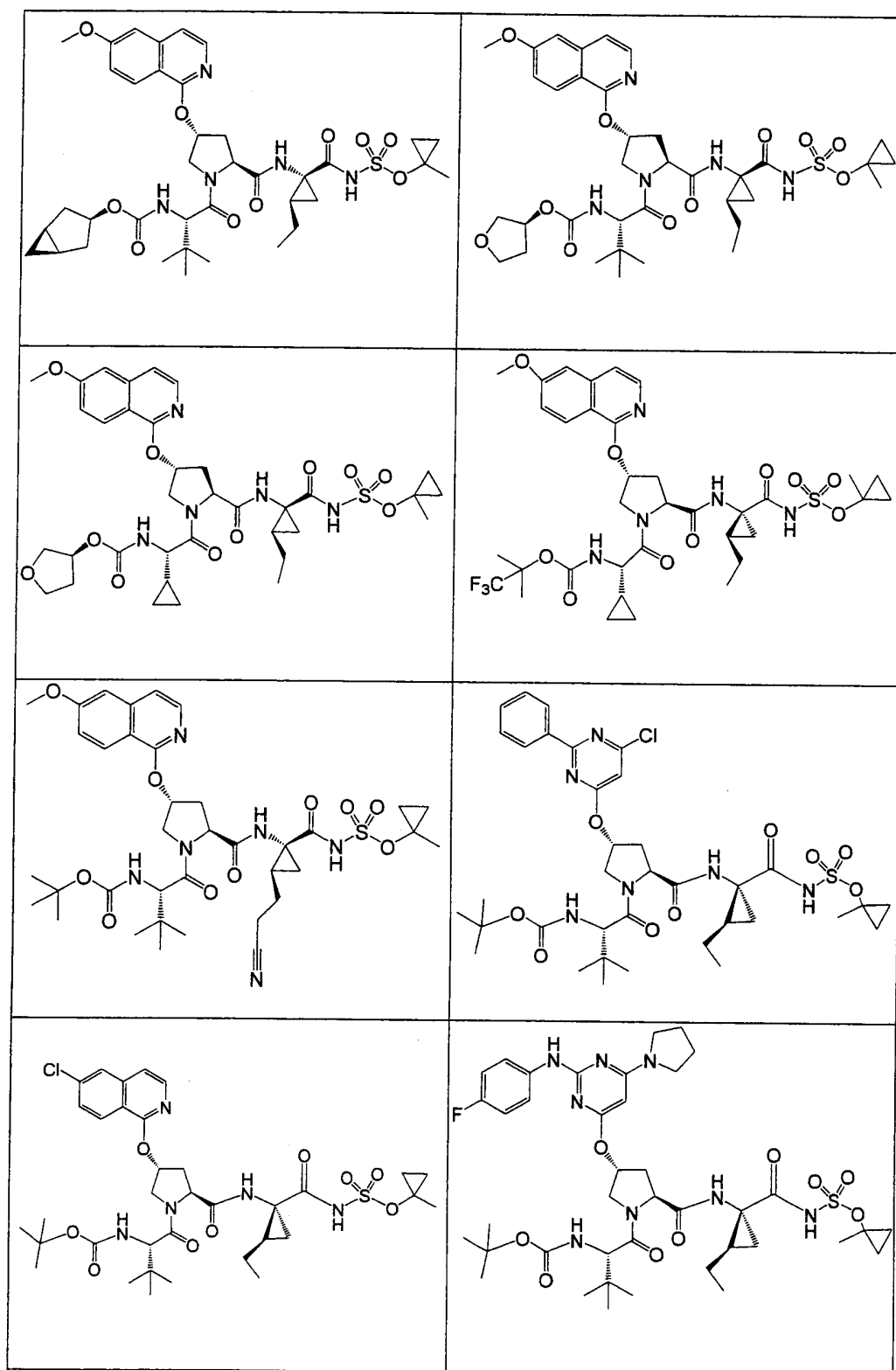


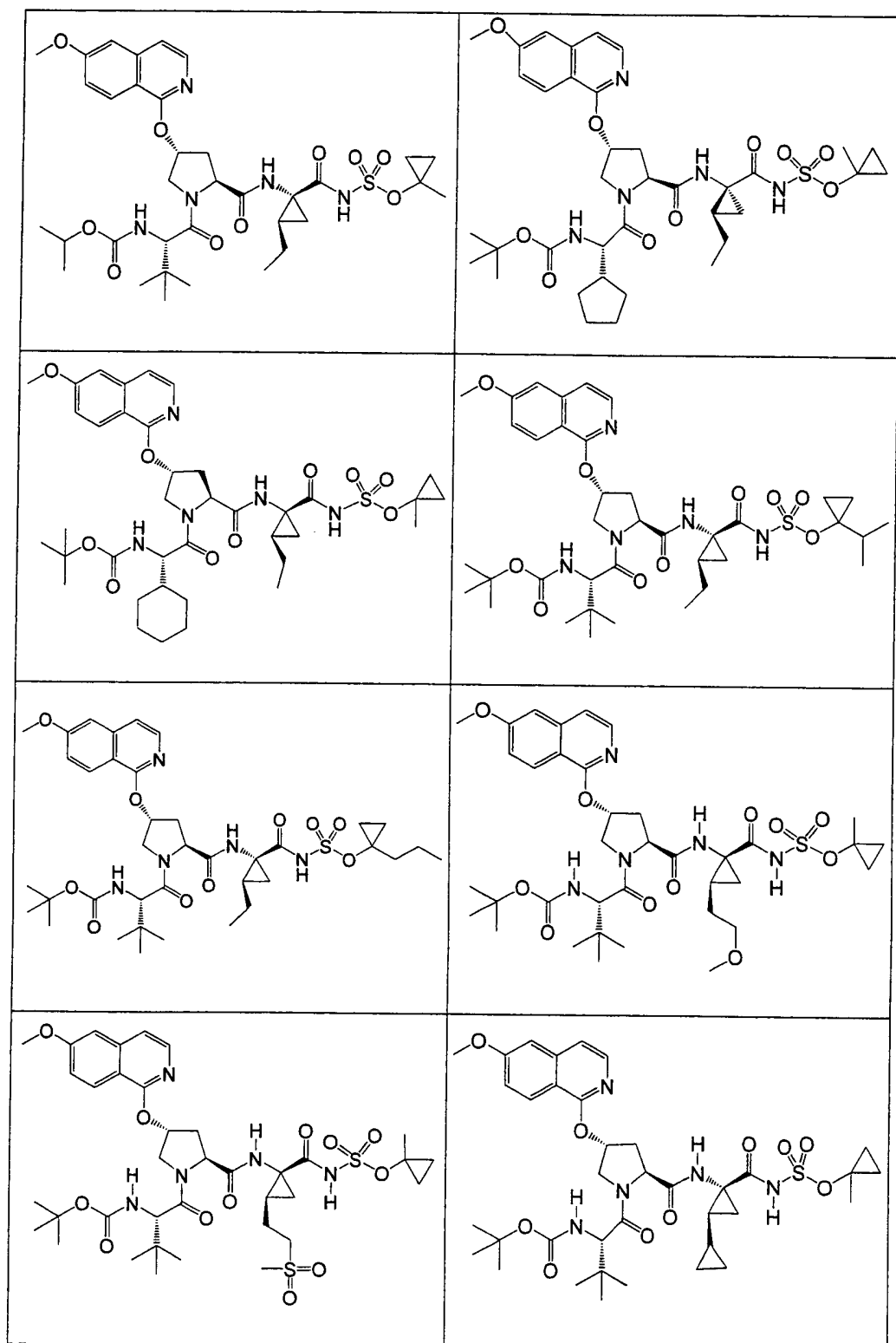


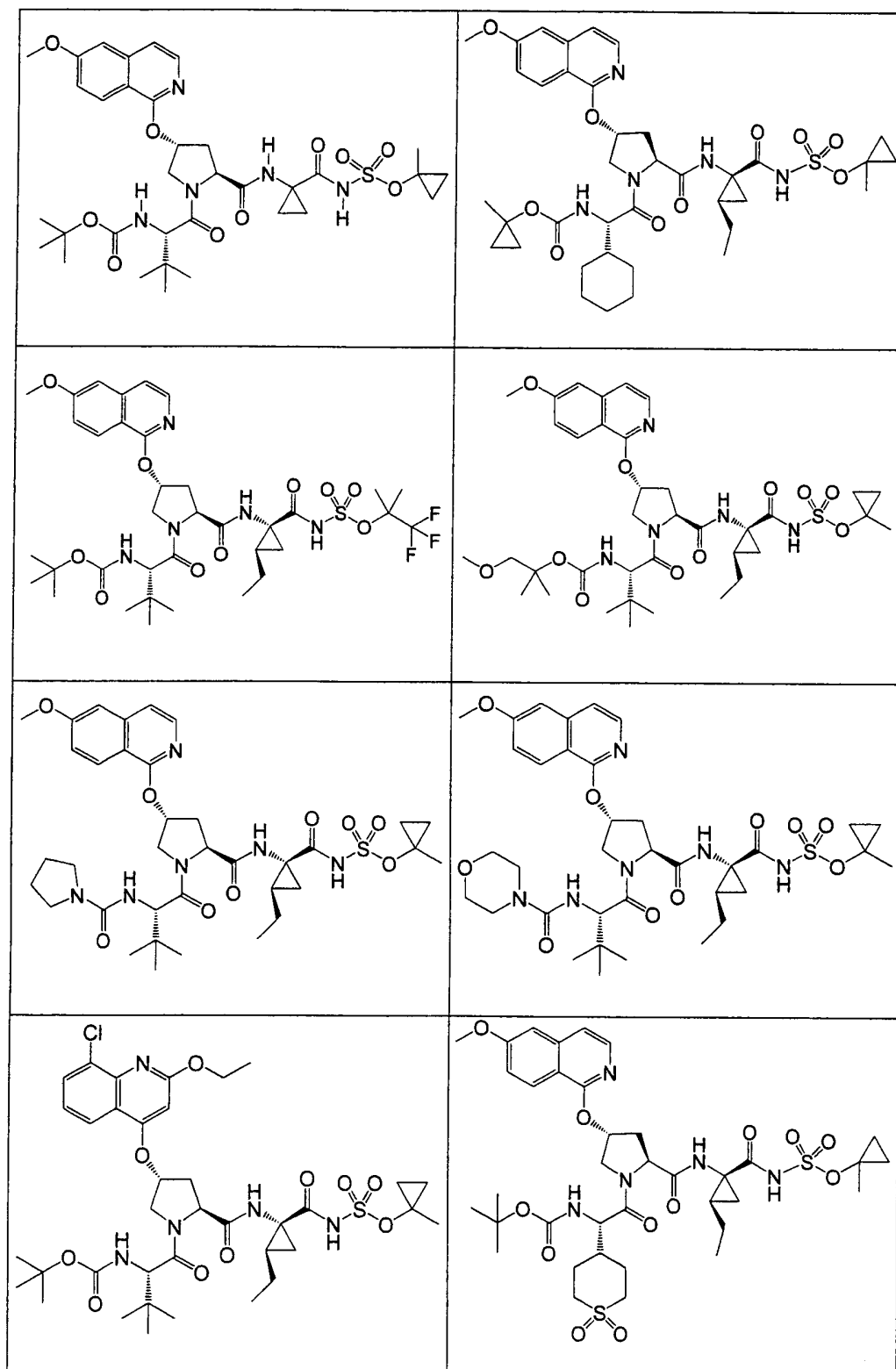


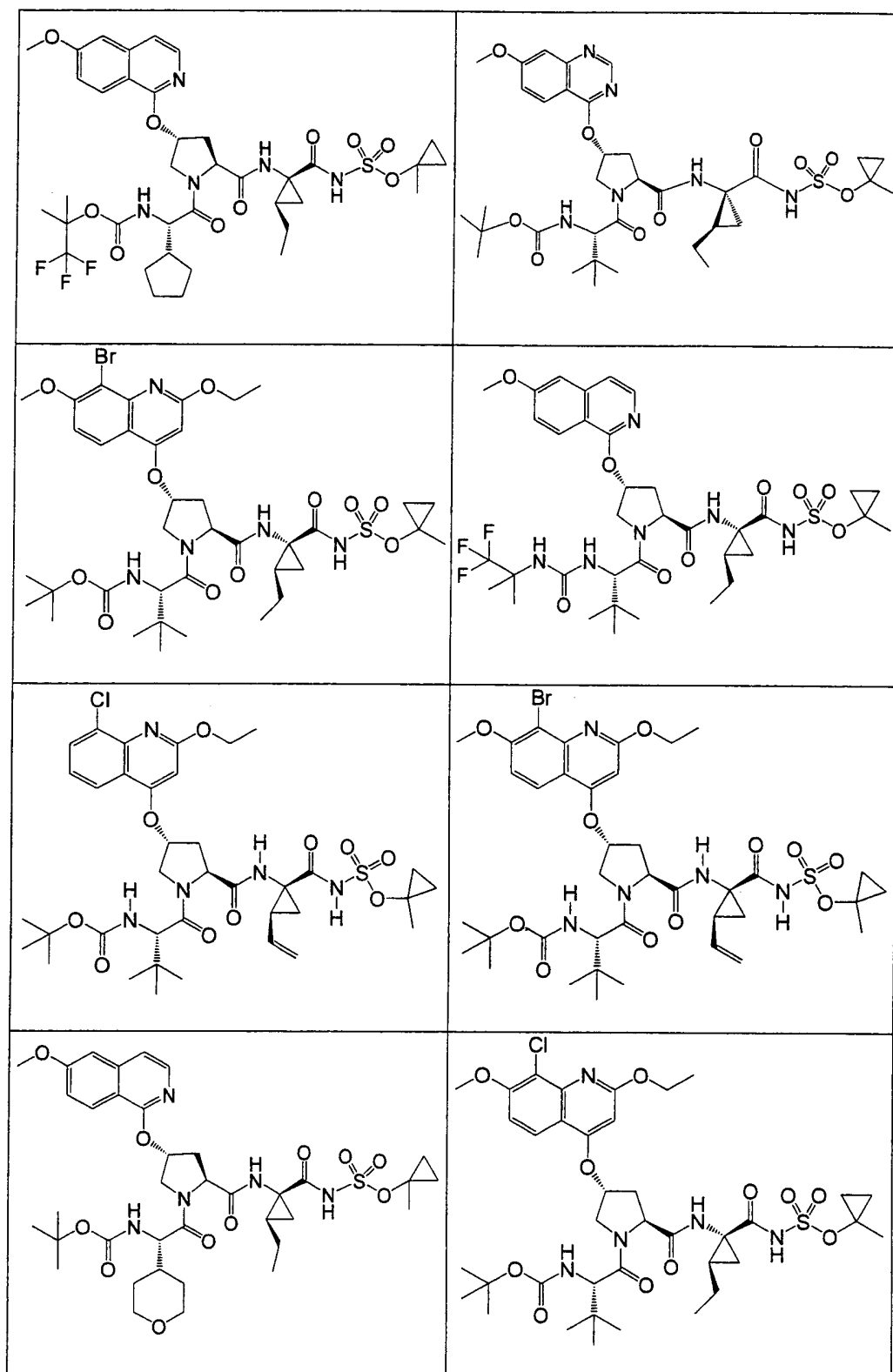


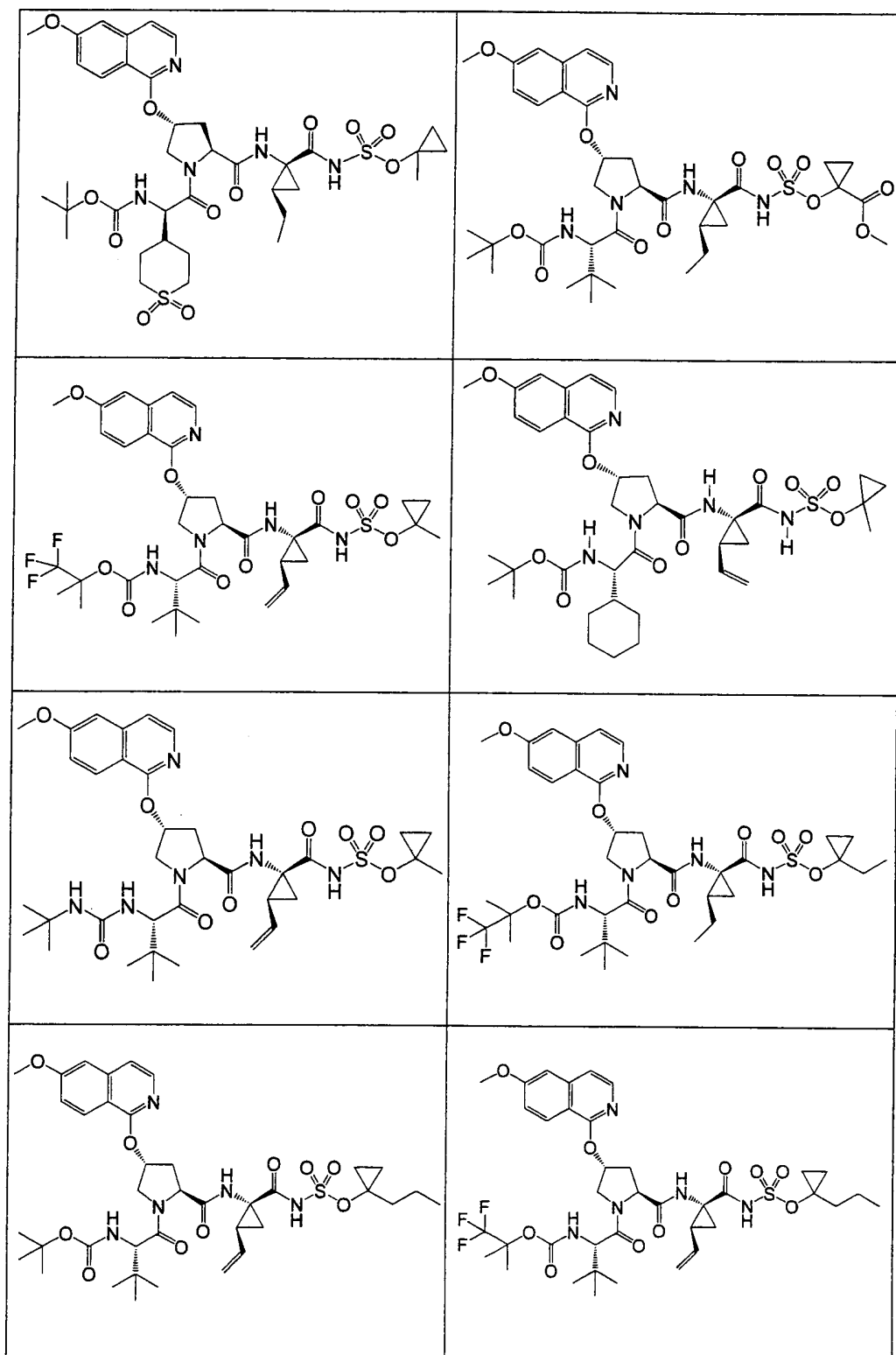


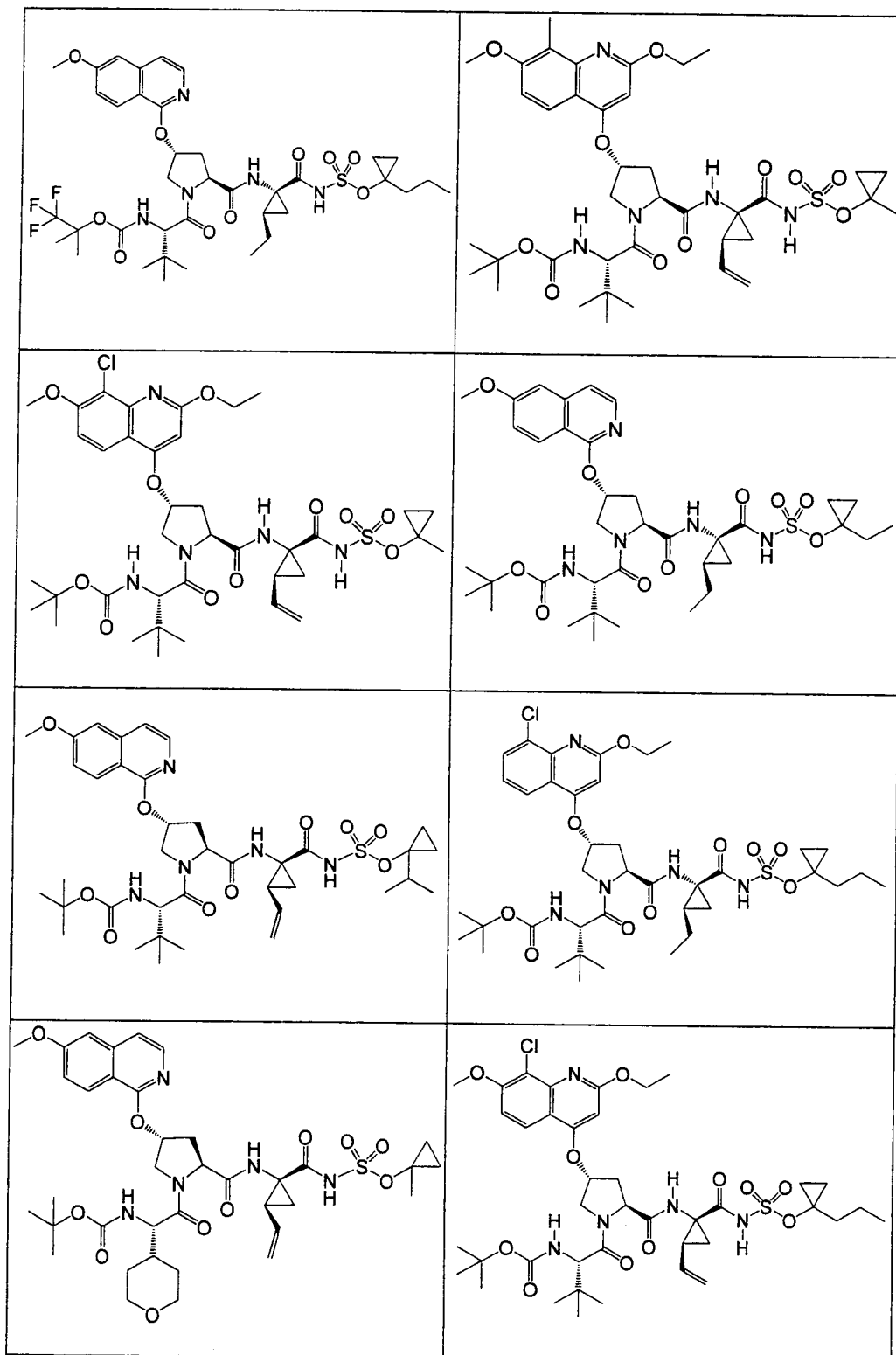


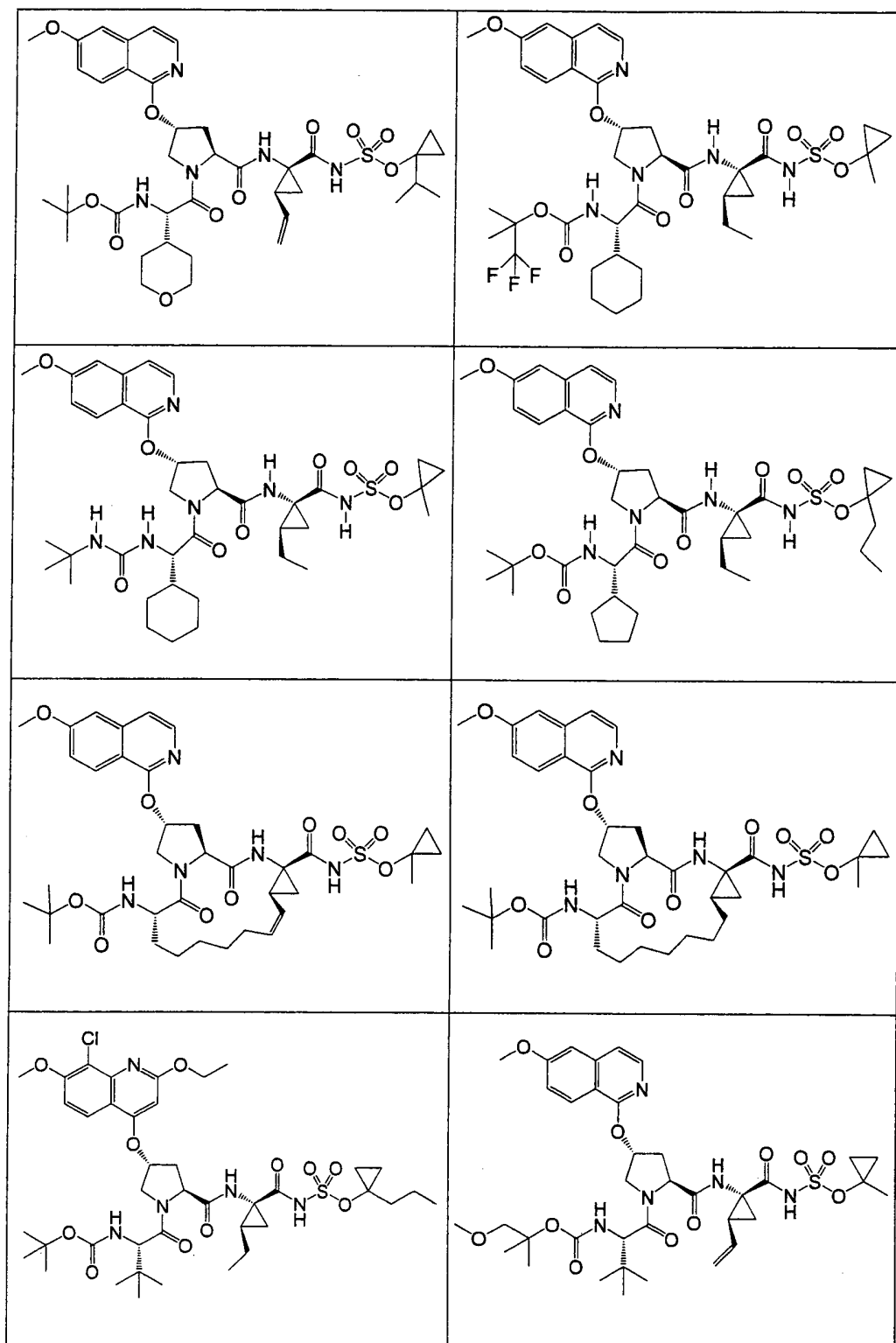


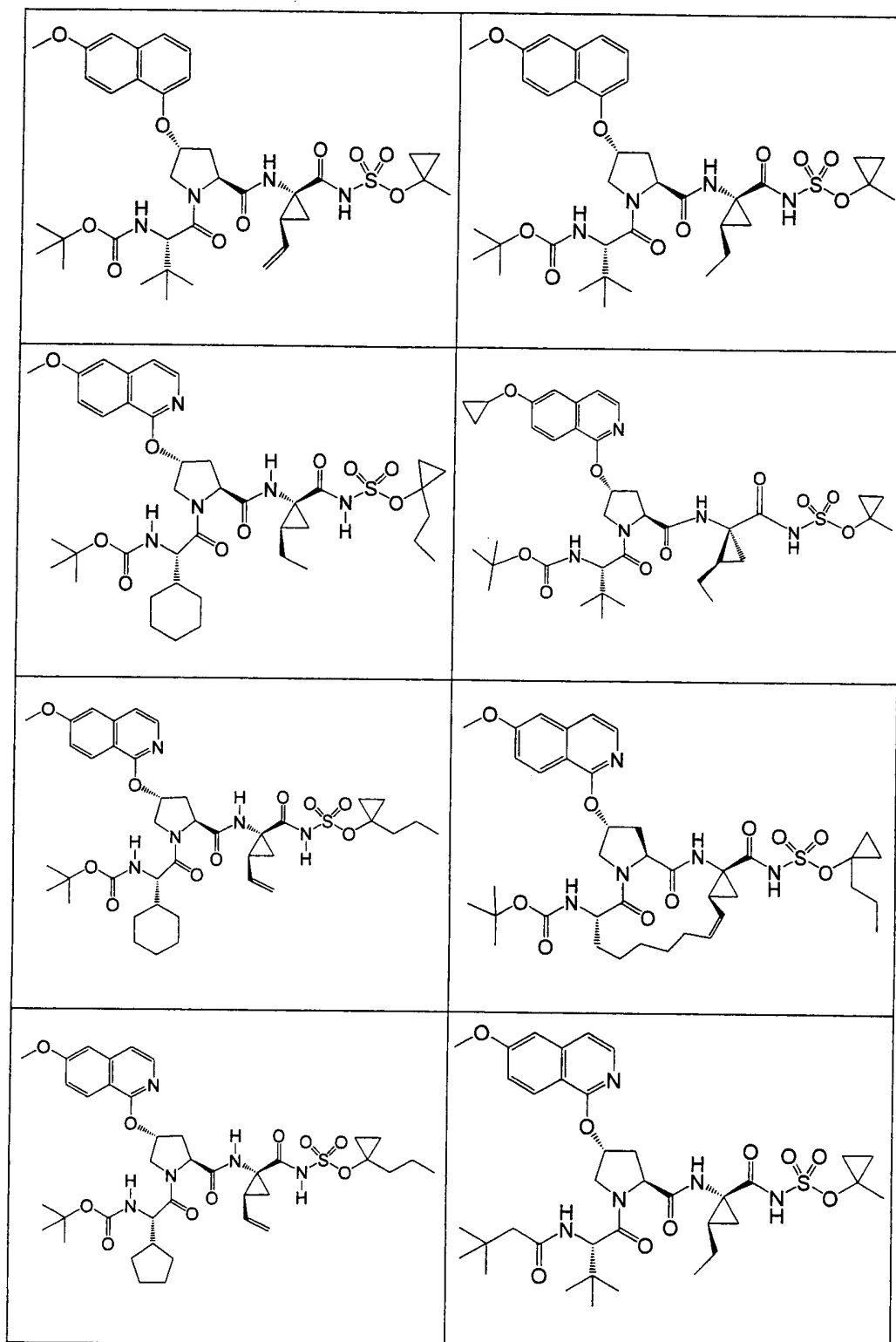




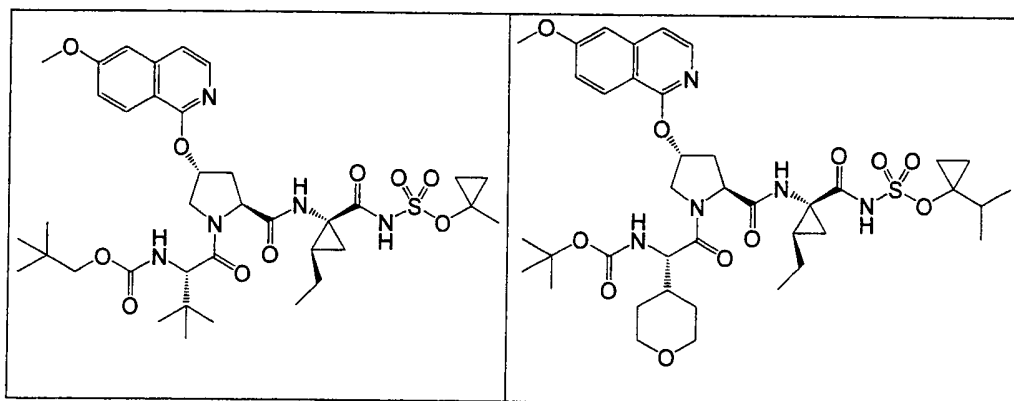


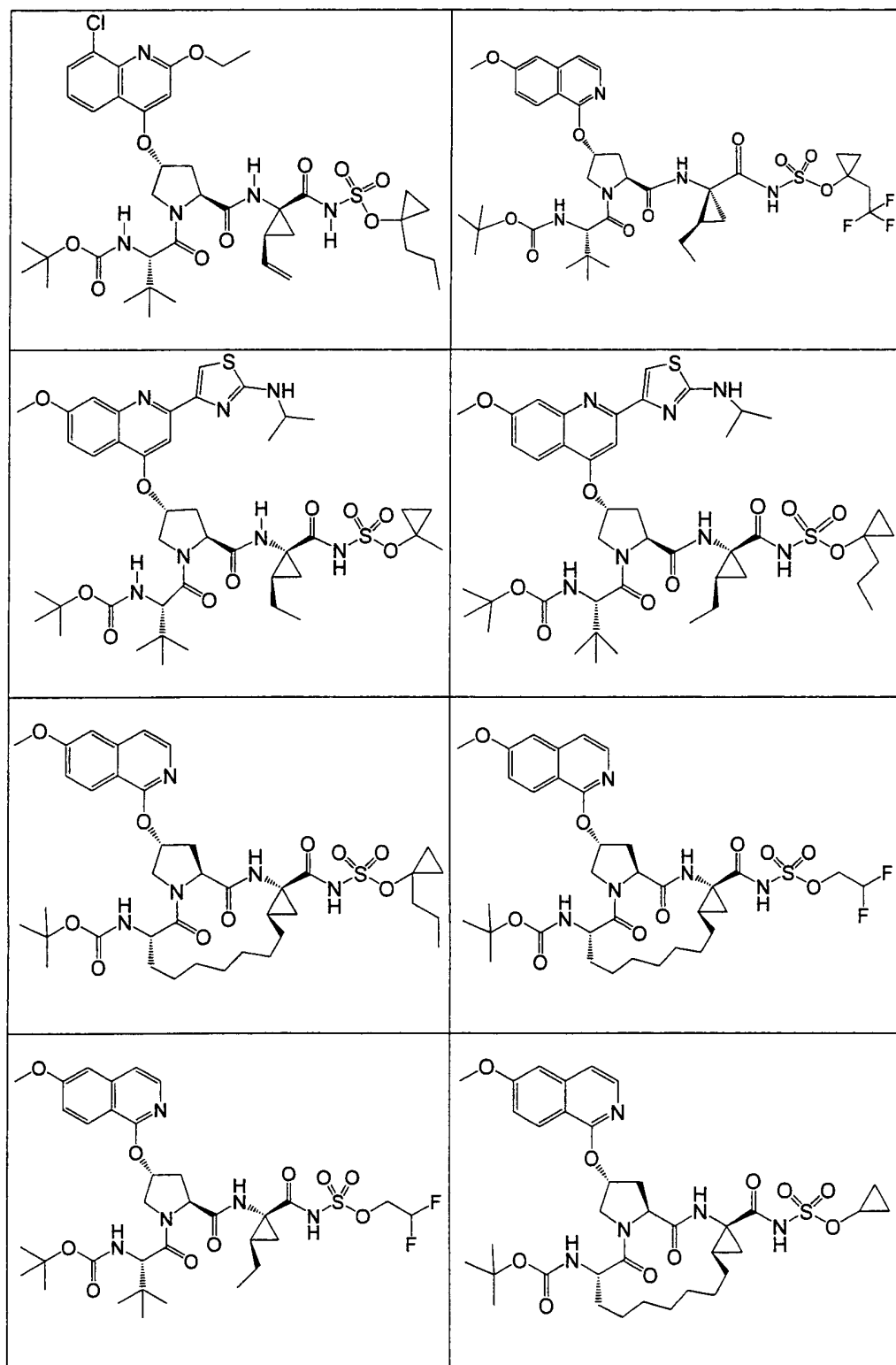


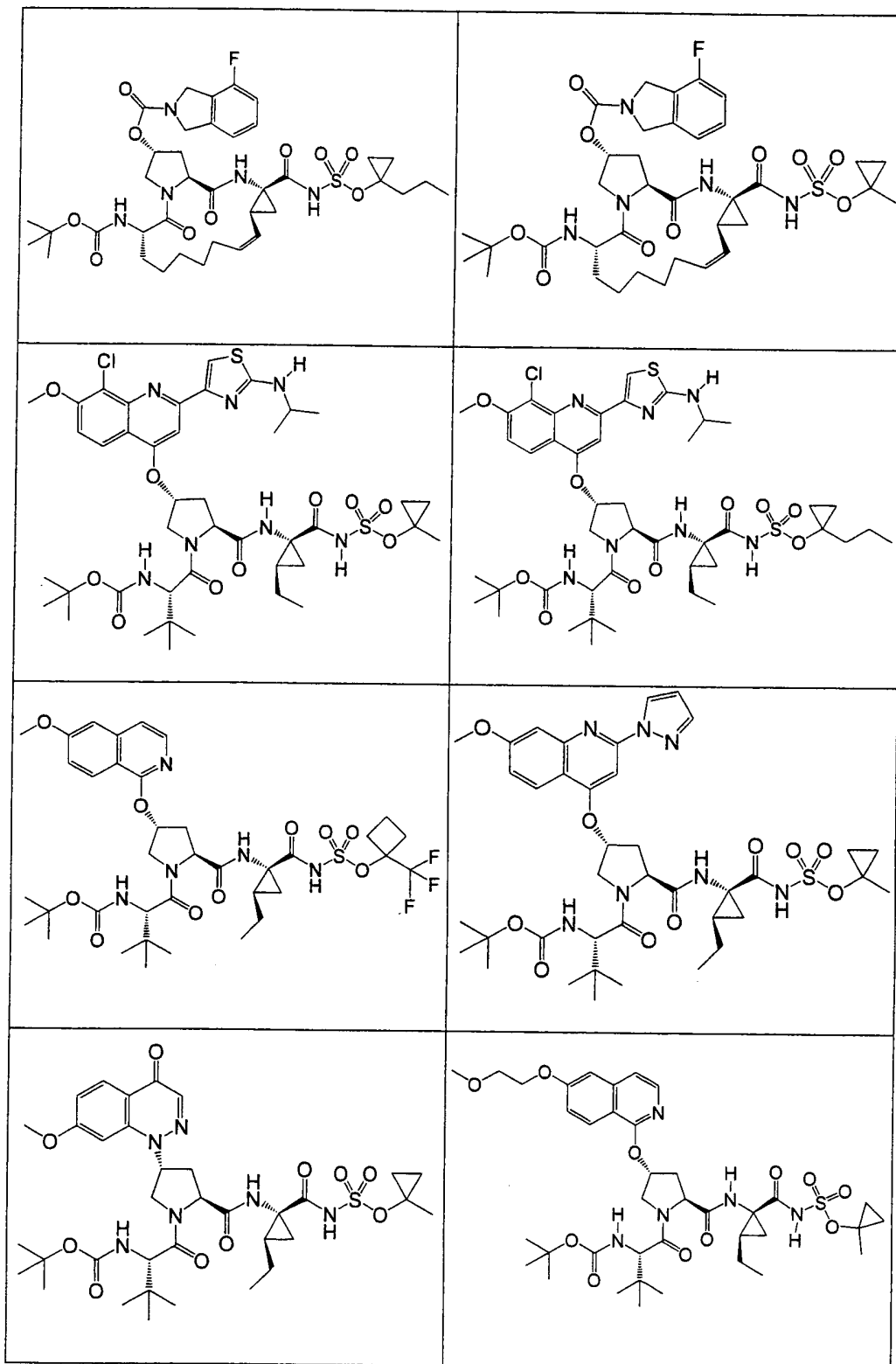


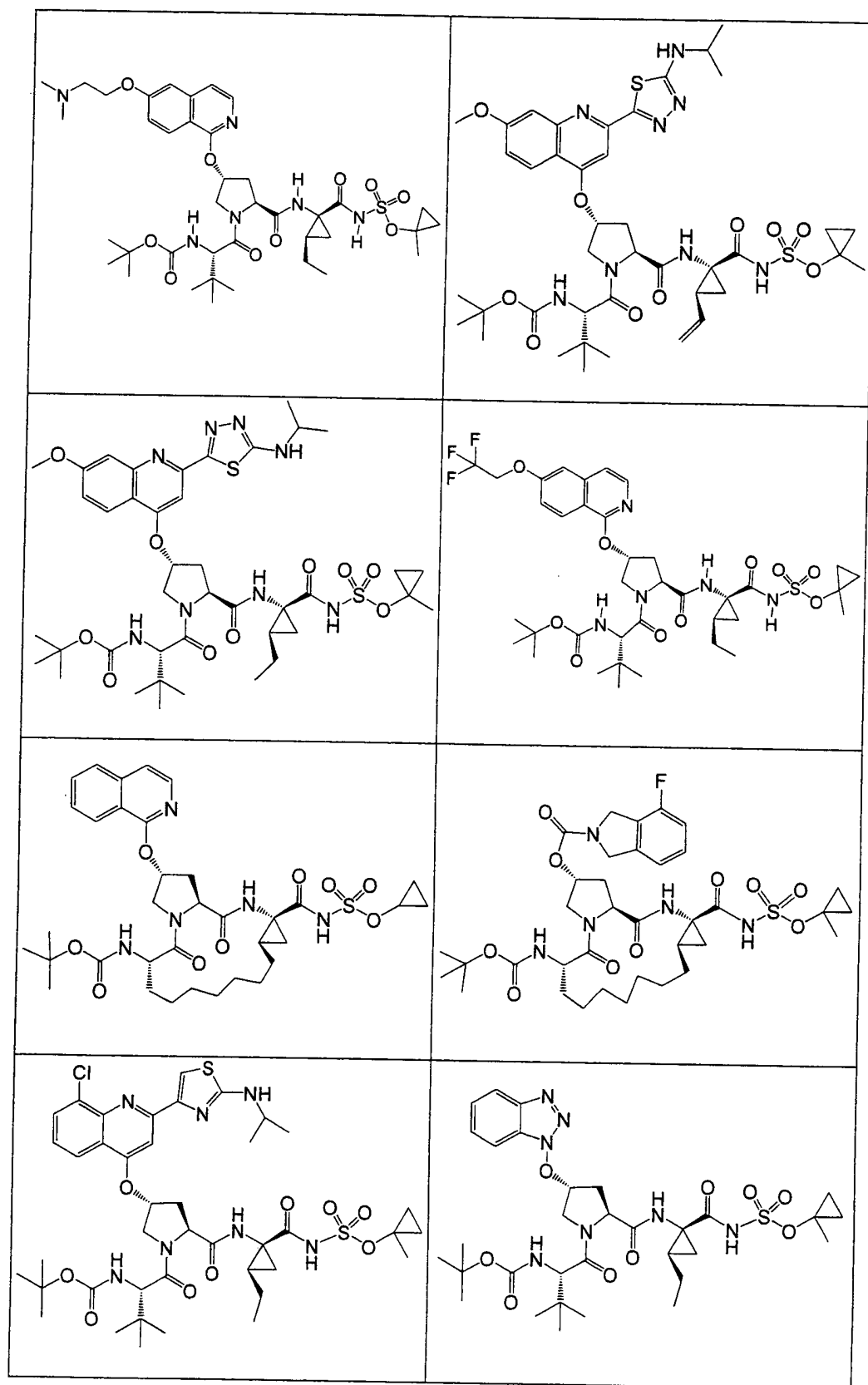


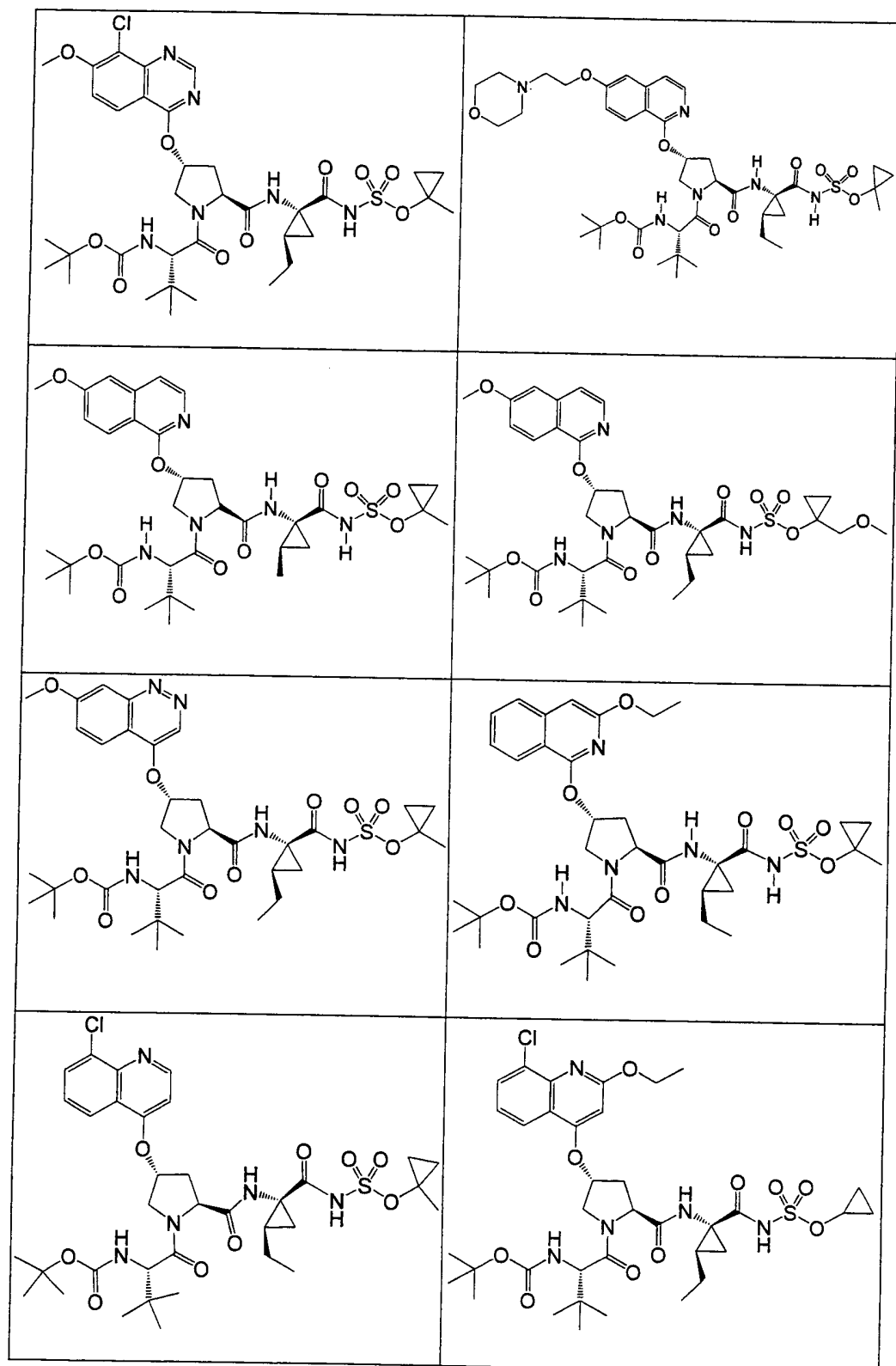
200914013

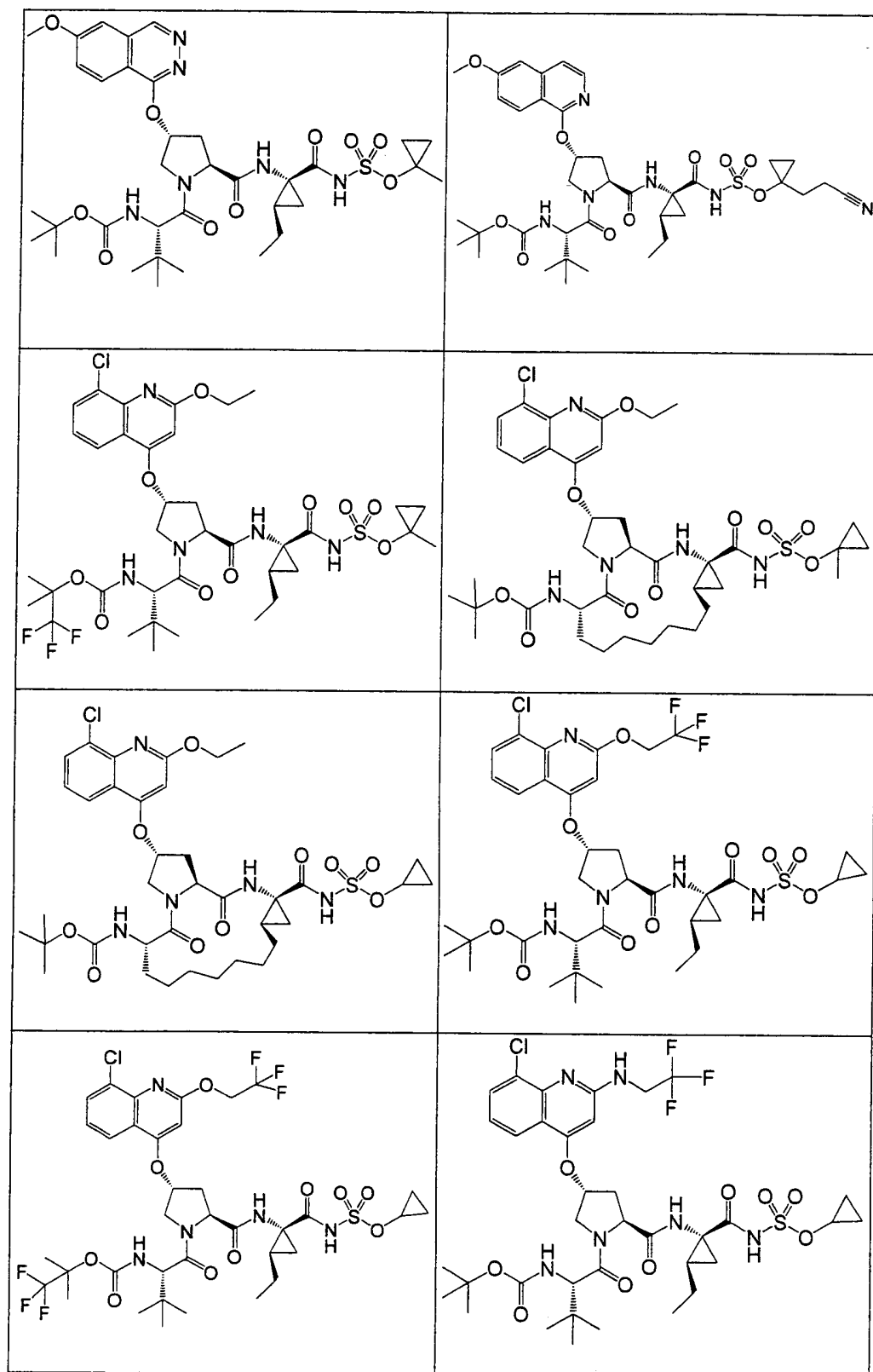


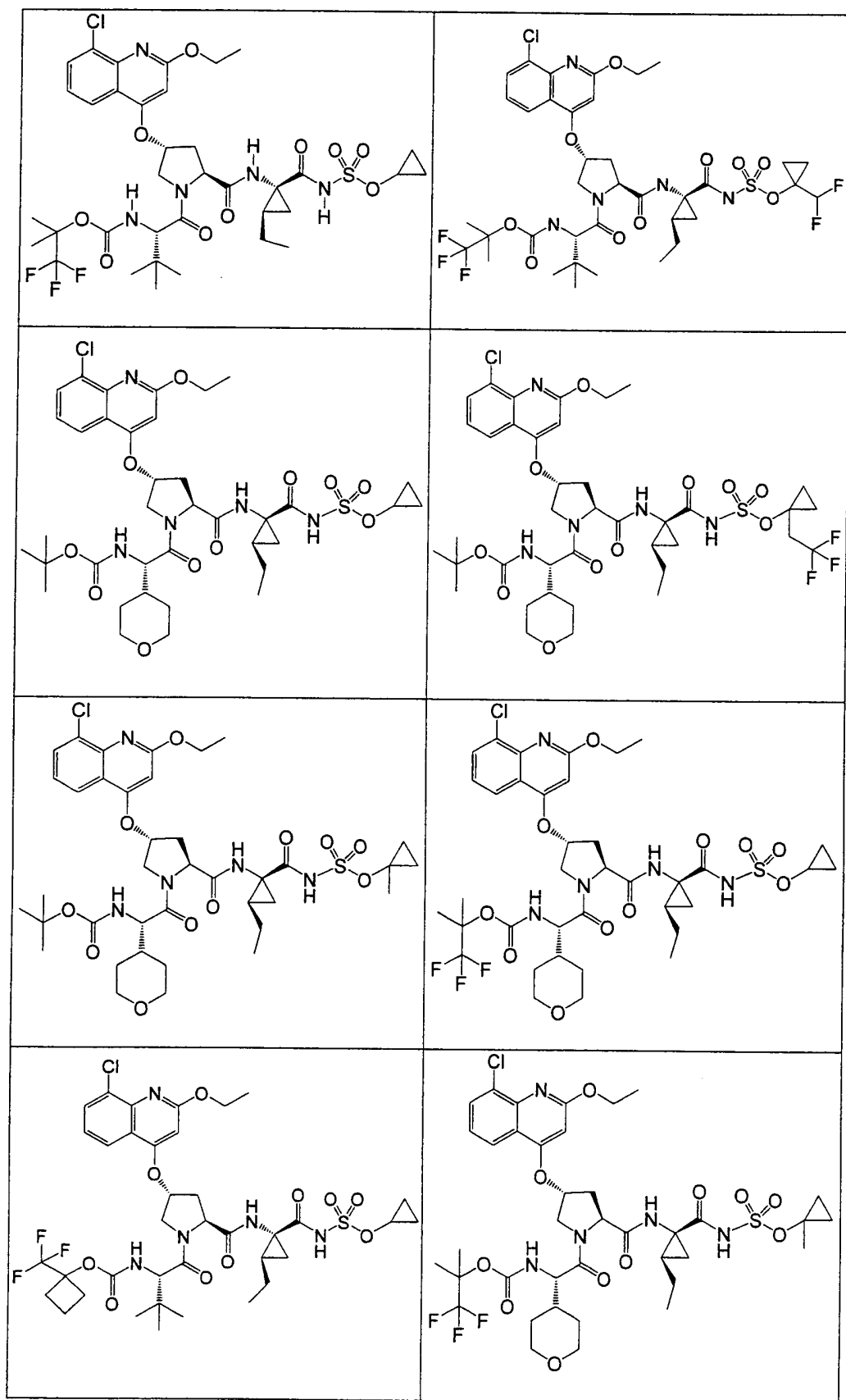


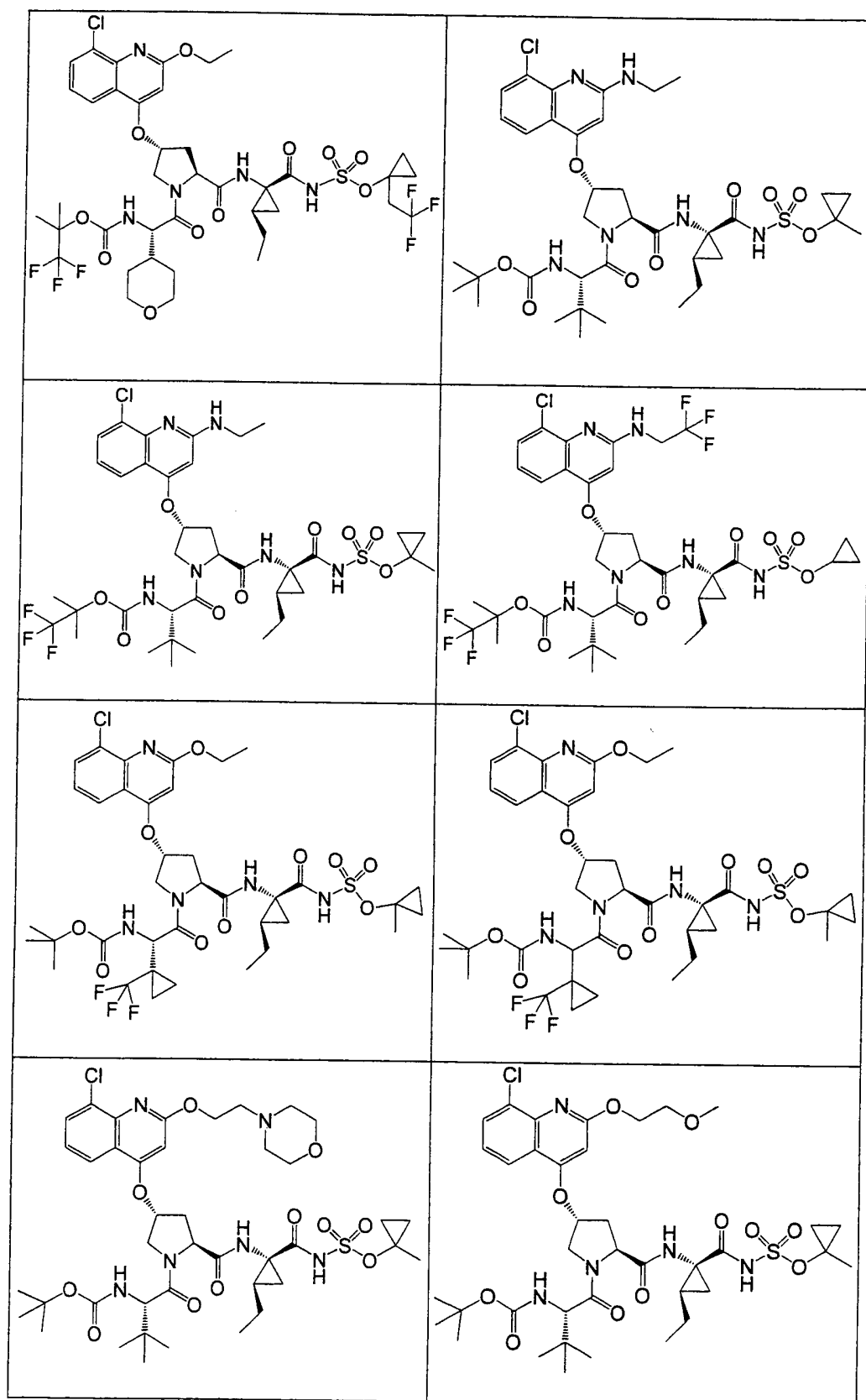


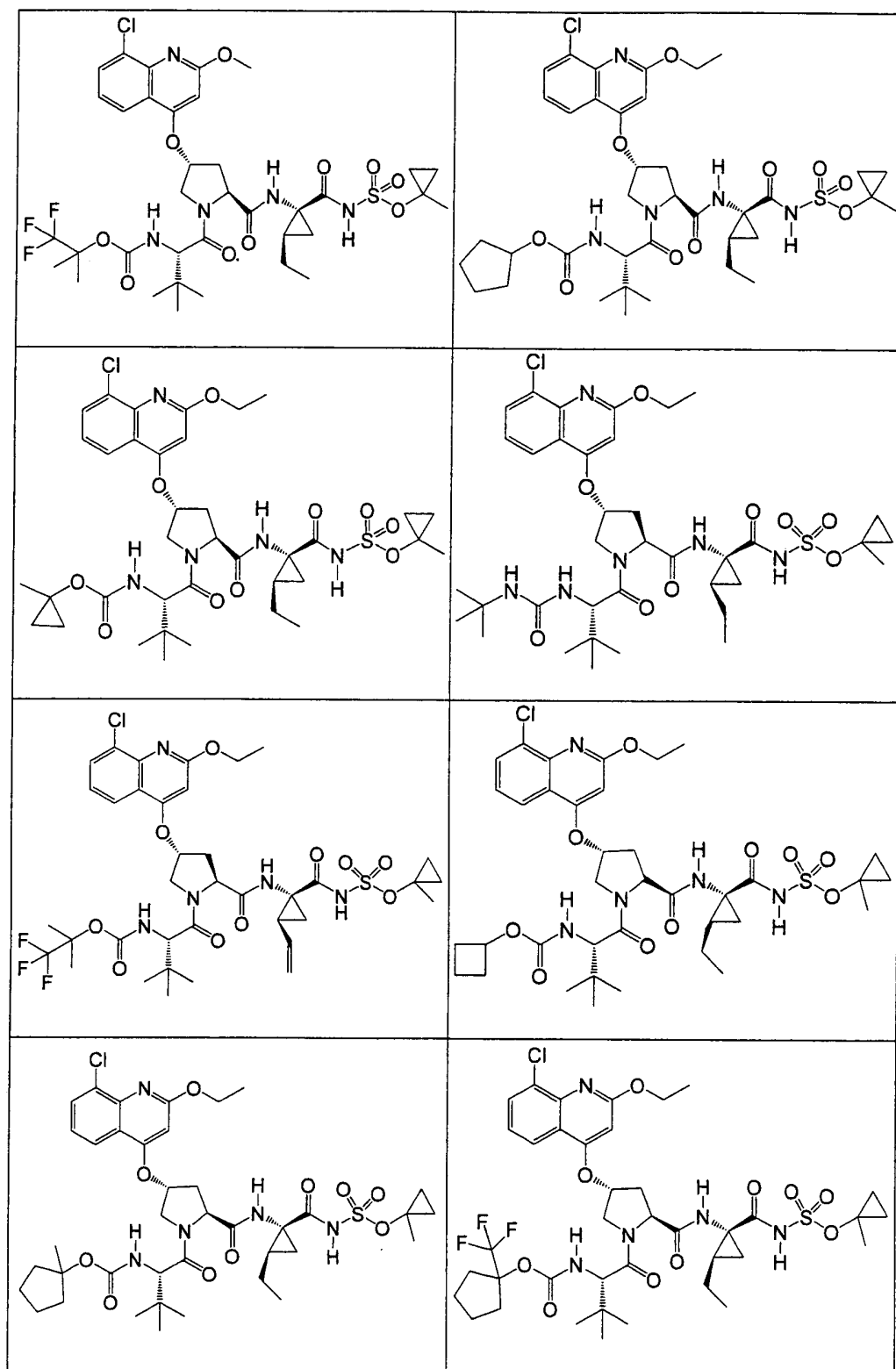


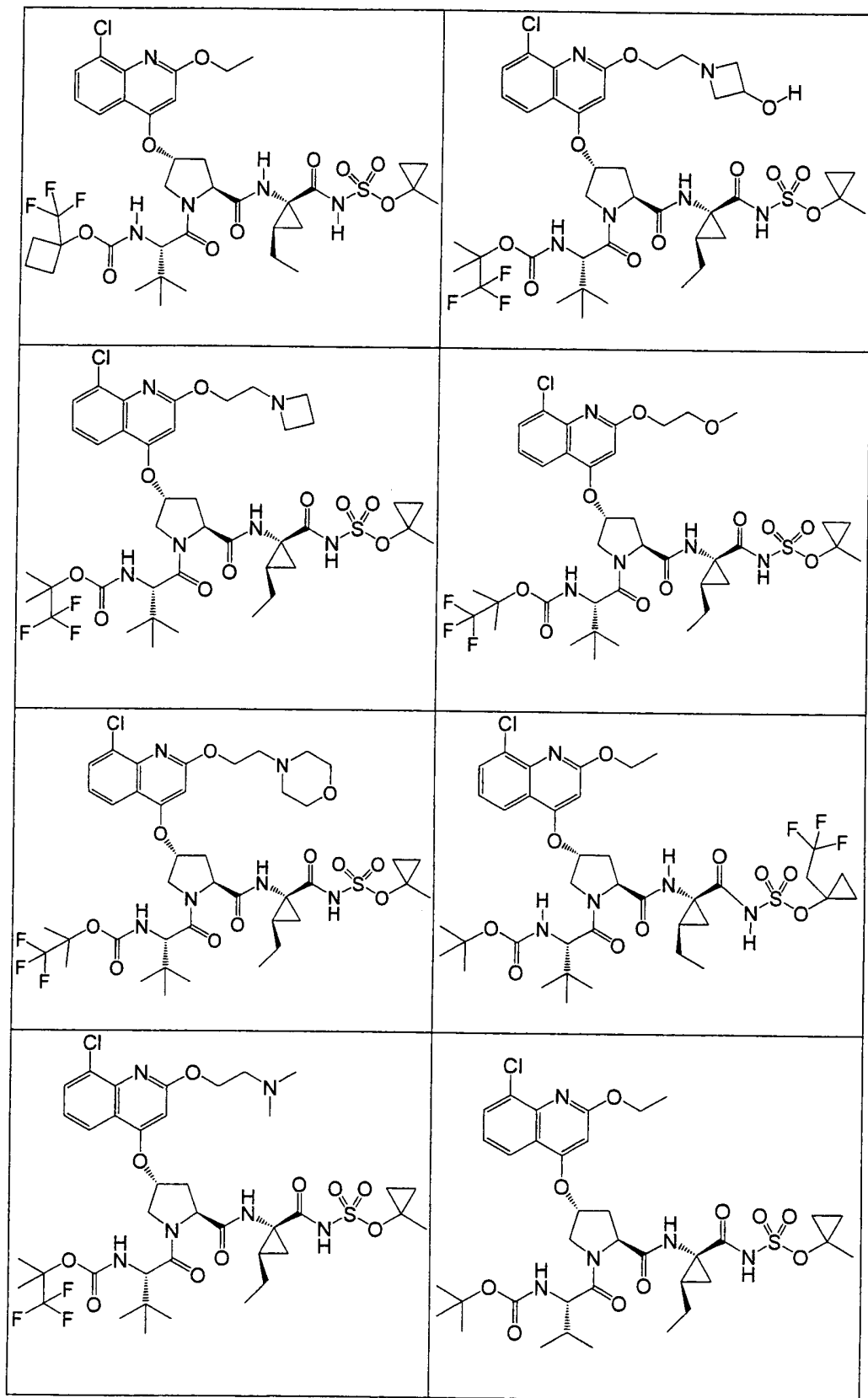








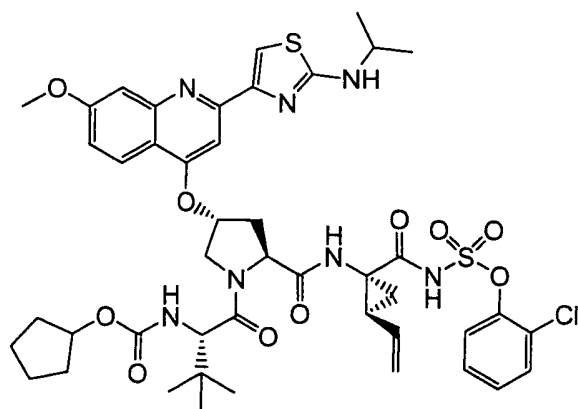
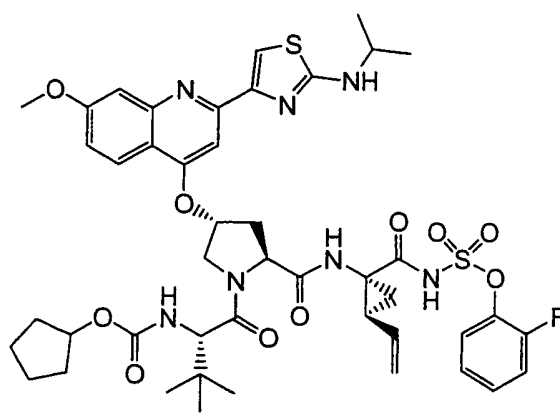
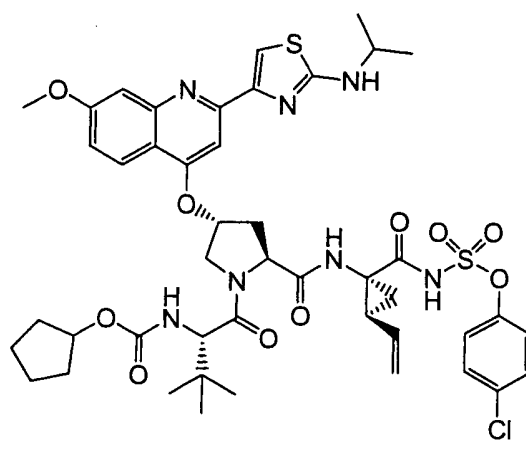
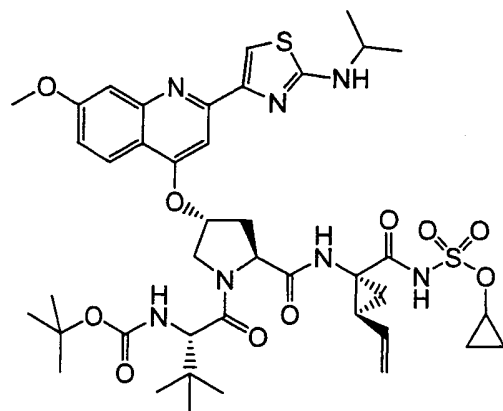
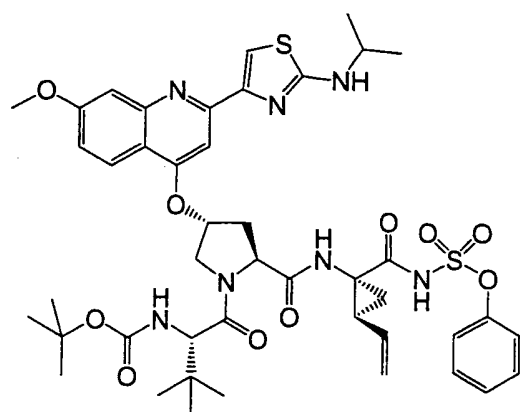


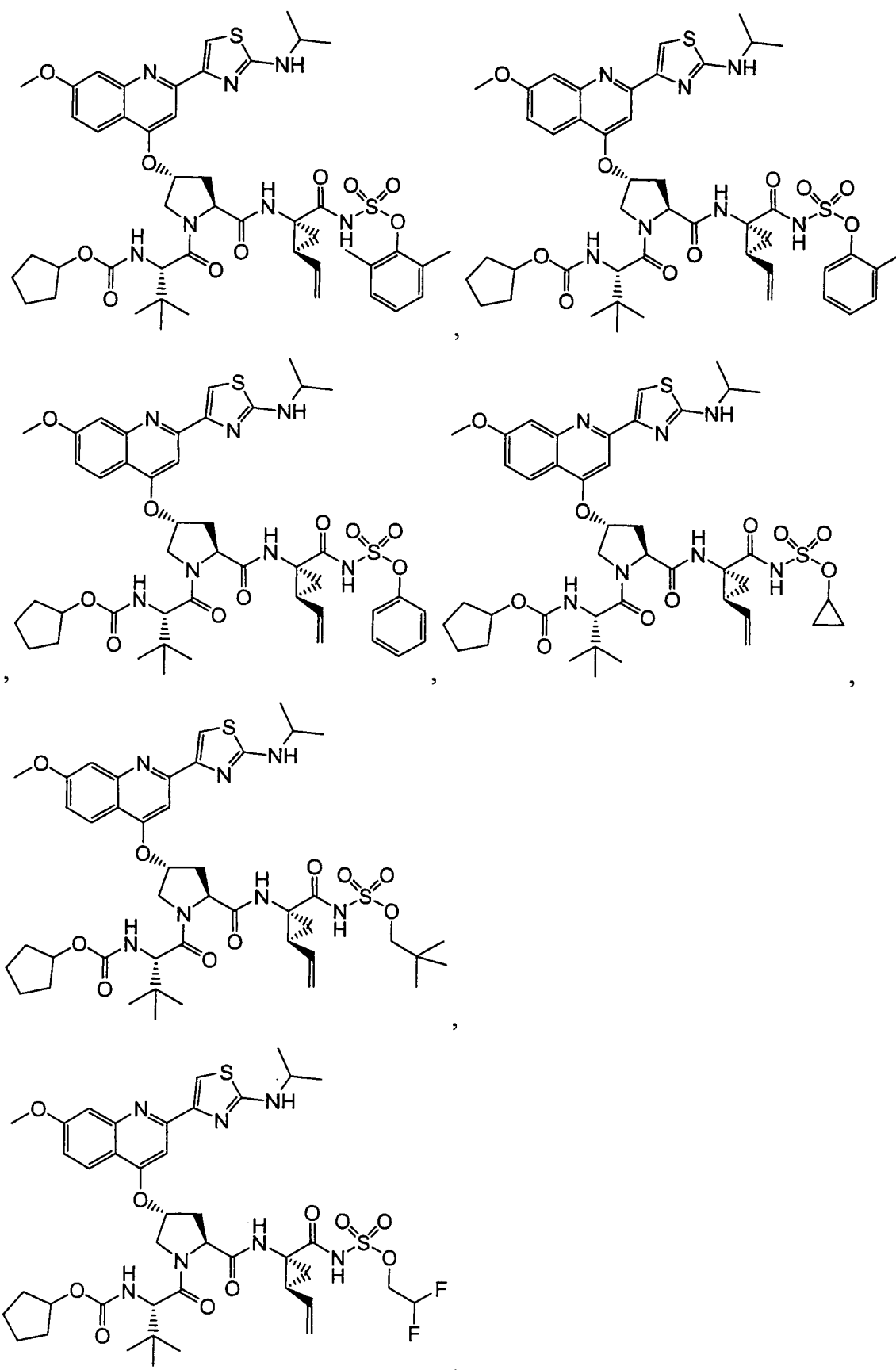


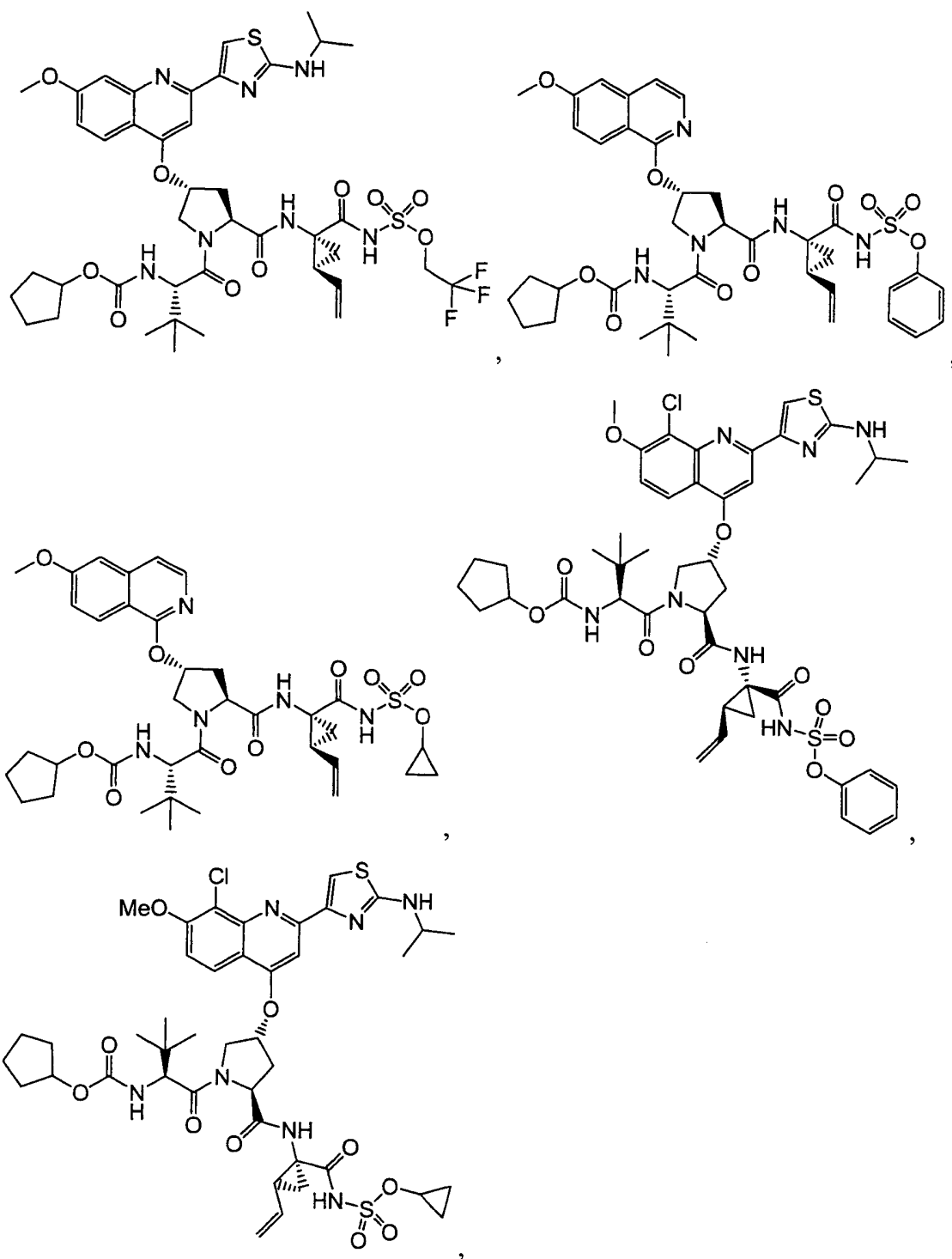
 <chem>Cc1nc(C2=CC=C3C(=CC=C3N(C)C)C(Cl)=C2COCCN4CCOCC4)SC1=N1[C@H]2CC[C@@H](C(=O)NS(=O)(=O)OC3CC3)[C@H](C(=O)NC(C)(C)C(=O)OC4C5C=CC=CC5C4)N2</chem>	 <chem>Cc1nc(C2=CC=C3C(=CC=C3N(C)C)C(Cl)=C2COCCN4CCOCC4)oc1o1[C@H]2CC[C@@H](C(=O)NS(=O)(=O)OC3CC3)[C@H](C(=O)NC(C)(C)C(=O)OC4C5C=CC=CC5C4)N2</chem>
 <chem>Cc1nn(C2=CC=C3C(=CC=C3N(C)C)C(Cl)=C2COCCOCC)n1[C@H]2CC[C@@H](C(=O)NS(=O)(=O)OC3CC3)[C@H](C(=O)NC(C)(C)C(=O)OC4C5C=CC=CC5C4)N2</chem>	和
 <chem>CCOC1=CC=C2C(=CC=C3C(=CC=C3N(C)C)C(Cl)=C1C2)O[C@H]3CC[C@@H](C(=O)NS(=O)(=O)OC4CC(F)(F)F4)[C@H](C(=O)NC(C)(C)C(=O)OC5C6C=CC=CC6C5)N3</chem>	

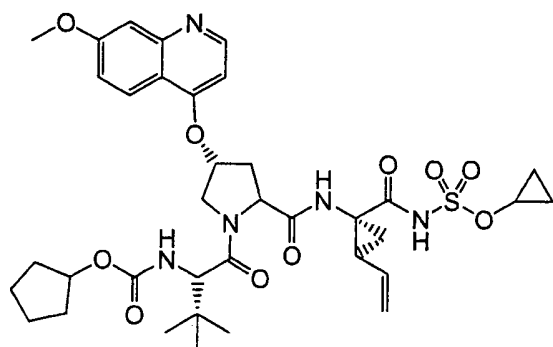
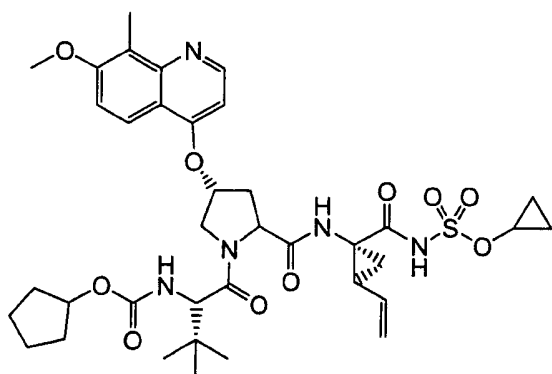
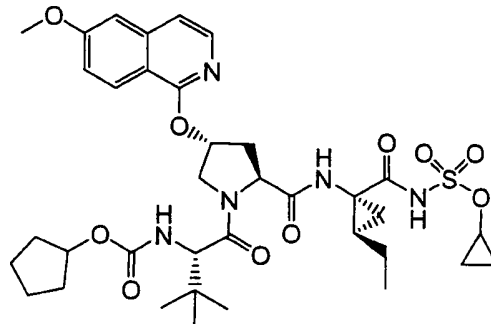
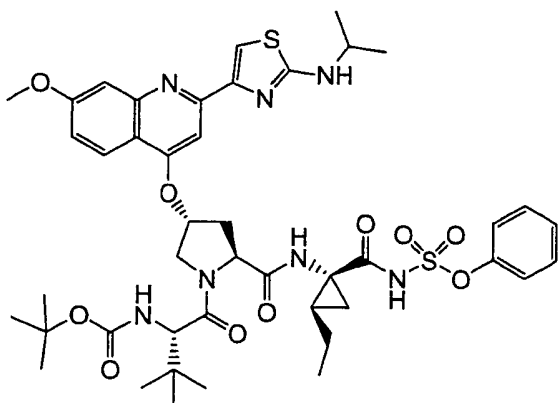
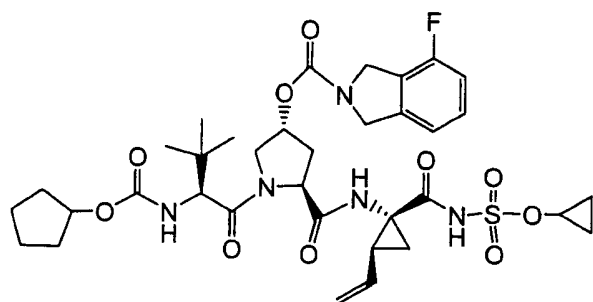
或其藥學上可接受的鹽、或前驅藥。

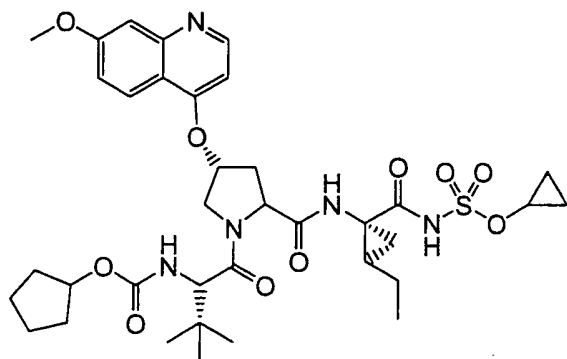
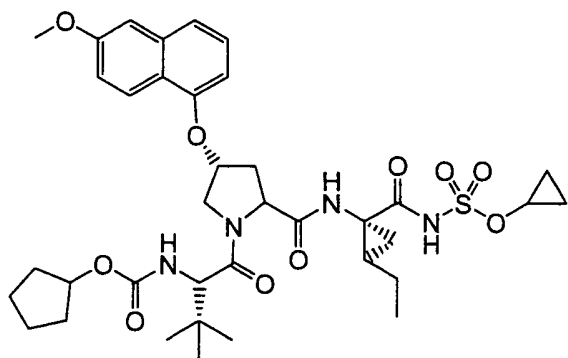
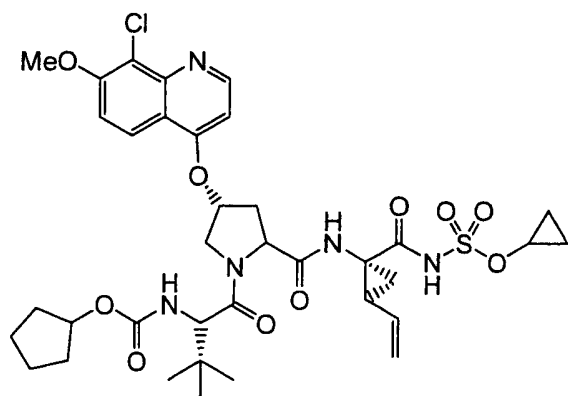
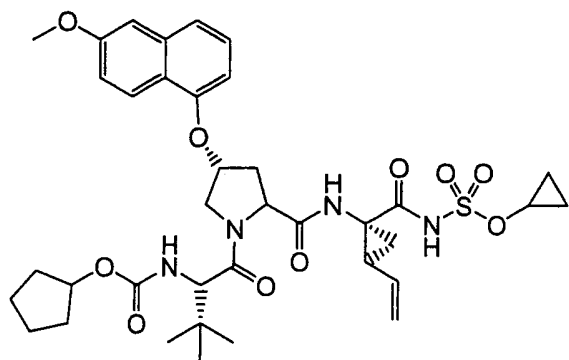
於具體例中，本發明提供選自下面之化合物：

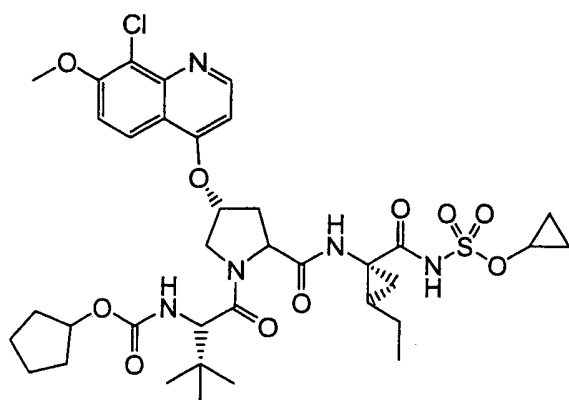




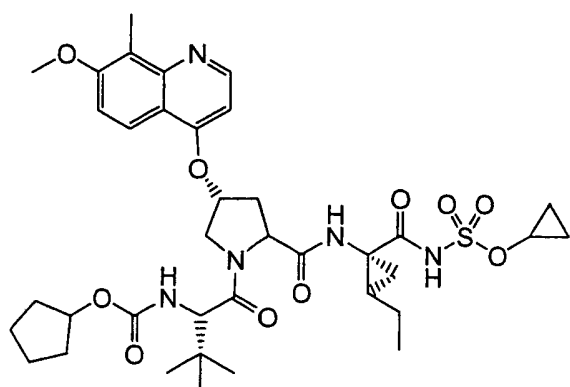




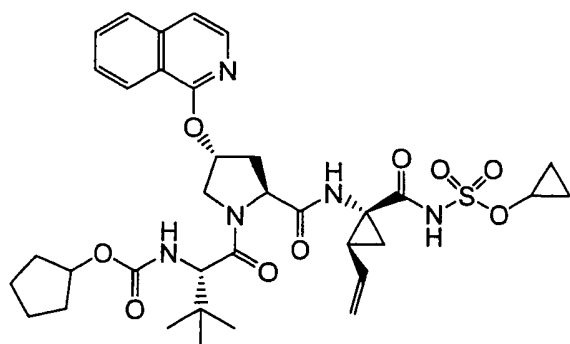




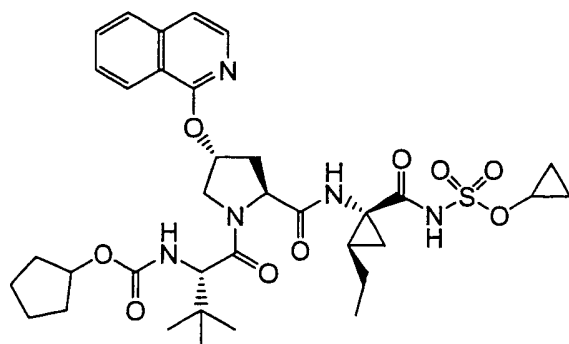
,



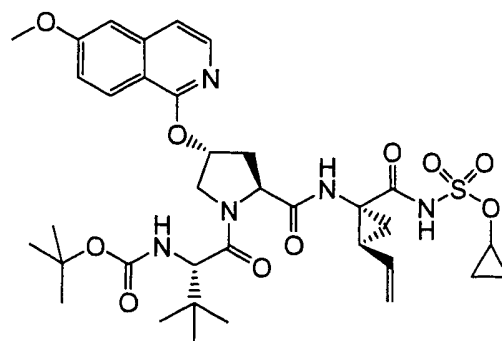
,



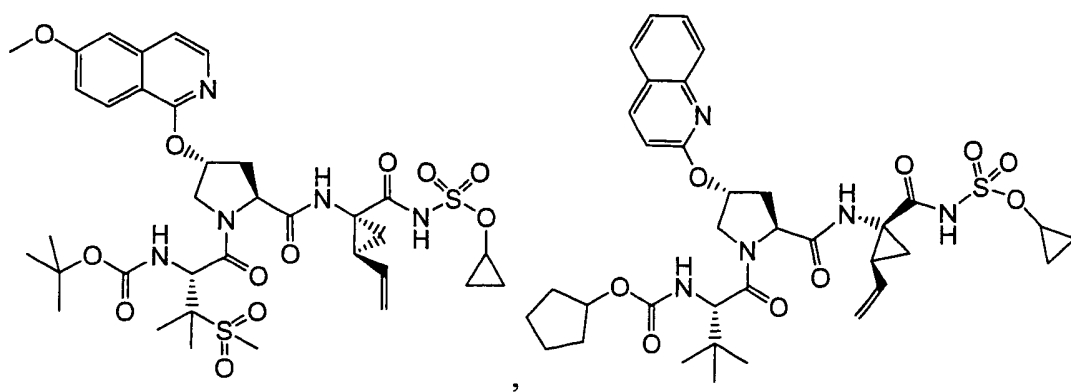
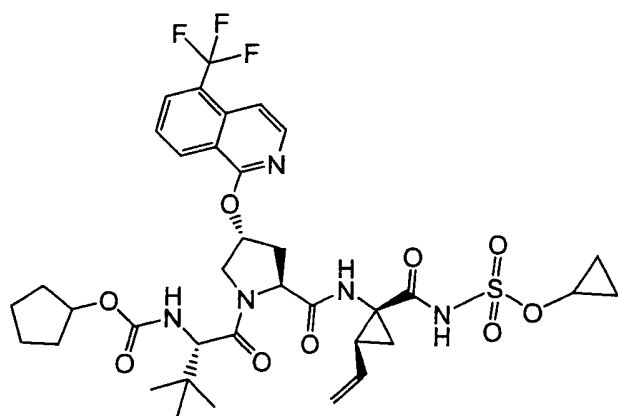
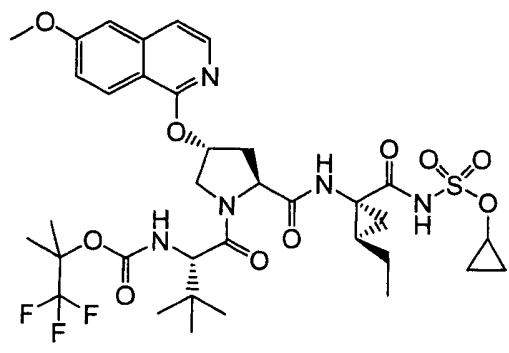
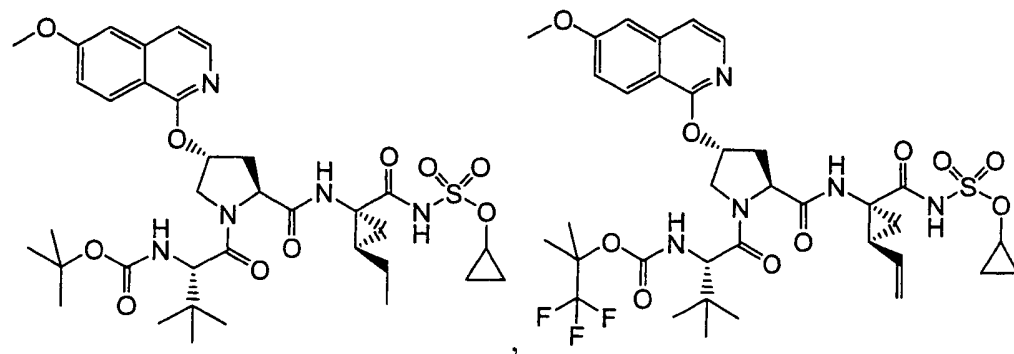
,

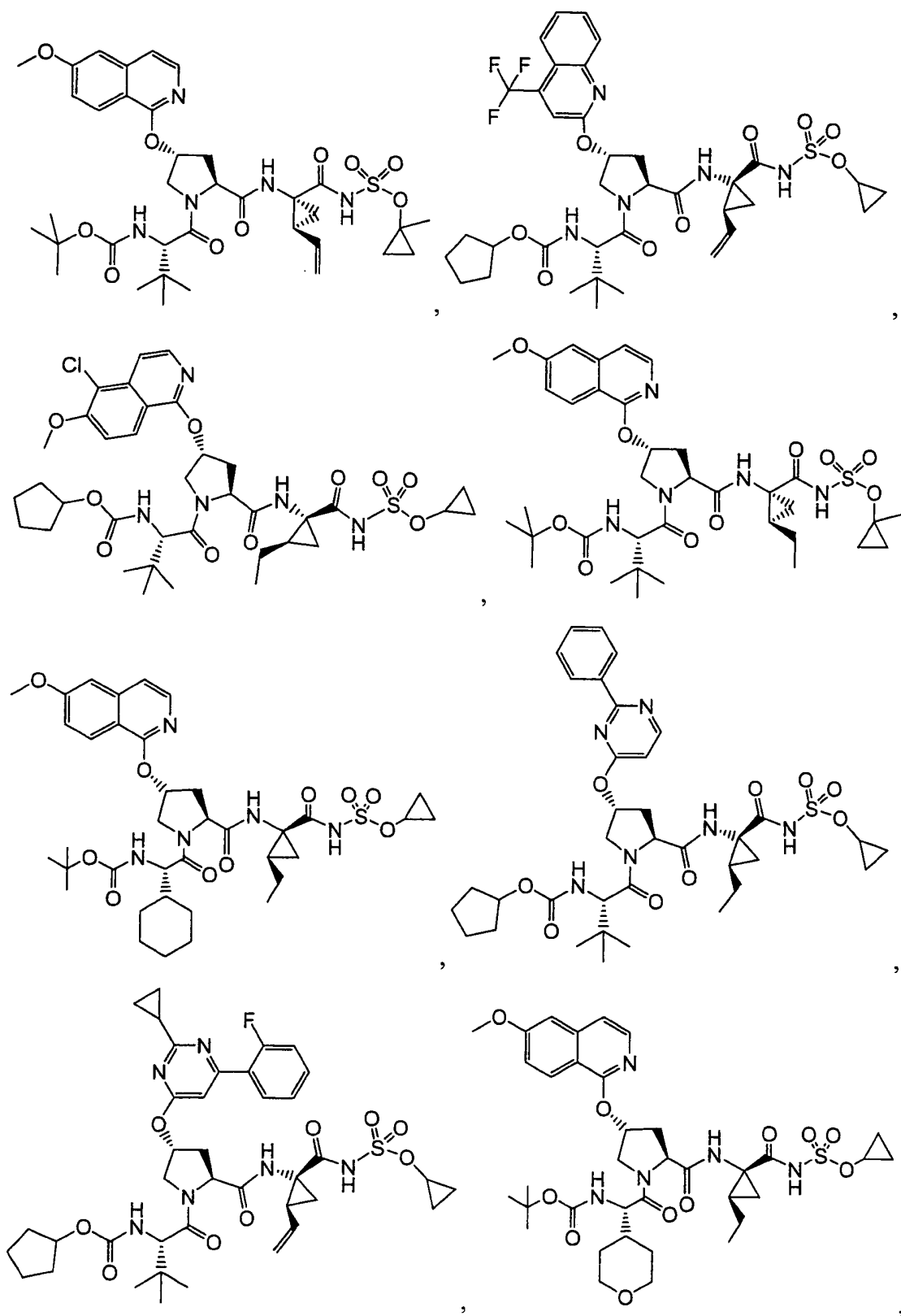


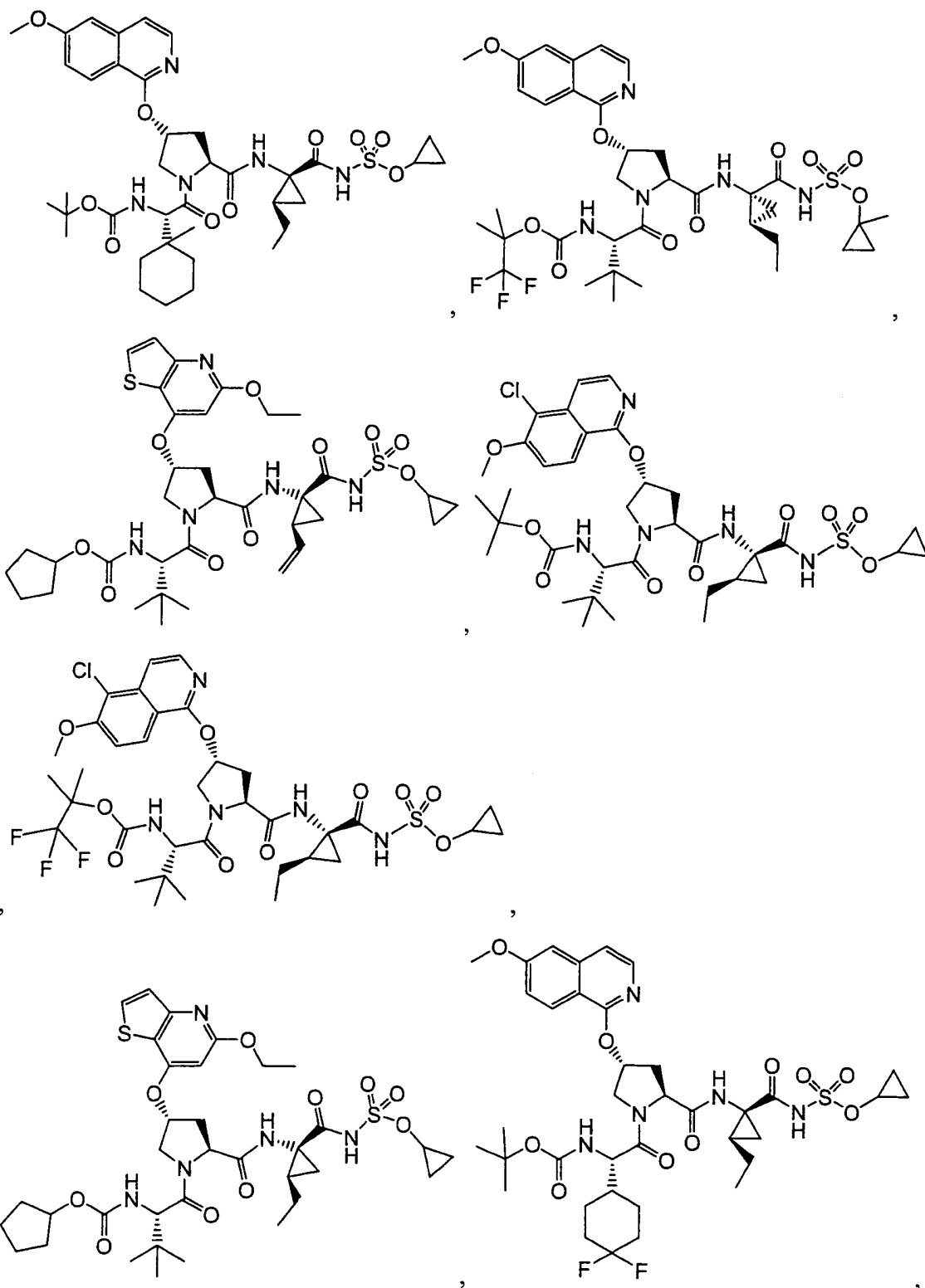
,

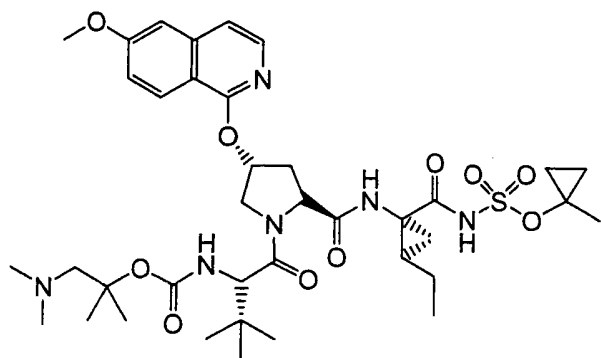
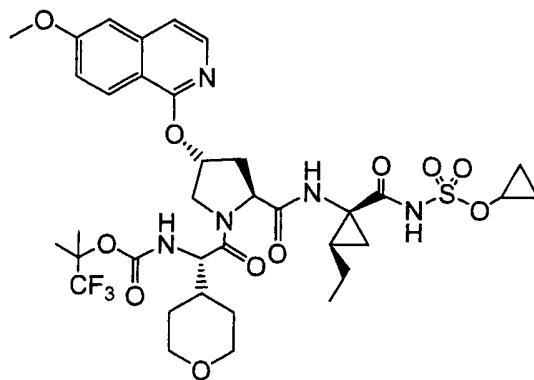
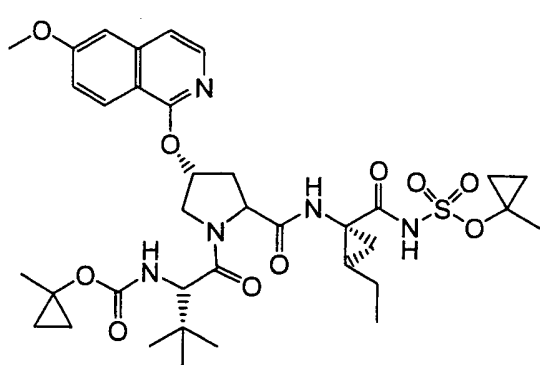
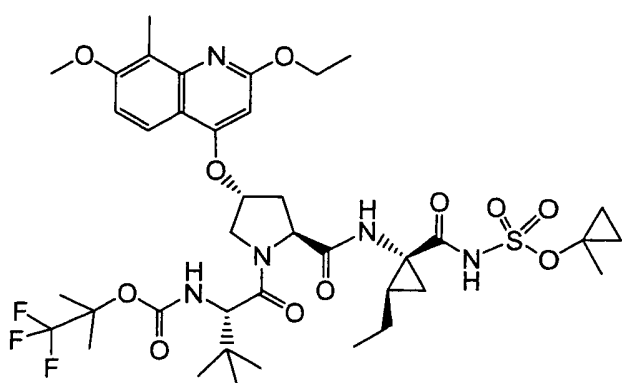
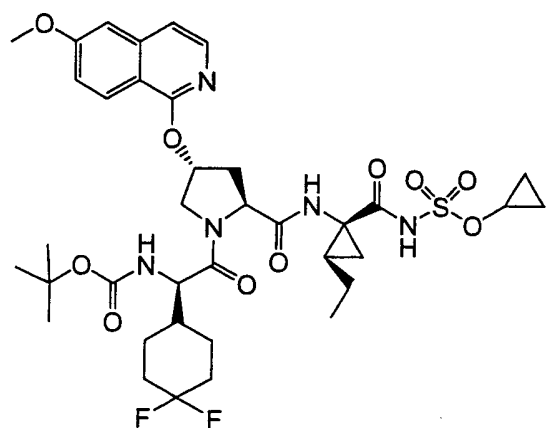


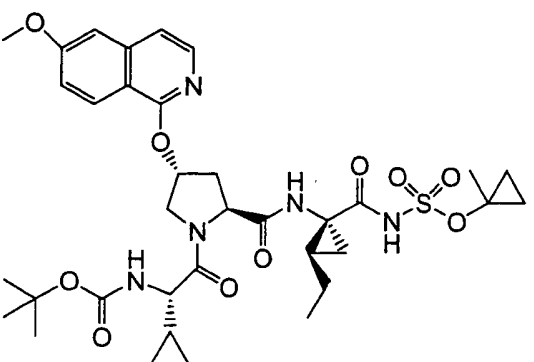
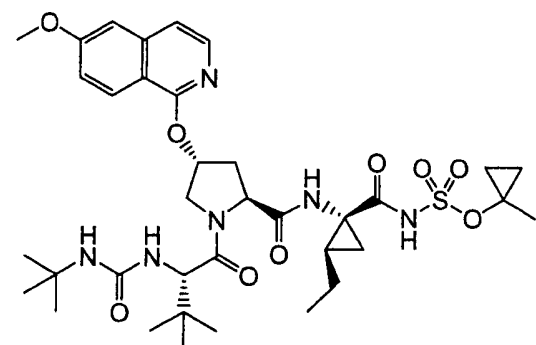
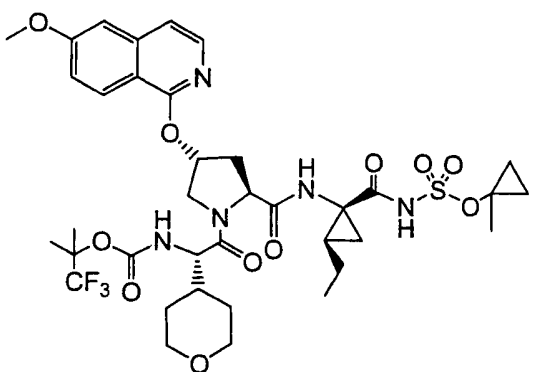
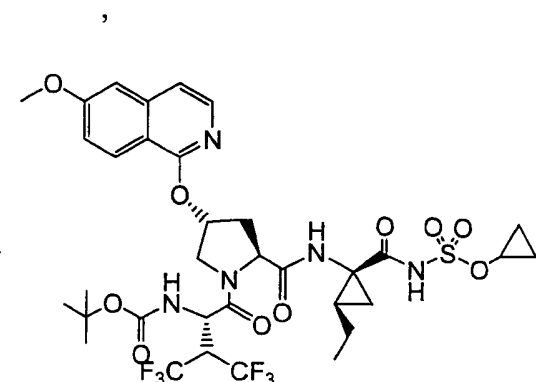
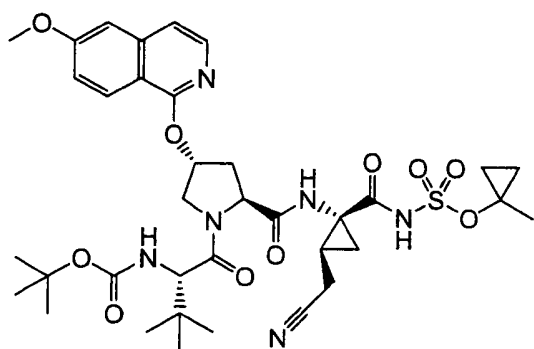
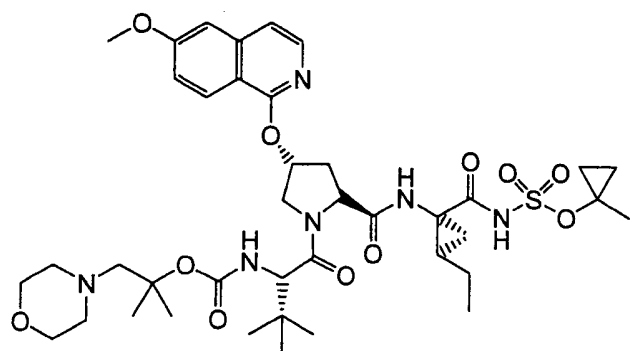
,

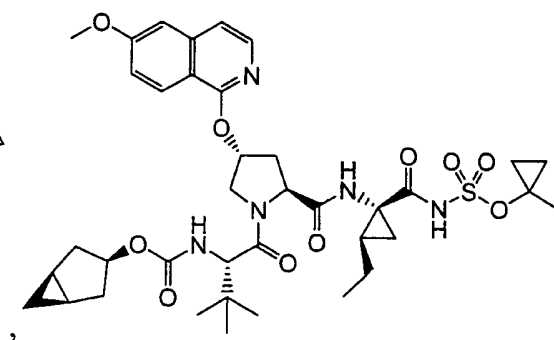
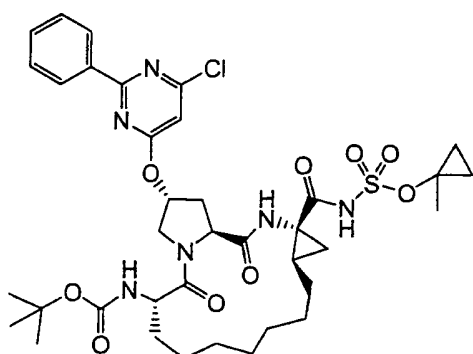
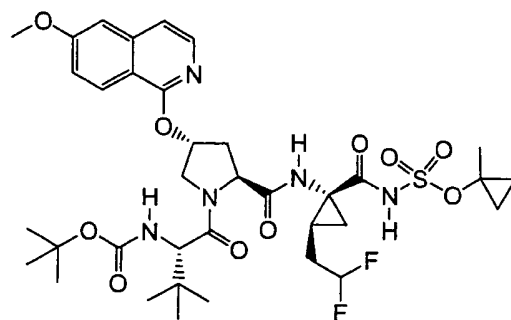
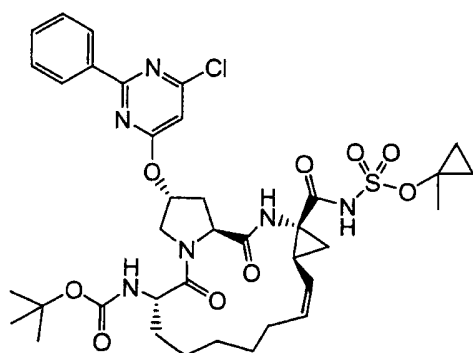
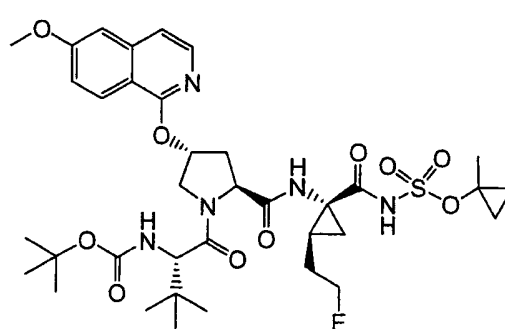
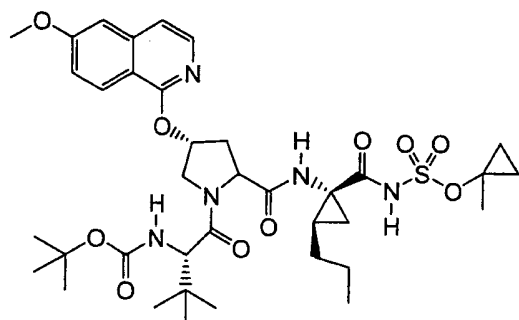
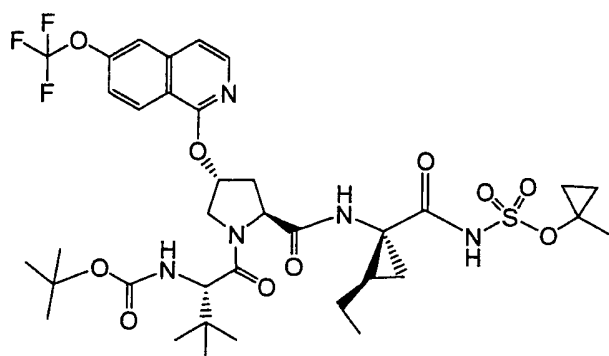


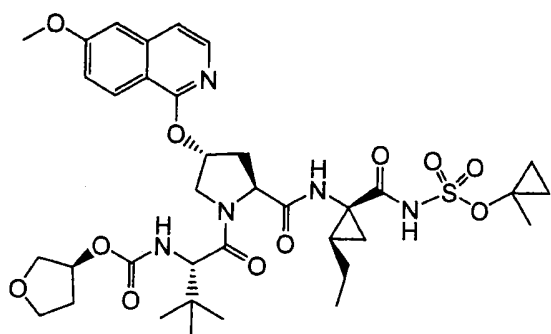




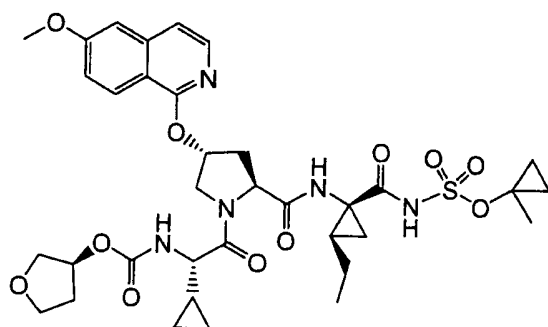




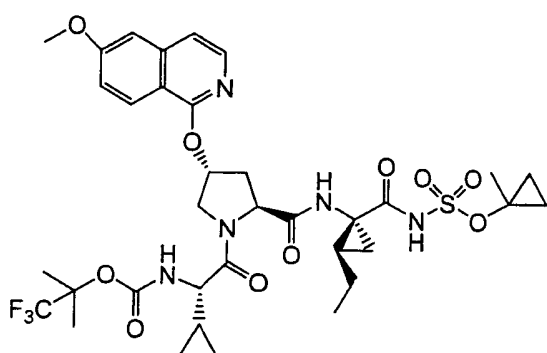




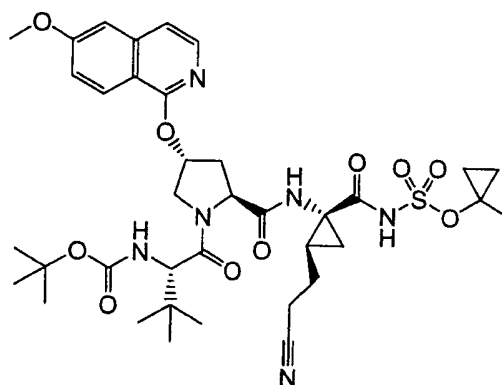
,



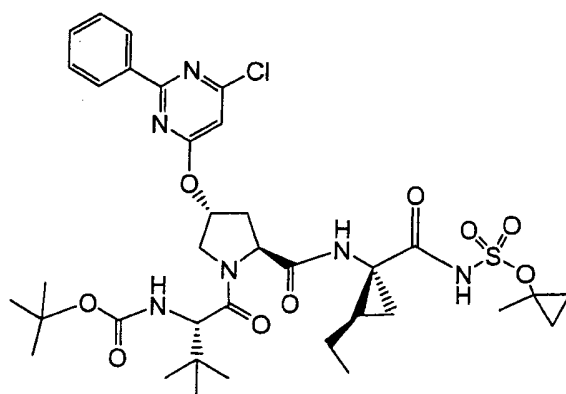
,



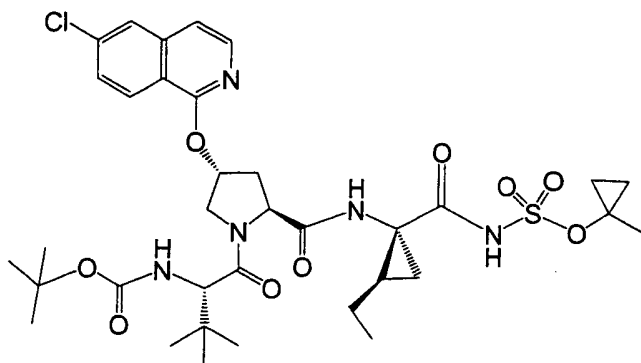
,



,

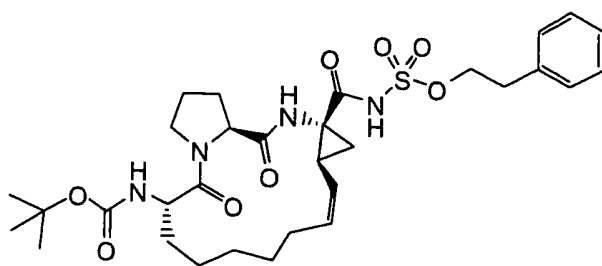


或



或其藥學上可接受的鹽、或前驅藥。

於一具體例中，本發明化合物排除下面化合物：



及其藥學上可接受的鹽和前驅藥。

於一具體例中，本發明化合物排除式 III 化合物，其中 Z^1 為氫。

於一具體例中，本發明化合物排除式 III 化合物，其中 Z^1 為氫或烷基。

於一具體例中，本發明化合物排除式 III 化合物，其中 R^f 為苯乙基。

於一具體例中，本發明化合物排除式 III 化合物，其中 R^f 為苯乙基、苯甲基、或 3-苯基丙基。

於一具體例中，本發明化合物排除式 I 化合物，其中 Z^1 為氫。

於一具體例中，本發明化合物排除式 I 化合物，其中 Z^1 為氫或烷基。

於一具體例中，本發明化合物排除式 I 化合物，其中 R^f 為苯乙基。

於一具體例中，本發明化合物排除式 I 化合物，其中 R^f 為苯乙基、苯甲基、或 3-苯基丙基。

於一具體例中，本發明化合物排除式 I 化合物，其中 R^f 為隨意地經一或多個烷基取代之芳基。

於一具體例中，本發明化合物排除式 I 化合物，其中 Z^1 為 $-O(C=O)-N(R_1)(R_2)$ ，其中 R_1 為 H、烷基、烯基、或芳基，其全部皆隨意地經下面基團取代：鹵基、氰基、硝基、烷氧基、醯胺基、胺基、或苯基；和 R_2 為 (i) 烷基；經羧基(烷基)取代之烷基；環烷基；環烷基(芳基)；烯基；烷基(芳基)；其全部皆可經鹵基、烷基、或烷氧基 1 至 3 次取代；或 R_2 為雜環，其可經鹵基、烷基、烷基(羧基)或苯基 1 至 3 次取代；或 (ii) 芳基，其可經鹵基 1 至 3 次取代；烷基，其本身可經鹵基 1 至 3 次取代；烷氧基；硝基；硫(烷基)；苯基；烷醯基；苯甲醯基；苯甲醯基肟；羧基；羧基(烷基)；(烷基)羧基；苯氧基；(烷基)羧基(烷基)或芳基，其可經雜環取代，該雜環包括 1 至 3 個氮、氧、或硫原子且該雜環本身可經烷基、烷氧基、三氟甲基、或烷基(羧基)取代；或 R_1 和 R_2 可連結形成 5 或 6 員雜

環，或連結形成與 1 或 2 個芳基稠合之 5 或 6 員雜環。

於一具體例中，本發明化合物排除式 I 化合物，其中 Z^1 透過 $-O(C=O)-N$ 鍵聯的氧連接至式 I 的剩餘部分。

【實施方式】

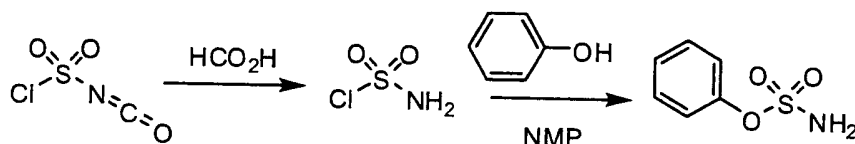
流程圖和實例

這些示範性方法的一般觀點描述於下面和實例中。下面方法的每一產物隨意地分離、單離、和/或純化，在其用於隨後方法之前。

在此提供用於製備本發明化合物的一些示範性方法，例如下面實例。這些方法欲說明該等製備的本質不打算限制應用方法的範圍。本發明的某些化合物可作為製備本發明其它化合物的中間體。

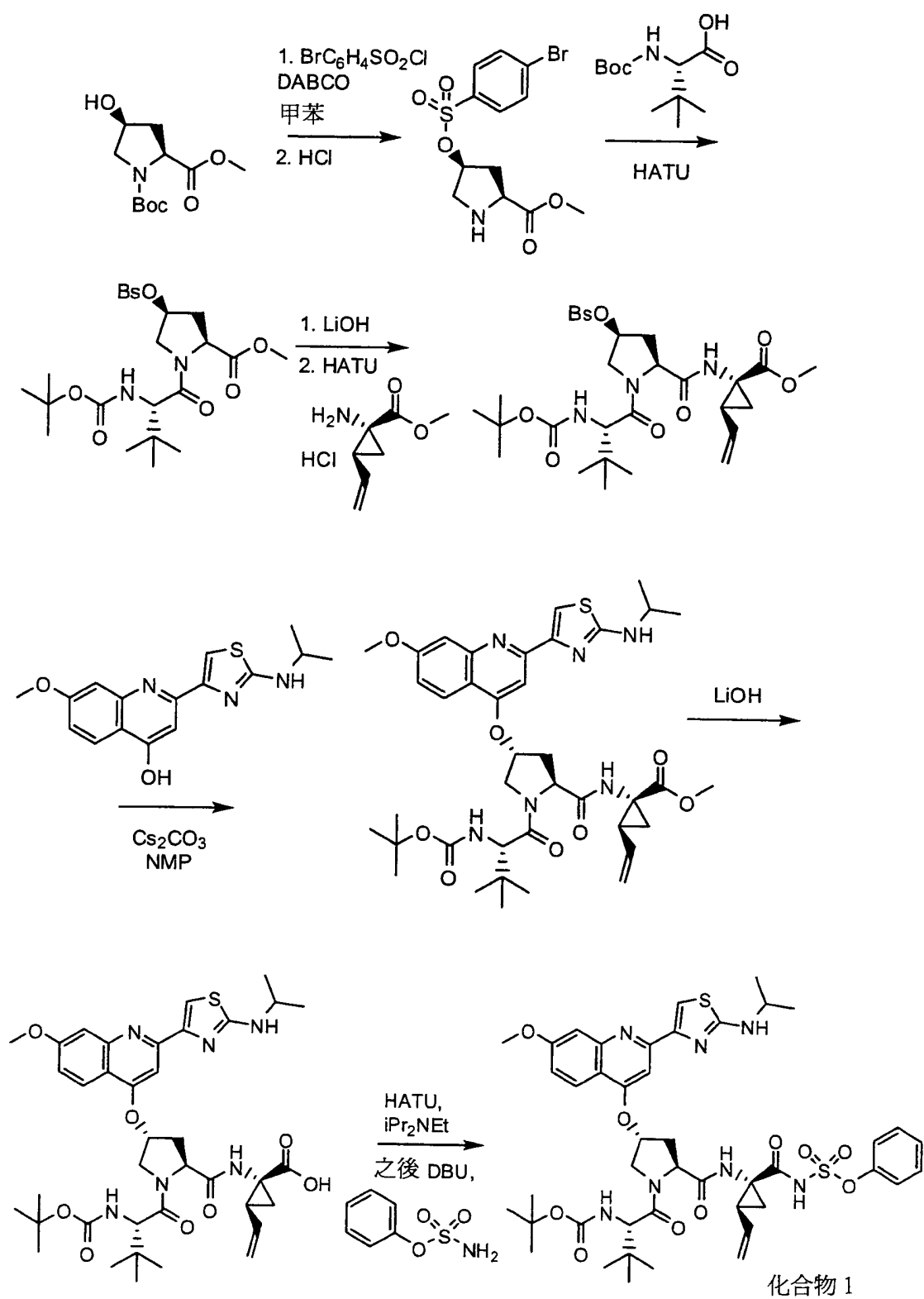
實例

實例 1



配有回流冷凝管之三頸圓底燒瓶被裝填氯磺醯基異氰酸酯 (5.25 ml, 0.06 mol) 且被冷卻至 0°C 。逐滴加入甲酸 (2.25 mL, 0.06 mol) 且快速攪拌和觀察到快速放出氣體。在完全加入甲酸時，容許反應受熱至室溫。2 小時之後，含有固態胺磺醯氯之所得反應瓶被冷卻至 0°C ，且經由添

加漏斗逐滴加入酚 (1.88 g, 0.02 mol) 的 NMP (25 mL) 溶液。容許反應受熱至室溫。攪拌 3 小時之後，反應混合物被倒入冷的飽和 NaCl (120 mL) 水溶液且用 EtOAc 萃取。移除經分離的有機溶劑之後，粗產物藉由二氧化矽層析術 (35% EtOAc/己烷) 純化，提供胺磺酸苯酯 (2.8 g, 81%)：LCMS 發現值 173.9 $[M+H]^+$ 。



N-t-Boc-順式-4-羥基-L-脯胺酸甲酯(100.0 g, 407.7 mmol)和 DABCO(1.5 eq, 68.6 g, 611.6 mmol)溶於在 2 L 三頸圓底燒瓶中的無水甲苯(200 mL)。其配有機械攪拌器和添加漏斗。在氮氣下將溶液冷卻至 0℃之後，透過添加漏斗加入 4-溴-苯磺醯氯(1.3 eq, 135.6 g, 530.0 mmol)的 300 mL 甲苯溶液，歷經 60 分鐘。攪拌反應溶液且受熱至室溫隔夜。緩慢地將混合物倒入至 2L 1M Na₂CO₃(aq.)，且用 EtOAc(2L)萃取。有機相用 0.5N HCl(2L)、H₂O(1L)和鹽水(1L)清洗。其之後用 MgSO₄ 乾燥和濃縮，得到黃色油狀產物。

將對溴苯磺酸鹽(407.7 mmol)溶於二氯甲烷(300 mL)中。將 4.0 M HCl 的二噁吡(500 mL)緩慢溶液加到反應溶液中，且容許反應溶液在室溫攪拌 2 小時，於 2 小時時加入醚(500mL)，和攪拌反應 15 分鐘。得到的白色沈澱物被過濾收集。固體用醚和己烷清洗，且在真空下乾燥。其提供 153.0 g 的 HCl 胺鹽(381.8 mmol, 94%歷經 2 步驟)。

在室溫，將 HATU(217.76 g, 572.7 mmol)和 DIPEA(126 mL, 1145.4 mmol)加到 Boc-特丁基-甘胺酸(97.0 g, 420.0 mmol)的 DMF(200mL)和 DCM(200mL)溶液。之後混合物在室溫攪拌 20 分鐘之後，將先前的 HCl 鹽(153.0 g, 381.8 mmol)和 Hunig's 鹼(126 mL, 1145.4 mmol)的 DMF (200mL)和二氯甲烷(200mL)溶液以一份方式加到上面的酸混合物中。反應混合物在室溫攪拌 3 小時，用 LCMS 監測。在減壓下濃縮反應混合物移除二氯甲烷，且

所形成的白色固體被過濾掉。剩餘的 DMF 溶液用乙酸乙酯稀釋 (1L)、依次地用 3% LiCl(aq)(3x650mL)、飽和的 NH₄Cl(2x500mL)、0.5N HCl(aq)(2x600mL)、食鹽水 (500mL)、飽和的 NaHCO₃(3x500mL)、和食鹽水 (500mL) 清洗。得到的有機部分被乾燥 (MgSO₄) 和濃縮，提供粗製二肽 (111g)。

將 LiOH(26.18 g, 623.4 mmol) 的 H₂O(150 mL) 溶液加到甲酯 (120 g, 207.8 mmol) 的 THF(300 mL)、MeOH(75 mL) 的溶液。容許溶液在室溫攪拌 4 小時。混合物以冰浴方式冷卻，當其用 3N HCl 酸化至 pH 5.5，攪拌 10 分鐘，且得到的白色固體被過濾收集。固體再用水、醚和己烷清洗。固體在真空下在 40°C 乾燥隔夜，提供 95.78g(82%) 的酸。

在室溫，將 HATU(82.3g, 216.4 mmol) 和 DIPEA 鹼 (47.5 mL, 432.8 mmol) 加到羧酸 (81.4 g, 144.27 mmol) 的 DMF(200mL) 和二氯甲烷 (200mL) 溶液。混合物在室溫攪拌 20 分鐘之後，將上面酸混合物以一份方式加到 1-胺基-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (158.7 mmol) 和 Hunig's 鹼 (47.5 mL, 1145.4 mmol) 的 DMF(200mL) 和二氯甲烷 (200mL) 溶液中。反應混合物在室溫攪拌 3 小時，且用 LCMS 監測。在減壓下濃縮混合物移除二氯甲烷之後，所形成的白色固體被過濾掉。剩餘的 DMF 溶液用乙酸乙酯稀釋 (600mL)，且依次地用 3% LiCl(aq)(2x550mL)、飽和的 NH₄Cl(500mL)、1N HCl(aq)(500mL)、飽和的 NaHCO₃(500mL)、和食鹽

水 (300 mL) 清洗。得到的有機部分被乾燥 (Na_2SO_4) 和濃縮，提供粗製三肽 1- $\{[4-(4\text{-溴-苯磺醯基氧基})-1-(2\text{-特丁氧基羰基胺基}-3,3\text{-二甲基-丁醯基})\text{-吡咯啉-2-羰基}]\text{-胺基}\}$ -2-乙炔基-環丙烷羧酸甲酯 (111 g)。LCMS 發現值 685.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

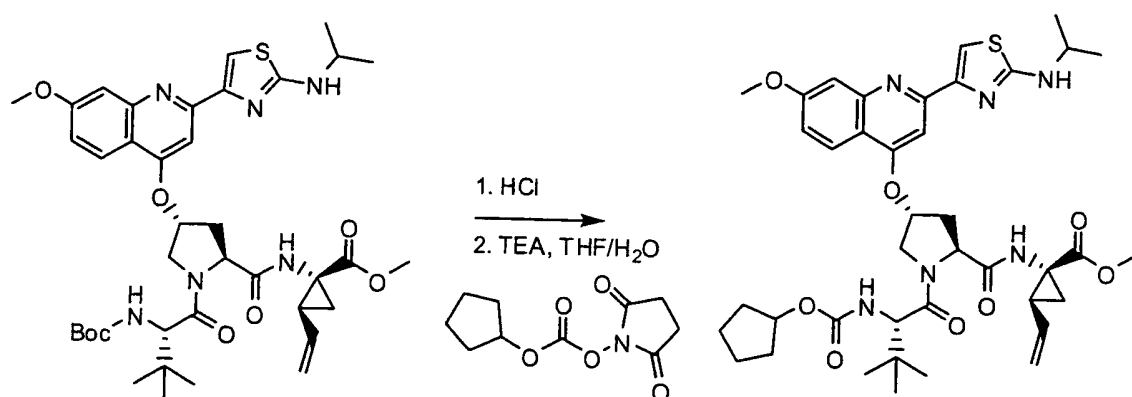
2-(2-(異丙基胺基)噻唑-4-基)-7-甲氧基喹啉-4-醇 (1.72 g, 5.46 mmol) 溶於 NMP (10 mL) 且用 Cs_2CO_3 (2.54 g, 7.80 mmol) 處理，接著加入 1- $\{[4-(4\text{-溴-苯磺醯基氧基})-1-(2\text{-特丁氧基羰基胺基}-3,3\text{-二甲基-丁醯基})\text{-吡咯啉-2-羰基}]\text{-胺基}\}$ -2-乙炔基-環丙烷羧酸甲酯 (3.0 g, 4.29 mmol) 的 NMP (7 mL) 溶液。反應混合物受熱至 60°C 持續 14 小時，在反應被冷卻至室溫和用 5% LiCl 水溶液稀釋之後。溶液用 EtOAc 萃取，飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物用二氧化矽管柱層析術純化 (75–95% EtOAc/己烷)，提供芳基醚 (2.8 g, 86%)。LCMS 發現值 765.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

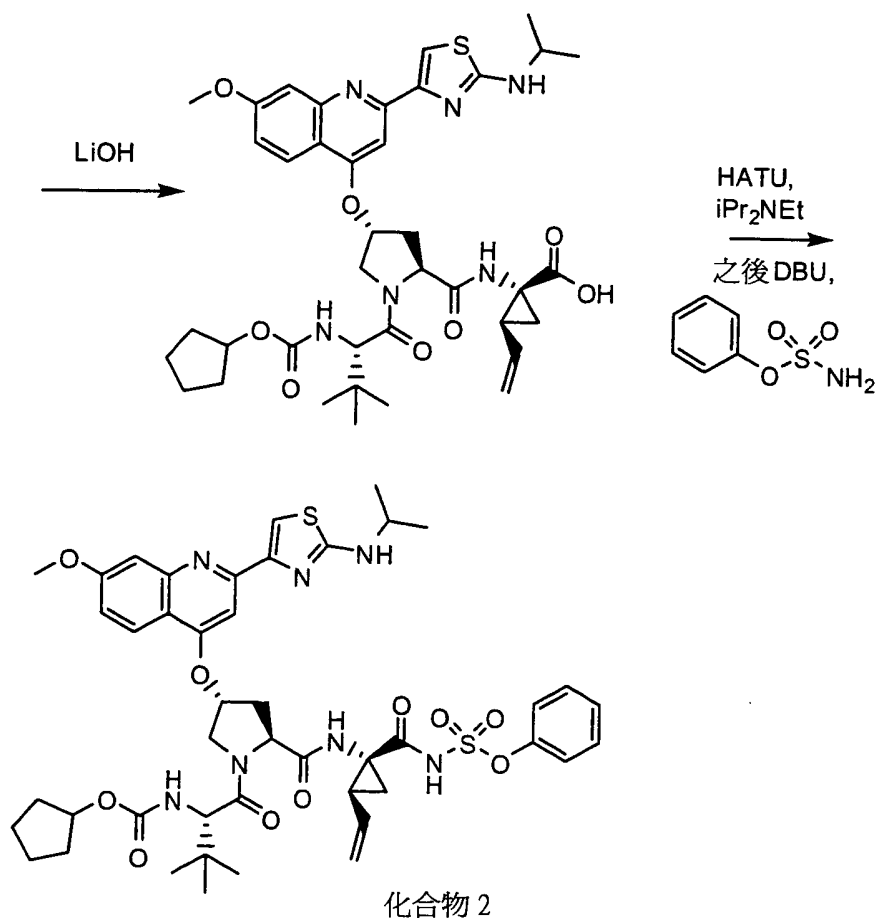
甲酯 (200 mg, 0.26 mmol) 溶於 THF/MeOH (3:1, 2 mL) 且用 LiOH 的 H_2O (0.5 mL) 溶液處理。經由起始材料的完全消耗判斷反應完全，近乎 2 小時，在 2 小時時，反應用 H_2O 稀釋，用 1N HCl 水溶液酸化。溶液用 EtOAc 萃取，用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物 (198 mg) 直接用於下面反應。LCMS 發現值 731.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

酸 (385 mg, 0.51 mmol)、胺磺酸苯酯 (355 mg, 2.05

mmol)、和 HATU(214 mg, 0.56 mmol)在 DMF(5.1 mL)中混合, 且用 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.47 mL, 2.56 mmol)、DMAP(251 mg, 2.05 mmol)和 DBU(0.38 mL, 2.56 mmol)處理。在室溫攪拌 3 小時之後, 反應用 H_2O 稀釋。溶液用 EtOA 萃取、用飽和的 NaHCO_3 水溶液清洗、和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後, 粗製產物經由 C18 逆相管柱層析術純化(30-95 % MeOH/ H_2O -1% AcOH), 提供所欲之產物化合物 1(160 mg, 35%): ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz) δ 9.18(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.17(s, 1H), 7.43(m, 2H), 7.26-7.43(m, 6H), 5.78(m, 2 H), 5.35(d, 1H), 5.21(d, 1H), 4.58(m, 2H), 4.16(m, 3H), 4.05(s, 3H), 2.70(m, 1H), 2.41(m, 1H), 2.85(dd, 1H), 1.97(dd, 1H), 1.47(m, 1H), 1.33(d, 6H), 1.19(s, 9H), 1.00(s, 9H); LCMS 發現值 906.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2



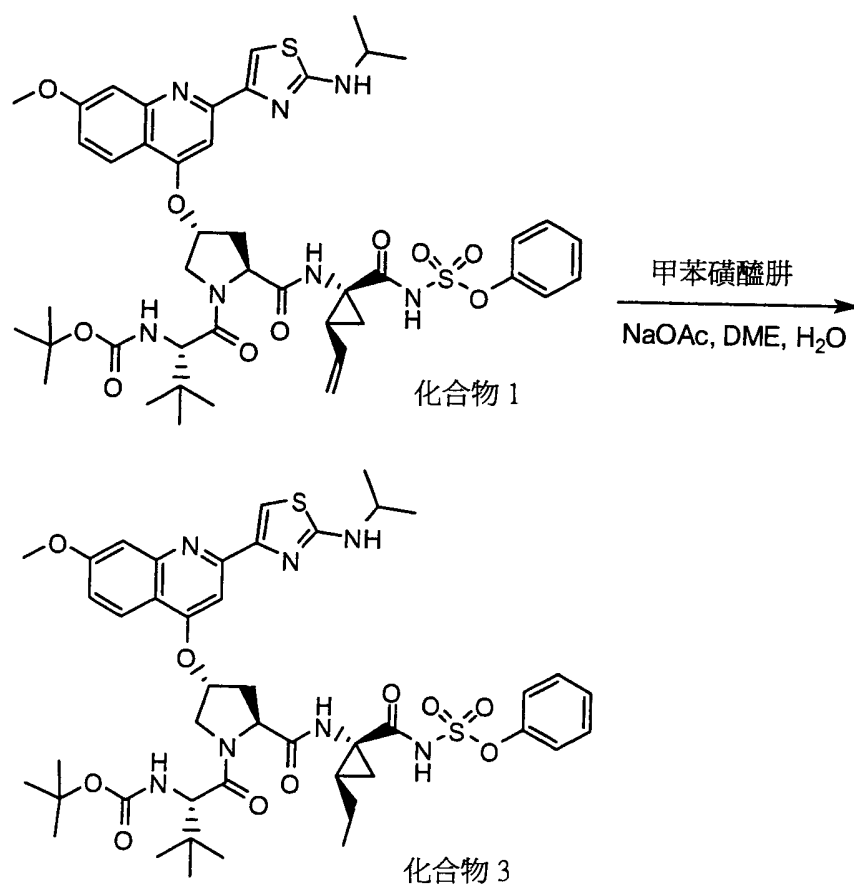


1-({1-(2-特丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (1.09 g, 1.40 mmol) 用處理 4N HCl 的二噁啉 (11 mL) 溶液，和在室溫反應 1 小時。移除溶劑，和乾燥粗製殘留物。將琥珀醯亞胺-環戊基碳酸酯 (340 mg, 1.50 mmol)、THF/H₂O (6:1, 5.7 mL)、和三乙胺 (0.2 mL, 1.50 mmol) 加到所得的固體。在室溫攪拌 6 小時之後，反應用驟冷 0.5N HCl 水溶液。溶液用 EtOAc 萃取，用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物用二氧化矽管柱層析術純化 (5-10% MeOH/CH₂Cl₂)，提供環戊基環戊基胺基甲酸酯 (0.705 g, 64%)。

甲酯 (300 mg, 0.39 mmol) 溶於 THF/MeOH(3:1, 3.2 mL), 且用 LiOH 的 H₂O(0.8 mL) 溶液處理。反應經由起始材料的完全消耗而被判斷完全, 近乎 2 小時, 在 2 小時時, 反應用 H₂O 稀釋, 用 1N HCl 水溶液酸化。溶液用 EtOAc 萃取, 用飽和的 NaCl 水溶液清洗, 和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後, 粗製產物直接用於下面反應。

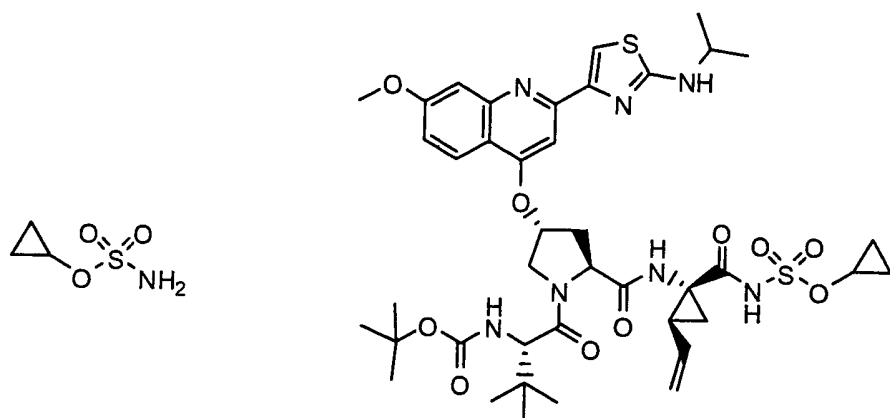
酸 (45 mg, 0.06 mmol)、胺磺酸苯酯 (41 mg, 0.24 mmol) 和 HATU (25 mg, 0.07 mmol) 於 DMF (0.6 mL) 中混合, 且加入 iPr₂NEt (21 µL, 0.12 mmol)。在室溫攪拌 30 分鐘之後, 加入 DBU (36 µL, 0.24 mmol) 且在室溫反應 14 小時。粗製反應混合物用 H₂O 處理, 以使任何剩餘的噁唑酮中間體再轉變為相對應的酸, 且粗製反應混合物藉由 C18 逆相管柱層析術 (40-95% ACN/H₂O-1% TFA) 直接純化, 提供化合物 2 (10 mg, 16%): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21-7.37 (m, 6H), 5.77 (m, 2H), 5.24 (m, 3H), 4.60 (m, 3H), 4.12 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 10H), 1.45 (d, 6H), 0.97 (s, 9H); LCMS 發現值 918.7 [M+H]⁺。

實例 3



圓底燒瓶置入來自實例 1 的化合物 1 (20 mg, 0.022 mmol) 的 DME (1 mL) 和水 (1 mL) 溶液。將 4-甲基苯磺醯基磺醯肼 (30.8 mg, 0.17 mmol) 和乙酸鈉 (27.1 mg, 0.33 mmol) 加到混合物中，且反應受熱至 95℃ 持續 1 小時。反應混合物用水稀釋且用二氯甲烷萃取。有機層用硫酸鈉乾燥、過濾、和濃縮。粗製混合物藉由逆相 HPLC 純化 // 提供化合物 3 (3.7 mg, 19%) : ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21-7.38 (m, 6H), 5.75 (s, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.06 (m, 7H), 3.59 (m, 1H), 2.50-2.71 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.25-1.48 (m, 10H), 1.24 (d, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.90 (s, 2H); LCMS 發現值 908.10 [M+H]⁺。

實例 4

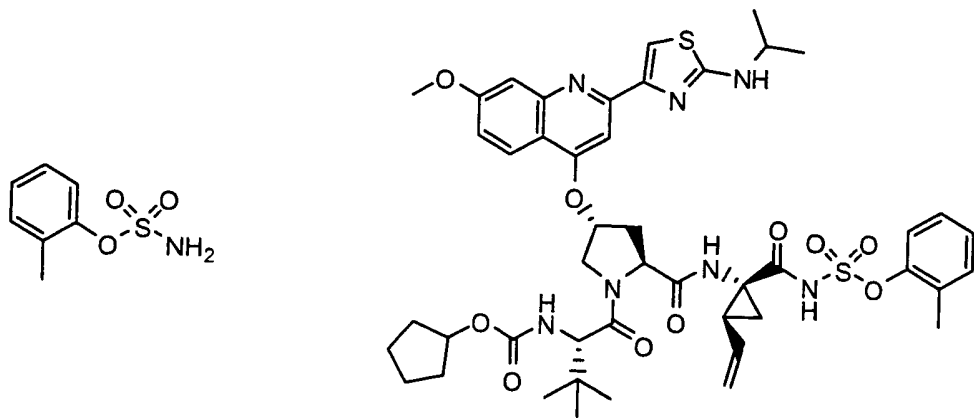


化合物 4

依據於實例 1 中合成胺磺酸苯酯的方法合成胺基磺酸環戊酯，除了使用環丙醇(藉由 *JOC* **1980**, 45, 4129-35 所報告的方法合成)以得到胺磺酸環丙酯之外。

依據於實例 1 的最後合成步驟的方法製備化合物 4。
1-({1-(2-特丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下以比例調整，和除了使用胺磺酸環丙酯(55 mg, 0.40 mmol)之外，提供所欲之產物(4mg, 5%)：¹H NMR(*CD*₃OD, 300 MHz, 特徵峰) δ 4.16(m, 1H), 0.94(m, 2H), 0.75(m, 2H)；LCMS 發現值 870.11 [M+H]⁺。

實例 5



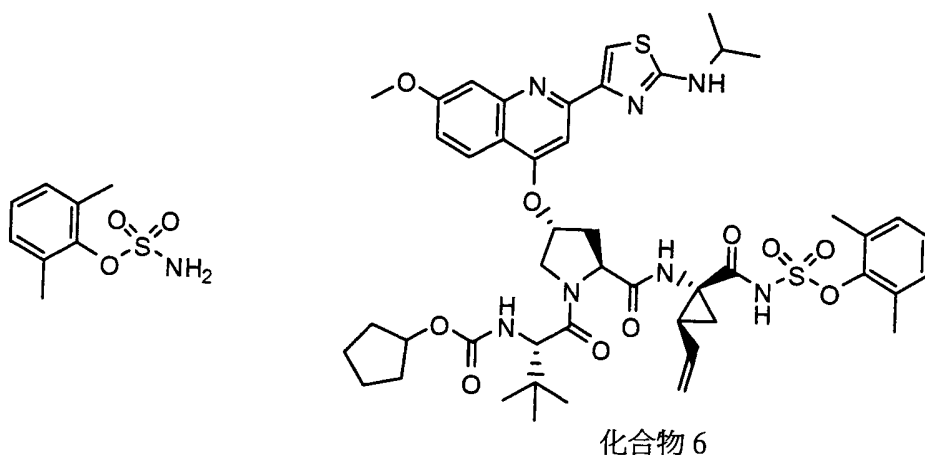
化合物 5

依據於實例 1 中合成胺磺酸環丙酯的方法合成胺磺酸鄰-甲苯酯，除了使用鄰-苯酚以得到胺磺酸鄰-甲苯酯之外。

依據於實例 2 的最後合成步驟的方法製備化合物 5。

1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下，除了使用胺磺酸鄰-甲苯酯(44 mg, 0.24 mmol)之外，提供所欲之產物(6.8 mg, 11%)：¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz, 特徵峰) δ 2.37(s, 3H)；LCMS 發現值 932.7 [M+H]⁺。

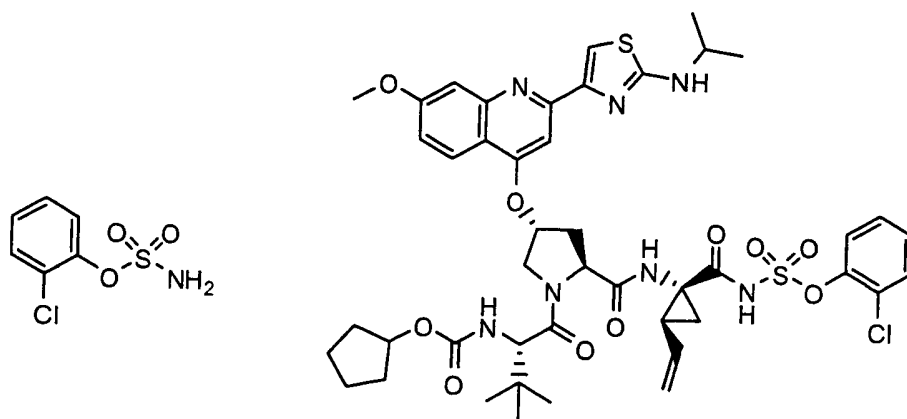
實例 6



依據於實例 1 中合成胺磺酸環丙酯的方法合成胺磺酸 2,6-二甲基苯酯，除了使用 2,6-二甲基酚以得到胺磺酸 2,6-二甲基-苯酯之外。

依據於實例 2 的最後合成步驟的方法製備化合物 6。
1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下，除了使用胺磺酸 2,6-二甲基-苯酯 (47 mg, 0.24 mmol) 之外，提供所欲之產物 (23 mg, 36%)：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 特徵峰) δ 7.04(m, 3H), 2.36(s, 6H)；LCMS 發現值 946.7 [M+H]⁺。

實例 7

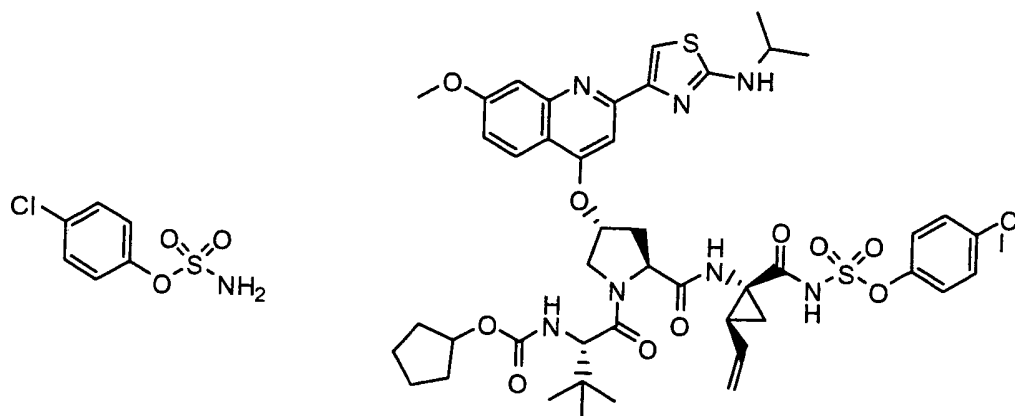


化合物 7

依據於實例 1 中合成胺磺酸環丙酯的方法合成胺磺酸 2-氯苯酯，除了使用 2-氯酚以得到胺磺酸 2-氯-苯酯之外。

依據於實例 2 的最後合成步驟的方法製備化合物 7。
1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下，除了使用胺磺酸 2-氯-苯酯(49 mg, 0.24 mmol)之外，提供所欲之產物(8 mg, 13%)：¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz, 特徵峰)，溶劑峰所遮掩的 δ 苯基 H；LCMS 發現值 952.7 [M+H]⁺。

實例 8

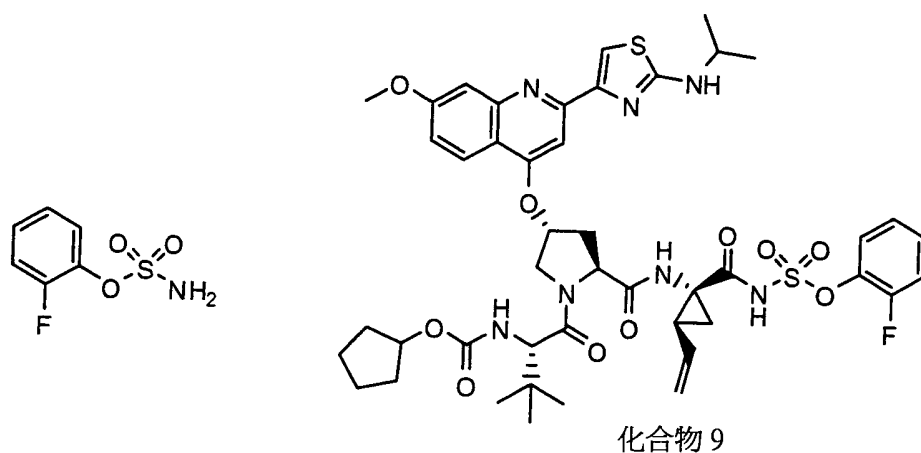


化合物 8

依據於實例 1 中合成胺磺酸環丙酯的方法合成胺磺酸 4-氯苯酯，除了使用 4-氯酚以得到胺磺酸 4-氯-苯酯之外。

依據於實例 2 的最後合成步驟的方法製備化合物 8。
1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下，除了使用胺磺酸 4-氯-苯酯 (49 mg, 0.24 mmol) 之外，提供所欲之產物 (4 mg, 7%)：¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz, 特徵峰) δ 7.30(d, 2H), 2.25(d, 2H)；LCMS 發現值 952.7 [M+H]⁺。

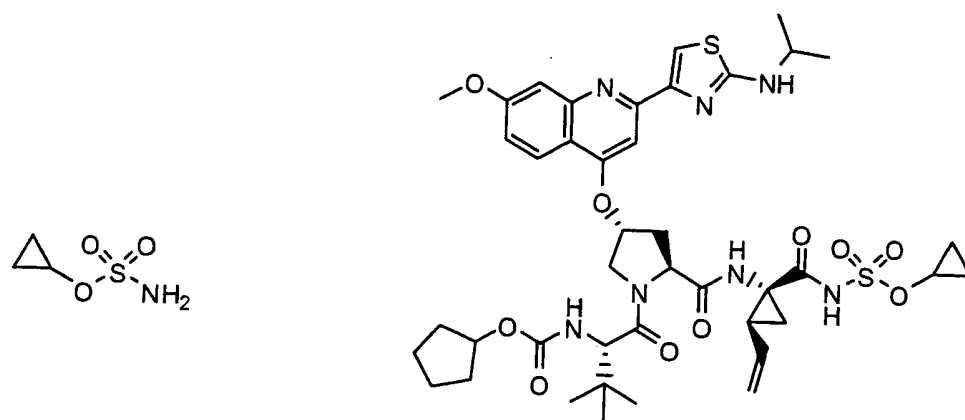
實例 9



依據於實例 1 中合成胺磺酸環丙酯的方法合成胺磺酸 2-氟苯酯，除了使用之外 2-氟酚以得到胺磺酸 2-氟-苯酯。

依據於實例 2 的最後合成步驟的方法製備化合物 9。
1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下，除了使用胺磺酸 2-氟-苯酯 (45 mg, 0.24 mmol) 之外，提供所欲之產物 (9 mg, 14%)：¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz, 特徵峰) δ 7.10-7.25(m, 4H)；LCMS 發現值 936.7 [M+H]⁺。

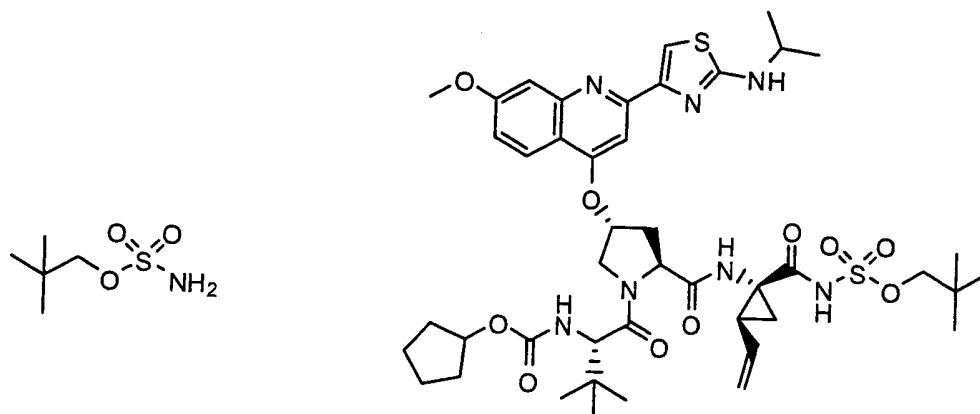
實例 10



化合物 10

依據於實例 2 的最後合成步驟的方法製備化合物 10。
1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下調整比例，和除了使用胺磺酸環丙酯 (74 mg, 0.54 mmol) 之外，提供所欲之產物 (21 mg, 18%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 特徵峰) δ 4.16(m, 1H), 0.93(m, 2H), 0.74(m, 2H)；LCMS 發現值 882.5 [M+H]⁺。

實例 11

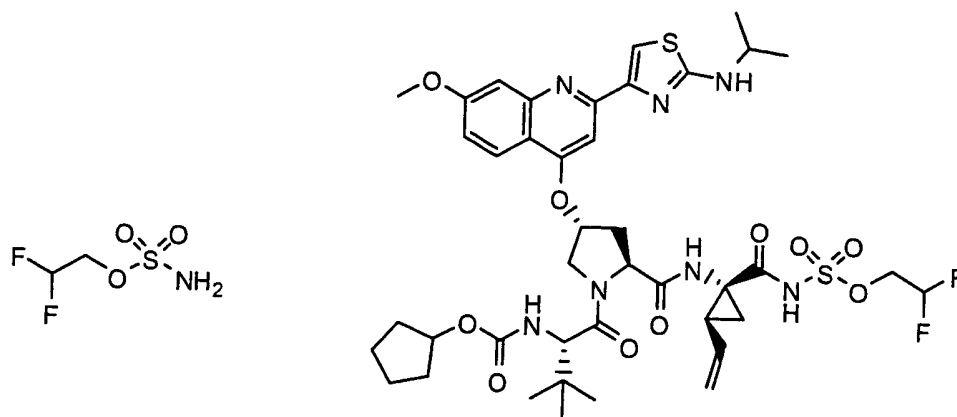


化合物 11

依據於實例 1 中合成胺磺酸環丙酯的方法合成胺磺酸新戊基酯，除了使用新戊醇以得到胺磺酸 2,2-二甲基-丙酯之外。

依據於實例 2 的最後合成步驟的方法製備化合物 11。
1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下調整比例，和除了使用胺磺酸 2,2-二甲基-丙酯 (45 mg, 0.27 mmol) 之外，提供所欲之產物 (5 mg, 8%)：¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz, 特徵峰) δ 3.93(m, 2H), 0.98(s, 9H)；LCMS 發現值 912.7 [M+H]⁺。

實例 12

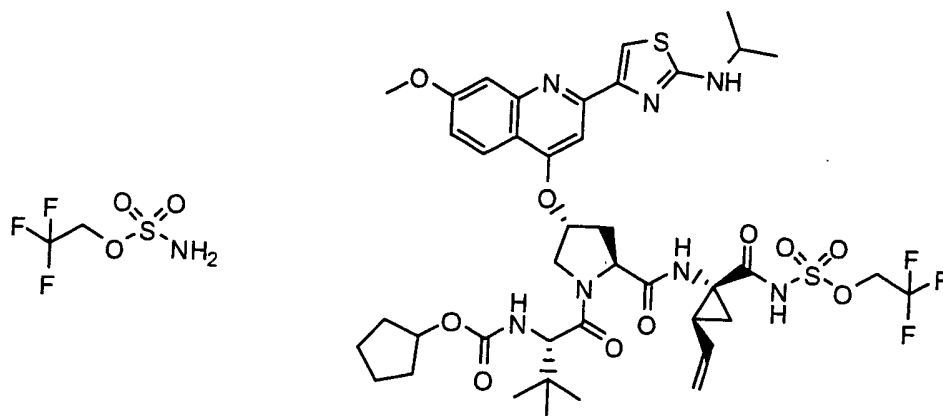


化合物 12

依據於實例 1 中合成胺磺酸環丙酯的方法合成胺磺酸 2,2-二氟乙酯，除了使用 2,2-二氟乙醇以得到胺磺酸 2,2-二氟-乙酯之外。

依據於實例 2 的最後合成步驟的方法製備化合物 12。1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下調整比例，和除了使用胺磺酸 2,2-二氟-乙酯 (43 mg, 0.27 mmol) 之外，提供所欲之產物 (6 mg, 10%)： ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz, 特徵峰) δ 6.10(m, 1H), 4.45(m, 2H)；LCMS 發現值 906.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 13

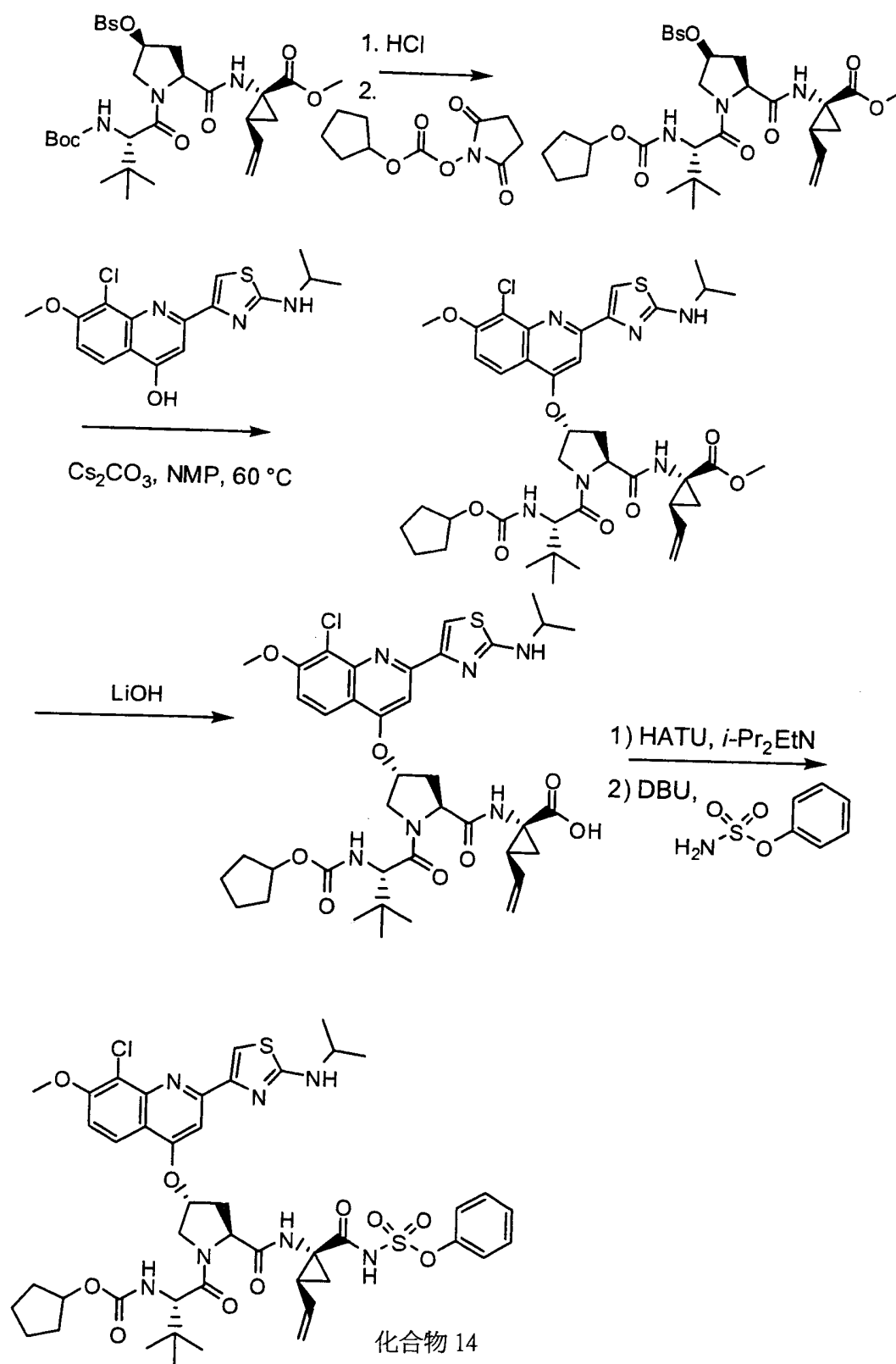


化合物 13

依據於實例 1 中合成胺磺酸環丙酯的方法合成胺磺酸 2,2,2-三氟乙酯，除了使用 2,2,2-三氟乙醇以得到胺磺酸 2,2,2-三氟-乙酯之外。

依據於實例 2 的最後合成步驟的方法製備化合物 13。
1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下調整比例，和除了使用胺磺酸 2,2,2-三氟-乙酯 (48 mg, 0.27 mmol) 之外，提供所欲之產物 (5 mg, 8%)：¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz, 特徵峰) δ 4.77(m, 2H)；LCMS 發現值 924.5 [M+H]⁺。

實例 14



來自實例 1 的 1-{{[4-(4-溴-苯磺酰基氧基)-1-(2-特丁

氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (2.57 g, 3.67 mmol) 溶於 CH_2Cl_2 (9 mL), 用 4N HCl 的二噁呋 (9 mL) 溶液處理, 和在室溫反應 2 小時。移除溶劑, 和乾燥粗製產物。將琥珀醯亞胺-環戊基碳酸酯 (894 mg, 3.93 mmol)、THF/ H_2O (6:1, 15 mL)、和三乙胺 (0.55 mL, 3.93 mmol)。之後在室溫下攪拌 2 小時, 反應用驟冷 0.5N HCl 水溶液加到所得到的固體。溶液用 EtOAc 萃取, 用飽和的 NaCl 水溶液清洗, 和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後, 粗製產物環戊基環戊基胺基甲酸酯 (2.60 g, >99%) 直接用於下面反應。

將 8-氯-2-(2-(異丙基胺基)噻唑-4-基)-7-甲氧基喹啉-4-醇 (252.3 mg, 0.58 mmol) 和碳酸鉀 (440.4 mg, 1.35 mmol) 加到 1-{[4-(4-溴-苯磺醯基氧基)-1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (371.5 mg, 0.53 mmol) 的 NMP (1.8 mL) 溶液中。得到的漿料受熱至 60°C (外部溫度, 油浴), 且激烈攪拌 22 小時。在冷卻至室溫之後, 反應混合物用 EtOAc 稀釋, 和用飽和的氯化銨 (2x) 然後食鹽水清洗。得到的有機層用硫酸鈉乾燥和濃縮至棕色油狀。粗製產物藉由管柱層析術純化 (30% → 100% EtOAc/己烷), 提供芳基醚 (297.8 mg, 69%)。

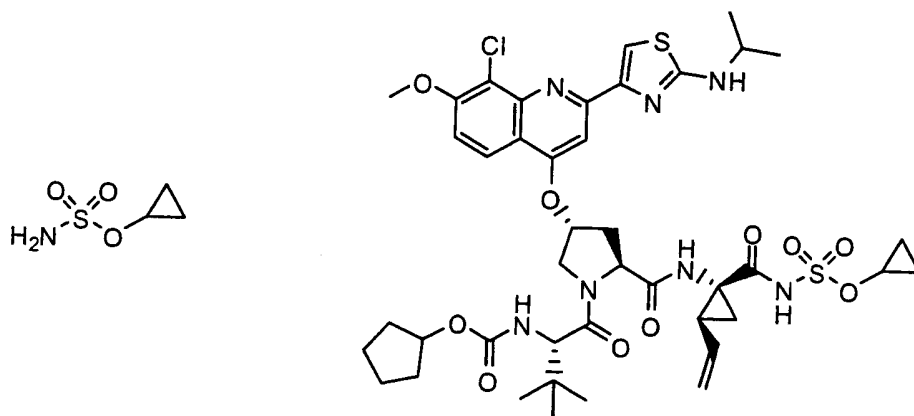
將氫氧化鋰 (77.9 mg, 1.86 mmol) 加到 1-{[4-[8-氯-2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基

]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯(297.8 mg, 0.37 mmol) 於 2 : 1 : 1 的 THF : MeOH : H₂O(3 mL)的混合溶液中。得到的漿料在室溫攪拌 16 小時。反應混合物之後用 EtOAc 稀釋，和用 HCl 水溶液(0.5 N)和食鹽水清洗。粗製產物在加入己烷之後立即從有機層沈澱出來且被過濾。橙色固體在真空中乾燥，以提供所欲之酸(204.9 mg, 70%)。

將 HATU(51.5 mg, 0.13 mmol)和二異丙基乙基胺(0.026 mL, 0.15 mmol)加到酸(98.3 mg, 0.12 mmol)的 DMF(0.625 mL)溶液中。溶液在加入額外的 HATU(50.2 mg, 0.13 mmol)之前，在室溫攪拌 2 小時。在額外的 2 小時 15 分鐘之後，加入胺磺酸苯酯(86.1 mg, 0.50)和 DBU(0.074 mL, 0.50 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌 19 小時。得到的溶液用 EtOAc 稀釋，和用 HCl 水溶液(0.5 N, 2x)清洗。水層用 EtOAc 反萃取，用硫酸鈉乾燥，和濃縮至橙色油狀。粗製產物與以相同比例操作的第二批次材料組合且藉由管柱層析術(0→10% MeOH/CH₂Cl₂)純化，以提供醯基胺磺酸酯(化合物 14, 68.6 mg, 29%)。雜質部分被組合和藉由逆相 HPLC(30→90 % MeCN/H₂O-1% TFA)再次純化，以提供額外的醯基胺磺酸酯(39.3 mg, 17%)：¹H NMR(*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ8.04(d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.20-7.41(m, 5H), 6.74(d, 1H), 5.85(m, 1H), 5.40(s, 1H), 5.23(d, 1H), 5.04(d, 1H), 4.56(m, 2H), 4.45(m, 1H), 4.21(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.92-4.04(m, 4H), 2.62(m, 2H), 2.10(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.30-1.61(m,

10H), 1.35(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.00(s, 9H); LCMS 發現值 952.00 $[M+H]^+$ 。

實例 15

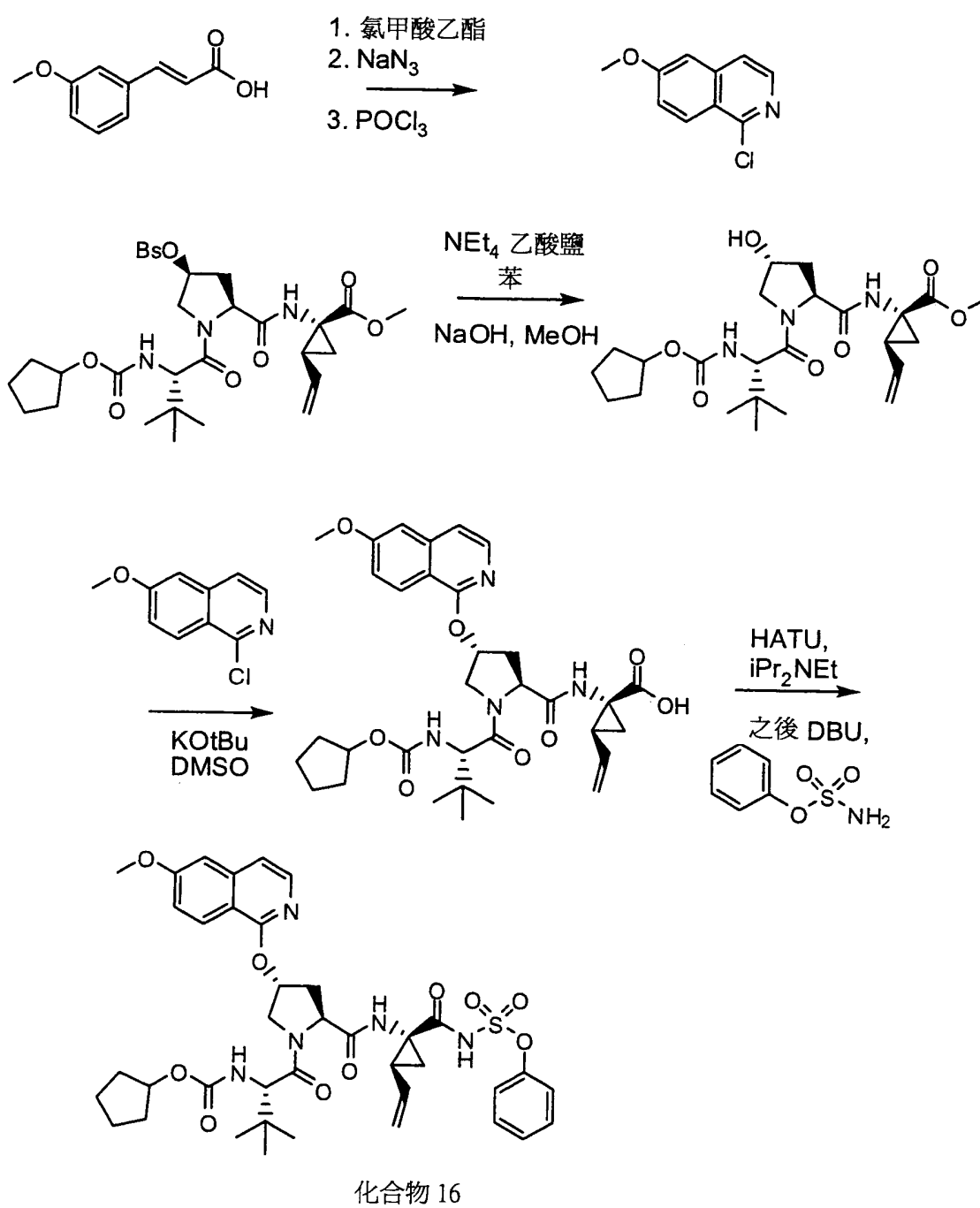


化合物 15

依據合成化合物 16 的方法製備化合物 15。1- $\{[4-[8-$ 氯-2-(2-異丙基氨基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-1-(2-環戊基氧基羰基氨基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸 (101.1 mg, 0.13 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了使用胺磺酸環丙酯 (70.8 mg, 0.52 mmol) 之外。粗製產物的純化藉由逆相 HPLC (30 $\rightarrow$ 90 % MeCN/H₂O-1% TFA) 完成，以提供醯基胺磺酸酯 (化合物 15, 66.3 mg, 57%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ 8.33(d, 1H), 8.30(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.65(d, 1H), 5.81(s, 1H), 5.74(m, 1H), 5.34(d, 1H), 5.17(d, 1H), 4.64(m, 2H), 4.34(m, 1H), 4.25(m, 1H), 4.17(s, 3H), 4.01-4.16(m, 5H), 2.80(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.91(m, 1H), 1.30-1.61(m, 12H), 1.38(s, 3H),

1.36(s, 3H), 1.02(s, 9H); LCMS 發現值 916.15 $[M+H]^+$ 。

實例 16



依據下面步驟製備 1-氯-6-甲氧基-異喹啉。在 0℃，

將氯甲酸乙酯 (20 ml, 210 mmol) 逐滴加到 3-甲氧基肉桂酸 (25 g, 140.3 mmol) 和三乙胺 (39.1 mL, 280.6 mmol) 的 THF (200 mL) 溶液中。在此溫度攪拌 1 小時之後，逐滴加入 NaN_3 (14.7 g, 226 mmol 在 80 mL 之 H_2O) 水溶液，且反應混合物在周遭溫度攪拌 16 小時。將水 (220 mL) 加到混合物中，且在真空中移除揮發物。得到的漿料用甲苯 (3x110 mL) 萃取，且組合的有機層用 MgSO_4 乾燥、過濾和濃縮。經乾燥的溶液逐滴加到二苯基甲烷 (120 mL) 和三丁基胺 (68 mL) 在 190°C 的受熱溶液中。於加入期間將甲苯蒸餾掉。完成加入之後，反應升至 210°C 持續 2 小時。經由冰浴冷卻之後立即，藉由過濾收集經沈澱的產物，用己烷清洗和乾燥，產生所欲之產物，其為灰白色固體 (14.04 g, 57 %)：LCMS 發現值 176.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。6-甲氧基-2H-異喹啉-1-酮 (14.04 g, 80.15 mmol) 的 POCl_3 (30.5 mL) 溶液受熱以溫和回流 1 小時，且之後混合物在真空中濃縮。殘留物被倒入冰水，且藉由加入 10 M NaOH 調整至 pH 10。得到的混合物用 CH_2Cl_2 萃取。有機層用食鹽水清洗，用 MgSO_4 乾燥，過濾和濃縮。殘留物藉由快閃層析術 (0-20% EtOAc /己烷) 純化，提供 13.31 g (86%) 的所欲 1-氯-6-甲氧基-異喹啉中間體，其為白色固體。LCMS 發現值 194.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

乙酸四乙基銨四水合物溶於苯 (17 mL)，配有迪安-斯塔克分離器 (Dean-Stark trap)，和受熱回流 14 小時。將 1- $\{[4-(4\text{-溴-苯磺醯基氧基})-1-(2\text{-環戊基氧基羰基胺基}-3,3\text{-}$

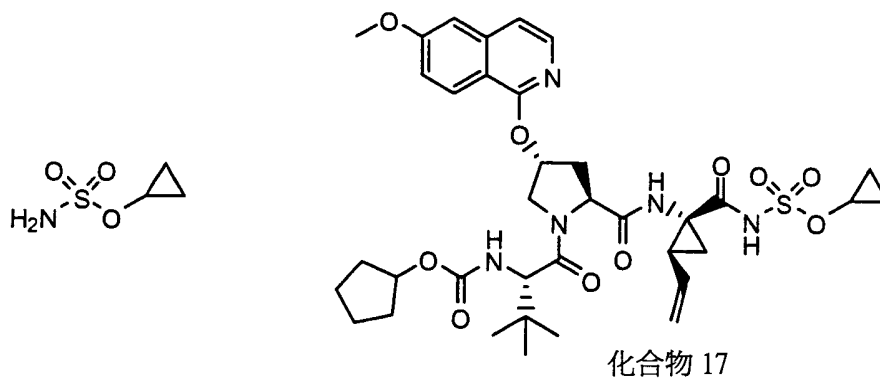
二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯(2.60 g, 3.72 mmol)的苯(20 mL)溶液加到上面乙酸四乙基銨溶液中。回流加熱 1.5 小時之後，容許反應冷卻至室溫。固體被過濾和清洗。得到的固體溶於 MeOH(7 mL)中且冷卻至 0°C，且緩慢加入 1N 氫氧化鈉水溶液(6 mL)。在 0°C 2 小時之後，反應用 2N HCl 水溶液中和，且用 CH₂Cl₂ 萃取。有機物用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物用二氧化矽管柱層析術純化，提供所欲之醇(0.90 g, 49 %)。

1-{[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯(860 mg, 1.79 mmol)溶於無水 DMSO(12 mL)中，和用固體 KOtBu(300 mg, 2.69 mmol)處理。在室溫 1 小時之後，將 1-氯-6-甲氧基-異喹啉(380 mg, 1.97 mmol)加到反應燒瓶中。額外攪拌 14 小時之後，反應用冷的 5%檸檬酸水溶液驟冷，且用 EtOAc 萃取。有機物用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術 (5-11% MeOH/CH₂Cl₂)純化，提供所欲之醚(190 mg, 17 %)。

酸(130 mg, 0.21 mmol)和 HATU(87 mg, 0.23 mmol)於 DMF(2.1 mL)中混合，且加入 iPr₂NEt(46 µL, 0.25 mmol)。在室溫攪拌 30 分鐘之後，加入胺磺酸苯酯(145 mg, 0.84 mmol)和 DBU(126 µL, 0.84 mmol)，且在室溫反應 14 小時。粗製反應混合物用 H₂O 處理，以使任何剩餘噁唑酮

中間體再轉變為相對應的酸。反應用 1N HCl 水溶液中和，和用 EtOAc 萃取。有機物用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物用二氧化矽管柱層析術 (0-8% MeOH/CH₂Cl₂) 純化，提供化合物 16 (38 mg, 23 %)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.21-7.39 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.80-5.89 (m, 1H), 5.76 (bs, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.35-1.70 (m, 10H), 0.99 (s, 9H)；LCMS 發現值 778.0 [M+H]⁺。

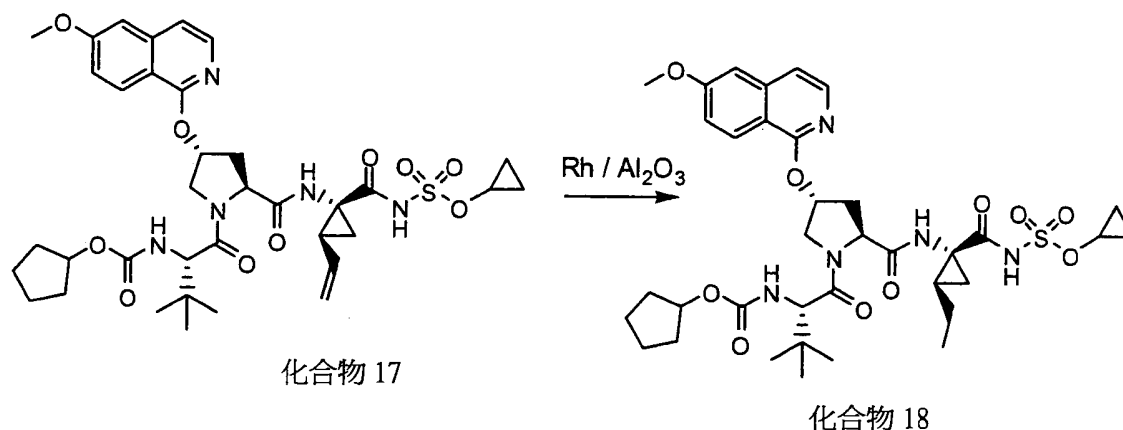
實例 17



依據於實例 16 的最後合成步驟的方法製備化合物 17。1-{{[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下調整比例，和除了使用胺磺酸環丙酯之外，提供所欲之產物 (43 mg, 31%)

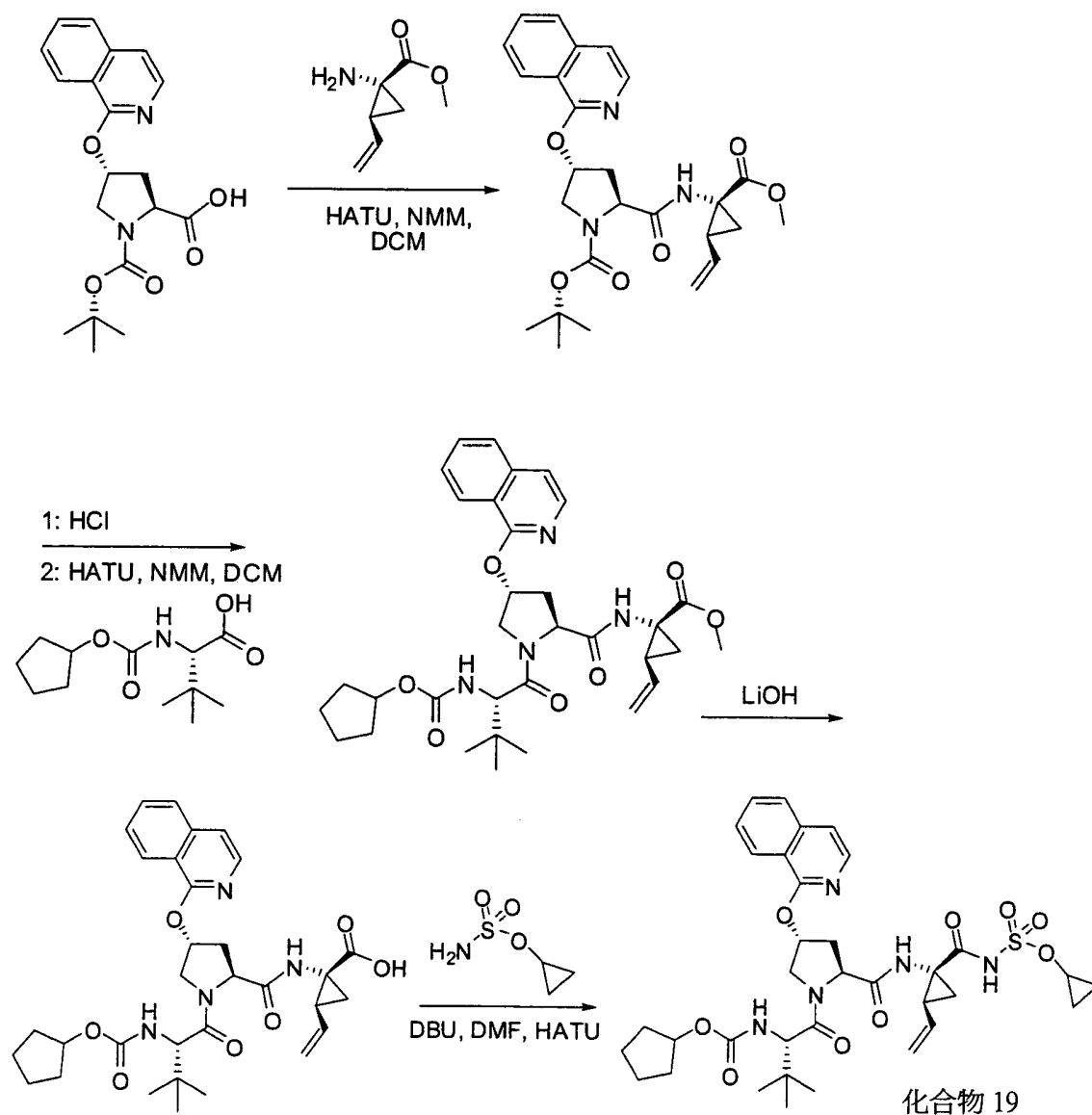
: ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz 特徵峰), δ 4.24(m, 1H), 0.93(m, 2H), 0.75(m, 2H); LCMS 發現值 742.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 18



將 $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (10 mg, 20 wt%) 加到化合物 17 (50 mg, 0.07 mmol) 的 EtOAc (0.7 mL) 溶液中。反應大氣用 H_2 氣沖刷，且燒瓶配有充填 H_2 的氣球。在室溫攪拌 2 小時之後，反應經由注射尖端過濾器 (Nylon, 0.45 μM) 過濾，和用清洗 CH_2Cl_2 。移除溶劑之後，殘留物溶於 MeOH ，和通過 C-18 RP SPE 管柱 (Phenomenex Strata, 1 g) 且用 MeOH 沖提，提供所欲之化合物 18 (42 mg, 84%)： ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz) δ 9.11(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.21(s, 1H), 7.12(d, 1H), 5.84(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.59(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.29(m, 2H), 4.04(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.62(m, 1H), 2.26(m, 1H), 1.26-1.72(m, 16H), 1.03(s, 9H), 0.96(m, 2H), 0.77(m, 2H); LCMS 發現值 744.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 19



圓底燒瓶中置入 4-(異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 (400 mg, 1.11 mmol)、DCM(10 ml)、HATU(632.7 mg, 1.66 mmol)、和 NMM(0.37 ml, 3.36 mmol)。混合物攪拌 15 分鐘，之後加入 1-胺基-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯的 2 ml DCM 溶液。混合物攪拌隔夜。反應用水驟冷和用乙酸乙酯萃取 2X，用硫酸鈉乾燥，和濃

縮。反應提供二肽中間體，其未經加工用於下一反應。
LCMS 發現值 481.88 $[M+H]^+$ 。

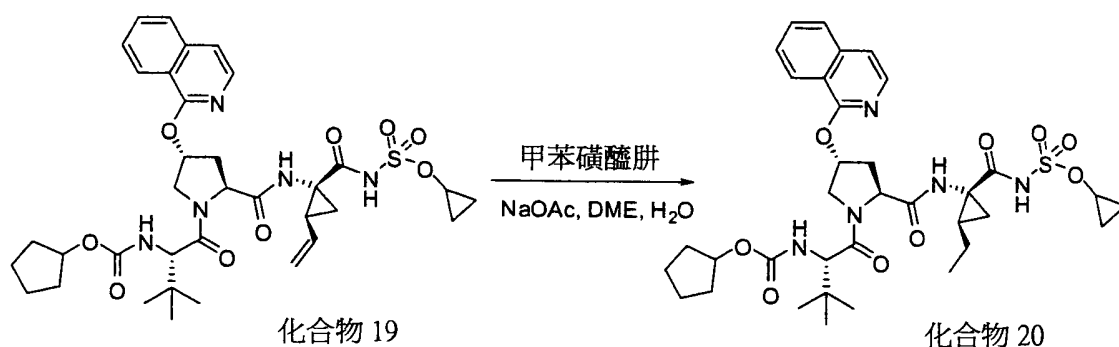
圓底燒瓶中置入 4-(異喹啉-1-基氧基)-2-(1-甲氧基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (700 mg, 1.45 mmol)、和 2 ml 4N HCl/二噁呋。反應攪拌 1 小時之後濃縮。得到的固體未經加工用於下一反應。

圓底燒瓶中置入 2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸 (243.3 mg, 1 mmol)、DCM (10 ml)、HATU (380 mg, 1 mmol)、NMM (0.37 ml, 3.36 mmol) 且攪拌 15 分鐘。之後，4-(異喹啉-1-基氧基)-2-(1-甲氧基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的酸處理產物溶於 2 ml DCM 和加到反應中且攪拌隔夜。反應用水驟冷和用乙酸乙酯萃取 2X、用硫酸鈉乾燥、和濃縮。粗製混合物用二氧化矽管柱純化，提供三肽中間體 (350 mg, 58%)：LCMS 發現值 606.93 $[M+H]^+$ 。

圓底燒瓶中置入 1-{[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (350 mg, 0.58 mmol)、3.5 ml THF、1 ml 甲醇、1 ml 水、和氫氧化鋰 (20 mg, 0.84 mmol)。反應在 95°C 攪拌 3 小時。反應用水稀釋，和用乙酸乙酯萃取 1X。水層用 1N HCl 酸化，和用乙酸乙酯萃取 2X。有機層用硫酸鈉乾燥、過濾和濃縮。混合物藉由逆相 HPLC 純化，提供酸 (53 mg, 15%)：LCMS 發現值 593.13 $[M+H]^+$ 。

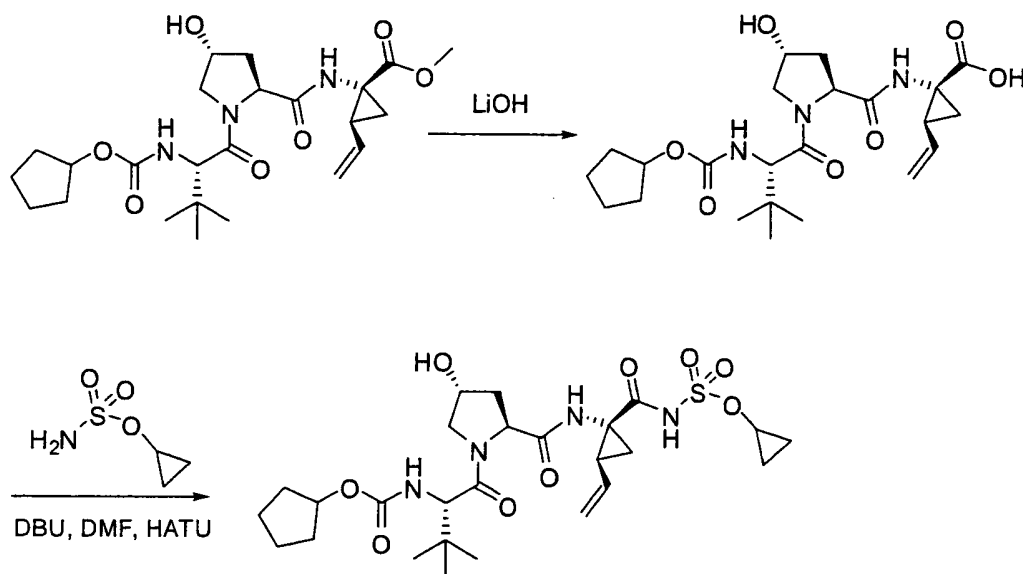
圓底燒瓶中置入 1- {[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸 (50 mg, 0.084 mmol)、2.5 ml DMF、HATU (50 mg, 0.13 mmol)、DIEA (25 μ L, 0.14 mmol)、胺磺酸環丙酯 (25 mg, 0.18 mmol) 且容許攪拌 15 分鐘。將 DBU (50 μ L, 0.33 mmol) 加到混合物中且容許攪拌 3 小時。反應用水驟冷和用乙酸乙酯萃取 2X。有機層用硫酸鈉乾燥、過濾、和濃縮。混合物藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 19 (12 mg, 20 %)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.21 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (dd, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 2H), 1.88 (t, 1H), 1.30-1.70 (m, 8H), 1.24 (t, 2H), 1.04 (s, 8H), 0.94 (d, 2H), 0.75 (m, 2H)；LCMS 發現值 712.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

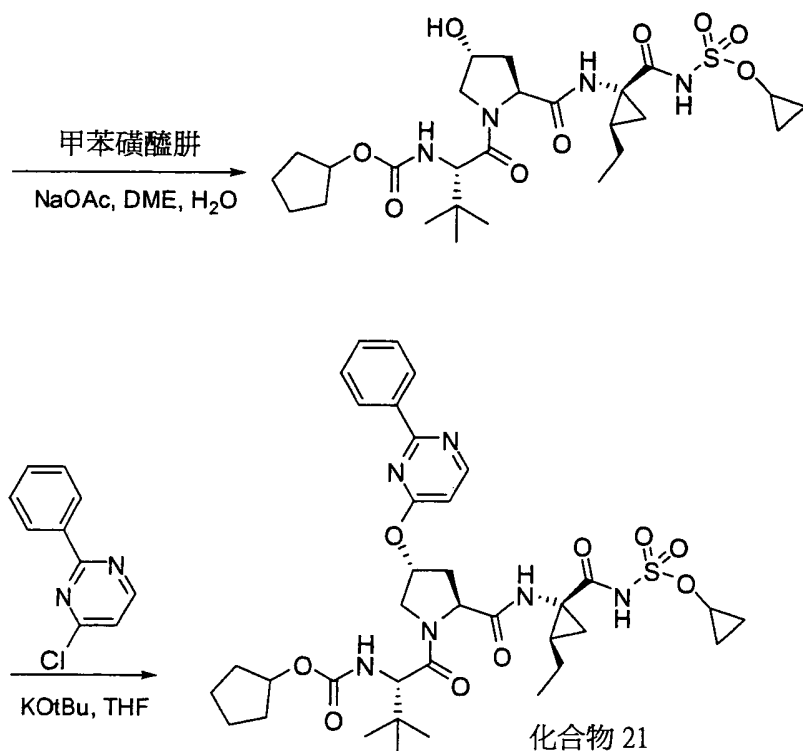
實例 20



圓底燒瓶中置入化合物 19 (12 mg, 0.017 mmol)、1 ml DME、1 ml 水、甲苯磺醯基醯肼 (11.17 mg, 0.06 mmol)、和乙酸鈉 (9.83 mg, 0.12 mmol)。反應受熱至 95°C，且容許攪拌 1 小時。反應用稀釋水和用乙酸乙酯萃取 2X。有機層用硫酸鈉乾燥、過濾、和濃縮。混合物藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 20 (6.53 mg, 53%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 特徵峰) δ 9.12 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.88 (s, 1H)；LCMS 發現值 713.99 [M+H]⁺。

實例 21





圓底燒瓶中置入 1- $\{[1-(2\text{-環戊基氧基羰基胺基}-3,3\text{-二甲基}-丁醯基)-4\text{-羥基}-吡咯啉-2\text{-羰基}]\text{-胺基}\}-2\text{-乙烯基}-環丙烷羧酸甲酯$ (2 g, 4.17 mmol)、25 ml THF、8 ml 甲醇、8 ml 水、和氫氧化鋰 (200 mg, 8.35 mmol)。混合物攪拌隔夜。反應用 1 N HCl 驟冷和用乙酸乙酯萃取 3X。有機層用硫酸鈉乾燥、過濾、和濃縮，得到所欲之酸，其未經加工用於下一反應：LCMS 發現值 465.97 $[M+H]^+$ 。

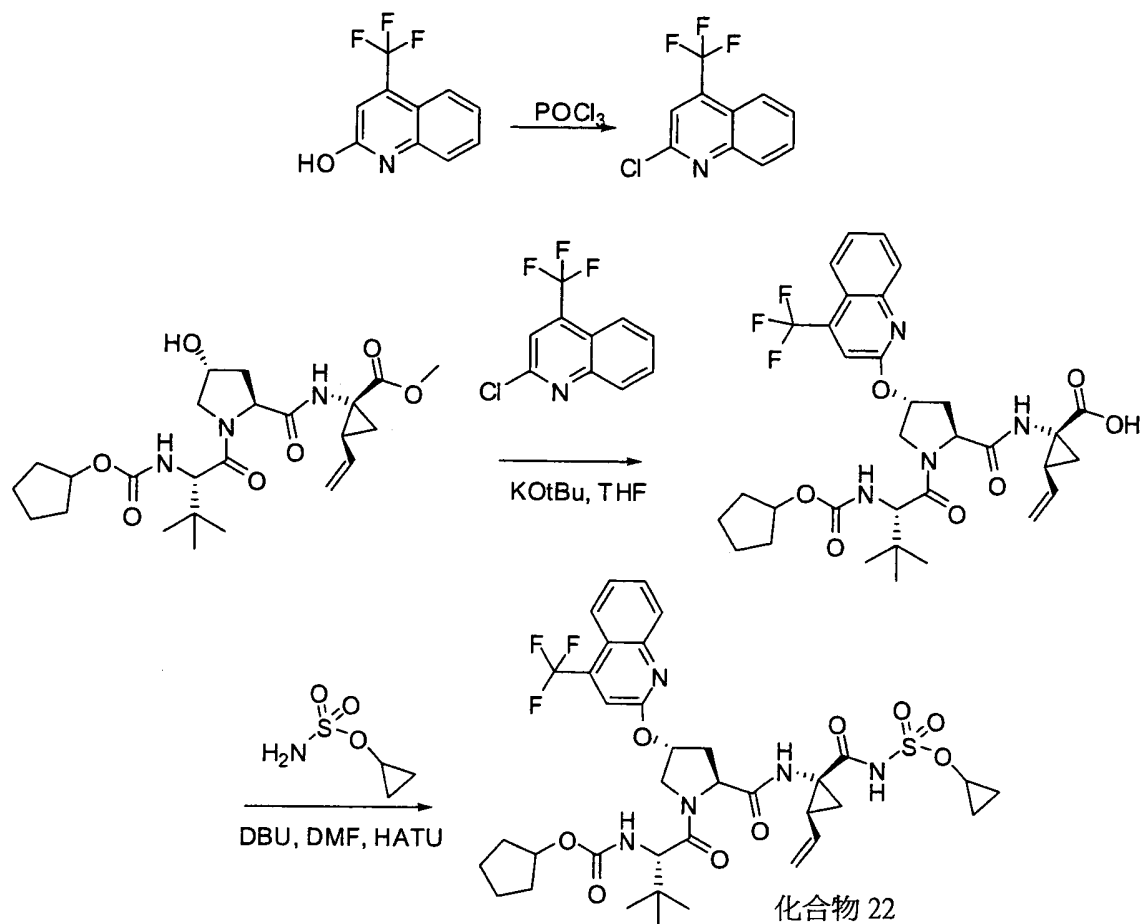
圓底燒瓶中置入 1- {[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸 (2 g, 4.30 mmol)、50 ml DMF、HATU (2.45 g, 6.45 mmol)、和胺磺酸環丙酯 (883 mg, 6.44 mmol)，且容許攪拌 15 分鐘。將 DBU (1.8 ml 13.10 mmol) 加到混合物，且反應攪拌隔夜，接著加入更多 DBU (1.8 ml, 13.10 mmol) 和攪拌隔夜。混合物用水稀釋，和用乙酸乙酯萃取

2X。有機層用硫酸鈉乾燥、過濾、和濃縮。混合物藉由逆相 HPLC 純化，提供醯基胺磺酸酯 (900 mg, 37% 2 個步驟)：LCMS 發現值 584.94 $[M+H]^+$ 。

圓底燒瓶中置入 {1-[2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羰基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-羥基-吡咯啉-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-胺甲酸環戊基酯 (800 mg, 1.37 mmol)、10 ml DME、10 ml 水、甲苯磺醯肼 (760 mg, 4.08 mmol)、和乙酸鈉 (669 mg, 8.16 mmol)。混合物在 95°C 受熱 1 小時。反應用水稀釋，和用二氯甲烷萃取 2X。有機層用硫酸鈉乾燥、過濾、和濃縮，得到經還原的化合物，其未經加工用於下一反應：LCMS 發現值 586.94 $[M+H]^+$ 。

圓底燒瓶中置入 {1-[2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羰基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-羥基-吡咯啉-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-胺甲酸環戊基酯 (100 mg 粗製, 0.17 mmol)、10 ml THF、4-氯-2-苯基-嘧啶 (40 mg, 0.21 mmol)、和特丁醇鉀 (100 mg, 0.89 mmol)。混合物攪拌隔夜。混合物用水稀釋和用乙酸乙酯萃取 2X。有機層用硫酸鈉乾燥、過濾、和濃縮。混合物藉由逆相 HPLC 純化，得到產物化合物 21 (7.5 mg, 3.9% 2 個組合反應)： ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz, 特徵峰) δ 8.77(m, 1H), 8.33(m, 2H), 7.57(m, 3H), 7.46(s, 1H), 7.18(m, 1H), 6.75-6.81(m, 1H)；LCMS 發現值 741.02 $[M+H]^+$ 。

實例 22



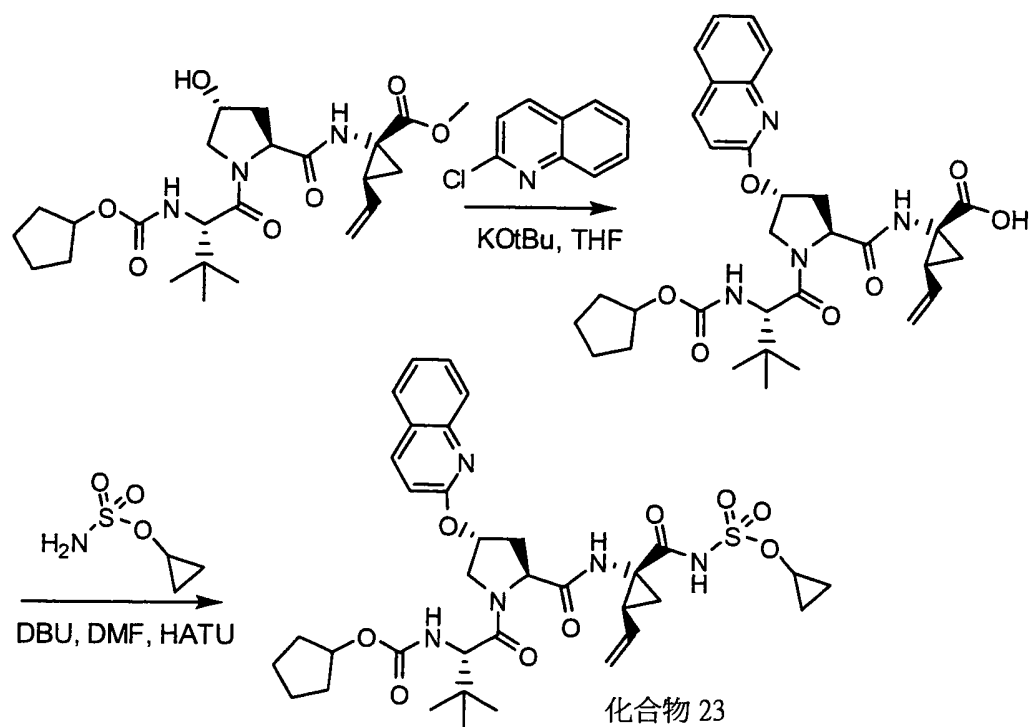
圓底燒瓶中置入 4-三氟甲基-喹啉-2-醇 (1 g, 4.69 mmol) 和 POCl_3 (10 ml, 107.28 mmol)。混合物受熱回流 3 小時，和之後濃縮以移除過量 POCl_3 。混合物用 5 N NaOH 鹼化和用 DCM 萃取。混合物藉由快閃層析術純化，提供中間體 2-氯-4-三氟甲基-喹啉 (845 mg, 78%)：LCMS 發現值 232.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

圓底燒瓶中置入 1-{[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (479.6 mg, 0.62 mmol)、20 ml THF、2-氯-4-三氟甲基-喹啉 (142 mg, 0.61 mmol)、和特丁醇鉀

(276.1 mg, 2.46 mmol)。混合物攪拌隔夜。混合物用水稀釋和用乙酸乙酯萃取 2X。有機層用硫酸鈉乾燥、過濾、和濃縮。混合物藉由逆相 HPLC 純化，提供芳基醚 (100 mg, 24%)：LCMS 發現值 660.93 $[M+H]^+$ 。

化合物 22 係依據於實例 2 的最終步驟所呈現之方法予以製備。1- $\{[1-(2\text{-環戊基氧基羰基胺基}-3,3\text{-二甲基}-丁醯基)-4-(4\text{-三氟甲基}-喹啉-2\text{-基氧基})\text{-吡咯啉-2-羰基}]\text{-胺基}\}$ -2-乙烯基-環丙烷羧酸 (100 mg, 0.15 mmol) 的處理係在相同條件下調整比例，和使用胺磺酸環丙酯提供所欲之產物化合物 22 (4 mg, 3.4%)： ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz, 特徵峰) δ 9.23(m, 1H), 9.00(m, 1H), 8.03(m, 1H), 7.19-7.35(m, 2H), 6.67(s, 1H), 4.15(m, 1H), 0.93(m, 2H), 0.75(m, 2H)；LCMS 發現值 779.94 $[M+H]^+$ 。

實例 23

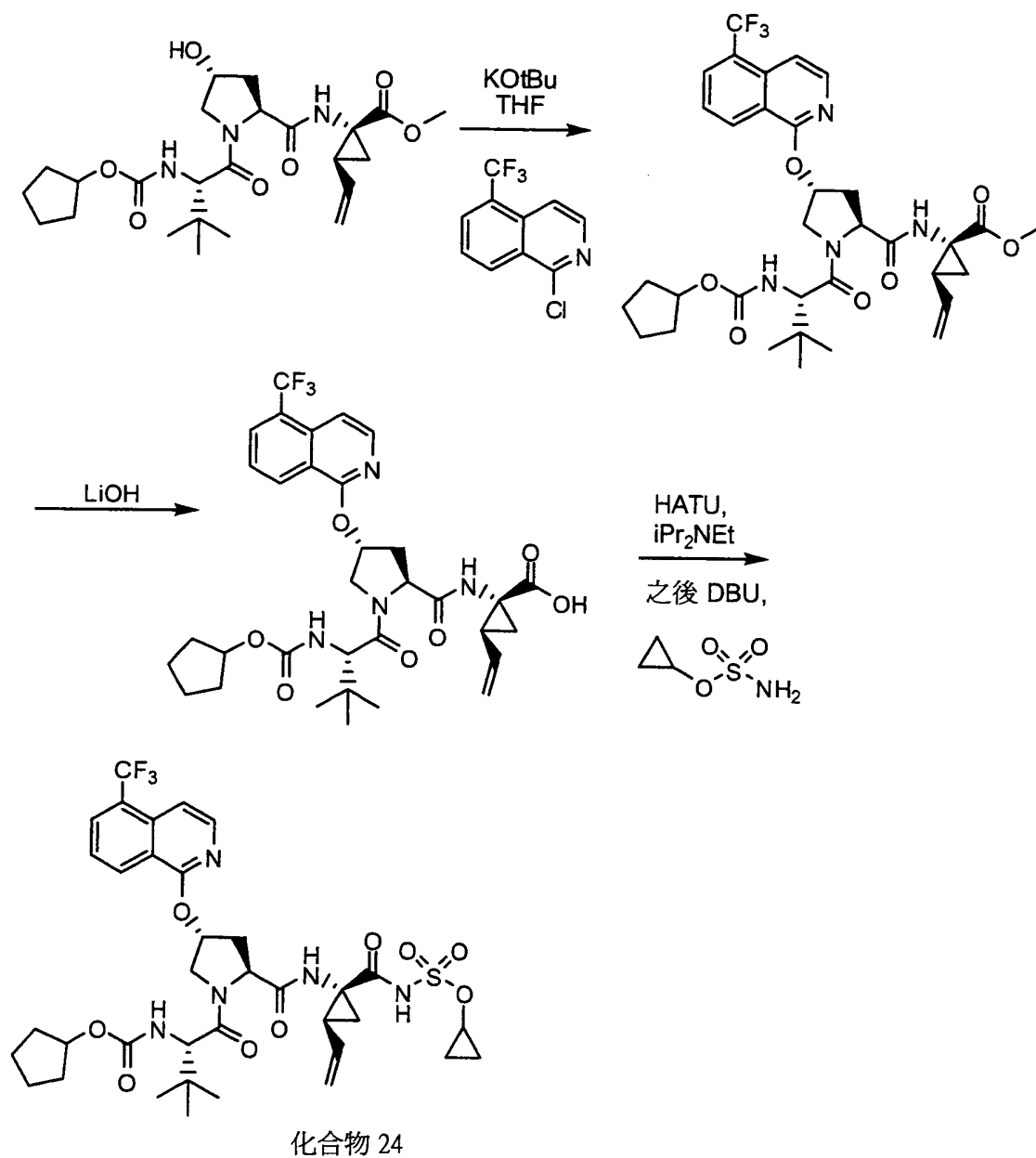


1- {[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(喹啉-2-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙炔基-環丙烷羧酸係依據於實例 16 所呈現之方法予以製備。2-氯-喹啉 (102.3 mg, 0.63 mmol) 的處理係在相同條件下，提供所欲之芳基醚 (105.8 mg, 29%)：LCMS 發現值 593.03 [M+H]⁺。

化合物 23 係依據於實例 2 的最終步驟所呈現之方法予以製備。1- {[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(喹啉-2-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙炔基-環丙烷羧酸 (100 mg, 0.17 mmol) 的處理係在相同條件下調整比例，和使用胺磺酸環丙酯提供所欲之產物化合物 23 (17.1 mg, 14%)：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 特徵峰) δ 8.08 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.27 (m, 1H、被溶劑峰阻礙), 6.88-6.92 (2, 1H), 4.15 (m,

1H), 1.02(m, 2H), 0.73(m, 2H); LCMS 發現值 712.03
 $[M+H]^+$ 。

實例 24



1-氯-5-三氟甲氧基-異喹啉係依據於實例 16 所呈現之方法予以合成。除了使用 2-(三氟甲氧基)肉桂酸之外。

在 -78 C, 1-{[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-

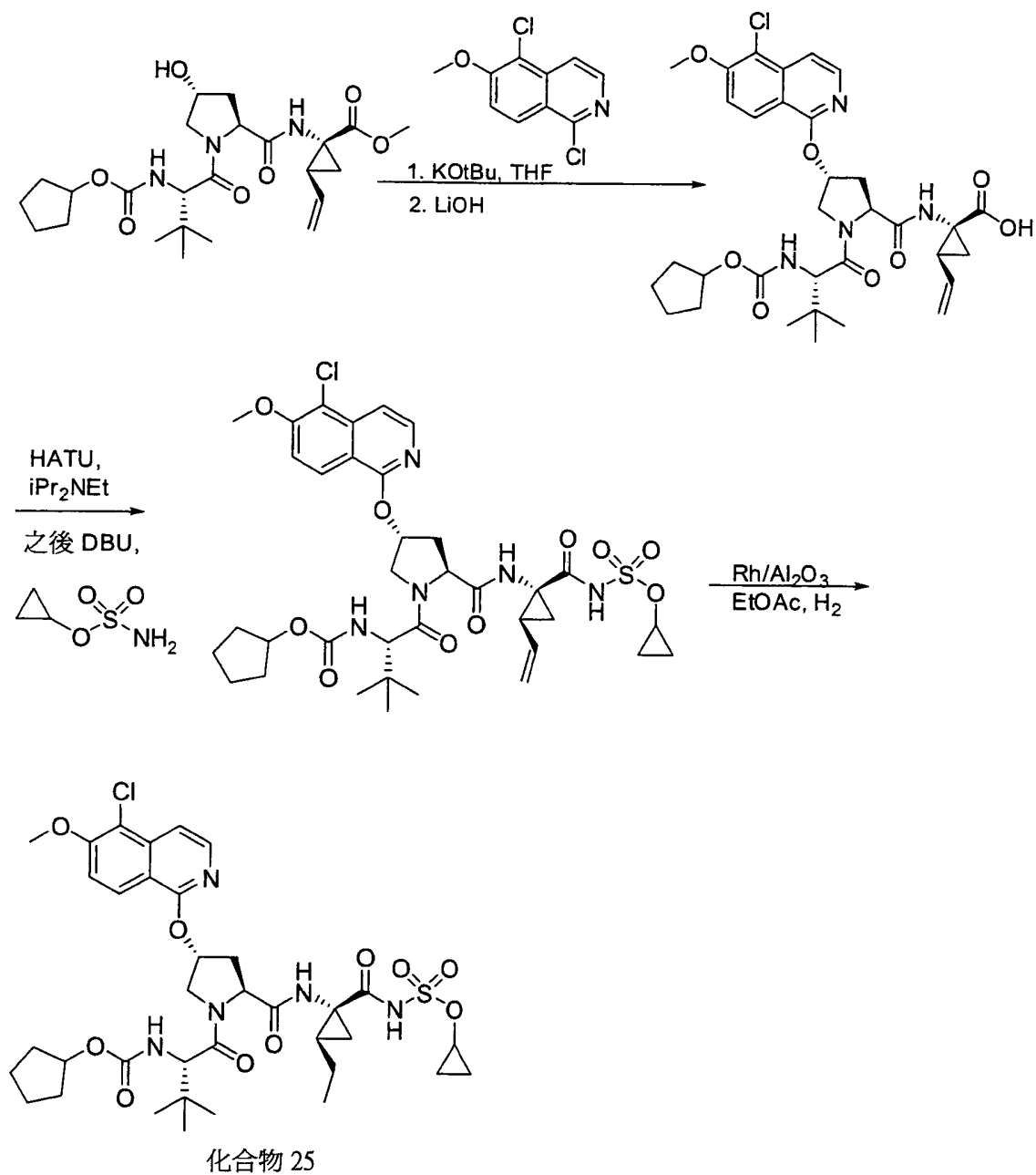
丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯(203 mg, 0.423 mmol)溶於無水 THF(2 mL)和用固體 KOtBu(1.4 mL, 1.40 mmol)處理。攪拌 4 分鐘之後，將 1-氯-5-三氟甲基-異喹啉(118 mg, 0.508 mmol)的 1.2 mL THF 溶液加到反應燒瓶中。在室溫攪拌 60 分鐘之後，反應用飽和的 NH₄Cl 驟冷和用 EtOAc 萃取。有機物用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術純化(30–80% EtOAc/己烷)，提供芳基醚(135 mg, 47 %)，LCMS 發現值 675.0 [M+H]⁺。

1-{[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(5-三氟甲基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯(135 mg, 0.200 mmol)溶於無水 THF(1.2 mL)中，和用 1 M LiOH/H₂O(0.8 mL, 0.801 mmol)處理。攪拌 8.25 小時之後，反應用 2 N HCl 驟冷，和用 EtOAc 萃取。有機物用硫酸鈉乾燥。移除溶劑，提供酸(125 mg, 94 %)，LCMS 發現值 661.1 [M+H]⁺。

1-{[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(5-三氟甲基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸(125 mg, 0.189 mmol)和 HATU(91 mg, 0.284 mmol)於 DMF(0.8 mL)中混合，加入 iPr₂NEt(42 mL, 0.284 mmol)。在室溫攪拌 30 分鐘之後，加入胺磺酸環丙酯(44 mg, 0.378 mmol)和 DBU(96 mL, 0.756 mmol)和在室溫反應 14 小時。粗製反應混合物用飽和的 NaHCO₃ 驟冷和用 EtOAc 萃取。有機物用 1N HCl 水溶液清洗和用

硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術（60–100% EtOAc/己烷和 0–10% MeOH/CH₂Cl₂）和製備的 HPLC 純化，提供化合物 24（40.4 mg, 27 %）：¹H NMR（CDCl₃, 300 MHz） 10.18（bs, 1H）， 8.41（d, 1H）， 8.12（d, 1H）， 8.04（d, 1H）， 7.57（bs, 1H）， 7.21（bs, 1H）， 5.80–5.89（m, 1H）， 5.76（bs, 1H）， 5.26（d, 1H）， 5.08（d, 1H）， 4.66（bs, 1H）， 4.53（m, 1H）， 4.38（d, 1H）， 4.25（d, 1H）， 4.24（m, 1H）， 4.07（m, 1H）， 3.91（s, 3H）， 2.53（m, 1H）， 2.35（m, 1H）， 2.16（m, 1H）， 1.97（m, 1H）， 1.62–1.48（m, 10H）， 1.02（s, 9H）， 0.96（m, 2H）， 0.70（m, 2H）； LCMS 發現值 780.1 [M+H]⁺。

實例 25



1,7-二氯-6-甲氧基-異喹啉係依據實例 16 所呈現的方法予以合成，除了使用 2-氯-3-甲氧基肉桂酸之外。

在 -78°C ，1-{[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (250 mg, 0.521 mmol) 溶於無水 THF (4 mL) 中，用固體 KOtBu (1.8 mL, 1.80 mmol) 處理。攪拌 4 分鐘之後，將 1,5-二氯-6-甲氧基-異喹啉 (178 mg, 0.782 mmol) 加到反應

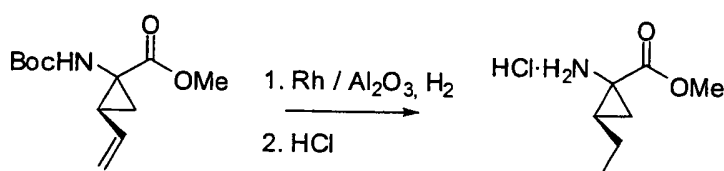
燒瓶中。在室溫攪拌 60 分鐘之後，反應用 1 M LiOH/H₂O(6 ml, 6.0 mmol)和 2 ml MeOH 處理。攪拌 14 小時之後，反應用 2 N HCl 驟冷和用 EtOAc 萃取。有機物用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術純化(0-10% MeOH/CH₂Cl₂)，提供芳基醚(113 mg, 33 %)，LCMS 發現值 657.1 [M+H]⁺。

1-{[4-(5-氯-6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸(113 mg, 0.172 mmol)、胺磺酸環丙酯(36 mg, 0.259 mmol)和 HATU(98 mg, 0.259 mmol)於 DMF(2 mL)中混合，加入 DBU(77 μ L, 0.517 mmol)。在室溫攪拌 3 小時之後，粗製反應混合物用 1N HCl 水溶液驟冷和用 EtOAc 萃取。有機物用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由製備的 HPLC 純化，提供醯基胺磺酸酯(70 mg, 50 %)，LCMS 發現值 776.1 [M+H]⁺。

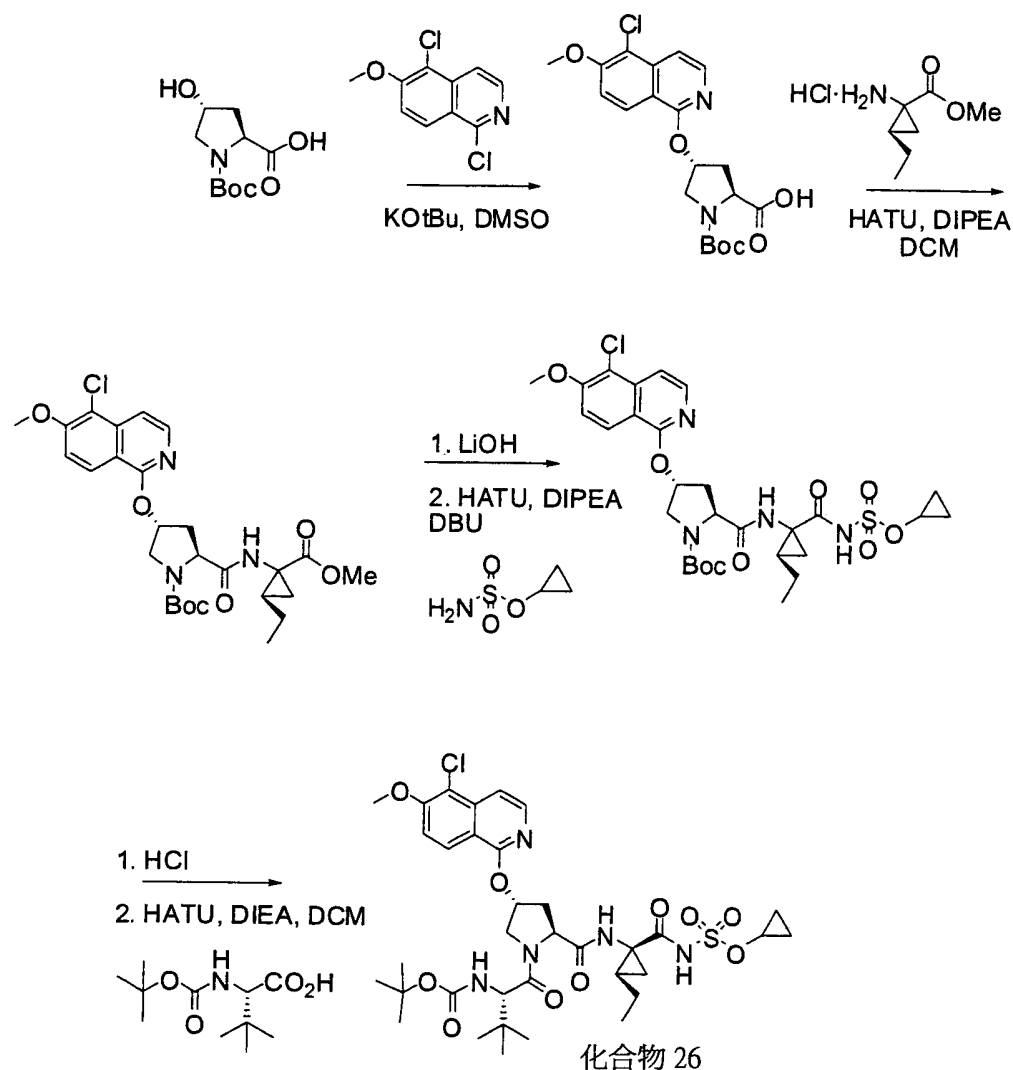
將 Rh/Al₂O₃(14 mg, 20 wt%)加到{1-[4-(5-氯-6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-胺甲酸環戊基酯(70 mg, 0.086 mmol)的 EtOAc(2.5 mL)溶液中。反應氣氛用 H₂ 氣沖洗，且燒瓶配有充填 H₂ 之氣球。在室溫攪拌 1.5 小時之後，反應被過濾和用 CH₂Cl₂ 清洗。移除溶劑之後，粗製產物藉由製備的 TLC(3% MeOH/CH₂Cl₂)和逆相 HPLC 純化，提供化合物 25(15 mg, 20 %)：¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) 8.11(d, 1H), 8.01(d,

1H), 7.63(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.14(bs, 1H), 5.88(bs, 1H), 5.34(d, 1H), 4.69(bs, 1H), 4.53(m, 1H), 4.43(d, 1H), 4.29(d, 2H), 4.19(m, 1H), 4.05(s, 3H), 2.60(m, 1H), 2.47(m, 1H), 1.62-1.48(m, 10H), 1.02(s, 9H), 0.96(m, 2H), 0.70(m, 2H); LCMS 發現值 778.1 $[M+H]^+$ 。

實例 26



依據實例 18 所呈現之方法進行 1-第三丁氧基羰基胺基-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯的還原。1-第三丁氧基羰基胺基-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯的處理係在相同條件下調整比例，在矽膠上純化之後，提供所欲之還原產物。此物質用 4N HCl 的二噁呋溶液處理，接著移除溶劑，提供所欲之中間體 1-胺基-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯，其為 HCl 鹽：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.80 (s, 3H), 1.39-1.63 (m, 5H), 0.94 (t, 3H)。



4-羥基-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 (1.01 g, 4.38 mmol) 溶於無水 DMSO (11 mL) 和 THF (22 mL) 中，之後用 1M KOtBu/THF (11 mL, 11.0 mmol) 處理。在室溫 10 分鐘之後，將 1,5-二氯-6-甲氧基-異喹啉 (1.0 g, 4.38 mmol) 加到反應瓶中。攪拌額外的 1.5 小時之後，反應用 2N HCl 驟冷，和用 EtOAc 萃取。有機物用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，棕色泡沫粗製產物用於下一反應，無須另外的純化。

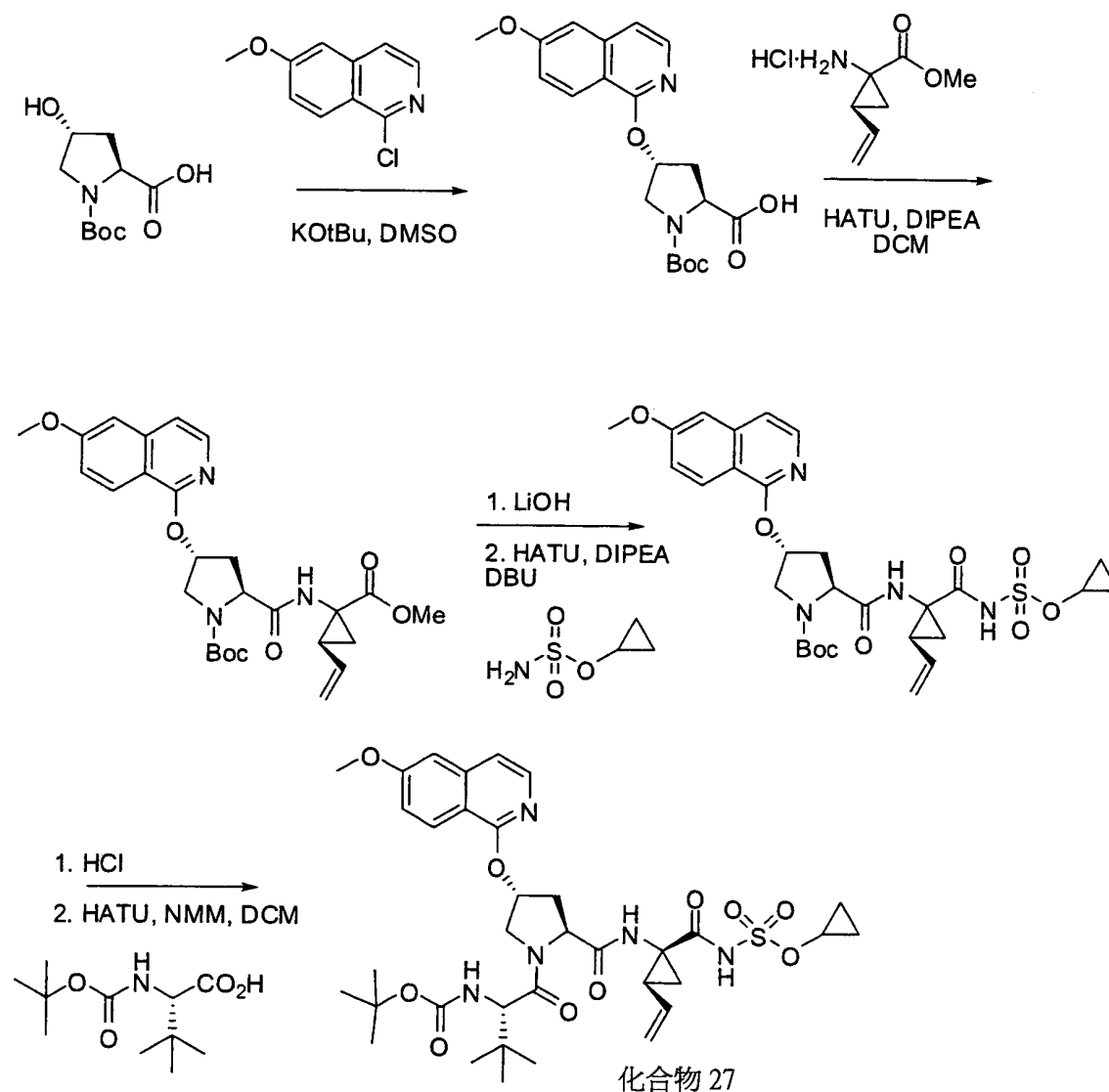
4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 (1.38 mmol) 和 1-胺基-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (4.38 mmol) 的 HCl 鹽於 CH_2Cl_2 (10 mL) 混合，加入 HATU (2.5 g, 6.58 mmol) 和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.06 mL, 17.5 mmol)。在室溫攪拌 100 分鐘之後，反應藉由二氧化矽管柱層析術純化 (0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，提供所欲之酯：LCMS 發現值 548.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。產物用於下一反應，無須定量分析。

4-(5-氯-6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-(2-乙基-1-甲氧基羰基-環丙基胺甲鹽基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (4.38 mmol) 溶於無水 THF (30 mL) 和 MeOH (10 mL)，之後用 1 M $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10 mL, 10.0 mmol) 處理。攪拌 18 小時之後，反應用 2 N HCl 驟冷，和用 EtOAc 萃取。有機物用硫酸鈉乾燥。移除溶劑提供酸 (1.34 g, 54 % 歷經 3 步驟，LCMS 發現值 532.0 (M-H))。該酸 (211 mg, 0.370 mmol) 和 HATU (183 mg, 0.481 mmol) 於 DMF (4 mL) 混合，加入 DBU (276 μL , 0.185 mmol) 和胺磺酸環丙酯。在室溫攪拌 3 小時之後，粗製反應混合物用 1N HCl 水溶液驟冷，和用 EtOAc 萃取。有機物用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術純化 (30-100% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$)，提供鹽基胺磺酸酯 (127 mg, 53 %)，LCMS 發現值 653.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(5-氯-6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-(1-環丙氧基磺鹽基胺基羰基-2-乙基-環丙基胺甲鹽基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (127 mg, 0.194 mmol) 於 4N HCl 的二噁呋 (3.5 mL)

溶液中攪拌 30 分鐘。移除溶劑和乾燥殘留物。得到的粗製胺與 HATU(111 mg, 0.292 mmol)和 Boc-L-特-白胺酸混合，溶於 CH₂Cl₂(3 mL)中，和用 DIEA(169 uL, 0.972 mmol)處理。在室溫攪拌 2 小時之後，反應藉由二氧化矽管柱層析術(0-8% MeOH/CH₂Cl₂ 和 30-100% EtOAc/己烷)和逆相 HPLC 純化，提供化合物 26(145 mg, 85 %)：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 10.33 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.91 (bs, 1H), 5.94 (bs, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.97 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.03 (m, 15H), 0.74 (m, 2H)；LCMS 發現值 766.0 [M+H]⁺。

實例 27



4-羥基-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 (512 mg, 2.21 mmol) 溶於無水 DMSO (22 mL) 和用固體 KOtBu (745 mg, 6.64 mmol) 處理。在室溫 1 小時之後，溶液冷卻至 0°C ，和將 6-氯-2-甲氧基-異喹啉 (450 mg, 2.32 mmol) 加到反應瓶中。受熱至室溫和攪拌額外的 14 小時之後，反應用冷的 5% 檸檬酸驟冷，和用 EtOAc 萃取。有機物用飽和的 NaCl 水溶液清洗和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，棕色泡沫粗製產物用於下一反應，無須另外的純化 (940 mg, 99%)。

4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-

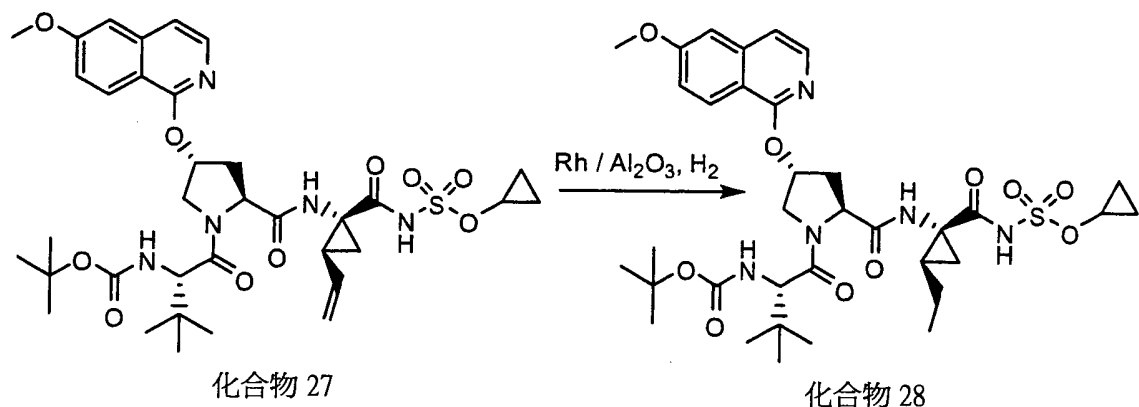
第三丁酯 (2.21 mmol) 和 1-胺基-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (2.54 mmol) 於 CH_2Cl_2 (22 mL) 混合，加入 HATU (1.26 g, 3.32 mmol) 和 iPr_2NEt (1.15 mL, 6.64 mmol)。在室溫攪拌 2 小時之後，反應用 1N HCl 水溶液酸化，和用 EtOAc 萃取。有機物用 5% 檸檬酸、飽和的 NaCl 水溶液清洗和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術 (40-60% EtOAc/己烷) 純化，提供所欲之酯 (978 mg, 87%)。

2-(1-甲氧基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (1.44 g, 2.93 mmol) 溶於 THF/MeOH (3:1, 24 mL) 中，加入 LiOH (352 mg, 14.68 mmol) 的 H_2O (6 mL) 溶液，和在室溫攪拌 12 小時。反應用 H_2O 稀釋和用 1N HCl 水溶液酸化。溶液用 EtOAc 萃取、用飽和的 NaCl 水溶液清洗、和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物直接用於下一反應。

得到的酸 (440 mg, 0.89 mmol) 和 HATU (506 mg, 1.33 mmol) 於 DMF (8.9 mL) 混合，和用 iPr_2NEt (0.24 mL, 1.33 mmol) 處理。在室溫攪拌 15 分鐘之後，將胺磺酸環丙酯 (304 mg, 2.22 mmol) 和 DBU (0.53 mL, 3.55 mmol) 加到反應混合物中。在室溫攪拌 3 小時之後，反應用 H_2O 稀釋。溶液用 EtOAc 萃取、用飽和的 NaHCO_3 水溶液清洗、和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術 (60-90% EtOAc/己烷) 純化，提供醯基胺磺酸酯 (400 mg, 73%)。

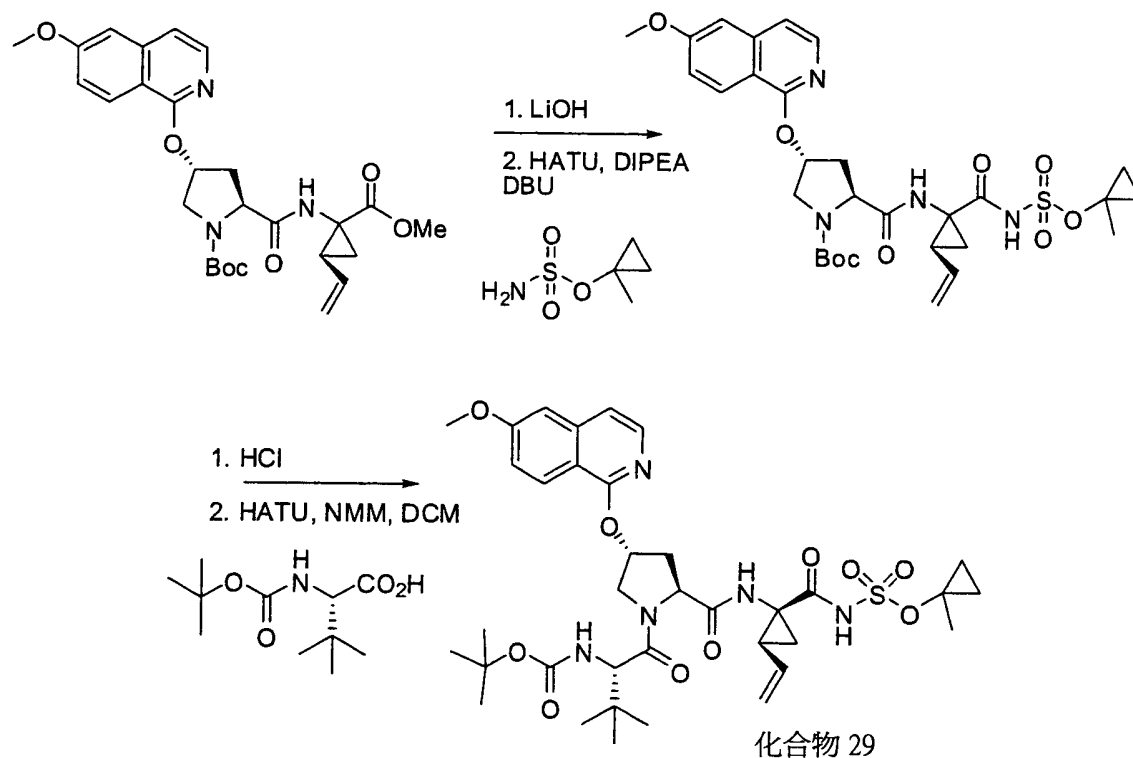
2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (400 mg, 0.65 mmol) 溶於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中，用 4N HCl 的二噁呋(2 mL) 溶液處理，和在室溫反應 1 小時。移除溶劑，和乾燥殘留物。得到的粗製胺與 HATU (370 mg, 0.97 mmol) 混合，溶於 CH_2Cl_2 (6.5 mL)，和用 Boc-L-特-白胺酸 (0.65 mmol) 和 NMM (0.21 mL, 1.95 mmol) 處理。在室溫攪拌 14 小時之後，反應用 1N HCl 水溶液酸化，和用 CH_2Cl_2 萃取。有機物用 1N HCl 水溶液、飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由 C18 逆相管柱層析術 (30-95 % ACN/ H_2O -1% TFA) 純化，提供化合物 27 (222 mg, 47%)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)；LCMS 發現值 730.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 28



將 $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (10 mg, 20 wt%) 加到化合物 27 (50 mg, 0.07 mmol) 的 EtOAc (0.7 mL) 溶液中。反應氛圍用 H_2 氣沖洗，且燒瓶配有充填 H_2 之氣球。在室溫攪拌 2 小時之後，反應經由注射尖端過濾器 (Nylon, 0.45 μM) 過濾，和用 CH_2Cl_2 清洗。移除溶劑之後，殘留物溶於 MeOH ，和通過 C-18 RP SPE 管柱 (Phenomenex Strata, 1 g)，且用 MeOH 沖提，提供所欲之化合物 28 (42 mg, 84%)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.09 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.60 (m, 4H), 1.27 (s, 9H), 1.16-1.27 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)；LCMS 發現值 732.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 29



依據實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法合成胺磺酸 1-甲基-環丙酯，除了利用 1-甲基環丙醇(藉由 *Synthesis* **1991**, 234 所報導之方法合成)得到胺磺酸 1-甲基-環丙酯之外。

來自實例 40 之 2-(1-甲氧基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(550 mg, 1.08 mmol)溶於 THF/MeOH(3:1, 8 mL)中，加入 LiOH(129 mg, 5.38 mmol)的 H₂O(2 mL)溶液，和在室溫攪拌 3 小時。反應用 H₂O 稀釋，和用 1N HCl 水溶液酸化。溶液用 EtOAc 萃取，用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物直接用於下一反應。

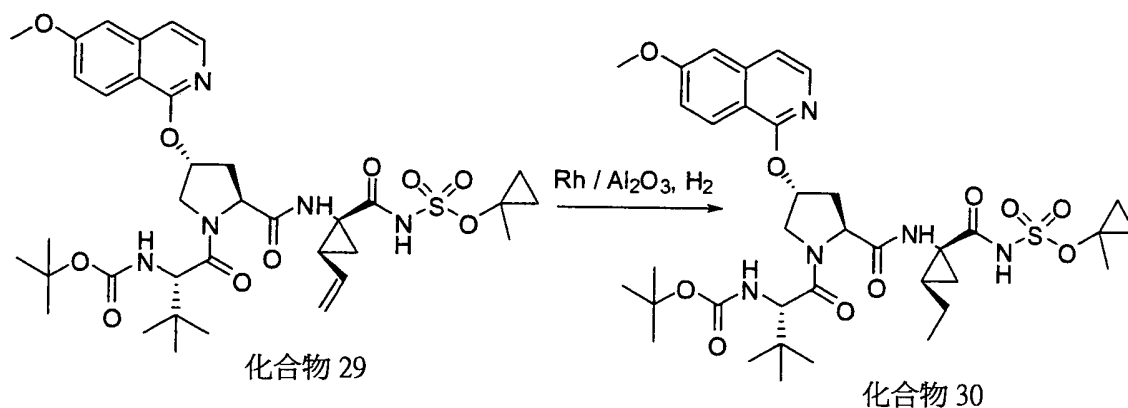
得到的酸和 HATU(600 mg, 1.58 mmol)於 DMF(10.8 mL)中混合，和用 iPr₂NEt(1.58 mmol)處理。在室溫攪拌

15 分鐘之後，將胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (238 mg, 1.58 mmol) 和 DBU (0.31 mL, 2.10 mmol) 加到反應混合物中。在室溫攪拌 12 小時之後，反應用 H_2O 稀釋。溶液用 EtOAc 萃取，用飽和的 NaHCO_3 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術 (60–90% EtOAc/己烷) 純化，提供醯基胺磺酸酯 (260 mg, 39%)。

4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-[1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (400 mg, 0.65 mmol) 溶於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中，用 4N HCl 的二噁呋 (2 mL) 溶液處理，和在室溫反應 1 小時。移除溶劑，和乾燥殘留物。得到的粗製胺與 HATU (370 mg, 0.97 mmol) 混合，溶於 CH_2Cl_2 (6.5 mL)，和用 NMM (0.21 mL, 1.95 mmol) 處理。在室溫攪拌 14 小時之後，反應用 1N HCl 水溶液酸化，和用 CH_2Cl_2 萃取。有機物用 1N HCl 水溶液、飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由 C18 逆相管柱層析術 (30–95 % ACN/ H_2O -1% TFA) 純化，提供化合物 29 (213 mg, 47%)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.28 (m, 11H),

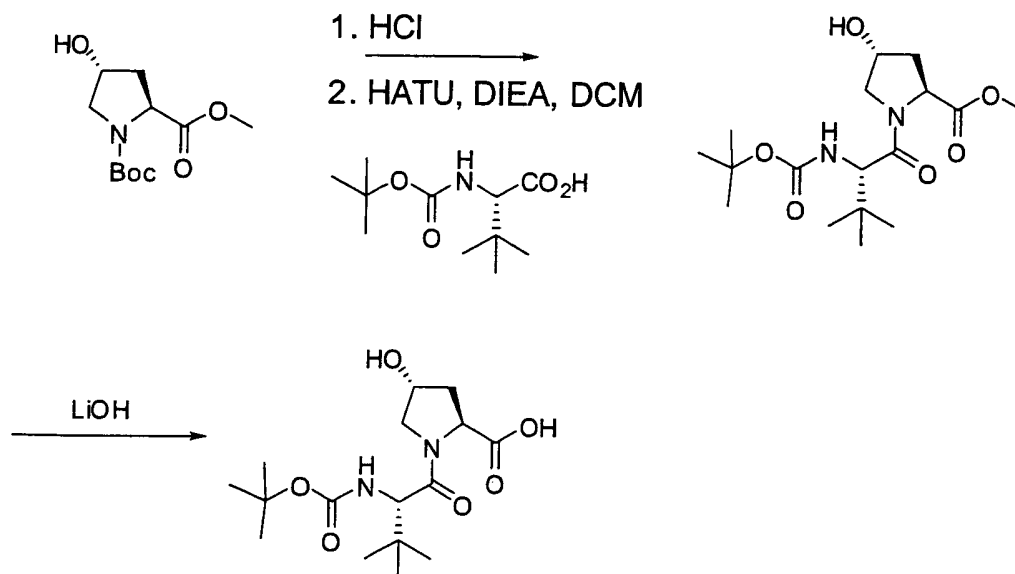
1.05 (s, 9H), 0.68 (m, 2H); LCMS 發現值 744.0 [M+H]⁺。

實例 30



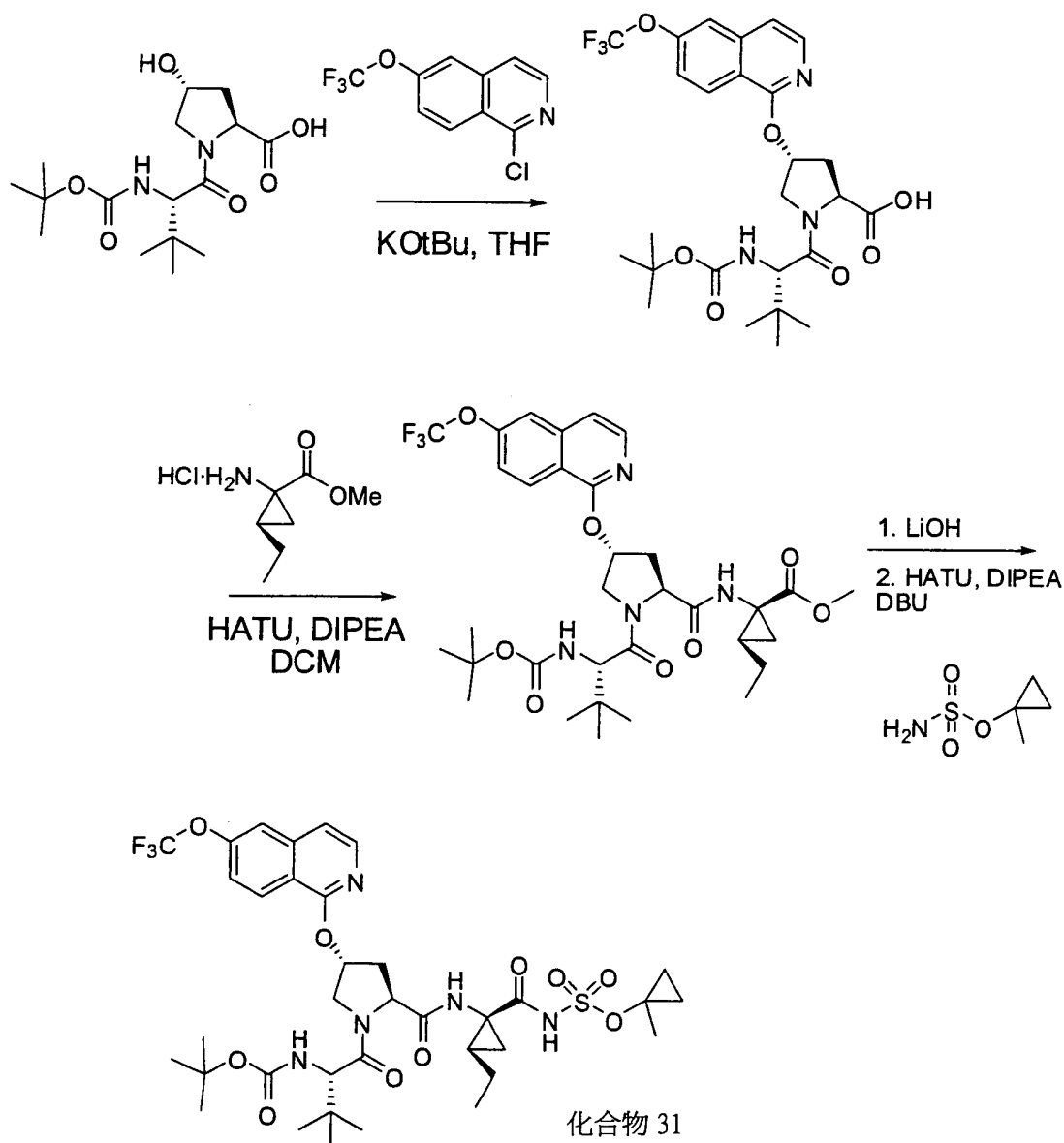
依據合成化合物 28 所呈現之方法製備化合物 30。來自實例 29 之化合物 29 的處理係在相同條件下調整比例，提供所欲之產物 (45 mg, 90%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.27 (s, 9H), 1.20-1.31 (m, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.97 (m, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS 發現值 746.0 [M+H]⁺。

實例 31



4-羥基-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯 (10.0 g, 40.8 mmol) 於 4N HCl 的二噁呋喃 (60 mL) 溶液中攪拌 210 分鐘。移除溶劑，和乾燥粗製殘留物。得到的粗製胺與 HATU (18.6 g, 48.9 mmol) 和 Boc-L-特-白胺酸 (10.8 g, 46.9 mmol) 混合，溶於 CH_2Cl_2 (450 mL) 中，和用 DIEA (24.9 mL, 148 mmol) 處理。在室溫攪拌 4 小時之後，反應藉由二氧化矽管柱層析術 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 和 40-100% EtOAc/己烷) 純化，提供 13.2 g (90%) 所欲之產物，其為白色泡沫。LCMS 發現值 359.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將 2M 氫氧化鋰 (15 mL, 30.0 mmol) 加到 1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羧酸甲酯 (2.74 g, 7.64 mmol) 的四氫呋喃 (45 mL) 溶液中。反應在周遭溫度攪拌 18 小時。溶液用 EtOAc 稀釋，和用 2 M HCl 酸化。分離層，和有機層用 Na_2SO_4 乾燥，和濃縮得到 2.57 g (98%) 的產物。LCMS 發現值 345.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



依據實例 16 所呈現之方法合成 1-氯-6-三氟甲氧基-異喹啉，除了利用 3-(三氟甲氧基)肉桂酸之外。

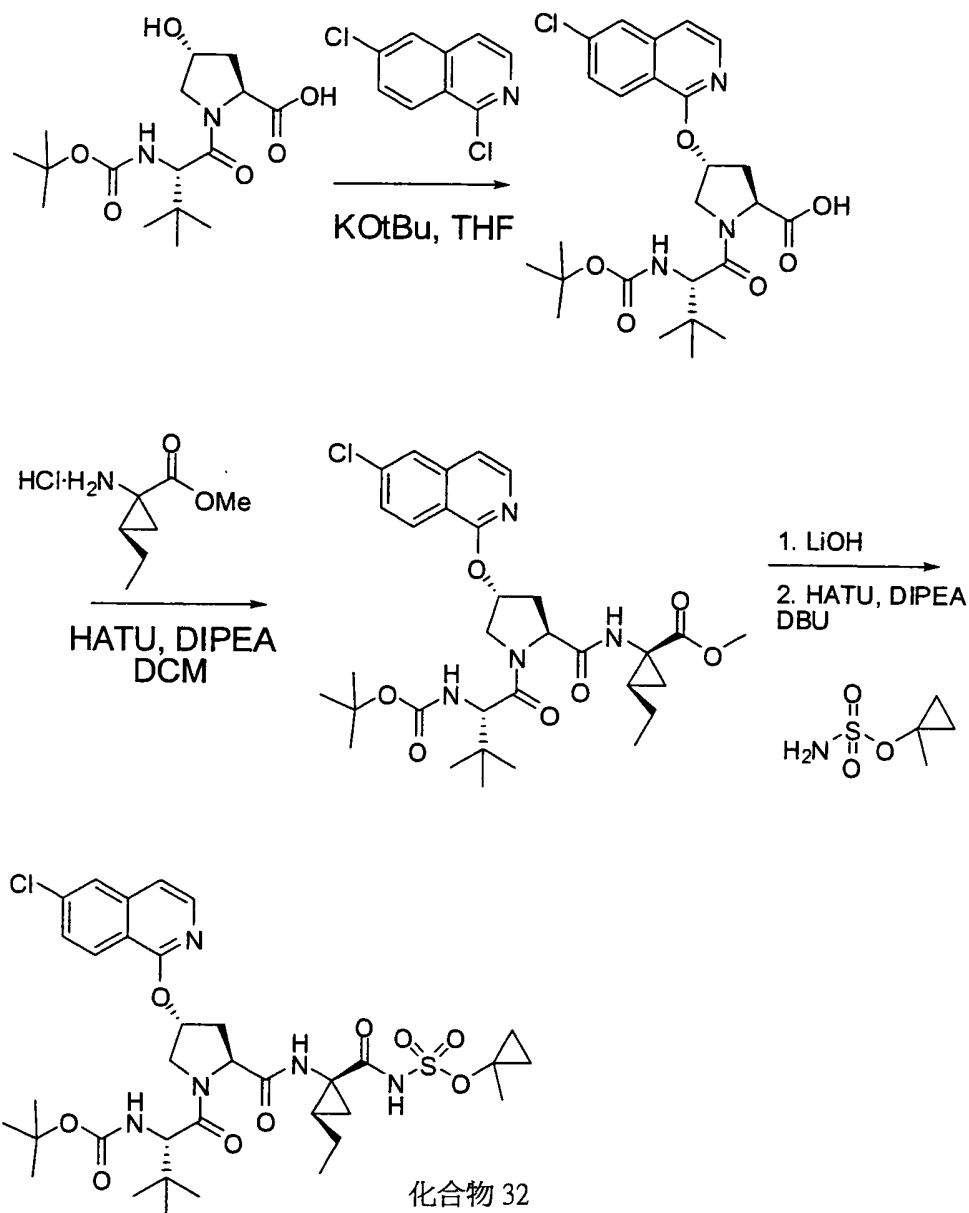
1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羧酸 (1.38 g, 4.01 mmol) 溶於無水 THF (20 mL) 中，之後用 1M KOtBu/THF (20 mL, 20 mmol) 處理。在室溫 10 分鐘之後，將 1-氯-6-三氟甲氧基-異喹啉 (1.49 g, 6.01 mmol) 的 10 mL THF 溶液加到反應瓶中。額外攪拌 50 分鐘之後，反應用 2N HCl 驟冷，和用 EtOAc 萃取。有機

物用硫酸鈉乾燥，和用二氧化矽管柱層析術(0-20% MeOH/CH₂Cl₂)純化，提供 2.37 g (98%)的所欲之產物，其為黃-棕色泡沫。LCMS 發現值 554.0 [M-H]⁻。

依據合成化合物 26 所呈現之方法製備 1- {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-三氟甲氧基-異喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯。1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-三氟甲氧基-異喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(2.37 g, 4.00 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，提供所欲之甲酯(1.90 g, 70%)。LCMS 發現值 681.0 [M+H]⁺。

依據合成化合物 29 所呈現之方法製備化合物 31。1- {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-三氟甲氧基-異喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯(1.29 g, 1.88 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，和藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 31(441 mg, 29%)：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.31 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 2.57-2.49 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.44-1.29 (m, 12H), 1.04 (s, 9H), 0.96 (m, 3H), 0.65 (m, 2H)；LCMS 發現值 800.4 [M+H]⁺。

實例 32

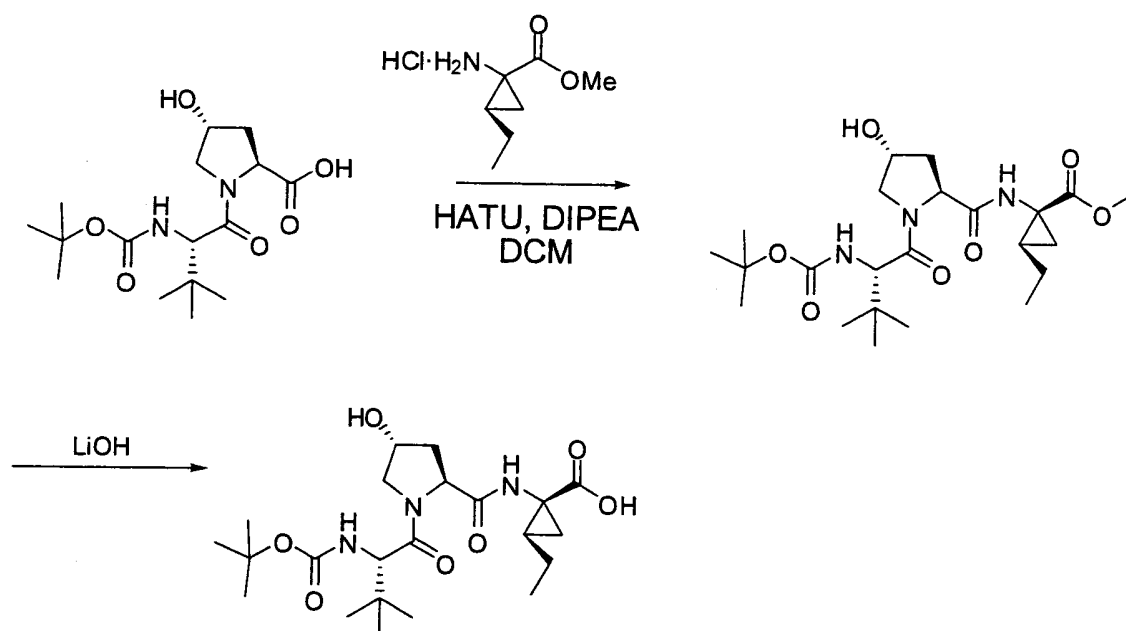


依據實例 16 所呈現之方法合成 1,6-二氯異喹啉，除了利用 3-氯肉桂酸之外。

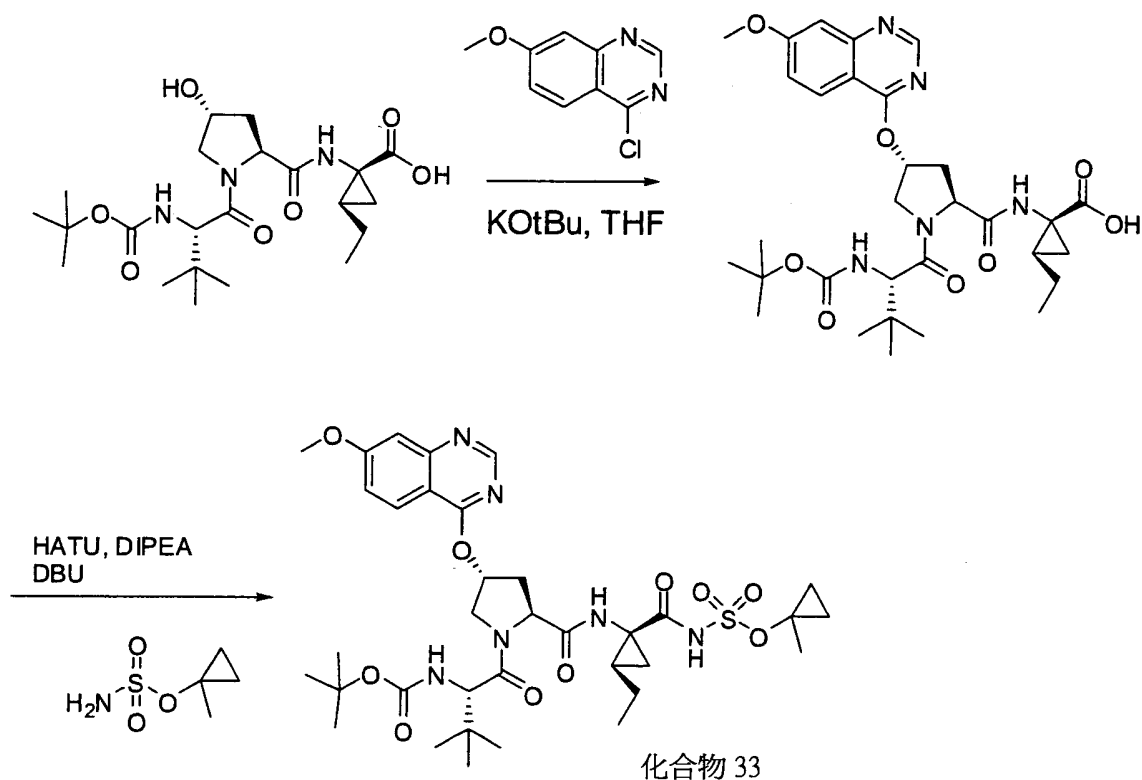
依據合成化合物 31 所呈現之方法製備化合物 32，除了利用 1,6-二氯異喹啉之外。關於最終步驟，1-(2-第三丁氧基羰基-3,3-二甲基-丁基)-4-羥基-吡咯啉-2-羧酸 (532 mg, 1.54 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，提供化合物 32 (107 mg, 28%)：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.34 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73

(s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.44-1.22 (m, 12H), 1.04 (s, 9H), 0.94 (m, 3H), 0.65 (m, 2H); LCMS 發現值 750.4 $[M+H]^+$ 。

實例 33

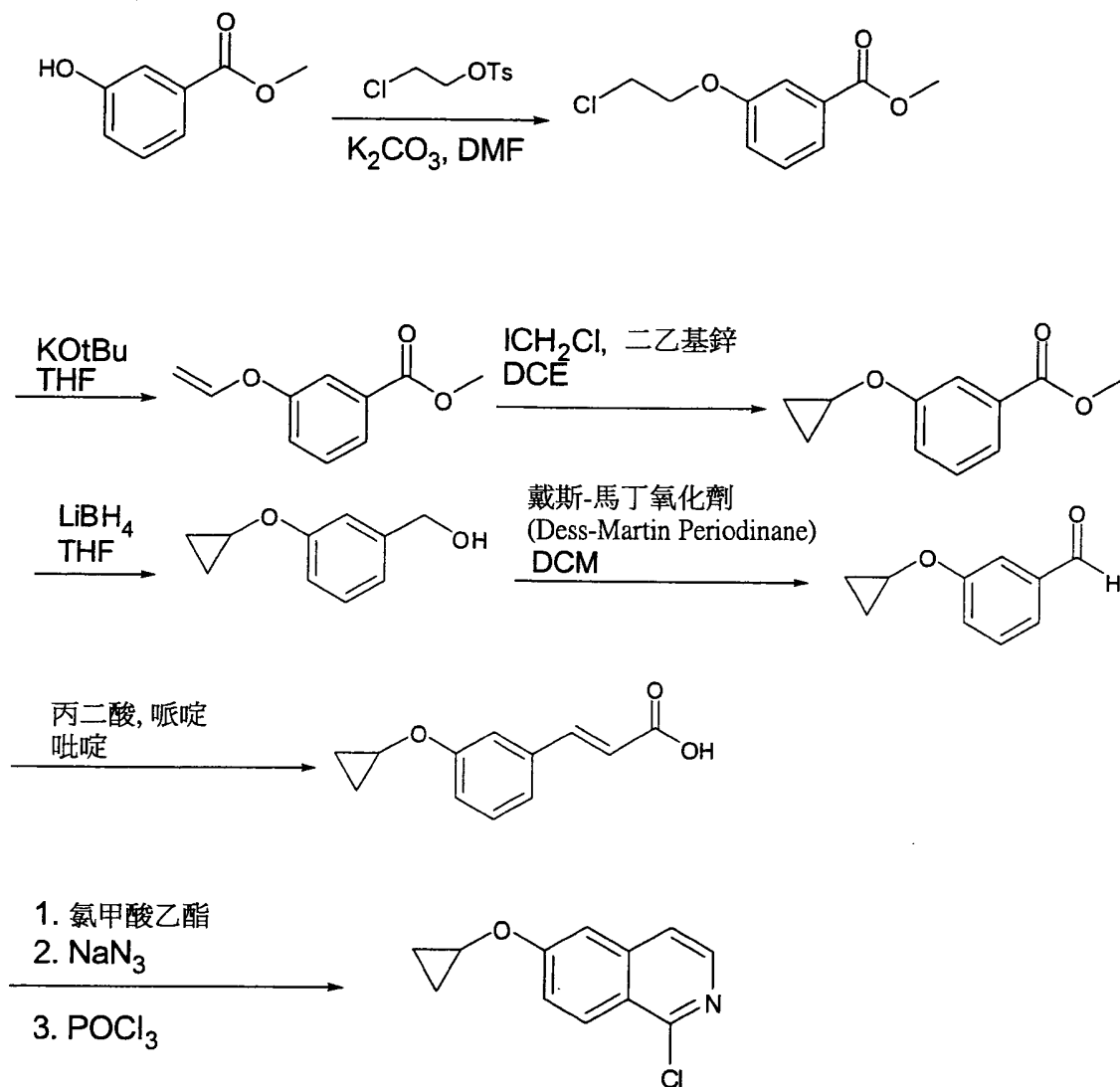


1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羧酸 (738 mg, 2.14 mmol) 在實例 26 所呈現的肽偶合條件下的處理發生在相同條件下，調整比例，提供酯，其隨後水解成 1-[[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基]-2-乙基-環丙烷羧酸 (565 mg, 64%)：LCMS 發現值 456.0 $[M+H]^+$ 。



依據合成化合物 31 所呈現之方法製備化合物 33。1-
 {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-
 吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸 (300 mg, 0.659
 mmol) 和 6-甲氧基-喹啉 (藉由 *J. Chem. Soc.* **1947**, 890-
 894 所報導的方法合成) 的處理發生在相同條件下，調整比
 例，提供化合物 33 (220 mg, 45%)： ^1H NMR (CDCl_3 , 300
 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s,
 1H), 7.22 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.57 (m,
 2H), 4.18 (d, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.65-2.57
 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.26
 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.26 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.93 (m,
 3H), 0.63 (m, 2H)；LCMS 發現值 747.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 34



將 K_2CO_3 (45.4 g, 328 mmol) 和 *p*-甲苯磺酸 2-氯乙酯 (39.3 g, 167 mmol) 加到 3-羥基苯甲酸甲酯 (25.0 g, 164 mmol) 的 DMF (250 mL) 溶液中。反應在 65℃ 攪拌 12 小時，之後用 EtOAc 和 H_2O 稀釋。分離層，且有機層用 Na_2SO_4 乾燥、濃縮和藉由二氧化矽管柱層析術 (0-100% CH_2Cl_2 /己烷) 純化，提供 25.0 g (71%) 的所欲之產物，其為清澈油狀物。

氯化物 (25.0 g, 116 mmol) 溶於 THF (220 mL) 中，之後

加入 KOtBu(16.3 g, 145 mmol)。反應在周遭溫度攪拌 18 小時，之後用 EtOAc 和 H₂O 稀釋。分離層，且有機層用 Na₂SO₄ 乾燥、濃縮和藉由二氧化矽管柱層析術 (0-25% EtOAc/己烷和 0-70% CH₂Cl₂/己烷)純化，提供 11.2 g (54%)的所欲之酯。

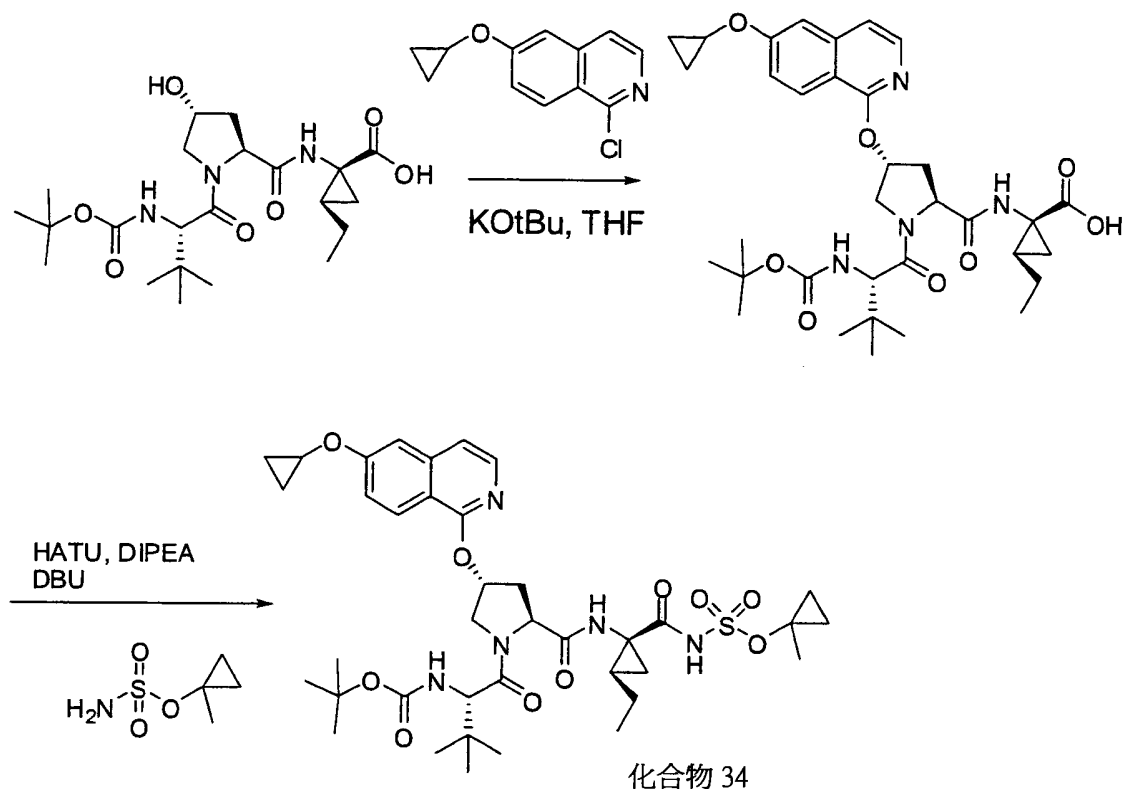
將氯碘甲烷(17.0 mL, 235 mmol)加到酯(11.2 g, 62.6 mmol)的二氯乙烷(310 mL)溶液，之後冷卻至 0℃，緩慢加入 1M Et₂Zn/己烷(117 mL, 117 mmol)。反應在周遭溫度攪拌 100 分鐘，之後用 1N HCl 和 DCM 稀釋。分離層，且有機層用 Na₂SO₄ 乾燥、濃縮和藉由二氧化矽管柱層析術 (30-100% CH₂Cl₂/己烷)純化，提供 9.77 g (81%)的苯甲酸甲基-3-環丙氧酯，其為清澈油狀物。

苯甲酸甲基-3-環丙氧酯(7.49 g, 39.0 mmol)溶於 THF(135 mL)中，之後加入 2M LiBH₄/THF(58.5 mL, 117 mmol)。反應在 50℃攪拌 1 小時，之後加入 1.6 mL MeOH。攪拌 30 分鐘之後，反應混合物冷卻至室溫，和用過量的 MeOH 驟冷。溶液被濃縮，和用 EtOAc 和 H₂O 稀釋。分離層，且有機層用 Na₂SO₄ 乾燥，和濃縮，提供 6.37 g (98%)所欲之醇。

將戴斯-馬丁氧化劑(Dess-Martin Periodinane)(18.7g, 42.7 mmol)加到該醇(6.37 g, 38.8 mmol)的二氯甲烷(194 mL)溶液中。反應在周遭溫度攪拌 15 分鐘。溶液藉由二氧化矽管柱層析術 (0-40% EtOAc/己烷)純化，提供 6.00 g (93%)醛，其為黃色油狀物。

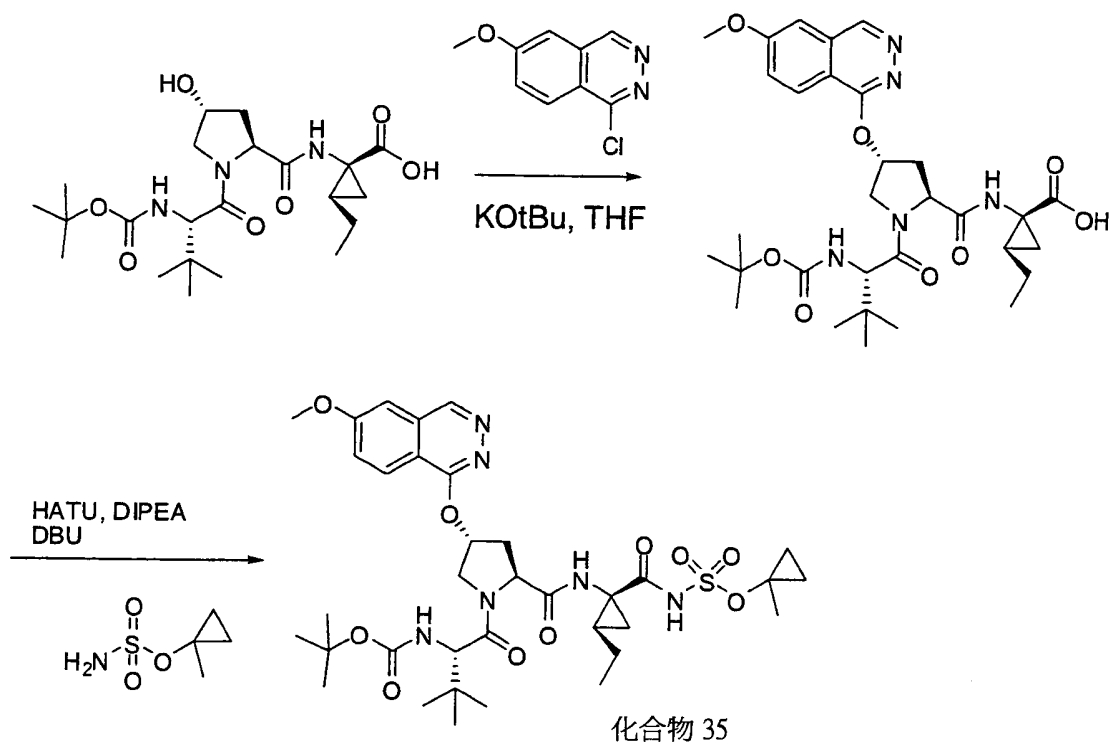
3-環丙氧基苯甲醛 (7.51 g, 46.3 mmol) 溶於吡啶 (195 mL)，之後加入丙二酸 (19.3 g, 185 mmol) 和哌啶 (6.86 mL, 69.5 mmol)。反應攪拌回流 2 小時，之後濃縮。殘留物被倒入冰冷 6N HCl 和傾析收集溶液。溶液用 DCM 稀釋，和用 DCM 萃取。萃取液和來自水層之固體被混合和用 2N NaOH 鹼化。鹼溶液用 DCM 清洗、酸化和過濾，得到 3-(3-環丙氧基-苯基)-丙烯酸，其為白色固體：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.77 (d, 1H), 7.36-7.09 (m, 4H), 6.44 (d, 1H), 3.77 (m, 1H), 0.81 (m, 4H)。

依據實例 16 所呈現之方法合成 1-氯-6-環丙氧基-異喹啉。3-(3-環丙氧基-苯基)-丙烯酸的處理發生在相同條件下，調整比例，提供 1-氯-6-環丙氧基-異喹啉：LCMS 發現值 220.1 [M+H]⁺。



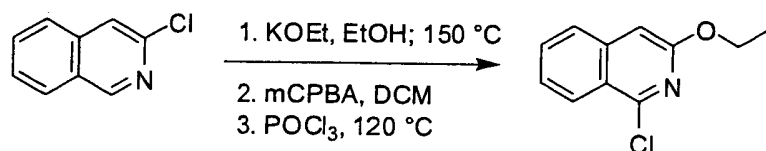
依據合成化合物 31 所呈現之方法製備化合物 34，除了利用 1-氯-6-環丙氧基-異喹啉之外。關於最終步驟，1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸 (200 mg, 0.439 mmol) 和 1-氯-6-環丙氧基-異喹啉的處理發生在相同條件下，調整比例，提供化合物 34 (220 mg, 45%)：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.89 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 6.52 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.15 (d, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.92 (m, 3H), 0.90-0.80 (m, 4H), 0.61 (m, 2H)；LCMS 發現值 772.0 [M+H]⁺。

實例 35



依據合成化合物 31 所呈現之方法製備化合物 35。1-
 {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-
 吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸(400 mg, 0.878
 mmol)和 1-氯-6-甲氧基-酞吡(藉由 *Bioorg. Med. Chem.*
Lett. **2002**,12, 5-8 所報導的方法合成)的處理發生在相同
 條件下，調整比例，提供化合物 35(107 mg, 16%)：¹H
 NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.89 (s, 1H), 8.35 (d, 1H),
 8.03 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.22 (d, 1H),
 4.62 (m, 2H), 4.15 (d, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.74 (m, 1H),
 2.52 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 2H),
 1.26 (m, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.92 (m, 3H),
 0.61 (m, 2H)；LCMS 發現值 747.3 [M+H]⁺。

實例 36

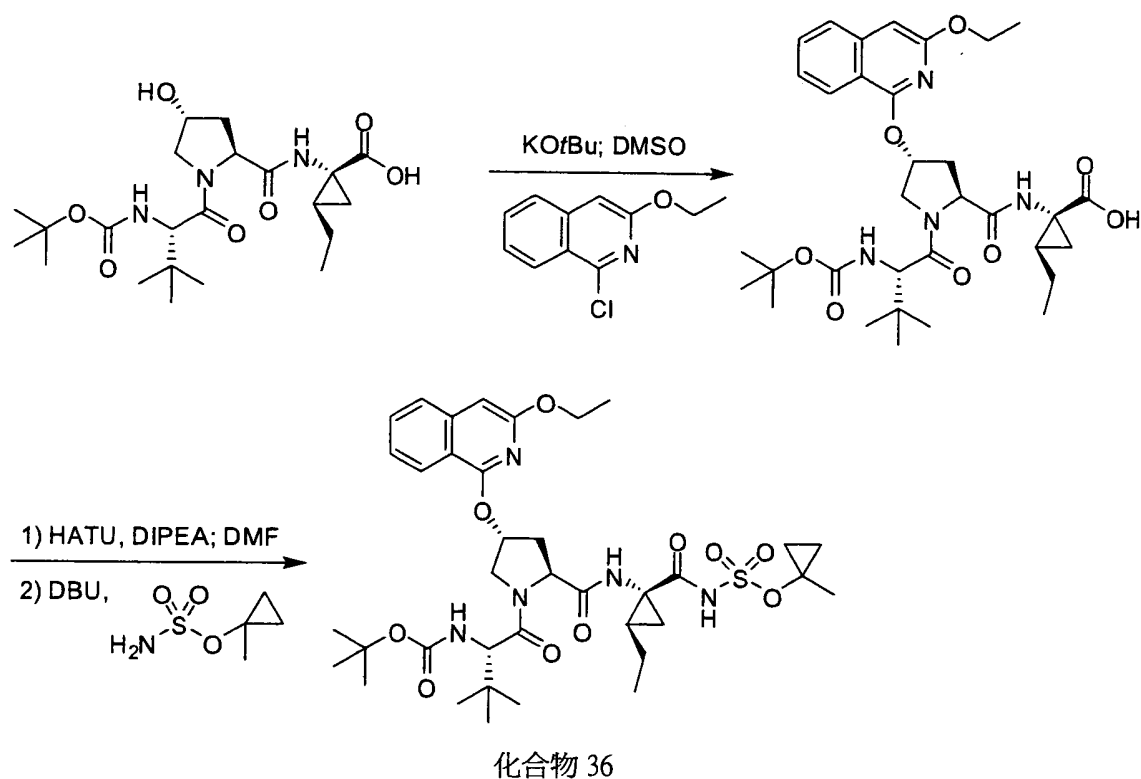


3-氯異喹啉 (3.0, 18 mmol) 溶於乙醇鉀 (24% 於 EtOH, 10.6 mL, 27 mmol)，且於密封試管中受熱至 150 °C 持續 24 小時。冷卻之後，溶劑在真空中移除，且殘留物用 1M HCl 處理，直到溶液達到 pH 3。之後緩慢地加入飽和的 NaHCO₃ 溶液使溶液回復至 pH 8，接著用 CHCl₃ 萃取。結合的有機物用食鹽水清洗，用無水 MgSO₄ 乾燥。得自真空濃縮的殘留物藉由 SiO₂ 管柱層析術 (0-15% EtOAc, hex) 純化，提供 1.5 g (48%) 3-乙氧基異喹啉。LCMS 發現值 174.11 [M+H]⁺。

在 0 °C，3-乙氧基異喹啉 (1.5 g, 8.7 mmol) 溶於 DCM (45 mL)。緩慢加入 mCPBA (77%, 4.1 g, 18.3 mmol)，且容許得到的溶液受熱至室溫隔夜。反應體積用額外的 DCM 加倍，和用 1M NaOH 清洗。在分離和用 DCM 萃取之後，結合的有機物用食鹽水清洗、用無水 MgSO₄ 乾燥和在真空中濃縮，提供 3-乙氧基異喹啉 N-氧化物 (1.15 g, 69%)，其為直接使用無須另外純化的白色低熔點固體。LCMS 發現值 190.05 [M+H]⁺。

3-乙氧基異喹啉 N-氧化物 (1.15 g, 6.1 mmol) 在室溫溶於 POCl₃ (5 mL)，且之後在 Ar 氛圍下受熱至 120 °C 持續 2

小時。冷卻至室溫之後，反應用 CHCl_3 稀釋和倒入冰水 (20 mL)，得到的溶液置於冰浴中，和用 10M NaOH 處理，直到 pH 10，邊激烈攪拌。在用 CHCl_3 萃取之後，結合的有機物用食鹽水清洗，和用無水 MgSO_4 乾燥。在真空中濃縮之後，在 SiO_2 (3-15% EtOAc/己烷) 純化，提供 0.51 g (40%) 1-氯-3-乙氧基異喹啉。LCMS 發現值 208.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

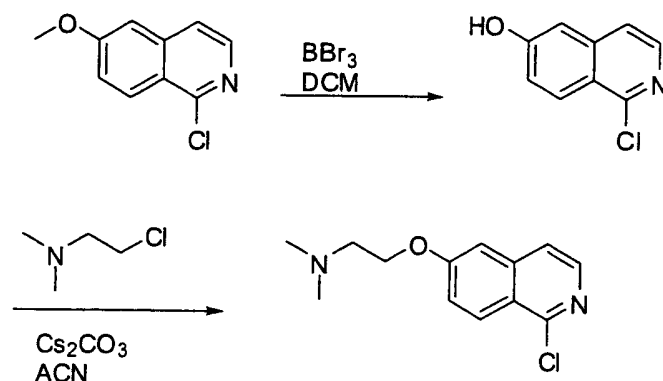


1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-羥基吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸 (參見實例 33), 0.21 g, 0.46 mmol) 於 DMSO (4 mL) 中稀釋，和在室溫用第三丁醇鉀 (0.26 g, 2.3 mmol) 處理 30 分鐘。加入 1-氯-3-乙氧基異喹啉 (0.100 g, 0.48 mmol)，和容許溶液老化隔夜。加入冰水，接著加入 1M HCl，直到溶液達到 pH 3。

用 EtOAc 萃取，接著用食鹽水清洗結合的有機物和在真空中濃縮之前用無水 Na_2SO_4 乾燥。得到的殘留物藉由製備性 HPLC 純化，產生 0.127 g (42%) 的 1- {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(3-乙氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸，其為白色固體。LCMS 發現值 626.90 $[\text{M}^+]$ 。

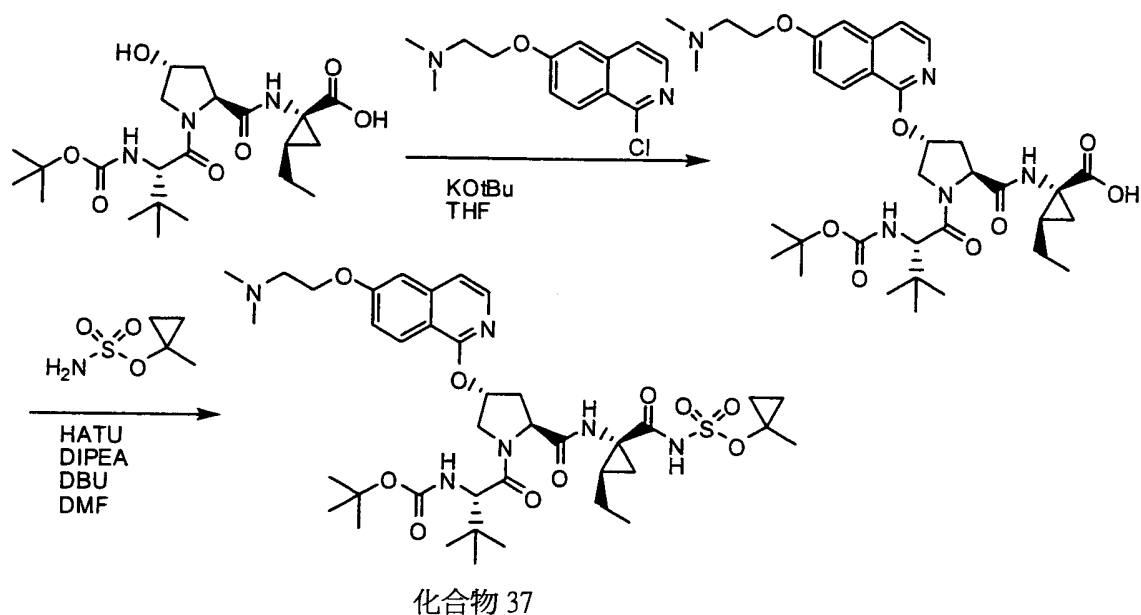
化合物 36 係以類似來自實例 33 的化合物 33 方式，藉由在類似條件下，用適當的調整比例，處理 1- {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(3-乙氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸 (0.13 g, 0.20 mmol) 和胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (0.061 g, 0.41 mmol)，產生化合物 36 (0.114 g, 74%)，其為白色粉末。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.06 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.26 (t, 1H); 6.60 (s, 1H); 5.86 (s, 1H); 4.54 (m, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.38-4.20 (m, 3H); 4.09 (d, 1H); 2.61 (m, 1H); 2.29 (m, 1H); 1.68 (s, 3H); 1.66-1.48 (m, 4H); 1.44 (t, 3H); 1.38-1.16 (m, 2H); 1.23 (s, 9H); 0.97 (t, 3H); 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 760.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 37



將 BBr_3 (4.9 ml, 51.6 mmol) 的 10 mL THF 溶液加到 1-氯-6-甲氧基-異喹啉 (2 g, 10.3 mmol) 的 DCM (60 ml) 溶液，且反應受熱至 50°C 隔夜。反應冷卻至 0°C ，且加入 30 體積的甲醇作為驟冷劑。移除溶劑，提供 2.87 g (>99%) 的 1-氯-異喹啉-6-醇，其為棕色固體。LCMS 發現值 180.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將 (2-氯-乙基)-二甲基-胺 (289 mg, 2.0 mmol) 和碳酸鉀 (1.2 g, 3.67 mmol) 加到 1-氯-異喹啉-6-醇 (300 mg, 1.67 mmol) 的乙腈 (16 ml) 溶液中。反應在 65°C 攪拌隔夜。移除溶劑，殘留物溶於乙酸乙酯中。有機溶液用飽和的碳酸氫鈉清洗，用硫酸鎂乾燥和濃縮。粗製產物使用逆相 HPLC 純化，提供 505 mg (83%) 的 [2-(1-氯-異喹啉-6-基氧基)-乙基]-二甲基-胺，其為白色非晶形固體。LCMS 發現值 251.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

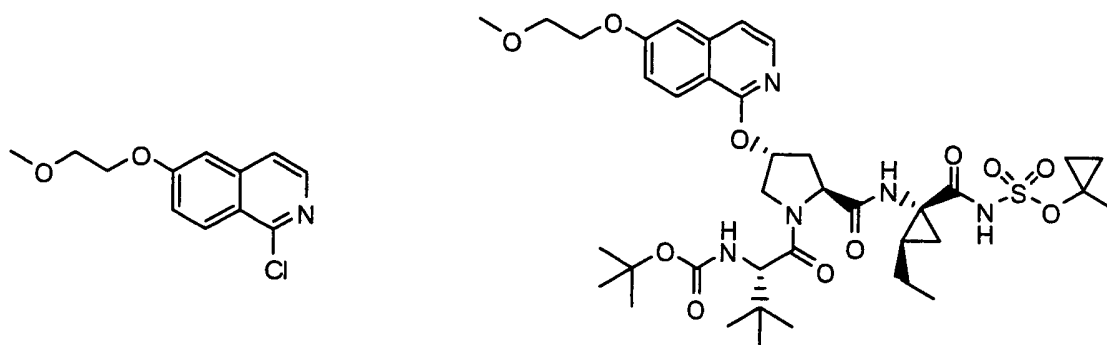


將 1M KOtBu 的 THF(3.9 ml)溶液加到 1-([1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸 (321 mg, 0.71 mmol) 的 THF(3 mL) 溶液中且攪拌 15 分鐘。之後加入 [2-(1-氯-異噁啉-6-基氧基)-乙基]-二甲基-胺 (283 mg, 0.78 mmol) 的 THF(3 mL) 溶液，且反應受熱至 50°C 持續約 3 小時。反應冷卻至室溫，和用 1N HCl 驟冷，移除溶劑。粗製物質藉由逆相 HPLC 純化，提供 94.3 mg (17%) 的中間體 1-([1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[6-(2-二甲基胺基-乙氧基)-異噁啉-1-基氧基]-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸，其為白色固體。

1-([1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[6-(2-二甲基胺基-乙氧基)-異噁啉-1-基氧基]-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸 (101 mg, 0.13 mmol) 溶於 DMF(4 mL) 和二異丙基乙基胺 (56 μ L, 0.32 mmol) 中，HATU(73 mg, 0.19 mmol) 加到該二異丙基乙基胺中。之後

，將 DBU(77 μ L, 0.52 mmol)和胺磺酸 1-甲基-環丙酯(39 mg, 0.26 mmol)加到此反應混合物中，且反應在周遭溫度攪拌 16 小時。反應用水和乙腈稀釋，和藉由逆相層析術純化，得到 61.1 mg (52%)的化合物 37，其為非晶形白色固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.11 (m, 1H); 7.90 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 7.23 (m, 3H); 5.81 (2, 1H); 4.47 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.22 (s, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.64 (m, 2H); 3.27 (s, 3H); 2.98 (s, 6H); 2.58 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 1.64 (s, 3H); 1.53 (m, 4H); 1.26 (s, 9H); 1.67 (m, 9H); 0.96 (m, 12H); 0.64 (s, 2H)。LCMS 發現值 803.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 38



化合物 38

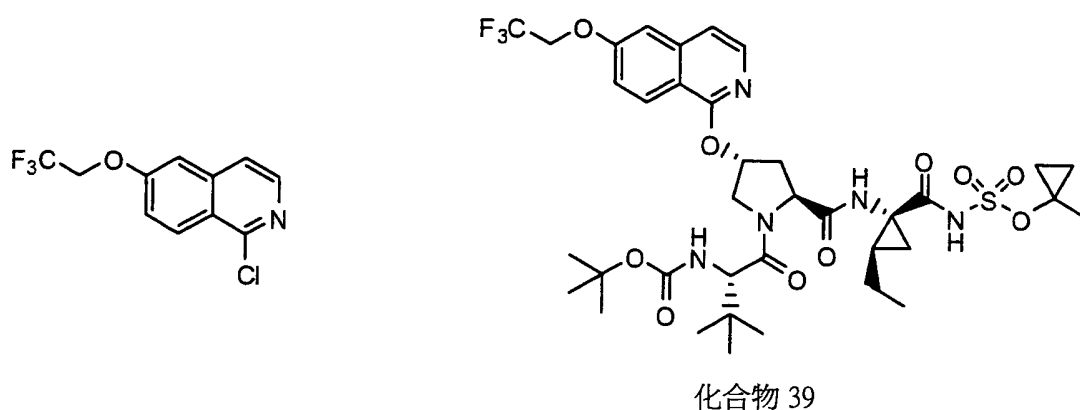
依據針對實例 37 所示之[2-(1-氯-異喹啉-6-基氧基)-乙基]-二甲基-胺所述之方法製備 1-氯-6-(2-甲氧基-乙氧基)-異喹啉，以 1-溴-2-甲氧基-乙烷替代(2-氯-乙基)-二甲基-胺和適當地調整比例。化合物用 EtOAc 萃取，和用飽和的碳酸氫鈉清洗，用硫酸鎂乾燥和濃縮，代替使用逆相

純化，得到 454 mg (90%) 的所欲化合物，其為棕色固體。

LC/MS: m/z 238.10 $[M+H]^+$ 。

依據實例 37 所示之方法製備化合物 38，以 1-氯-6-(2-甲氧基-乙氧基)-異喹啉替代 [2-(1-氯-異喹啉-6-基氧基)-乙基]-二甲基-胺，適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，得到 89.6 mg (69%) 的所欲化合物 38，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.07 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.11 (m, 1H); 5.78 (s, 1H); 4.45 (m, 2H); 4.21 (m, 3H); 4.08 (m, 1H); 3.77 (m, 2H); 3.40 (s, 3H); 2.53 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.64 (m, 3H); 1.53 (m, 3H); 1.24 (m, 11H); 1.00 (s, 9H); 0.92 (m, 5H); 0.64 (m, 2H)。LCMS 發現值 789.94 $[M+H]^+$ 。

實例 39

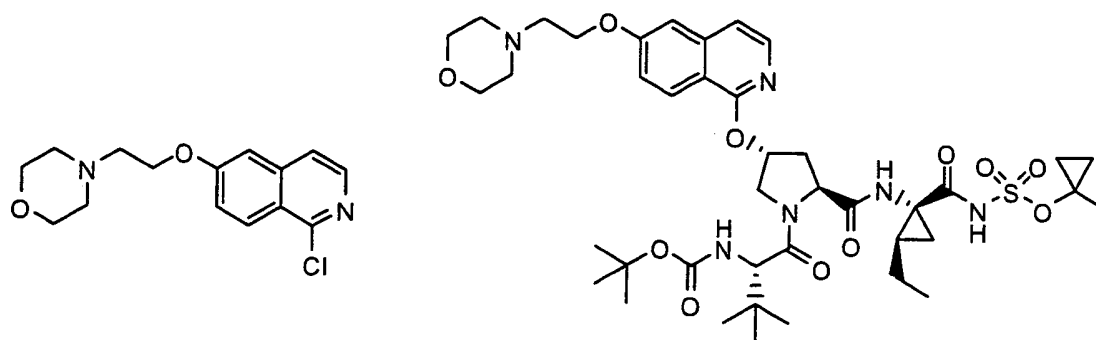


依據針對實例 37 所示之 [2-(1-氯-異喹啉-6-基氧基)-乙基]-二甲基-胺所述之方法製備 1-氯-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-異喹啉，以三氟-甲磺酸 2,2,2-三氟-乙酯替代 (2-氯-乙

基)-二甲基-胺，適當地調整比例。化合物用 EtOAc 萃取、用食鹽水清洗、用硫酸鎂乾燥和濃縮，替代使用逆相純化，得到 820 mg (56%) 的所欲化合物 1-氯-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-異喹啉，其為白色固體。LCMS 發現值 262.34 $[M+H]^+$ 。

依據實例 37 所示之方法製備化合物 39，以 1-氯-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-異喹啉替代 [2-(1-氯-異喹啉-6-基氧基)-乙基]-二甲基-胺，適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，得到 104.3 mg (18%) 的所欲化合物 39，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H); 7.90 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H); 7.26 (m, 2H); 7.18 (m, 1H); 5.80 (s, 1H); 4.66 (m, 2H); 4.44 (m, 2H); 4.20 (s, 1H); 4.02 (m, 1H); 2.54 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.64 (s, 3H); 1.54 (m, 4H); 1.19 (m, 12H); 0.96 (m, 14H); 0.64 (s, 2H)。LCMS 發現值 813.84 $[M+H]^+$ 。

實例 40

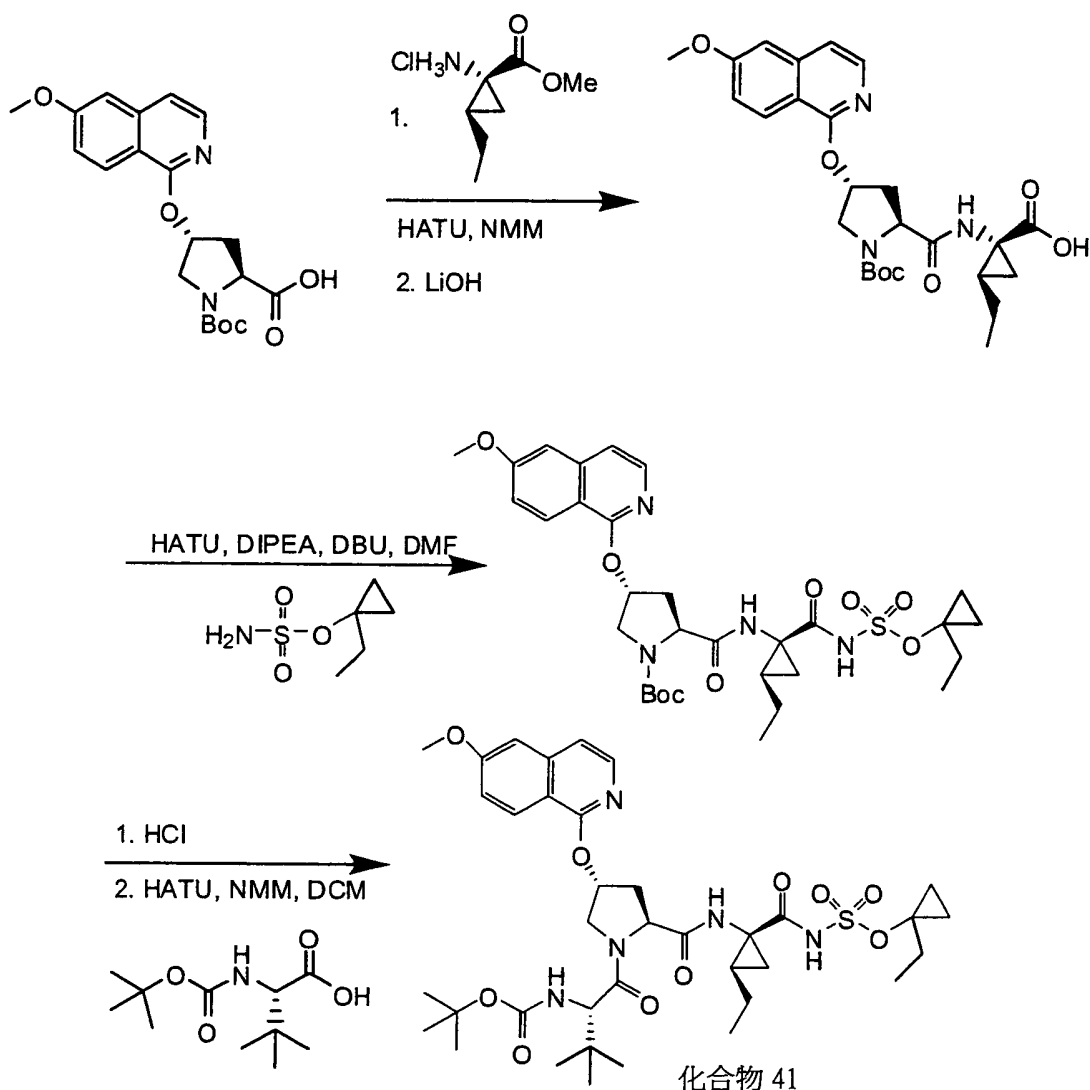


化合物 40

依據針對實例 37 所示之 [2-(1-氯-異喹啉-6-基氧基)-乙基]-二甲基-胺所述之方法製備 1-氯-6-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-異喹啉，以 4-(2-氯-乙基)-咪啉替代 (2-氯-乙基)-二甲基-胺，適當地調整比例，得到 459.5 mg (94%) 的所欲化合物 1-氯-6-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-異喹啉，其為白色固體。LCMS 發現值 293.09 [M+H]⁺。

依據實例 37 所示之方法製備化合物 40，以 1-氯-6-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-異喹啉替代 [2-(1-氯-異喹啉-6-基氧基)-乙基]-二甲基-胺，適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，得到 128.5 mg (13%) 的所欲化合物 40，其為白色非晶形固體。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 7.26 (m, 3H); 5.86 (s, 1H); 4.55 (m, 3H); 4.43 (d, J = 10.4 Hz, 1H); 4.26 (s, 1H); 4.10 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.73 (m, 2H); 3.61 (m, 2H); 3.36 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.28 (m, 1H); 1.68 (s, 3H); 1.55 (m, 5H); 1.31 (s, 9H); 1.19 (m, 2H); 1.05 (m, 12H); 0.98 (m, 2H); 0.68 (s, 2H)。LCMS 發現值 845.07 [M+H]⁺。

實例 41



將 HATU(1.938 g, 5.09 mmol)和 NMM(1.9 mL, 17.28 mmol)加到 4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯(1.78 g, 4.59 mmol)和 1-胺基-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯的 HCl 鹽 (0.605 g, 3.37 mmol)的 DMF(17 mL)溶液中。反應混合物在室溫攪拌 18 小時，之後用 EtOAc 稀釋。得到的漿料用 HCl (1N)水溶液和食鹽水清洗。水層用 EtOAc 萃取。得到的有機層被結合、乾燥 (Na_2SO_4)和濃縮。粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術 (15→50 % Hex/EtOAc)純化，提供所欲之中間體(0.647 g, 37%)：LCMS 發現值 514.87 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

依據實例 27 所呈現之方法水解 2-(2-乙基-1-甲氧基羰基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯，提供無須另外純化即可使用的酸。

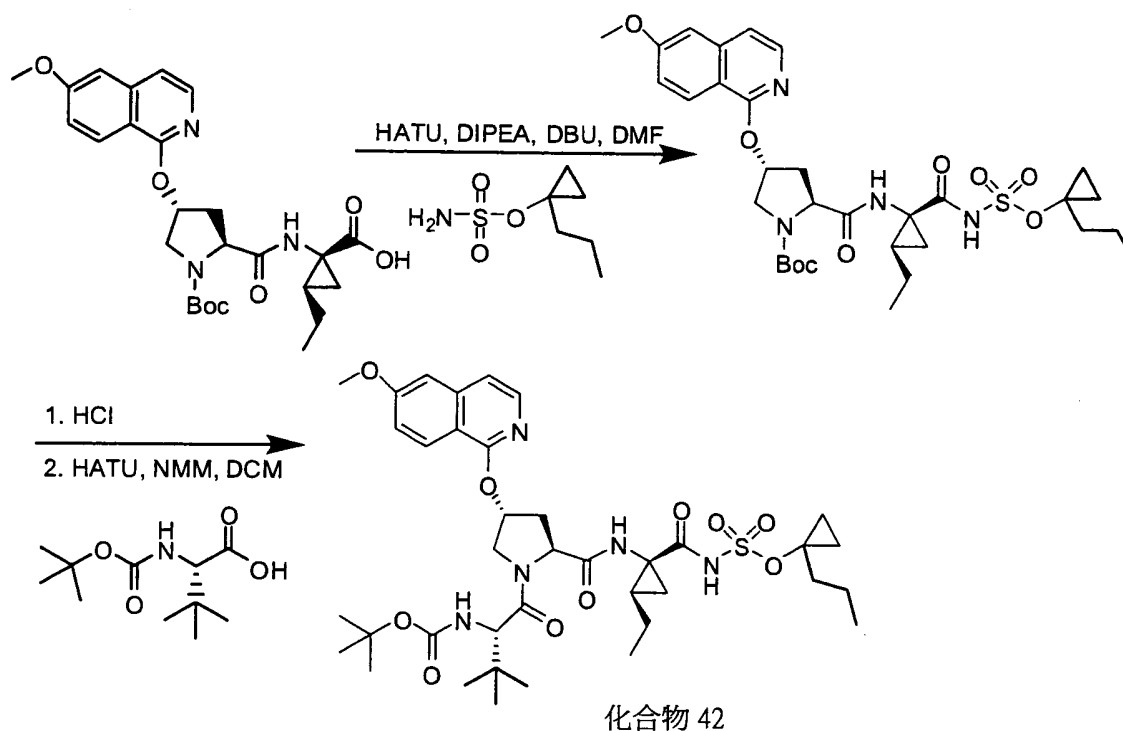
依據實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法合成胺磺酸 1-乙基-環丙酯，除了利用 1-乙基環丙醇(藉由 *Synthesis* **1991**, 234 所報導之方法合成)得到胺磺酸 1-乙基-環丙酯之外。

依據實例 27 所呈現之方法製備 2-[2-乙基-1-(1-乙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯。2-(1-羰基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (0.70 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用胺磺酸 1-乙基-環丙酯提供所欲之磺基胺磺酸酯 (230 mg, 51%) 之外：LCMS 發現值 647.1 $[M+H]^+$ 。

依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 41。2-[2-乙基-1-(1-乙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (0.36 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 41 (89 mg, 12%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.90 (q,

2H), 1.60 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.20-1.31 (m, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.70 (m, 2H); LCMS 發現值 760.4 $[M+H]^+$ 。

實例 42



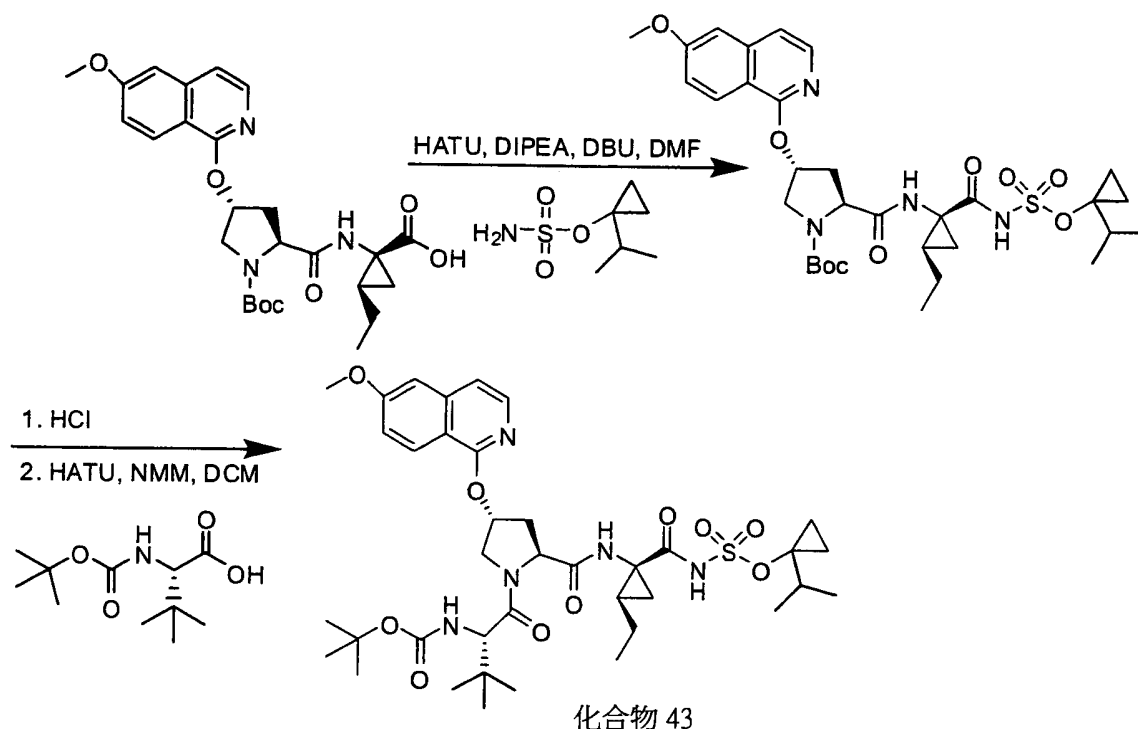
依據實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法合成胺磺酸 1-丙基-環丙酯，除了利用 1-丙基環丙醇(藉由 *Synthesis* 1991, 234 所報導之方法合成)得到胺磺酸 1-丙基-環丙酯之外。

依據實例 27 所呈現之方法製備 2-[2-乙基-1-(1-丙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯。2-(1-羰基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡

咯啉-1-羧酸第三丁酯 (0.50 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用胺磺酸 1-丙基-環丙酯提供鹽基胺磺酸酯 (200 mg, 61%) 之外：LCMS 發現值 660.9 $[M+H]^+$ 。

依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 42。2-[2-乙基-1-(1-丙基-環丙氧基磺鹽基胺基羰基)-環丙基胺甲鹽基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (0.30 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 42 (26 mg, 11%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.83 (t, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.48 (q, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.20-1.31 (m, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.70 (m, 2H)；LCMS 發現值 774.0 $[M+H]^+$ 。

實例 43



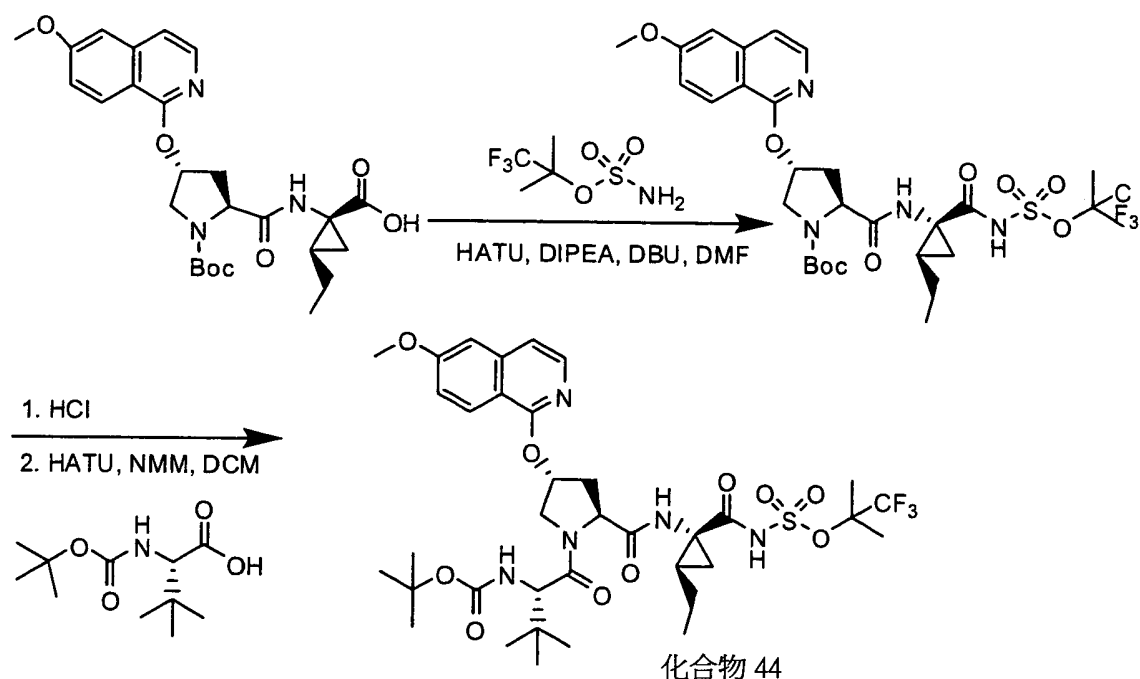
依據實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法合成胺磺酸 1-異丙基-環丙酯，除了利用 1-異丙基環丙醇(藉由 Synthesis 1991, 234 所報導之方法合成)得到胺磺酸 1-異丙基-環丙酯之外。

依據實例 27 所呈現之方法製備 2-[2-乙基-1-(1-異丙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯。2-(1-羰基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(0.50 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用胺磺酸 1-異丙基-環丙酯提供磺基胺磺酸酯(185 mg, 56%)之外：LCMS 發現值 660.9 $[M+H]^+$ 。

依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 43。2-[2-乙基-1-(1-異丙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第

三丁酯 (0.19 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 43 (57.8 mg, 7%)：
 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.27 (s, 9H), 1.20-1.31 (m, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.00 (m, 6H), 0.98 (m, 3H), 0.78 (m, 2H); LCMS 發現值 774.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 44



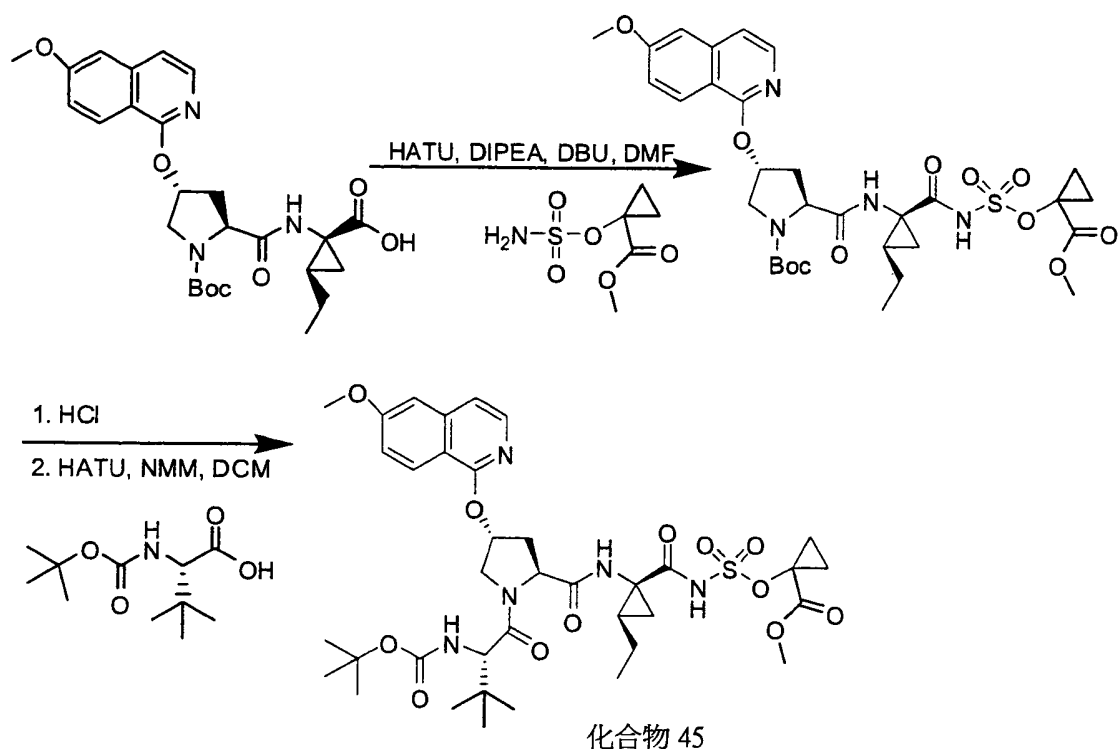
依據實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法合成胺磺酸 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯，除了利用 1,1,1-三氟-2-甲基-丙-2-醇得到胺磺酸 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯之外

。

依據實例 27 所呈現之方法製備 2-[2-乙基-1-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯。2-(1-羧基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (2.01 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用胺磺酸 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯提供醯基胺磺酸酯 (450 mg, 65%) 之外：LCMS 發現值 688.9 $[M+H]^+$ 。

依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 44。2-[2-乙基-1-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (0.15 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 44 (55 mg, 46%)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 特徵 δ 1.81 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)；LCMS 發現值 801.9 $[M+H]^+$ 。

實例 45



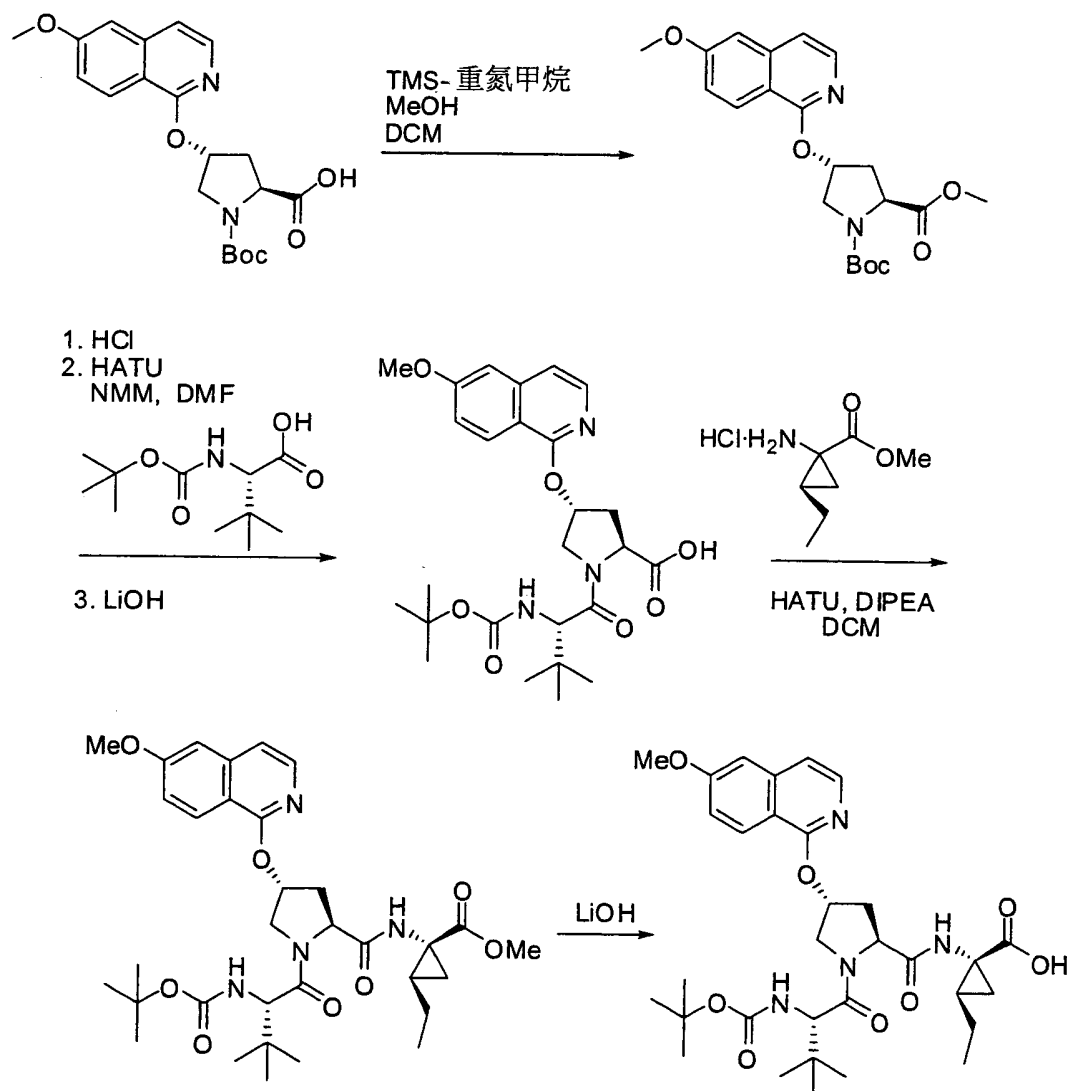
依據於實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法合成 1-胺磺醯基氧基-環丙烷羧酸甲酯，除了利用 1-羥基-環丙烷羧酸甲酯得到 1-胺磺醯基氧基-環丙烷羧酸甲酯之外。

依據實例 27 所呈現之方法製備 2-[2-乙基-1-(1-甲氧基羰基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯。2-(1-羧基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (0.10 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用胺磺酸 1-胺磺醯基氧基-環丙烷羧酸甲酯 (40 mg, 60%) 之外：LCMS 發現值 676.2 $[M+H]^+$ 。

依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 45。2-[2-乙基-1-(1-甲氧基羰基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧

酸第三丁酯 (0.06 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 45 (16.3 mg, 34%) : ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 特徵 δ 3.79 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.72 (m, 2H); LCMS 發現值 789.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 46



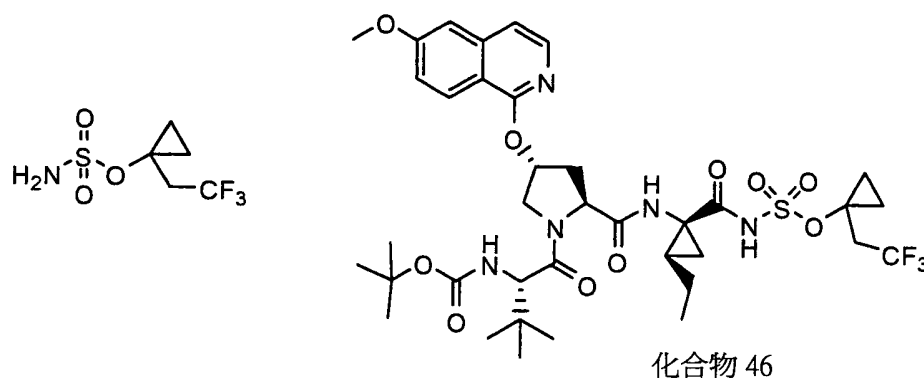
將 4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 (5 g, 12.875 mmol) 的二氯甲烷 (125 mL) 溶液加

到 2 M (三甲基矽基)重氮甲烷的己烷 (6.44 mL, 12.875 mmol)和甲醇 (6.44 mL)溶液中，且在周遭溫度攪拌隔夜。在真空下移除溶劑，且殘留物藉由快閃層析術 (0-30% EtOAc/己烷)純化，提供 3.94 g (76%)的所欲產物，其為白色泡沫。LCMS 發現值 403.0 $[M+H]^+$ 。

4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯 (4.16 g, 10.34 mmol)溶於 HCl 的二噁咻 (20 mL)溶液中，且在室溫攪拌 1 小時。在真空下移除溶劑。殘留物溶於二甲基甲醯胺中，接著加入 4-甲基咪啉 (5.7 mL, 51.7 mmol)、*boc*-L-特-白胺酸 (2.63 g, 11.37 mmol)和 HATU (5.9 g, 15.51 mmol)，和在周遭溫度攪拌 16 小時。在真空下移除溶劑，殘留物用 EtOAc 稀釋，和用飽和的碳酸氫鈉和食鹽水清洗。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥和濃縮。殘留物藉由快閃層析術 (0-40% EtOAc/己烷)純化，提供 4.7 g (88%)的所欲產物，其為白色固體。LCMS 發現值 516.0 $[M+H]^+$ 。

將氫氧化鋰 (800 mg, 33.4 mmol)的水 (25 mL)溶液加到 1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸甲酯 (4.7 g, 9.12 mmol)的四氫呋喃和甲醇 (1:1, 100 mL)溶液中。反應在周遭溫度攪拌 1 小時。在真空下移除揮發物，且溶液用 EtOAc 稀釋和用 1 M HCl 酸化。分離層，且有機層用 $MgSO_4$ 乾燥和濃縮，得到 4.63 g (>99%)的產物，其為白色泡沫。LCMS 發現值 502.1 $[M+H]^+$ 。

依據合成化合物 26 所呈現之方法製備 1- {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-乙基-環丙烷羧酸。1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸 (2.31 g, 4.29 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，提供所欲之羧酸 (2.57 g, 92%)。LCMS 發現值 613.0 $[M+H]^+$ 。

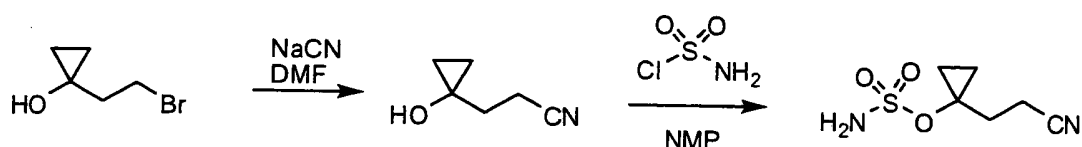


依據實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法合成胺磺酸 1-三氟乙基-環丙酯，除了利用 1-三氟乙基環丙醇 (藉由 Synthesis 1991, 234 所報導之方法合成) 得到胺磺酸 1-三氟乙基-環丙酯之外。

依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 46。1- {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸 (200 mg, 0.308 mmol) 和胺磺酸 1-三氟乙基-環丙酯的處理發生在相同條件下，調整比例，和藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 46 (99.1 mg, 40%)： ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.19 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.01 (s, 1H),

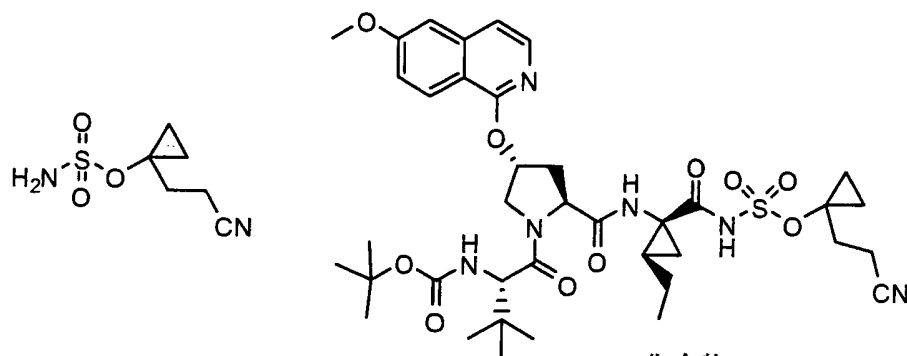
5.21 (d, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 1.64-1.43 (m, 6H), 1.26 (s, 9H), 1.19 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.96-0.91 (m, 5H); LCMS 發現值 $[M+H]^+$ 。

實例 47



加到 1-(2-溴-乙基)-環丙醇 (依據 *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 551 所呈現之方法合成) 的 DMF 溶液中。之後，混合物在 70℃ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫之後，反應混合物用 140 mL 的 0.5 M NaOH 和 EtOAc 稀釋。分離層，且有機層用 Na₂SO₄ 乾燥和藉由二氧化矽管柱層析術 (40-70% EtOAc/己烷) 純化，提供 436 mg (32%) 的 1-(2-氰基乙基)-環丙醇。

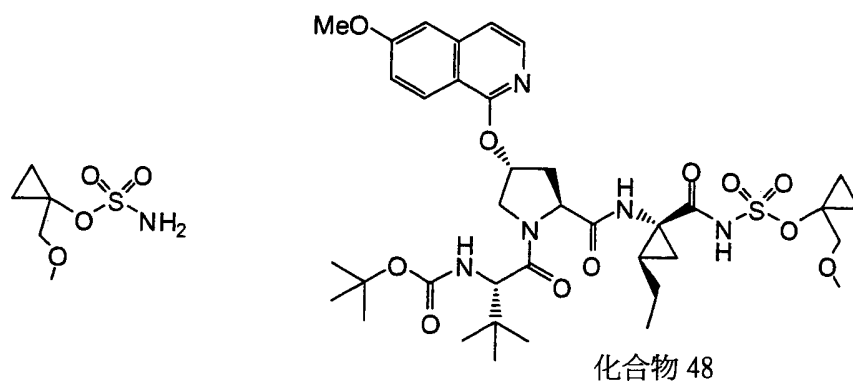
依據實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法合成胺磺酸環丙酯，除了利用 1-(2-氰基乙基)-環丙醇 (藉由 *JOC* **1980**, 45, 4129-35 所報導之方法合成) 得到胺磺酸 1-(2-氰基乙基)-環丙酯之外。



化合物 47

依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 47。1-
 {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲
 氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環
 丙烷羧酸(200 mg, 0.308 mmol)和胺磺酸 1-(2-氰基乙基)-
 環丙酯的處理發生在相同條件下，調整比例，和藉由逆相
 HPLC 純化，提供化合物 47 (100 mg, 36%)：¹H NMR
 (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.10 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.27 (d,
 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.00 (s, 1H),
 5.19 (d, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.12 (m, 1H),
 4.06 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.55 (m, 1H),
 2.52 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.69 (m, 2H),
 1.60 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.30 (m, 1H),
 1.03 (s, 9H), 0.95 (m, 3H), 0.85 (m, 2H)；LCMS 發現值
 784.9 [M+H]⁺。

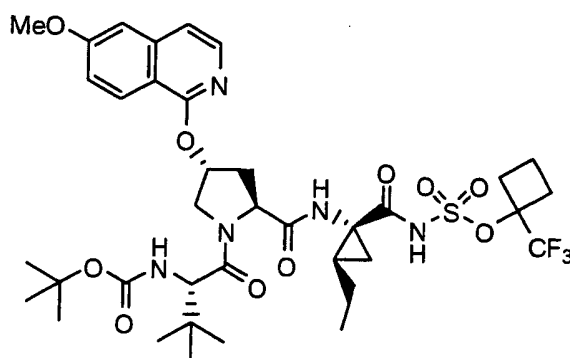
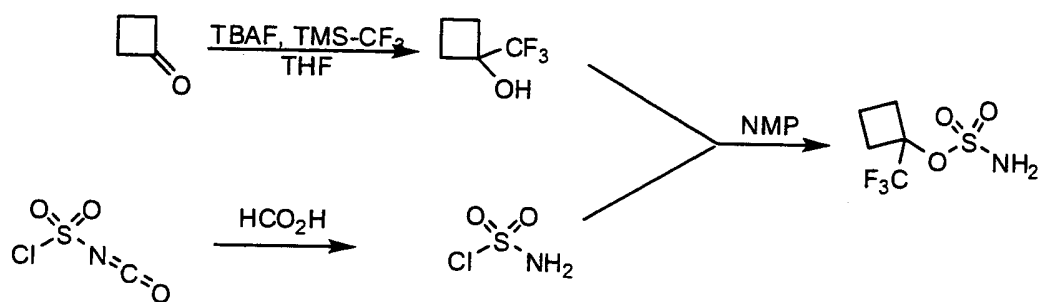
實例 48



依據實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法合成胺磺酸 1-甲氧基甲基-環丙酯，除了利用 1-甲氧基甲基環丙醇(藉由 *European Journal of Chemistry* **2006**, 5069 所報導的方法合成)得到胺磺酸 1-甲氧基甲基-環丙酯之外。

依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 48。1-[[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基]-2-乙基-環丙烷羧酸(0.49 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，和藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 48(70 mg, 18%)：
 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.29 (s, 9H), 1.20-1.31 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.89 (m, 2H); LCMS 發現值 775.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 49



化合物 49

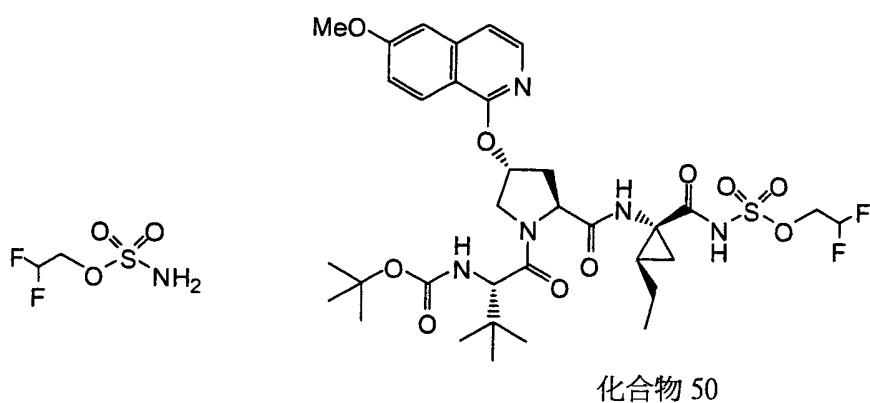
圓底燒瓶中置入 20 ml THF、環丁酮 (5 g, 71 mmol)、和 TMS- CF_3 (42.8 ml, 86 mmol, 2 M 於 THF)。攪拌的混合物被冷卻至 0°C ，和緩慢加入 TBAF (0.68 ml, 0.68 mmol, 1 M 於 THF)。攪拌 2 小時、用水驟冷、和用醚萃取。有機層用食鹽水清洗、用硫酸鈉乾燥、和濃縮。得到的油狀粗製物用於下一反應。

依據實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法合成胺磺酸 1-三氟甲基-環丁酯，除了利用 1-三氟甲基-環丁醇得到胺磺酸 1-三氟甲基-環丁酯之外： ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.85 (s, 2H), 3.40 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.42 (t, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 49。1- $\{[1-(2\text{-第三丁氧基羰基胺基}-3,3\text{-二甲基}-\text{丁酰基})-4-(6\text{-甲氧基}-\text{異喹啉}-1\text{-基氧基})-\text{吡咯啉}-2\text{-羰基}]-\text{胺基}\}-2\text{-乙基}-\text{環}$

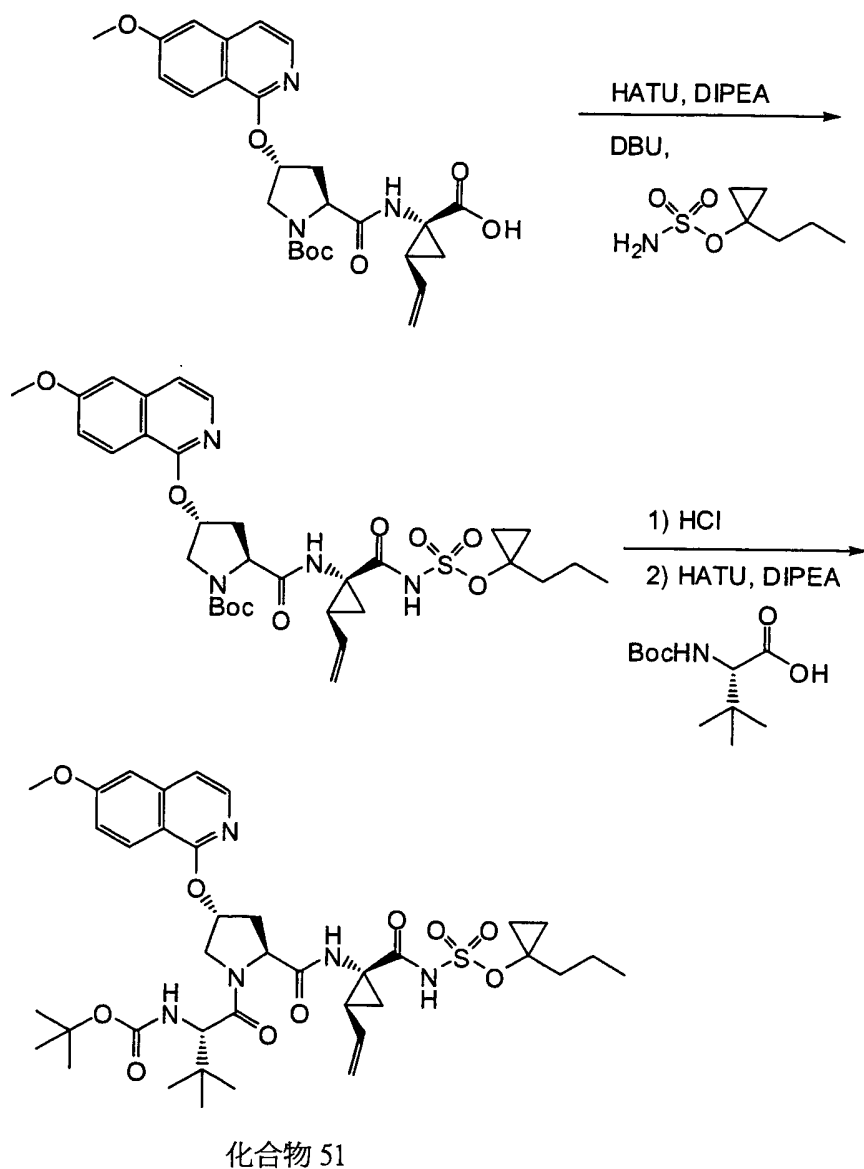
丙烷羧酸 (0.33 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 49 (95 mg, 12%)：
 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 特徵 δ 3.14 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (m, 1H)；LCMS 發現值 813.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 50



依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 50。1-
 {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲
 氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環
 丙烷羧酸 (0.33 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，
 和藉由逆相 HPLC 純化，提供化合物 50 (120 mg, 48%)：
 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 特徵 δ 6.11 (t, 1H), 4.51 (m, 2H)；LCMS 發現值 756.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 51



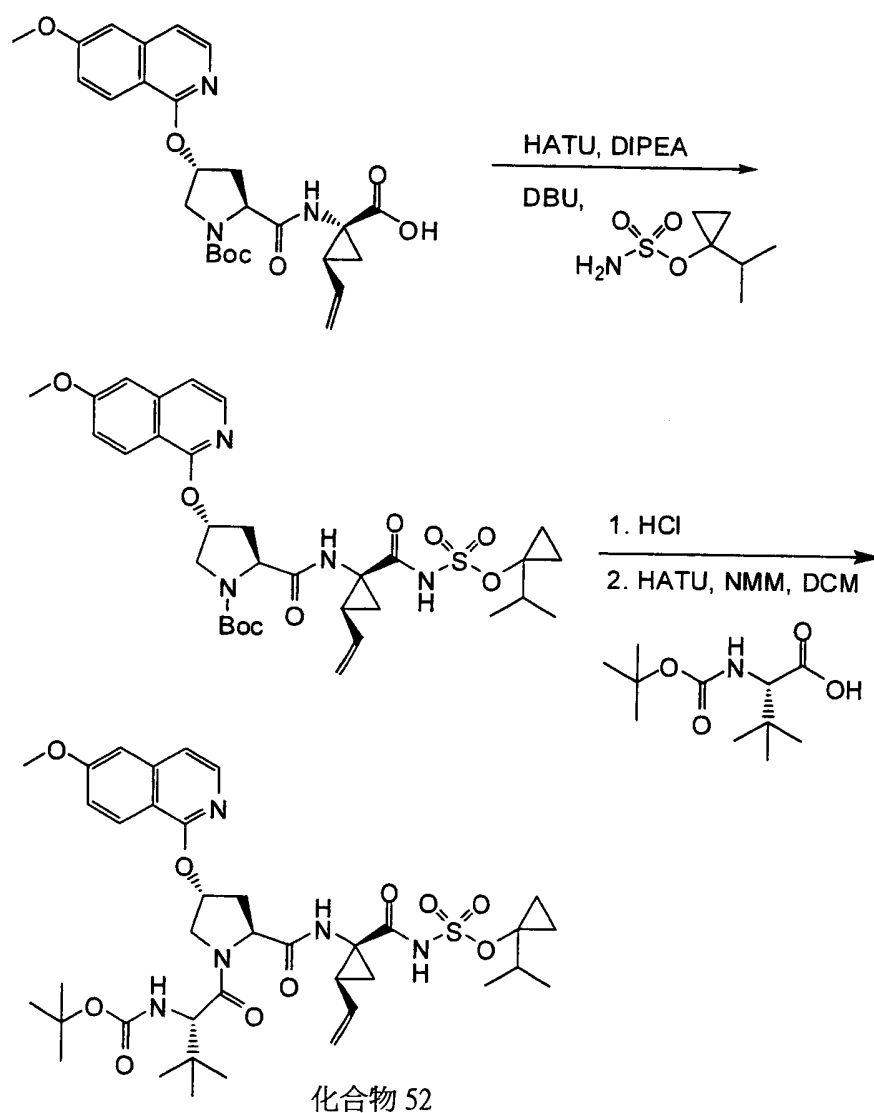
將 HATU(1.14 g, 3.02 mmol, 1.5 當量)和 DIPEA(0.52 mL, 2.98 mmol, 1.5 當量)加到 2-(1-羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(1.00 g, 2.01 mmol)的 DMF(10 mL)溶液中。在加入胺磺酸 1-丙基-環丙酯(0.71 mg, 4.00 mmol, 2 當量)和 DBU(1.2 mL, 8.02 mmol, 4 當量)之前, 溶液在室溫攪拌 15 分鐘。之後, 反應攪拌額外的 15 小時。溶液用 EtOAc 稀釋和用 1M HCl 水溶液和食鹽水清洗 2 次。有機層用

MgSO₄ 乾燥和在真空中濃縮。所欲之胺磺酸酯從 EtOH/H₂O 中沈澱，提供 4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-[1-(1-丙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (520 mg, 39%)。母液在真空中濃縮和進一步藉由管柱層析術 (50→100 % EtOAc/己烷) 純化，提供額外的胺磺酸酯。來自 EtOH/H₂O 的沈澱提供 4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-[1-(1-丙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (244 mg, 18%)：LCMS 發現值 659.0 [M+H]⁺。

將 4M HCl 的二噁呋 (4.5 mL) 溶液加到 4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-[1-(1-丙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的 CH₂Cl₂ (0.9 mL) 溶液中。溶液在真空中濃縮之前於室溫攪拌 2 小時。粗製胺再次溶於 CH₂Cl₂ (2.3 mL) 中，且加入 HATU (224 mg, 0.59 mmol, 1.25 當量)、2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸 (134 mg, 0.58 mmol, 1.25 當量) 和 DIPEA (0.4 mL, 2.29 mmol, 5 當量)。得到溶液在用 CH₂Cl₂ 稀釋之前於室溫攪拌 14 小時。有機層用 1M HCl 水溶液和食鹽水清洗 2 次，用 MgSO₄ 乾燥，和在真空中濃縮。粗製產物用 EtOH/H₂O 研磨，提供化合物 51 (298 mg, 84%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.10 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.07 (m, 1H),

3.93 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.18 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.97 (t, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS 發現值 772.09 $[M+H]^+$ 。

實例 52

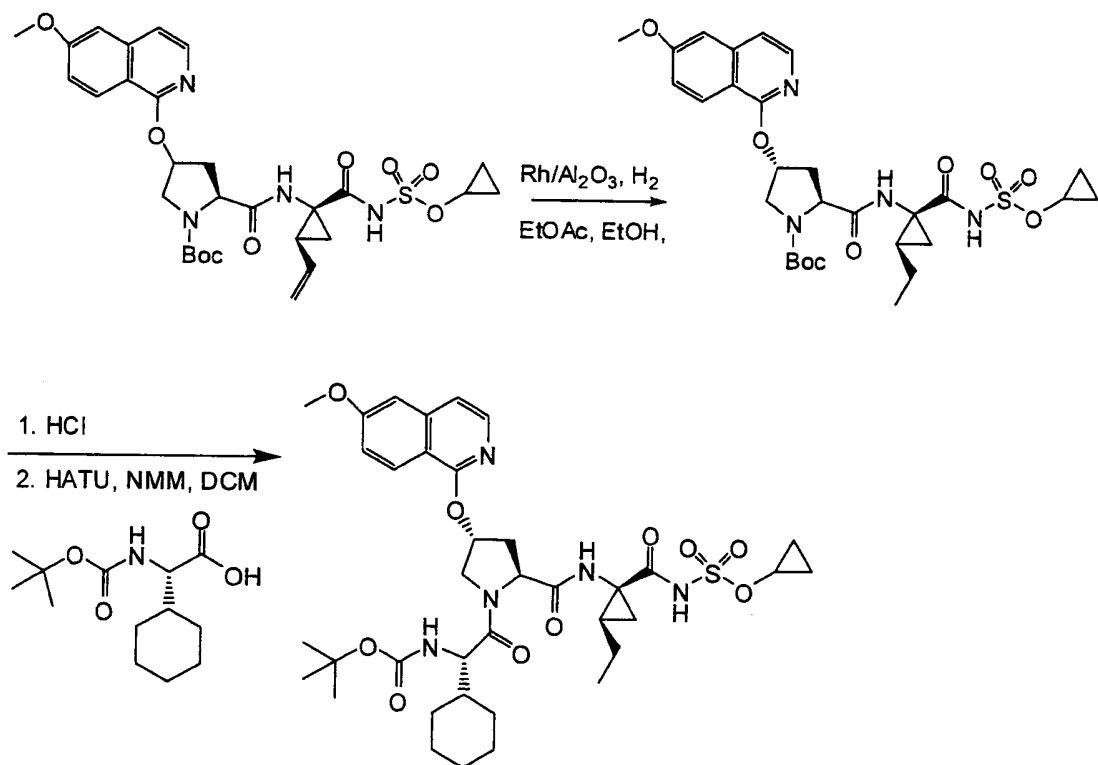


依據合成化合物 51 所呈現之方法製備 2-[1-(1-異丙基-環丙氧基磺醯基胺基羧基)-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯。

用胺磺酸 1-異丙基-環丙酯處理 2-(1-羧基-2-乙烯基-環丙基胺甲鹽基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯，產生所欲之胺磺酸酯，該胺磺酸 1-異丙基-環丙酯係依據於實例 1 中合成胺磺酸苯酯所呈現之方法，利用 1-異丙基 環丙醇，予以合成。

依據合成化合物 51 所呈現之方法製備化合物 52。2-[1-(1-異丙基-環丙氧基磺鹽基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基胺甲鹽基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(320 mg, 0.49 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用 2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁酸提供為白色固體之化合物 52 之外(150 mg), ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.25 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), δ 7.89 (d, 1H), δ 7.30 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.53-4.09 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 2.27-1.85 (m, 4H), 1.481.27-1.59 (m, 10H), 1.07-0.93 (m, 15H), 0.77-0.71 (m, 5H)。LCMS 發現值 773 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 53

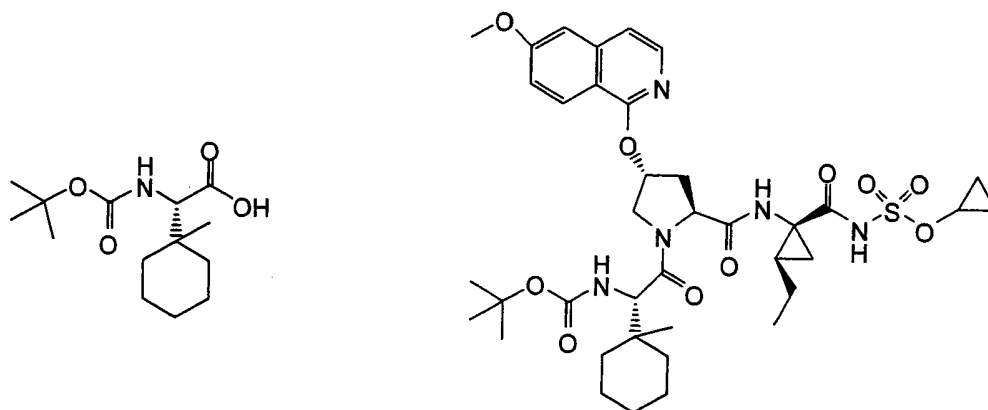


化合物 53

將 $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (37.2 mg, 5 wt%) 加到 2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的三氟乙酸鹽 (181 mg, 0.253 mmol) 中，且混合物於 EtOAc (4.5 mL) 和 EtOH (1.0 mL) 中懸浮。反應燒瓶用 H_2 氣沖洗，和容許反應於室溫在氫氣下攪拌 3 小時。反應透過注射器尖端過濾器 (0.45 μM) 過濾，和用乙醇清洗。濾液被濃縮和之後透過 C-18 RP SPE 管柱 (Phenomenex Strata, 1 g) 過濾，和用甲醇清洗。濾液被濃縮和在二氧化矽上純化 (12 g, 0-7% MeOH/ CH_2Cl_2)，提供 2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羰基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (151 mg, 83%)。LCMS 發現值 619.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羰基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (50 mg, 0.08 mmol) 溶於 DCM (0.2 mL) 中，且加入 HCl 的二噁咄 (4N, 0.2 mL) 溶液。在反應被濃縮之前，容許其在室溫攪拌 2 小時。固體殘留物溶於 DCM (0.8 mL) 中，和依序加入第三丁氧基羰基胺基-環己基-乙酸 (23 mg, 0.1 mmol)、HATU (46 mg, 0.12 mmol) 和 NMM (0.027 mL, 0.24 mmol)。容許反應在室溫攪拌 16 小時。反應用 HCl (1N) 中和，且分配在 H₂O (3 mL) 和 DCM (5 mL) 之間。水層用 DCM (2 x 5 mL) 萃取，且結合的有機層用食鹽水清洗，和用 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮。粗製殘留物藉由逆相 HPLC (25-100 % CH₃CN / H₂O + 0.1 % TFA) 純化，得到化合物 53，其為白色固體 (44 mg, 70 %)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.24 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.83- 1.62 (m, 10H), 1.24 (s, 9H), 1.06 (s, 6H), 1.10-0.96 (m, 6H), 0.77 (m, 2H)。LCMS 發現值 759 [M+H]⁺。

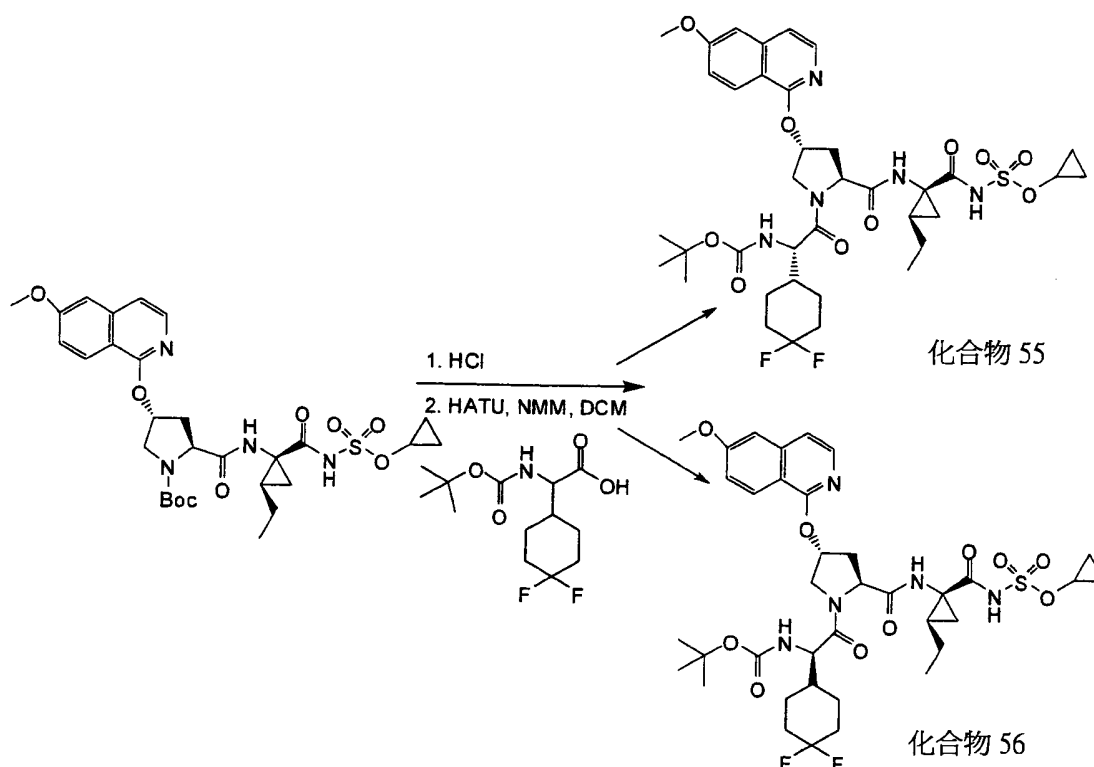
實例 54



化合物 54

依據合成化合物 53 所呈現之方法製備化合物 54。2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羰基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的三氟乙酸鹽 (50 mg, 0.08 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用 3 第三丁氧基羰基胺基-(1-甲基-環己基)-乙酸提供為白色固體之化合物 54 (40 mg, 65 %) 之外。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.61-1.13 (m, 15H), 1.25 (s, 9H), 1.06 (s, 6H), 0.97 (m, 3H), 0.76 (m, 2H)。LCMS 發現值 773 [M+H]⁺。

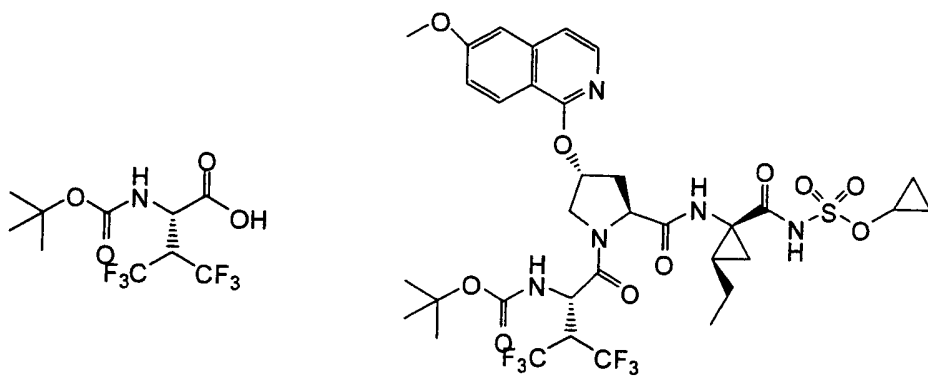
實例 55 和 56



依據合成化合物 53 所呈現之方法製備化合物 55 和 56。2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羧基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的三氟乙酸鹽 (50 mg, 0.08 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用第三丁氧基羧基胺基-(4,4-二氟-環己基)-乙酸提供皆為白色固體之化合物 55 和化合物 56 (藉由掌性 HPLC (Chiralpak AS-H, Heptane:Ethanol 80:20) 純化) 之外。化合物 55 的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.80 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.87-1.34 (m, 13H), 1.25 (s, 9H), 0.99-0.92 (m, 6H), 0.76 (s, 2H)。化合物 56 的 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ

9.90 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.05(s, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.85-1.51 (m, 13H), 1.41 (s, 9H), 1.01 (m, 6H), 0.75 (s, 2H)。LCMS 發現值 795 $[M+H]^+$ 。

實例 57

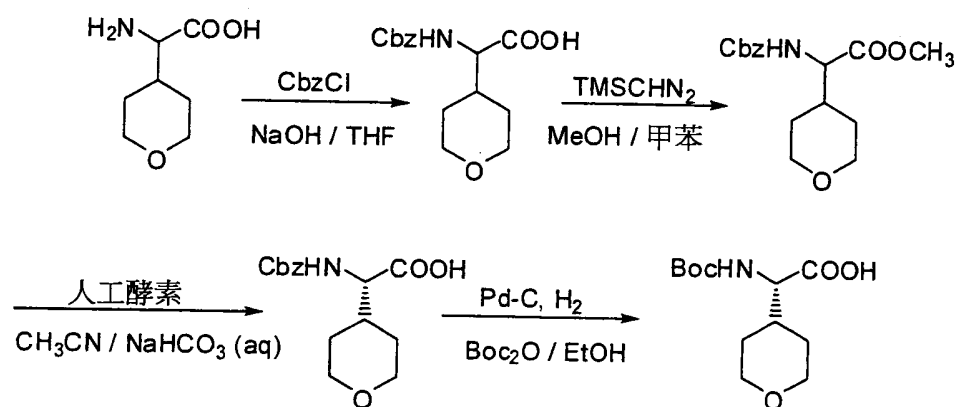


化合物 57

依據合成化合物 53 所呈現之方法製備化合物 57。2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羧基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的三氟乙酸鹽(100 mg, 0.16 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用 2-第三丁氧基羧基胺基-4,4,4-三氟-3-三氟甲基-丁酸提供為白色固體之化合物 57(80 mg, 60%)之外。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.1 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99-6.82 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.15

(m, 1H), 4.53-4.10 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 2.68-2.46 (m, 2H), 1.71-1.46 (m, 4H), 1.21 (s, 9H), 0.99-0.92 (m, 6H), 0.73 (m, 2H)。LCMS 發現值 827 $[M+H]^+$ 。

實例 58



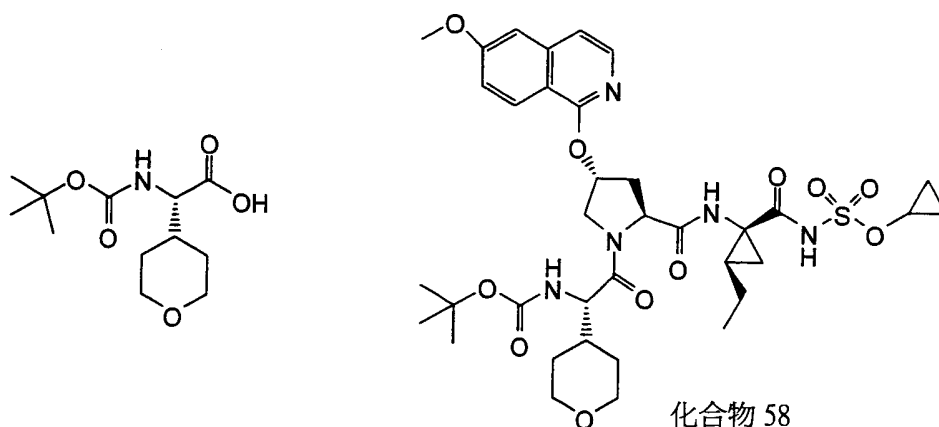
胺基-(4-四氫吡喃)乙酸 (3.18 g, 20 mmol) 溶於 2N NaOH (20 mL) 中，且加入 THF (5 mL)、氯甲酸甲苯酯 (3.6 mL, 25 mmol)。容許反應在室溫攪拌 16 小時。反應用 EtOAc 萃取 (2 x 30 mL)，水層用 HCl (6N) 酸化至 pH 3，和水層用 EtOAc 萃取 (5 x 30 mL)，和結合的有機層用食鹽水清洗，和用 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮，得到粗製胺甲酸酯，其為白色固體 (5.8 g, 99%)。

苯甲基氧基羰基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸 (5 g, 17 mmol) 溶於 MeOH (77 mL) 和甲苯 (8.5 mL) 中，緩慢加入三甲基矽基重氮甲烷 (2.0M 於己烷中) (35 mL)。容許反應在室溫攪拌 2 小時。濃縮之後，粗製產物在二氧化矽上 (40 g, 25-75 % EtOAc/己烷) 純化，得到甲酯，其為白色固體 (4

g, 77%)。

苯甲基氧基羰基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸甲酯 (4 g, 13 mmol) 溶於乙腈 (45 mL) 和 0.2 M NaHCO_3 (90 mL) 中。得到的溶液用人工酵素 (Alcalase) (1 mL) 處理，和容許反應混合物在室溫攪拌 24 小時，直到約 47% 的甲酯已被消耗，如由 HPLC 測定。濃縮移除乙腈之後，反應混合物用己烷 (2x 100 mL) 萃取，水相用 6N HCl 酸化至 pH 3，和溶液用 EtOAc (3x100 mL) 萃取。結合的有機相用 Na_2SO_4 乾燥和濃縮，得到所欲之掌性酸 (1.5 g, 40%)。

苯甲基氧基羰基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸 (900 mg, 3.1 mmol) 溶於 EtOH (60 mL) 中，加入 10% Pd-C (300 mg) 和 Boc_2O (810 mg, 3.7 mmol)。容許得到的溶液在室溫於 H_2 氣球攪拌 24 小時。透過矽藻土過濾之後，和用乙醇和水清洗、濃縮移除溶劑，得到中間體第三丁氧基羰基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸 (640 mg, 81%)。

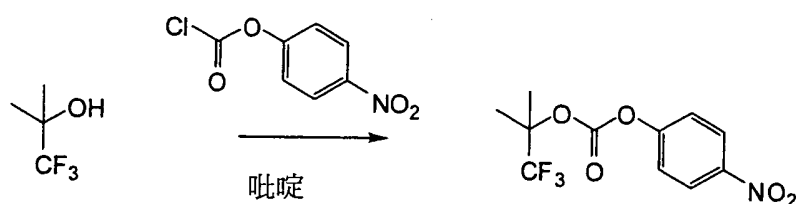


依據合成化合物 53 所呈現之方法製備化合物 58。2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羰基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-

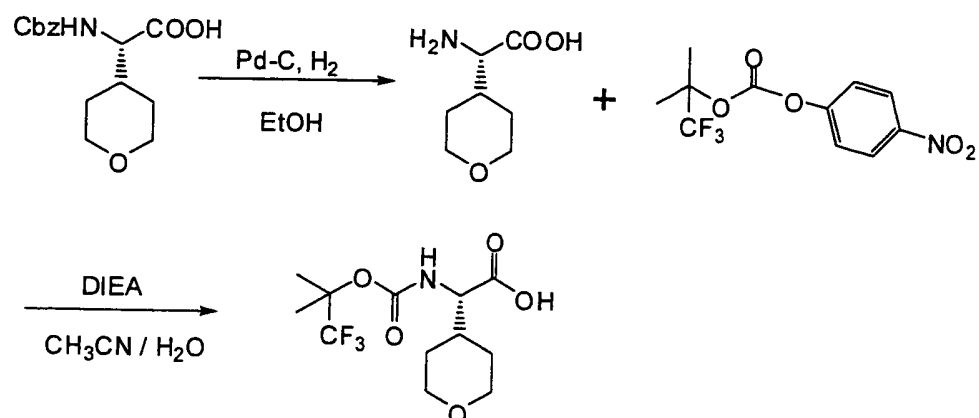
(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的三氟乙酸鹽 (50 mg, 0.08 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用第三丁氧基羰基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸提供為白色固體之化合物 58 (41 mg, 66 %) 之外。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.30 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.68-1.30 (m, 12H), 1.24 (s, 9H), 0.98 (m, 6H), 0.76 (m, 2H)。LCMS 發現值 761 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 59

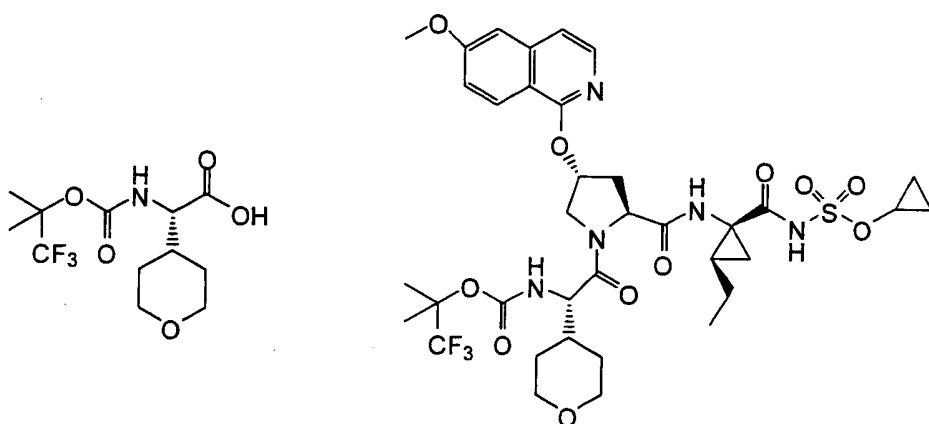


將 1,1,1-三氟-2-甲基-丙-2-醇 (50 g, 0.39 mol) 以一份方式加到氯甲酸 4-硝基苯酯 (94.4 g, 0.468 mol) 的 CH_2Cl_2 (800 mL) 冰冷溶液中。當溶液維持在 0°C 時，逐滴加入吡啶 (75.7 mL, 0.936 mol)。加完之後，使溶液回暖至室溫。攪拌 12 小時之後，溶液用 1N HCl 水溶液酸化，用水和飽和的 NaHCO_3 水溶液清洗，用 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑之後，殘留物從混合物 EtOAc/己烷 (1:1) 中結晶。固體與 2x 矽膠混合且藉由管柱層析術 (CH_2Cl_2 /己烷, 1:3) 沖提，提供所欲之碳酸酯，其為白色固體 (25 g, 22 %)。



苯甲基氧基羧基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸 (500 mg, 1.7 mmol) 溶於 EtOH (5 mL) 中，加入 10% Pd-C (90 mg)。容許得到的溶液在室溫和 H₂ 氣球下 2 小時攪拌。透過矽藻土過濾、和用乙醇和水清洗之後，濃縮移除所有溶劑，得到胺基酸 (244 mg, 90%)。

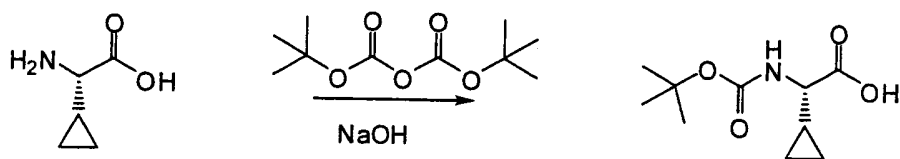
胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸 (80 mg, 0.5 mmol) 溶於 CH₃CN (5 mL) 和 H₂O (1 mL) 中，緩慢加入碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯 (175 mg, 0.6 mmol) 和 DIEA (88 μ L, 0.5 mmol)。容許反應在室溫攪拌 16 小時。濃縮、用 EtOAc 稀釋、用食鹽水和 H₂O 清洗、用 Na₂SO₄ 乾燥之後，粗製產物在二氧化矽上 (12 g, 25-75 % EtOAc/己烷) 純化，得到中間體 (4-(4-硝基-2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羧基胺基)-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸，其為黃色固體 (110 mg, 70%)。



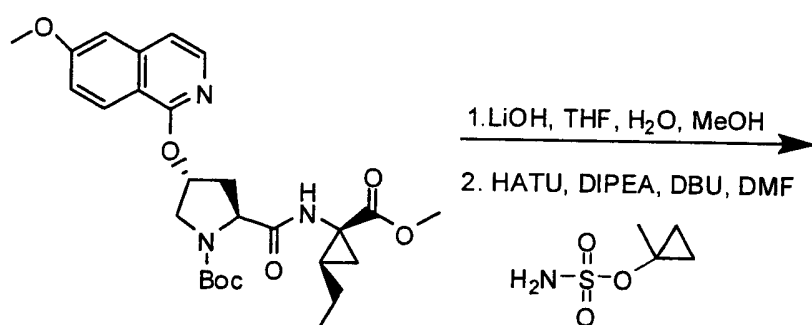
化合物 59

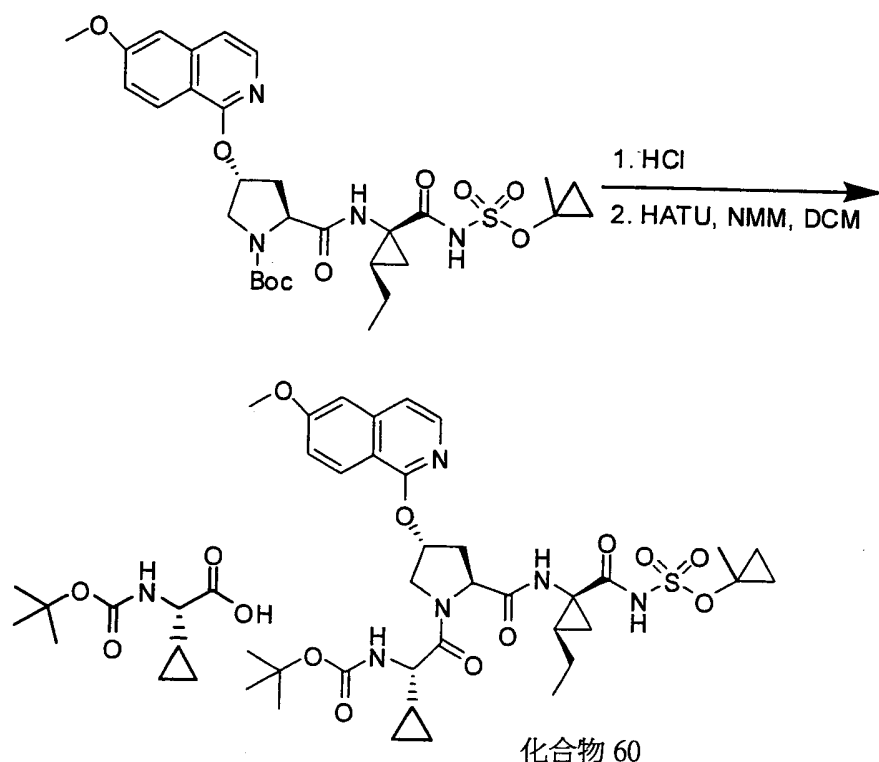
依據合成化合物 53 所呈現之方法製備化合物 59。2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羧基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的三氟乙酸鹽 (100 mg, 0.16 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用 (四氫-吡喃-4-基)-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羧基胺基)-乙酸提供為白色固體之化合物 59 (85 mg, 65 %) 之外。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.2 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.77 (m, 4H), 4.51 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.77-1.28 (m, 13H), 0.98 (m, 6H), 0.76 (m, 2H)。LCMS 發現值 815 [M+H]⁺。

實例 60



L-環丙基甘胺酸 (500 mg, 4.34 mmol) 溶於 NaOH 水溶液 (2N, 4.4 mL) 中，且冷卻反應至 0℃。二碳酸二-第三丁酯 (1.14 g, 5.2 mmol) 以數次方式加入，且容許反應在 0℃ 攪拌 0.5 小時之後在室溫攪拌 2 小時。反應用濃縮 HCl 酸化，和用 EtOAc 萃取 (3 x 10 mL)。有機層用 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮。粗製的白色固體於 EtOAc 和己烷中結晶，且得到的白色固體第三丁氧基羰基胺基-環丙基-乙酸在真空下乾燥。LCMS 發現值 213.8 [M-H]⁻。



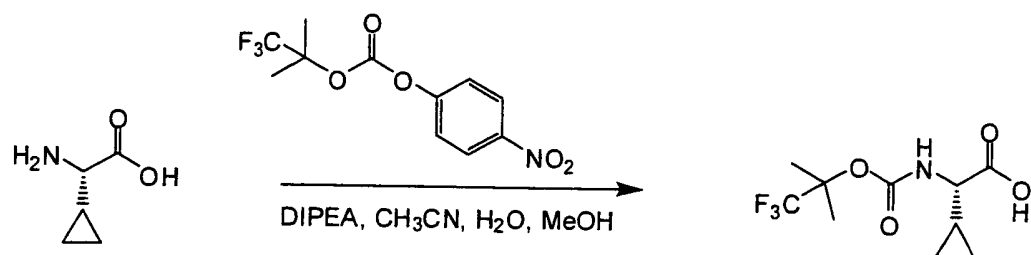


2-(2-乙基-1-甲氧基羰基-環丙基胺甲酯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (3.1 g, 6.1 mmol) 溶於 THF (36 mL) 和 MeOH (12 mL) 中。LiOH (730 mg, 30.5 mmol) 溶於 H₂O (12 mL) 中，且得到的溶液加到反應瓶中。容許反應在室溫攪拌 16 小時。反應溶液用 HCl (1N) 酸化，和用 EtOAc 萃取 (3 x 250 mL)。在濃縮和高真空乾燥之前，結合的有機層用 H₂O (100 mL) 和食鹽水 (100 mL) 清洗，和用 Na₂SO₄ 乾燥。粗製殘留物溶於 DMF (61 mL) 中，和緩慢加入 HATU (3.5 g, 9.2 mmol)，接著加入二異丙基乙基胺 (1.6 mL, 9.2 mmol)，和容許反應混合物在室溫攪拌 30 分鐘。加入胺磺酸 1-甲基-環丙酯，接著加入 DBU (3.65 mL, 24.4 mmol)，和容許反應在室溫攪拌 16 小時。反應用 HCl (1N) 酸化，之後用 EtOAc (3 x 250 mL) 萃取，結合的有機層用食鹽水清洗 (1 x 100 mL)，用 Na₂SO₄ 乾燥和濃

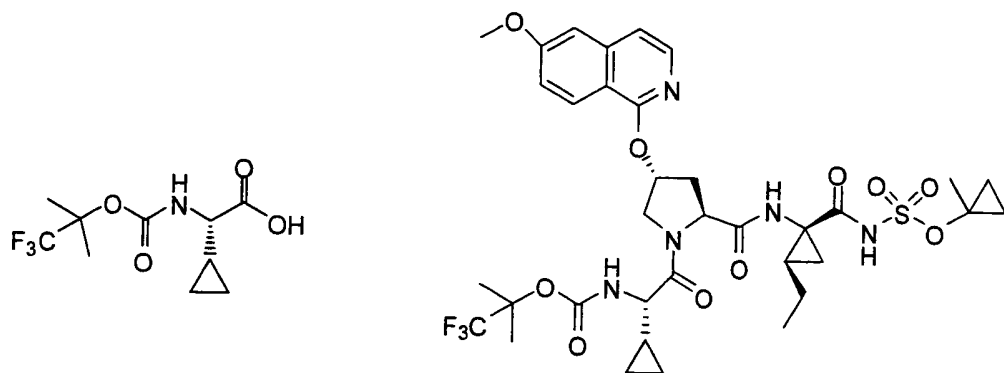
縮。粗製殘留物在二氧化矽上 (330 g, 50-80 % EtOAc/己烷) 純化，之後用 DCM (5 mL) 和己烷 (20 mL) 研磨，得到醯基胺磺酸酯，其為白色固體 (2.3 g, 60%)。LCMS 發現值 633.1 $[M+H]^+$ 。

2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (109 mg, 0.17 mmol) 溶於 DCM (0.53 mL) 中，和加入 HCl 的二噁呋 (4N, 0.53 mL) 溶液。容許反應在其在濃縮之前於室溫攪拌 2.5 小時。固體殘留物溶於 DCM (1.7 mL) 中，且加入第三丁氧基羰基胺基-環丙基-乙酸 (41 mg, 0.19 mmol)，接著加入 HATU (98.7 mg, 0.26 mmol) 和 n-甲基咪啉 (0.057 mL, 0.52 mmol)。容許反應在室溫攪拌 2 小時。反應用 HCl (1N) 中和，和分配在 H₂O (3 mL) 和 DCM (5 mL) 之間。水層用 DCM (2 x 5 mL) 萃取，且結合的有機層用食鹽水清洗，和用 Na₂SO₄ 乾燥，和濃縮。粗製殘留物在二氧化矽上 (12 g, 50-100 % EtOAc/己烷) 之後藉由逆相 HPLC (25-100 % CH₃CN/ H₂O + 0.1 % TFA) 純化，得到化合物 60，為白色固體 (115.7 mg, 81%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.17 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 7H), 1.16-1.63 (m, 13H), 0.93-0.95 (m, 3H), 0.63 (s, 2H), 0.40-0.51 (m, 4H)。LCMS 發現值 730.8 $[M+H]^+$ 。

實例 61



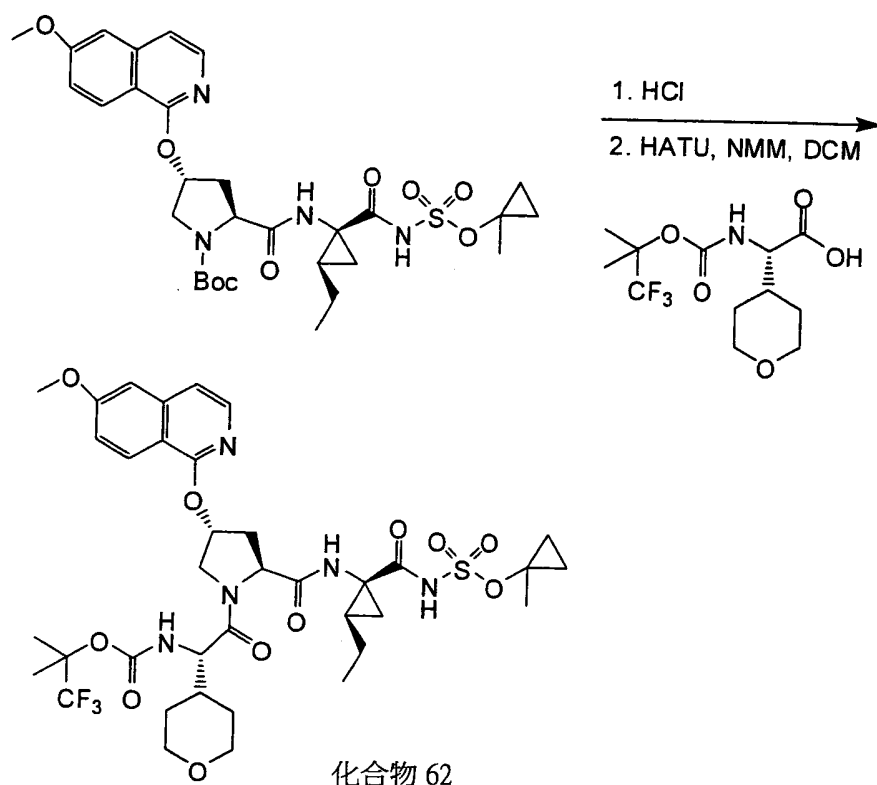
市場購得之 L-環丙基甘胺酸 (500.8 mg, 4.35 mmol) 溶於 CH_3CN (30 mL)、 H_2O (4 mL)、和 MeOH (4 mL) 中。加入碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯 (1.91 g, 6.52 mmol)，接著加入 DIPEA (1.89 mL, 10.9 mmol)。容許反應在室溫攪拌 3 天。反應被酸化，和用 EtOAc (3 x 50 mL) 萃取。有機層與飽和的 NaHCO_3 溶液 (100 mL) 混合，和分離層。水層用 EtOAc (30 mL) 萃取，和丟棄有機物。水層用 HCl (1N) 酸化，和用 EtOAc (3 x 50 mL) 萃取。有機層用食鹽水 (30 mL) 清洗，用 Na_2SO_4 乾燥，和濃縮，產生環丙基-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺基)-乙酸 (797.6 mg, 68%)。LCMS 發現值 267.7 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。



化合物 61

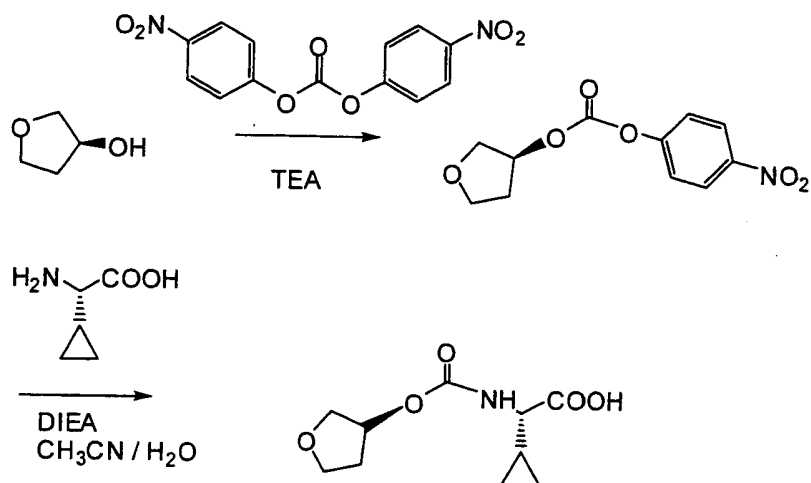
依據合成化合物 60 所呈現之方法製備化合物 61。2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用環丙基-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺基)-乙酸提供為白色固體之化合物 61(98.0 mg, 69%)之外：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)： δ 9.19 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.42-1.62 (m, 10H), 1.16-1.29 (m, 7H), 0.93 (m, 3H), 0.38-0.62 (m, 6H)。¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD)： δ -78.14, -88.53. %)。LCMS 發現值 784.1 [M+H]⁺。

實例 62



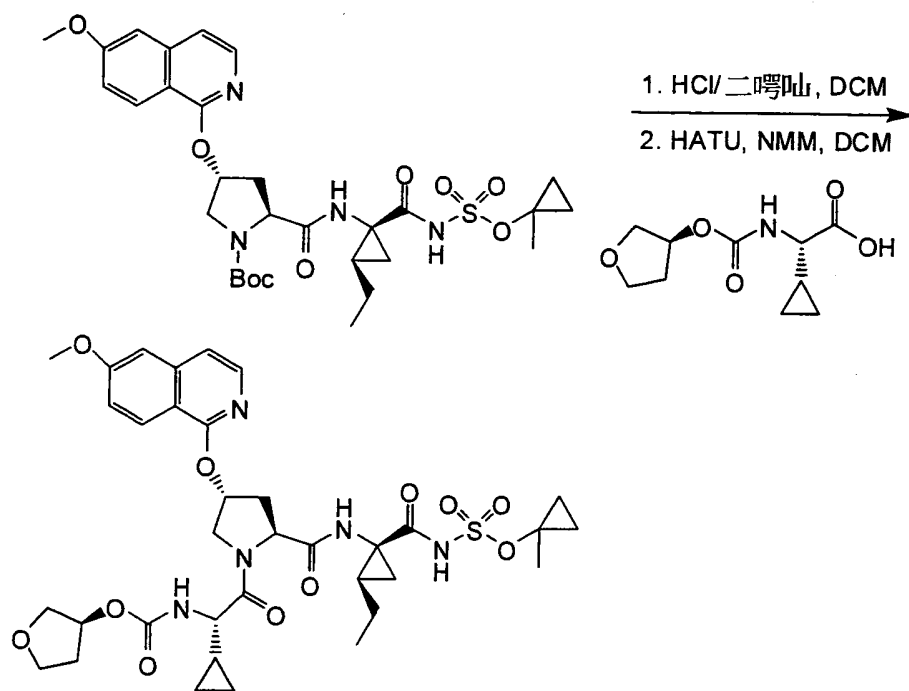
依據合成化合物 60 所呈現之方法製備化合物 62。2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用(四氫-吡喃-4-基)-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺基)-乙酸提供為白色固體之化合物 62(79 mg, 70%)之外。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.34 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 10H), 1.42 (m, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.16 (s, 6H), 0.98 (m, 3H), 0.71 (m, 2H)。LCMS 發現值 829 [M+H]⁺。

實例 63



(S)-(+)-3-羥基-四氫呋喃 (0.88 mL, 13 mmol) 溶於 DCM (5 mL) 和 H_2O (40 mL) 中，緩慢加入碳酸二-(4-硝基-苯基)酯 (5.8 g 19 mmol) 和 TEA (2.8 mL, 20 mmol)。容許反應在室溫攪拌 24 小時。濃縮、用 EtOAc 稀釋、用食鹽水和 H_2O 清洗、用乾燥 Na_2SO_4 之後，粗製產物在二氧化矽上 (12 g, 25-75 % EtOAc/己烷) 純化，得到碳酸 4-硝基-苯酯四氫-呋喃-3-基酯，其為黃色固體 (2.3 g, 71%)。

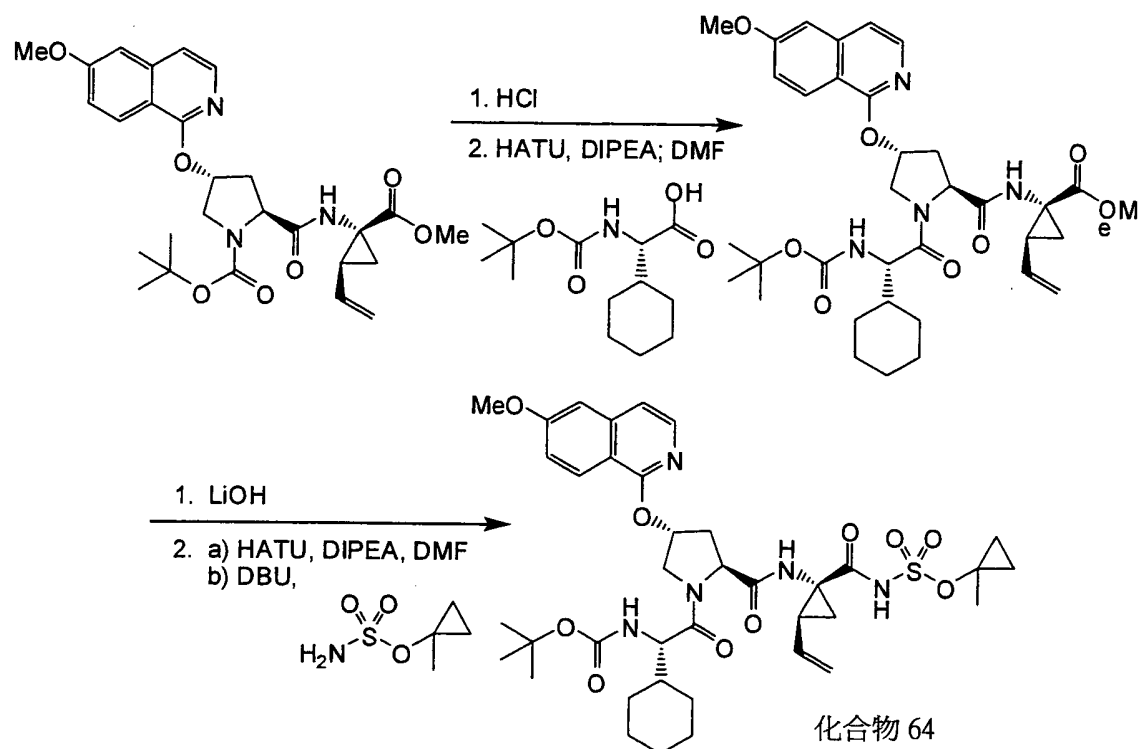
依據於實例 62 中合成中間體 3,3-二甲基-2-(四氫-呋喃-3-基氧基羰基胺基)-丁酸所呈現之方法製備環丙基-[(四氫-呋喃-3-基氧基羰基胺基)]-乙酸。以碳酸 4-硝基-苯酯四氫-呋喃-3-基酯處理胺基-環丙基-乙酸係發生在相同條件下，調整比例，提供所欲之環丙基-[(四氫-呋喃-3-基氧基羰基胺基)]-乙酸。



化合物 63

依據合成化合物 60 所呈現之方法製備化合物 63。2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用環丙基-[(四氫-呋喃-3-基氧基羰基胺基)]-乙酸提供為白色固體之化合物 63 (79 mg, 75%) 之外。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 10H), 1.31-1.21 (m, 4H), 1.01-0.96 (m, 3H), 0.67 (s, 2H), 0.57-0.45 (m, 4H)。LCMS 發現值 745 [M+H]⁺。

實例 64



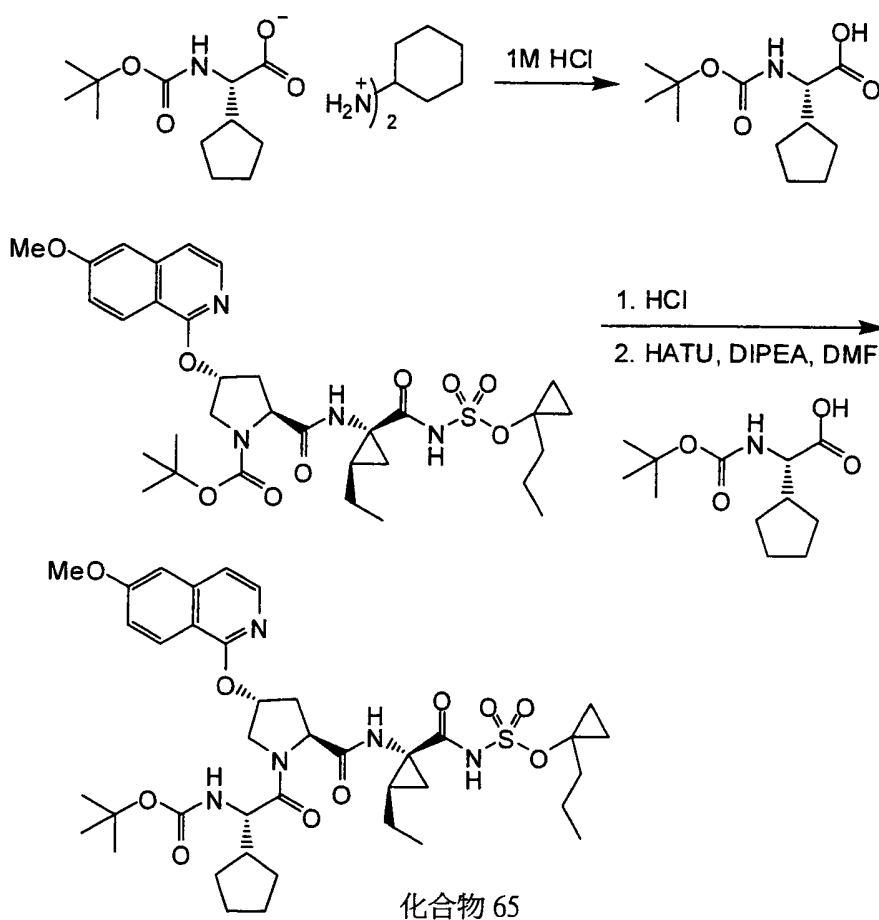
在室溫，以 4M HCl 的二噁唑(1.2 mL, 4.9 mmol)溶液處理 2-(1-甲氧基羰基-2-乙炔基-環丙基胺甲鹽基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(如實例 27 所述製備; 0.50 g, 0.98 mmol)的 THF(3 mL)溶液。4 小時之後，加入額外的 2-(1-甲氧基羰基-2-乙炔基-環丙基胺甲鹽基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(0.30 g, 0.58 mmol)和 4M HCl/二噁唑溶液(5 mL)。額外 4 小時之後，溶劑在真空中移除，且得到的泡沫狀白色固體溶於 DMF(3 mL)和在室溫用第三丁氧基羰基胺基-環己基-乙酸(0.55 g, 2.1 mmol)、HATU(1.0 g, 2.7 mmol)和 DIPEA(0.78 mL, 4.5 mmol)處理，且容許老化隔夜。反應混合物於 EtOAc 中稀釋，和連續地用飽和的 NaHCO₃、食鹽水清洗，之後用無水 Na₂SO₄ 乾燥。在真空中濃縮之

後，殘留物經由 SiO_2 管柱層析術 (0-75% EtOAc/hex) 純化，產生 1.0 g (89% 歷經 2 步驟) 的 1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-環己基-乙醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯，其為灰白色固體。LCMS 發現值 651.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

以類似使 2-(1-甲氧基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯轉換成 4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-[1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯之方式 (詳如實例 29)，適當地調整試劑比例，產生化合物 64。利用此次序，1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-2-環己基-乙醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (0.80 g, 1.8 mmol) 被轉換成化合物 64。粗製產物溶於 MeOH (~320 mg/mL)，且 1 mL 的此溶液經由製備性 HPLC 進行純化，提供 0.11 g 的化合物 64。該物質的剩餘部分經由 SiO_2 層析術 (0-5% MeOH/DCM) 純化，提供額外的 0.596 g (57% 總共歷經 2 步驟)。 ^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.38 (s, 1H); 8.14 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 5.84 (s, 1H); 5.75 (dd, 1H); 5.31 (d, 1H); 5.13 (d, 1H); 4.53 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 3.94 (s, 3H); 2.60 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.24 (m, 1H); 1.92-1.60 (m, 6H); 1.67 (s, 3H); 1.41 (m, 1H); 1.38-0.91 (m, 8H); 1.21 (s, 9H); 0.67 (m, 2H)。LCMS 發現值 770.0

$[M+H]^+$ 。

實例 65

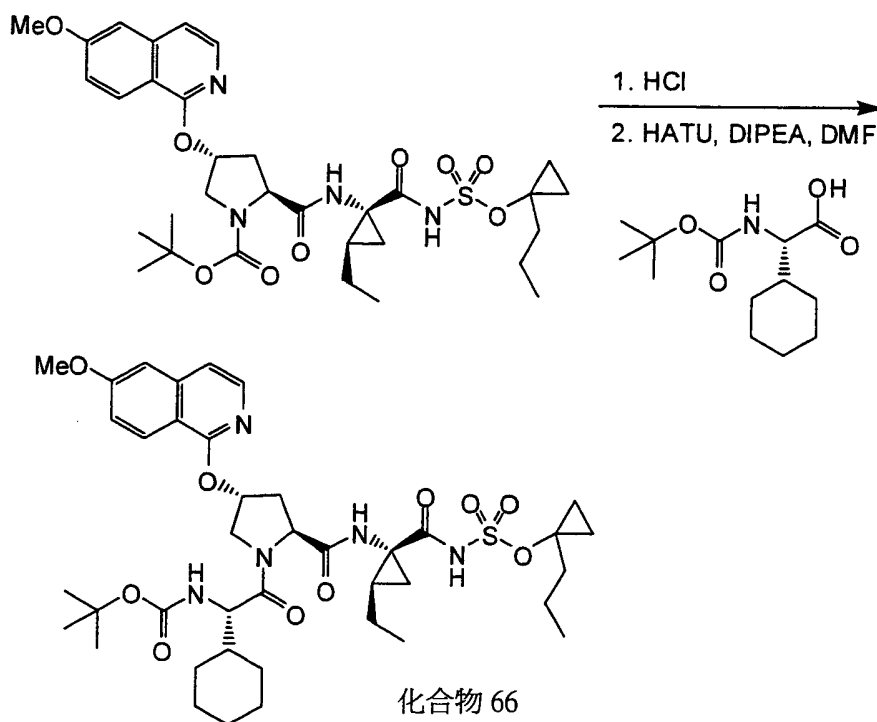


第三丁氧基羰基胺基-環戊基-乙酸二環己基銨鹽 (2.85 g, 6.6 mmol; 購自 Bachem) 溶於 1M HCl 中。EtOAc 萃取液立即用食鹽水清洗和用無水 Na_2SO_4 乾燥。在真空終濃縮之後，分離第三丁氧基羰基胺基-環戊基-乙酸，其為白色泡沫狀固體 (1.6 g, 定量)，且無須另外的純化即可使用。LCMS 發現值 241.9 $[M-H]^-$ 。

以類似針對化合物 51 所述之方法製備化合物 65。在 2-[2-乙基-1-(1-丙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲磺基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第

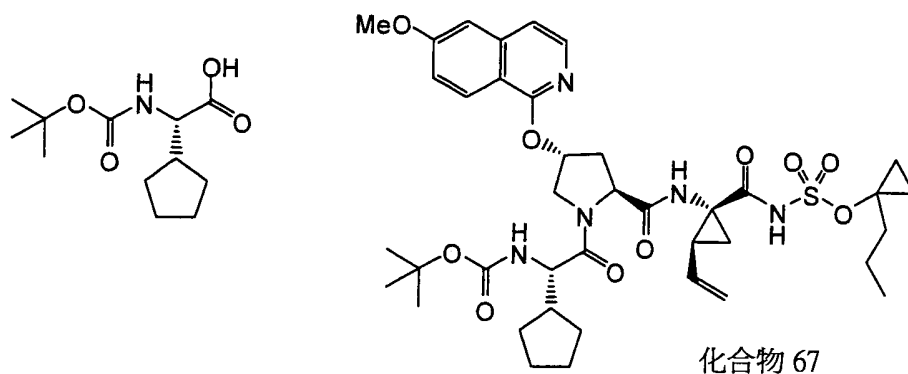
三丁酯的 HCl/二噁吡去保護之後，(2-乙基-1-{[4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-環丙烷羰基)-胺磺酸 1-丙基-環丙酯(HCl 鹽，0.50 g, 0.84 mmol)立即溶於 DMF(5 mL)中，和用第三丁氧基羰基胺基-環戊基-乙酸(0.243 g, 1.0 mmol)、HATU(0.48 g, 1.3 mmol)和 DIPEA(0.73 mL, 4.2 mmol)處理。在藉由製備性 HPLC 分離和純化之後，分離出 0.10 g (16%)的化合物 65，其為白色粉末。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.22 (br s, 1H); 8.19 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.25-7.00 (m, 2H); 6.16, br s, 1H); 5.11 (m, 1H); 4.66 (br d, 1H); 4.53 (m, 1H); 4.17 (br d, 1H); 4.05-3.90 (br s, 1H); 3.96 (s, 3H); 2.65 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.94-1.43 (m, 11H); 1.43-1.10 (m, 6H); 1.12 (s, 9H); 0.90 (m, 7H); 0.61 (m, 3H)。LCMS 發現值 786.1 [M+H]⁺。

實例 66



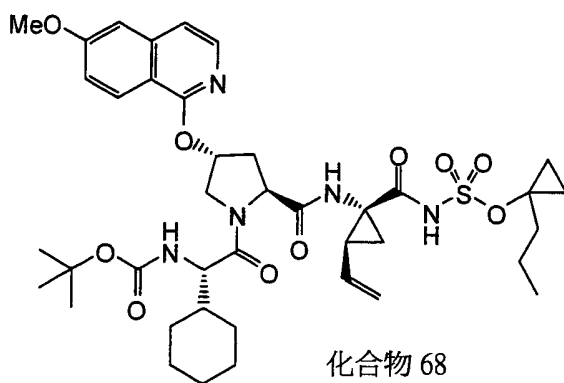
以類似針對化合物 65 所述之方法製備化合物 66，取代第三丁氧基羰基胺基-環己基-乙酸和適當地調整比例。在製備性 HPLC 純化之後，回收化合物 66 (3.5 mg, 0.2%)，其為白色固體。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.39 (br s, 1H); 8.14 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.08 (m, 2H); 6.11 (s, 1H); 5.20 (m, 1H); 4.51 (m, 2H); 4.14 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 2.62 (m, 2H); 1.96-1.44 (m, 11H); 1.42-0.96 (m, 9H); 1.19 (s, 9H); 0.90 (m, 6H); 0.62 (m, 2H)。LCMS 發現值 800.5 [M]⁺。

實例 67



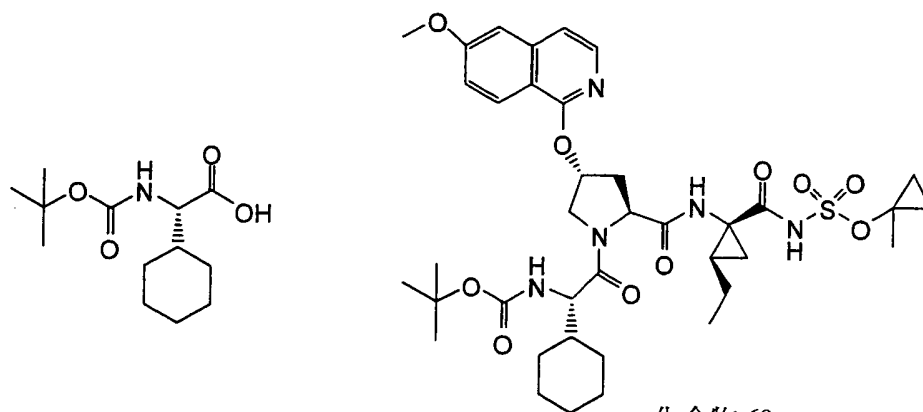
以類似針對化合物 51 所述之方法製備化合物 67。以第三丁氧基羰基胺基-環戊基-乙酸處理(1-環戊基-2-{4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-[1-(1-丙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-基}-2-酮基-乙基)-胺甲酸第三丁酯，係在相同條件下，調整比例，在經由製備性 HPLC 純化之後，提供 0.150 g (32%歷經 3 步驟)的化合物 67。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.17 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.16 (m, 1H); 5.38 (br s, 1H); 5.74 (m, 1H); 5.31 (d, 1H); 5.13 (d, 1H); 4.68-4.51 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 3.94 (s, 3H); 2.62 (m, 1H); 2.36 (m, 2H); 2.24 (m, 1H); 1.87 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 1.57 (m, 6H); 1.46-1.08 (m, 6H); 1.18 (s, 9H); 0.96 (t, 3H); 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 782.15 [M-H]⁻。

實例 68



以類似針對化合物 51 所述之方法製備化合物 68。以第三丁氧基羰基胺基環己基乙酸處理 (1-環戊基-2-{4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-[1-(1-丙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-基}-2-酮基-乙基)-胺甲酸第三丁酯，係在相同條件下，調整比例，在經由製備性 HPLC 純化之後，提供 0.200 g (58%歷經 3 步驟)的化合物 68。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.34 (s, 1H); 8.12 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.19 (s, 1H); 7.12 (d, 1H); 5.83 (m, 1H); 5.75 (m, 1H); 5.30 (d, 1H); 5.13 (d, 1H); 4.58-4.44 (m, 2H); 4.12-4.00 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 2.34 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.00-1.50 (m, 11H); 1.46-1.00 (m, 8H); 1.24 (s, 9H); 0.96 (t, 3H); 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 798.5 [M+H]⁺。

實例 69



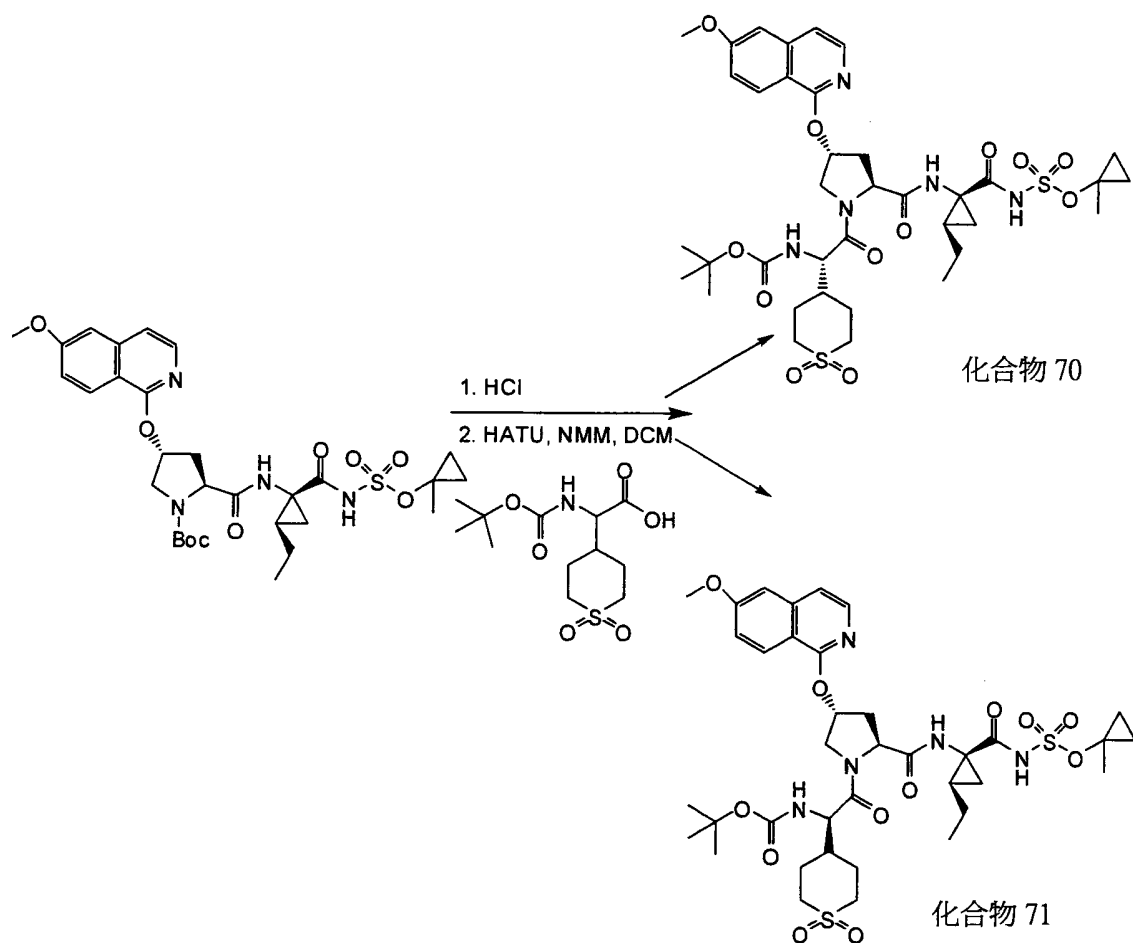
化合物 69

2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲磺基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (100 mg, 0.15 mmol) 溶於 DCM (0.4 mL) 中，和加入 HCl 的二噁呋 (4N, 0.4 mL) 溶液。容許反應在濃縮之前於在室溫攪拌 2 小時。固體殘留物溶於 DCM (1 mL) 中，和加入第三丁氧基羰基胺基-環己基-乙酸 (52 mg, 0.2 mmol)，接著加入 HATU 試劑 (92 mg, 0.24 mmol) 和 n-甲基咪啉 (0.053 mL, 0.48 mmol)。容許反應在室溫攪拌 16 小時。反應用 HCl (1N) 中和和分配在 H₂O (3 mL) 和 DCM (5 mL) 之間。水層用 DCM (2 x 5 mL) 萃取，且結合的有機層用食鹽水清洗，和用 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮。粗製殘留物在二氧化矽上 (12 g, 50-100 % EtOAc/己烷)，之後藉由逆相 HPLC (25-100 % CH₃CN/ H₂O + 0.1 % TFA) 純化，得到化合物 69，其為白色固體 (55 mg, 45 %)。¹H MNR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.25 (s, 1H), δ 8.15 (d, 1H), δ 7.89 (d, 1H), δ 7.32 (d, 1H), δ 7.22 (s, 1H), δ 7.15 (d, 1H), δ 5.83 (m, 1H), δ 4.89 (m, 1H), δ 4.54 (m, 2H), δ 4.06 (m, 2H), δ 3.93 (m, 3H), δ 2.60 (m, 1H), δ 2.37 (m, 1H), δ 1.87-1.53

(m, 13H), δ 1.32-1.10 (m, 15H), δ 0.97-0.69 (m, 7H)。

LCMS 發現值 772 $[M+H]^+$ 。

實例 70 和 71

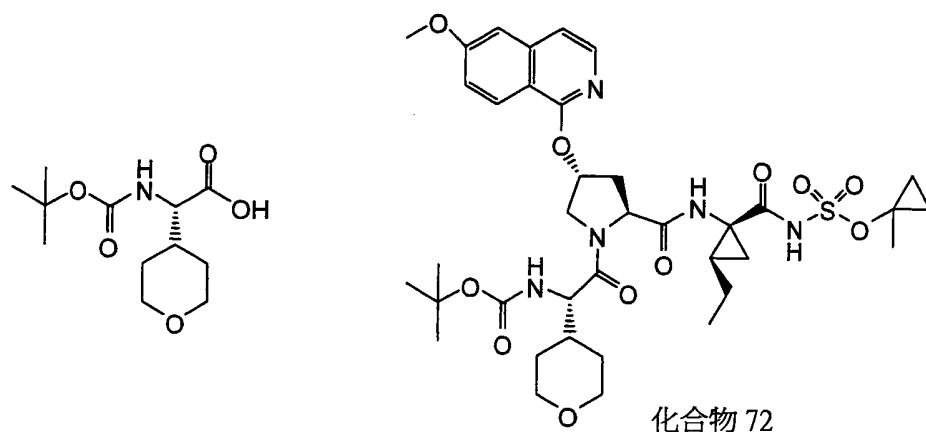


2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (50 mg, 0.08 mmol) 溶於 DCM (0.2 mL) 中，加入 HCl 的二噁呋 (4N, 0.2 mL) 溶液。容許反應在濃縮之前於室溫攪拌 2.5 小時。固體殘留物溶於 DCM (0.8 mL)，和緩慢加入第三丁氧基羰基胺基-(1,1-二酮基-hexahydro-116-thiopyran-4-yl)-乙酸 (31 mg, 0.1 mmol)，接著加入

HATU 試劑 (46 mg, 0.2 mmol) 和 *n*-甲基咪啉 (0.027 mL, 0.24 mmol)。容許反應在室溫攪拌 2 小時。反應用 HCl (1N) 中和，和分配在 H₂O (3 mL) 和 DCM (5 mL) 之間。水層用 DCM (2 x 5 mL) 萃取，且結合的有機層用食鹽水清洗，和用 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮。粗製殘留物藉由掌性 HPLC (Chiralpak AS-H, Heptane:Ethanol 80:20) 純化，得到 2 種化合物 70 和 71，其皆為色固體：化合物 70 的 ¹H MNR (300 MHz, CD₃OD)：δ 9.37 (s, 1H), δ 8.14 (d, 1H), δ 7.89 (d, 1H), δ 7.31 (d, 1H), δ 7.23 (s, 1H), δ 7.15 (m, 1H), δ 5.87 (m, 1H), δ 4.55 (m, 2H), δ 4.20 (m, 1H), δ 4.09 (m, 1H), δ 3.94 (s, 3H), δ 3.16-2.99 (m, 4H), δ 2.61 (m, 1H), δ 2.36 (m, 1H), δ 2.13 (m, 3H), δ 1.86-1.55 (m, 10H), δ 1.36-1.10 (m, 13H), δ 1.02-0.96 (m, 3H), δ 0.72 (m, 2H)。

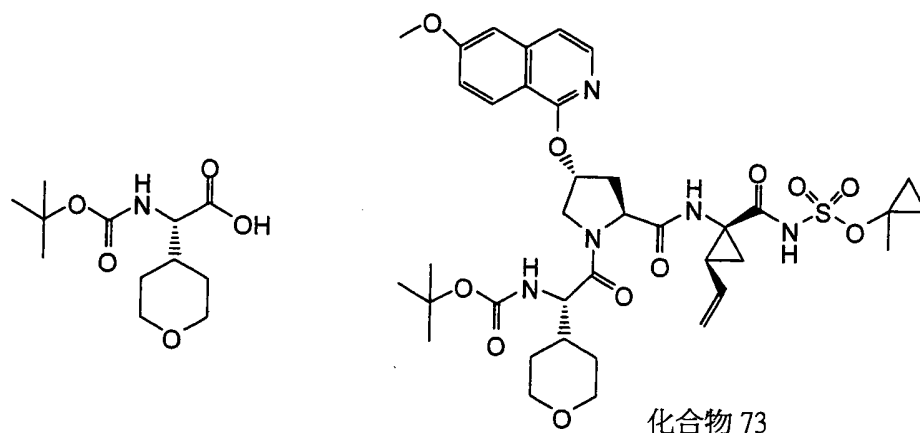
化合物 71 的 ¹H MNR (300 MHz, CD₃OD₃)：δ 9.15 (s, 1H), δ 8.06 (d, 1H), δ 7.94 (d, 1H), δ 7.32 (d, 1H), δ 7.25 (s, 1H), δ 7.21 (m, 1H), δ 5.86 (m, 1H), δ 4.65 (m, 1H), δ 4.35-4.03 (m, 3H), δ 3.95 (s, 3H), δ 2.68-2.25 (m, 5H), δ 2.06 (m, 1H), δ 1.86-1.26 (m, 26H), δ 1.01-0.96 (m, 3H), δ 0.72 (m, 2H)。LCMS 發現值 823 [M+H]⁺。

實例 72



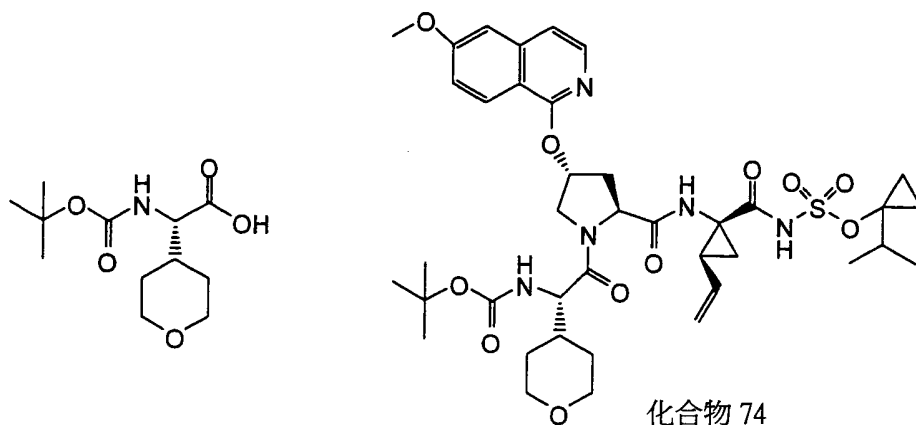
依據合成化合物 69 所呈現之方法製備化合物 72。2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (150 mg, 0.24 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用第三丁氧基羰基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸提供為白色固體之化合物 72 (128 mg) 之外， ^1H MNR (300 MHz, CD_3OD) : δ 9.30 (s, 1H), δ 8.13 (d, 1H), δ 7.89 (d, 1H), δ 7.30 (d, 1H), δ 7.22 (s, 1H), δ 7.14 (d, 1H), δ 5.85 (m, 1H), δ 4.56 (m, 2H), δ 4.11 (m, 2H), δ 3.94 (s, 3H), δ 3.88 (m, 2H), δ 3.40 (m, 2H), δ 2.61 (m, 1H), δ 2.37 (m, 1H), δ 2.15 (m, 1H), δ 1.71-1.17 (m, 25H), δ 0.98 (m, 3H), δ 0.70 (m, 2H)。LCMS 發現值 775 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 73



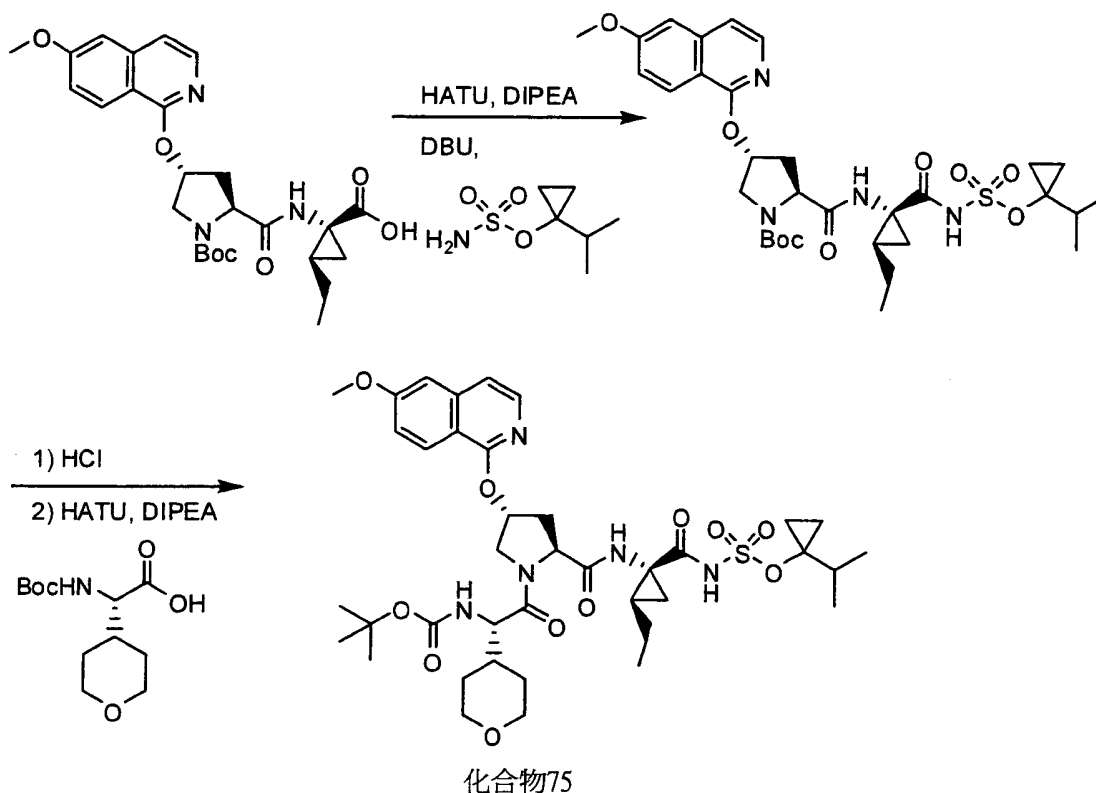
依據合成化合物 69 所呈現之方法製備化合物 73。4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-2-[1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (158 mg, 0.25 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用第三丁氧基羰基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸提供為白色固體化合物 73 (50 mg) 之外， ^1H MNR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.45 (s, 1H), δ 8.14 (d, 1H), δ 7.90 (d, 1H), δ 7.31 (d, 1H), δ 7.23 (s, 1H), δ 7.14 (d, 1H), δ 5.86 (m, 1H), δ 5.74 (m, 1H), δ 5.36 (d, 1H), δ 5.15 (d, 1H), δ 4.58 (m, 2H), δ 4.10 (m, 2H), δ 3.94 (s, 3H), δ 3.87 (m, 2H), δ 3.39 (m, 2H), δ 2.62 (m, 1H), δ 2.30 (m, 2H), δ 2.22 (m, 1H), δ 1.90 (m, 1H), δ 1.68-1.13 (m, 21H), δ 0.69 (m, 2H)。LCMS 發現值 772 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 74



依據合成化合物 69 所呈現之方法製備化合物 74。2-[1-(1-異丙基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (160 mg, 0.25 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用第三丁氧基羰基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸提供為白色固體化合物 74 (60 mg) 之外， ^1H MNR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.42 (s, 1H), δ 8.13 (d, 1H), δ 7.89 (d, 1H), δ 7.30 (d, 1H), δ 7.23 (s, 1H), δ 7.15 (d, 1H), δ 5.86 (m, 1H), δ 5.74 (m, 1H), LCMS 發現值 801 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

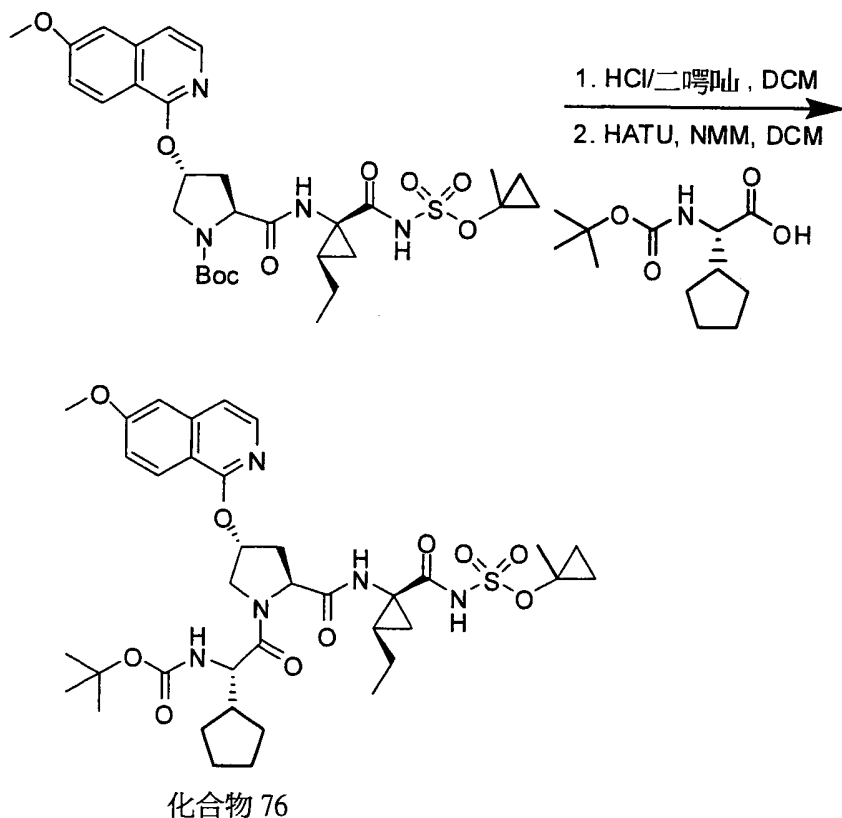
實例 75



依據實例 42 所呈現之方法製備化合物 75。2-(1-羧基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(744 mg, 1.49 mmol)的處理係在相同條件下調整比例，除了利用胺磺酸 1-異丙基-環丙酯(547 mg, 3.05 mmol) 和第三丁氧基羰基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸(86 mg, 0.33 mmol)提供化合物 75(146 mg, 47%)之外：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.49-4.53 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.13-2.16 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 5H), 1.28-1.37 (m, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.17 (m, 2H), 1.03 (d, 6H), 0.98 (m, 3H), 0.79 (m, 2H)；LCMS 發現值 801.98

$[M+H]^+$ 。

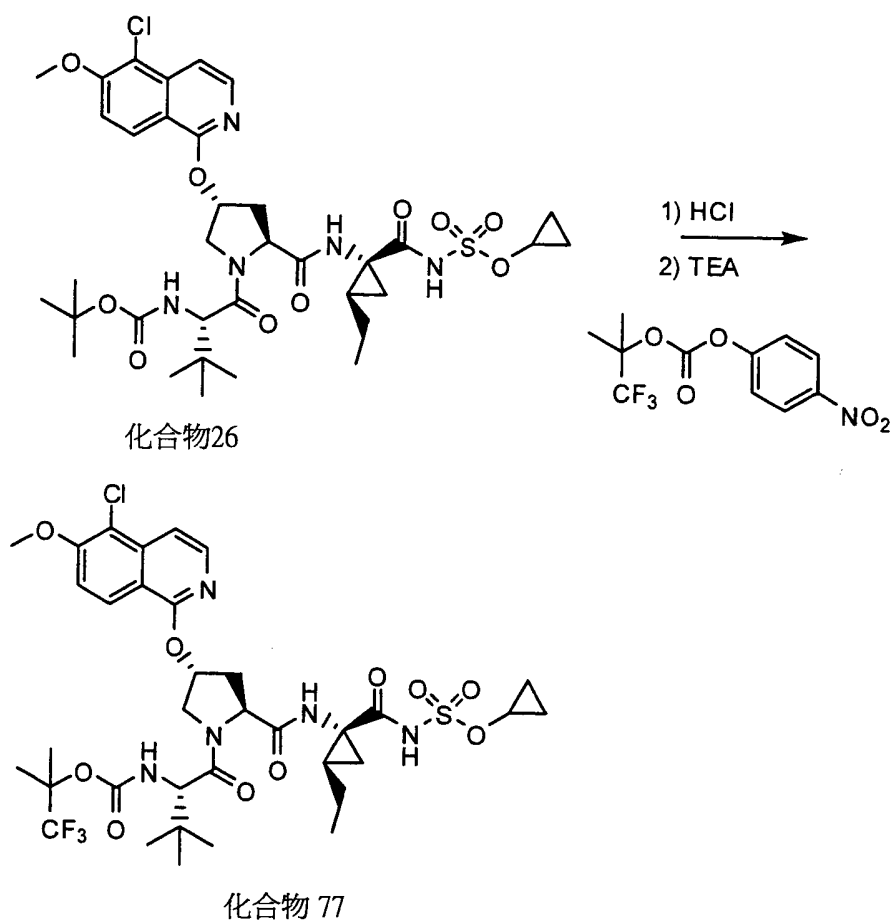
實例 76



藉由與化合物 60 的相同方法製備化合物 76。2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用第三丁氧基羰基胺基-環戊基-乙酸和後續的純化產生為白色固體且為自由鹼之化合物 76(63.7 mg, 76%)之外： ^1H MNR (300 MHz, CD_3OD)： δ 8.06 (d, 1H), δ 7.84 (d, 1H), δ 7.20 (d, 1H), δ 7.14 (s, 1H), δ 7.05 (d, 1H), δ 6.63 (m, 1H), δ 5.79 (m, 1H), δ 4.50 (m, 1H), δ 3.98-4.10 (m, 2H), δ 3.88 (s,

3H), δ 2.51 (m, 1H), δ 2.28 (m, 2H), δ 1.40-1.73 (m, 13H),
 δ 1.08-1.27 (m, 14H), δ 0.94 (m, 3H), δ 0.62 (m, 2H)。
 LCMS 發現值 758.1 $[M+H]^+$ 。

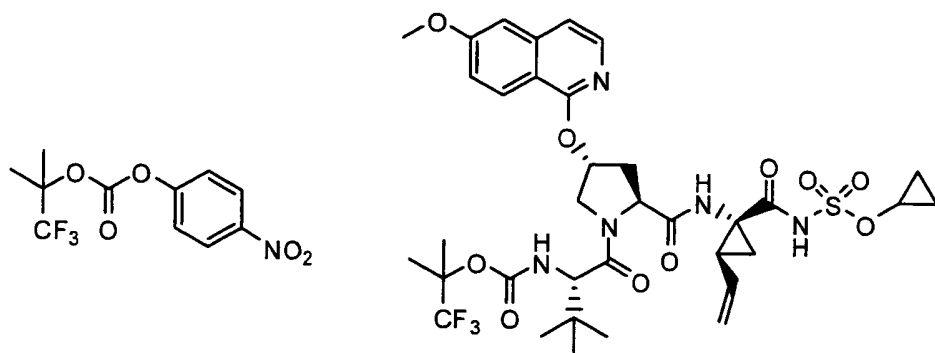
實例 77



化合物 26 (102 mg, 0.116 mmol) 於 4N HCl 的二噁啉 (2 mL) 溶液中攪拌 40 分鐘。移除溶劑和乾燥殘留物。得到的殘留物溶於 THF (3 mL) 中，依序加入碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯 (51 mg, 0.174 mmol) 和 TEA (97 μ L, 0.348 mmol)。在室溫 1.5 小時之後，反應受熱至 50 $^{\circ}$ C 持續 1 小時。反應藉由逆相 HPLC 純化，提供化

化合物 77(42 mg, 39 %) : ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 10.33 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.91 (bs, 1H), 5.94 (bs, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.97 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (m, 15H), 0.74 (m, 2H); LCMS 發現值 820.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 78

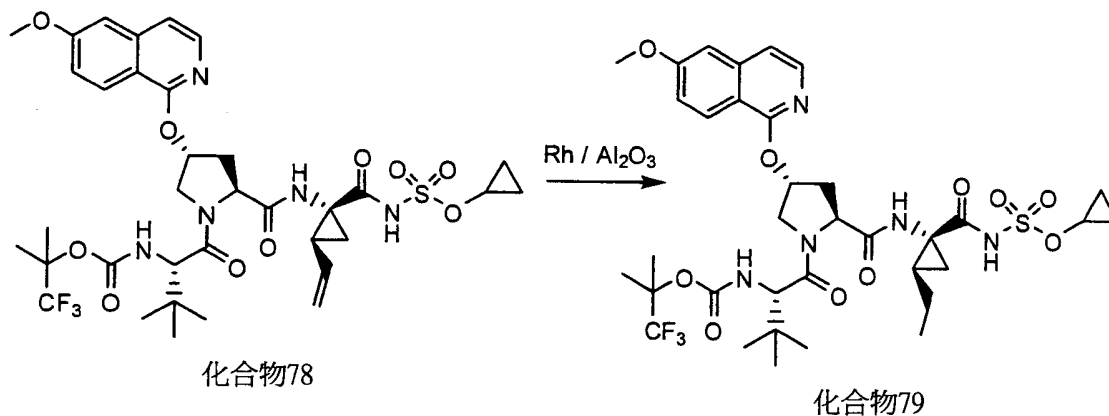


化合物78

化合物 27(175 mg, 0.24 mmol)溶於 CH_2Cl_2 (1 mL)中，和用 4N HCl 的二噁呋(1 mL)溶液處理。在室溫攪拌 45 分鐘之後，在真空中移除溶劑。得到的殘留物溶於 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1, 1.2 mL)中，依序加入碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯(77 mg, 0.26 mmol)和 TEA(74 μL , 0.52 mmol)。在室溫 24 小時之後，反應受熱至 40°C 持續 12 小時。反應用 H_2O 稀釋，和用 1N HCl 水溶液酸化。溶液用 EtOAc 萃取，用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物藉由 C18 逆相管柱層

析術 (30-95 % ACN/H₂O-1% TFA) 純化，提供所欲之產物
 化合物 78 (135 mg, 72%) : ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); LCMS 發現值 784.1 [M+H]⁺。

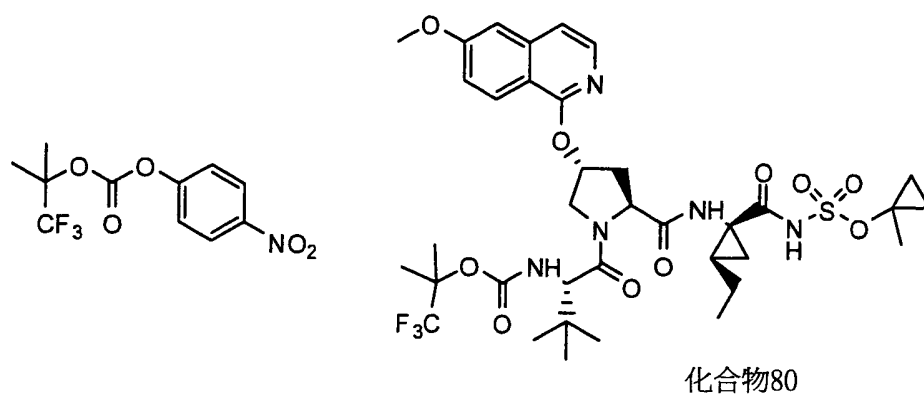
實例 79



依據合成化合物 28 所呈現之方法製備化合物 79。化合物 78 的處理係在相同條件下調整比例，提供所欲之產物 (40 mg, 85%) : ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.62

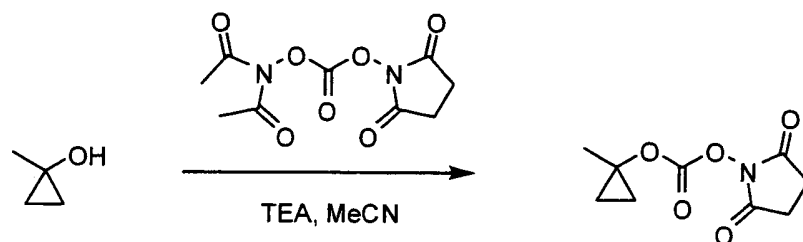
(m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.50-1.66 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15-1.25 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.77 (m, 2H); LCMS 發現值 786.0 $[M+H]^+$ 。

實例 80

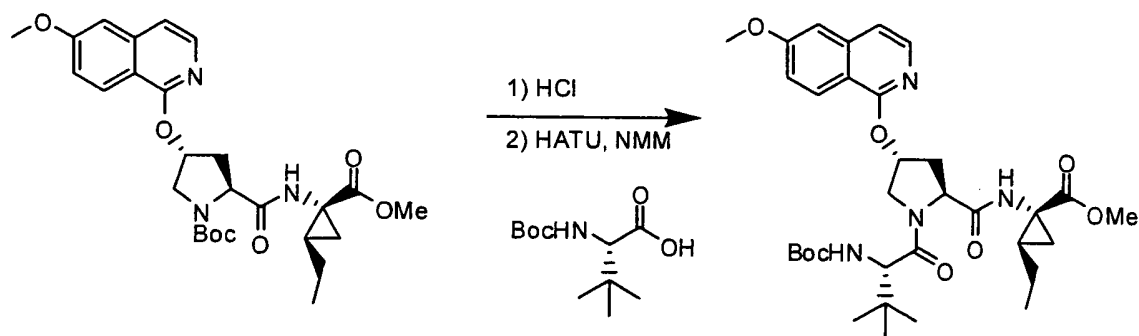


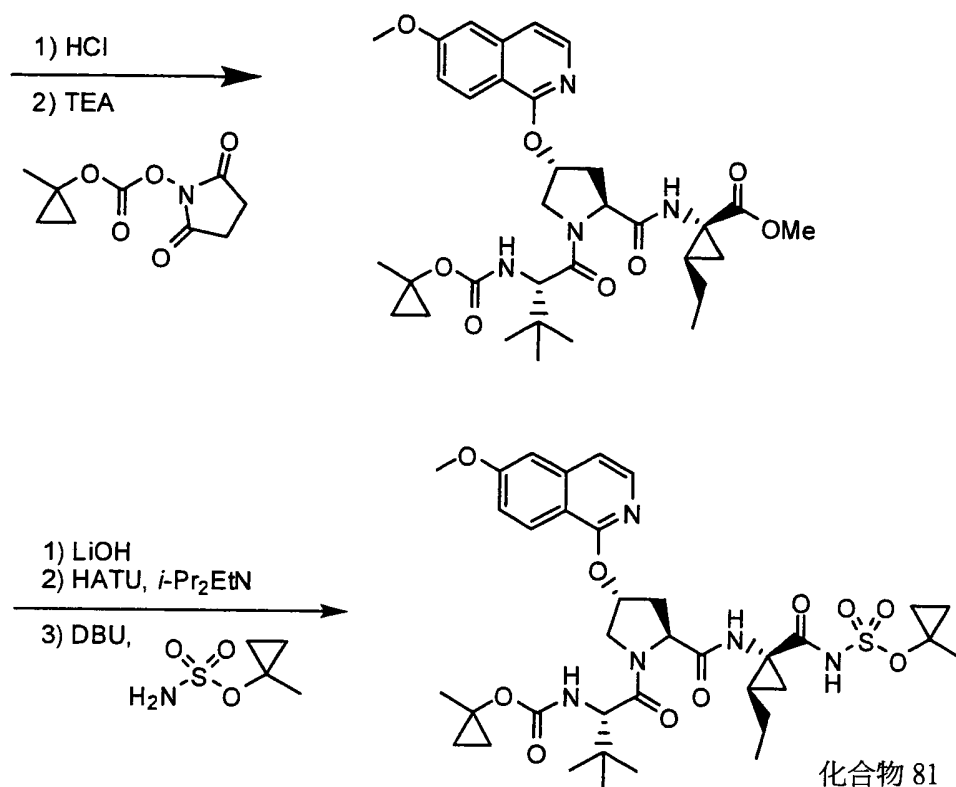
依據合成化合物 77 所呈現之方法製備化合物 80。化合物 80 的處理係在相同條件下調整比例，提供所欲之產物 (165 mg, 35%)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.43-1.62 (m, 7H), 1.20-1.34 (m, 6H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS 發現值 800.0 $[M+H]^+$ 。

實例 81



將碳酸二-(2,5-二酮基-吡咯啉-1-基)酯 (6.68 g, 26.1 mmol) 和三乙基胺 (7.3 mL, 52.3 mmol) 加到 1-甲基-環丙醇 (1.25 g, 17.4 mmol) 的乙腈 (44 mL) 溶液中。反應在室溫攪拌 21 小時。反應混合物用 EtOAc 稀釋，和用飽和的 NaHCO_3 水溶液 (2x) 和食鹽水清洗。有機層用 MgSO_4 乾燥和濃縮。粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術 (15→50 %→100 % 己烷/EtOAc) 純化，提供碳酸 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯 1-甲基-環丙酯 (722.8 mg, 19%) : ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.83 (s, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.73 (m, 2H)。





將 HCl (12.5 mL, 4M in 二噁咻)的溶液加到 2-(2-乙基-1-甲氧基羰基-環丙基胺甲鹽基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (647 mg, 1.26 mmol)的溶液中。反應在室溫攪拌 2 小時，在真空中濃縮。得到的胺溶於 DMF(6.3 mL)中，加入 Boc-特-Leu-OH(367 mg, 1.58 mmol)、HATU(958 mg, 2.52 mmol)和 NMM(0.7 mL, 6.29 mmol)。得到的溶液在室溫攪拌 17 小時，之後用 EtOAc 稀釋。後來的漿料用 HCl (1N)水溶液和食鹽水清洗。水層用 EtOAc 萃取。得到的有機層被組合、乾燥(Na₂SO₄)和濃縮。粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術 (15→50→100% Hex/EtOAc)純化，提供所欲之中間體 (0.332 g, 42%)：LCMS 發現值 626.96 ([M+H]⁺。

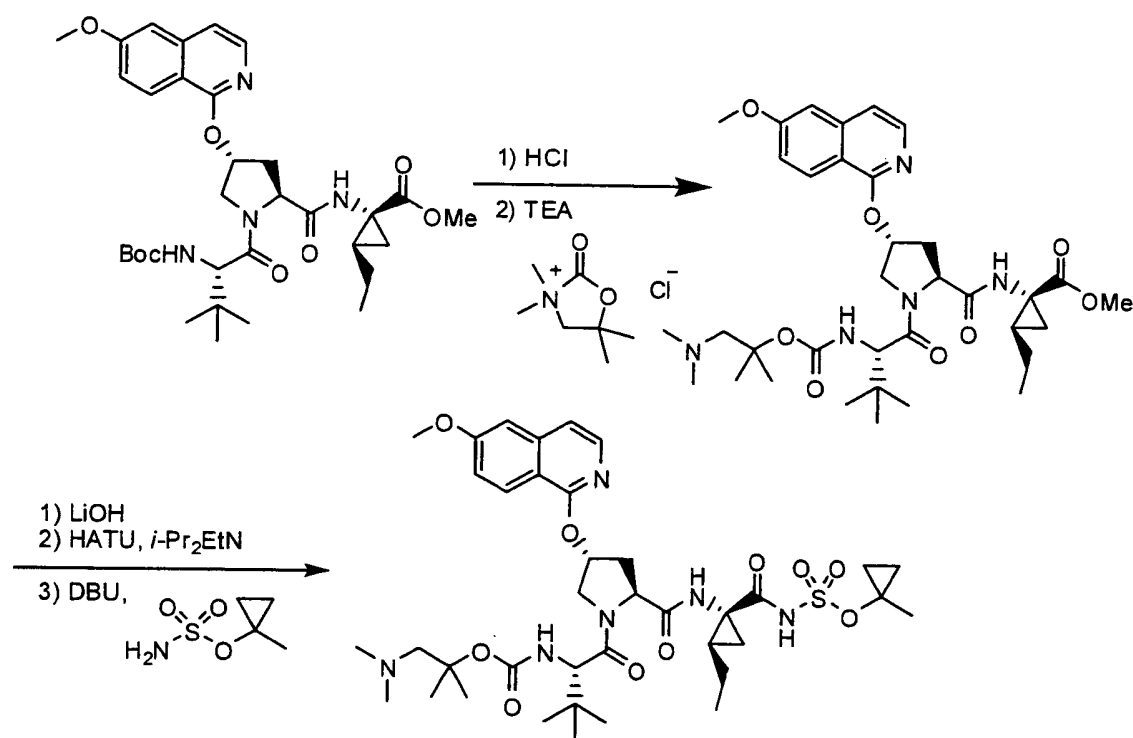
將 HCl(2.5 mL, 4M 於二噁咻中)加到 1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁鹽基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-

基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (153 mg, 0.24 mmol) 的溶液中。反應在室溫攪拌 2 小時，和在真空中濃縮。得到的胺溶於 THF (2.5 mL) 和 H₂O (0.4 mL) 中，加入三乙基胺 (0.08 mL, 0.57 mmol) 和碳酸 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯 1-甲基-環丙酯 (66 mg, 0.31 mmol)。溶液在室溫攪拌 90 分鐘，之後用 EtOAc 稀釋。後來的漿料用 H₂O 和食鹽水清洗，且水層用 EtOAc 反萃取。結合的有機層用 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮，提供甲酯，其直接用於下一反應。

將 LiOH (57 mg, 1.36 mmol) 加到 1-{[1-[3,3-二甲基-2-(1-甲基-環丙氧基羰基胺基)-丁醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯於 THF : MeOH : H₂O 混合物 (3:1:1, 2.5 mL) 的溶液中。非均相混合物在室溫攪拌 72 小時。之後用 EtOAc 稀釋。溶液用 HCl (1N) 水溶液和食鹽水清洗，且水層用 EtOAc 反萃取。結合的有機層用 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮。粗製的酸溶於 DMF (1.2 mL) 中，加入 HATU (140 mg, 0.38 mmol) 和 DIPEA (0.06 mL, 0.38 mmol)。得到的黃色溶液在加入胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (81 mg, 0.54 mmol) 和 DBU (0.15 mL, 1.00 mmol) 之前於室溫攪拌 45 分鐘。溶液攪拌額外的 24 小時，之後用 EtOAc 稀釋。得到的漿料用 HCl (1N) 水溶液和食鹽水清洗。有機層之後用 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮。粗製產物藉由逆相 HPLC (30→90 % MeCN/H₂O/0.1% TFA) 純化，提供化合物 81 (146 mg, 80%) : ¹H NMR (*d*₃-MeOD,

300 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (m, 5H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (m, 5H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 2H), 0.68 (m, 4H), 0.50 (m, 2H); LCMS 發現值 744.03 $[M+H]^+$ 。

實例 82

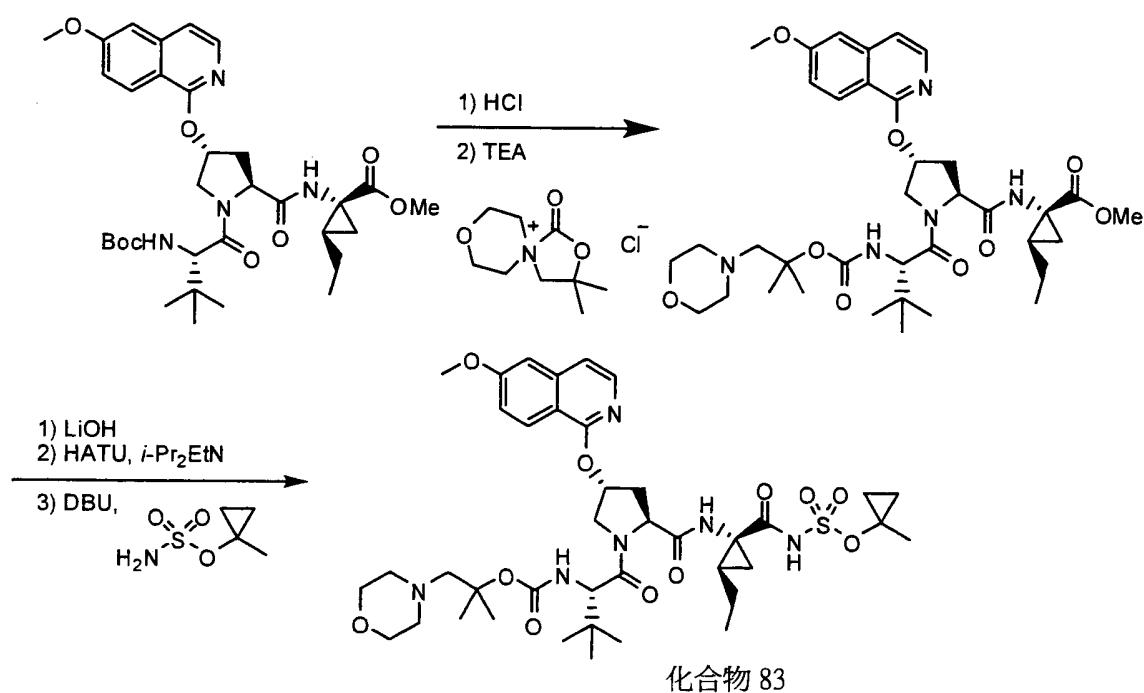


化合物 82

依據合成化合物 81 所呈現之方法製備化合物 82。1-
 {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲
 氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環
 丙烷羧酸甲酯 (178 mg, 0.25 mmol) 的處理發生在相同條件

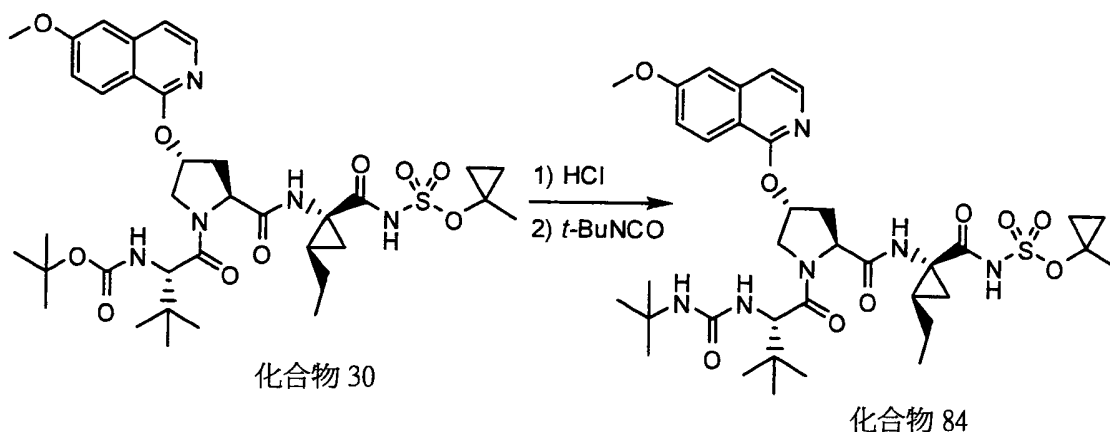
下，調整比例，除了利用氯化 3,3,5,5-四甲基-2-酮基-嘓啉
 啉-3-鎊 (*JOC* **1968**, 33, 1367, 28 mg, 0.15 mmol) 的
 THF(1.25 mL) 和 DMF(0.5 mL) 溶液之外。藉由逆相
 HPLC(30→90 % MeCN/H₂O/0.1% TFA)完成粗製產物的純
 化，提供化合物 82(31 mg, 32%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300
 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.30 (d,
 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.59 (m,
 1H), 4.50 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.94 (s,
 3H), 2.85 (s, 6H), 2.63 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.68 (s,
 3H), 1.58 (m, 5H), 1.33 (s, 6H), 1.25 (m, 7H), 1.07 (s,
 9H), 0.98 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)；LCMS 發現值 789.37
 [M+H]⁺。

實例 83



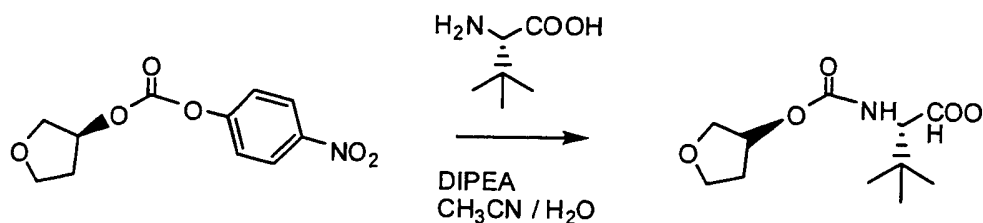
依據合成化合物 81 所呈現之方法製備化合物 83。1-
 {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲
 氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環
 丙烷羧酸甲酯(178 mg, 0.25 mmol)的處理發生在相同條件
 下，調整比例，除了利用氯化 3,3-二甲基-1-酮基-2,8-二
 氧-5-氮-螺[4.5]癸烷(32 mg, 0.15 mmol)的 THF(1.25 mL)
 和 DMF(0.5 mL)溶液之外。藉由逆相 HPLC(30→90 %
 MeCN/H₂O/0.1% TFA)完成粗製產物的純化，提供化合物
 83(31 mg, 30%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.18 (s,
 1H), 8.17 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (s,
 1H), 7.18 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.51 (d,
 1H), 4.21 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (m,
 4H), 3.42 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.71 (s,
 3H), 1.58 (m, 5H), 1.33 (s, 6H), 1.25 (m, 5H), 1.08 (s,
 9H), 1.01 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)；LCMS 發現值 832.18
 [M+H]⁺。

實例 84

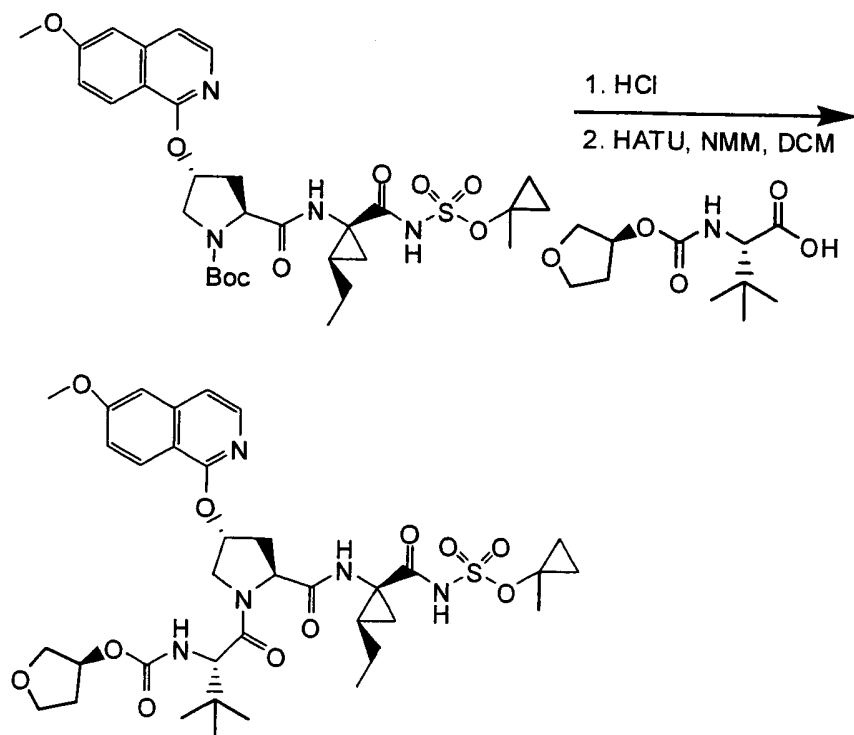


將 HCl (3.0 mL, 4M 於二噁呋喃中) 加到化合物 30 (214 mg, 0.28 mmol) 的溶液中。反應在室溫攪拌 1.5 小時，和在真空中濃縮。一部份的得到的胺 (52 mg) 溶於 CH_2Cl_2 (0.75 mL, 加入三乙基胺 (0.05 mL, 0.36 mmol) 和異氰酸第三丁酯 (0.025 mL, 0.21 mmol) 中。溶液在室溫攪拌 90 分鐘，和在真空中濃縮。粗製產物藉由逆相 HPLC (30 $\rightarrow$ 90 % MeCN/ H_2O /0.1% TFA) 純化，提供化合物 84 (31 mg, 54%)： ^1H NMR (d_3 -MeOD, 300 MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (m, 5H), 1.28 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 4H), 0.67 (m, 2H)；LCMS 發現值 744.93 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 85



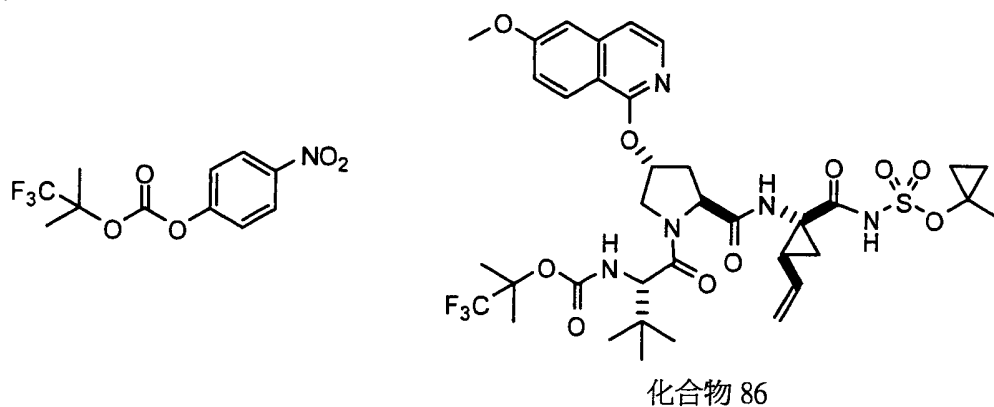
2-氨基-3,3-二甲基-丁酸 (551 mg, 4.2 mmol) 溶於 CH₃CN (15 mL)、H₂O (3 mL) 和 MeOH (3 mL) 中。加入碳酸 4-硝基-苯酯四氫-呋喃-3-基酯 (1.6 g, 6.3 mmol) 和 DIEA (1.46 mL, 8.4 mmol)。容許此反應混合物在室溫攪拌 16 小時。濃縮、用 EtOAc 稀釋、用食鹽水和 H₂O 清洗、用 Na₂SO₄ 乾燥之後，粗製產物在二氧化矽上 (12 g, 25-75 % EtOAc/己烷) 純化，得到中間體 3,3-二甲基-2-(四氫-呋喃-3-基氧基羰基氨基)-丁酸，其為白色固體 (670 mg, 65%)。



化合物 85

依據合成化合物 63 所呈現之方法製備化合物 85。2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲磺基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯的處理發生在相同條件下，調整比例，除了利用 3,3-二甲基-2-(四氫-呋喃-3-基氧基羰基胺基)-丁酸提供為白色固體之化合物 85(84 mg, 78%)之外。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.44-4.05 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.74-3.62 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 4H), 1.04(s, 9H), 0.99 (m, 3H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 761 [M+H]⁺。

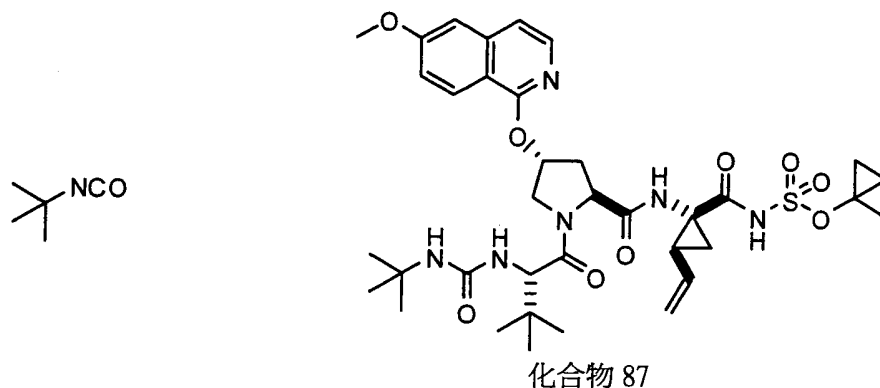
實例 86



依據實例 84 所述之方法製備化合物 86。化合物 29(200 mg, 0.27 mmol)的處理係在相同條件下調整比例，除了使用碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯(157 mg, 0.54 mmol, 2 當量)和三乙基胺(0.19 mL, 1.34

mmol, 5 當量)之外, 提供化合物 86(102 mg, 51%): ^1H NMR (d_3 -MeOD, 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.09-7.28 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.18 (d, 1H) 4.43-4.65 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.57-2.70 (m, 1H), 2.21-2.38 (m, 2H) 1.91 (d, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.44 (s, 4H), 1.22 (s, 9H), 1.07 (s, 6H), 0.68 (s, 2H); LCMS 發現值 798.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

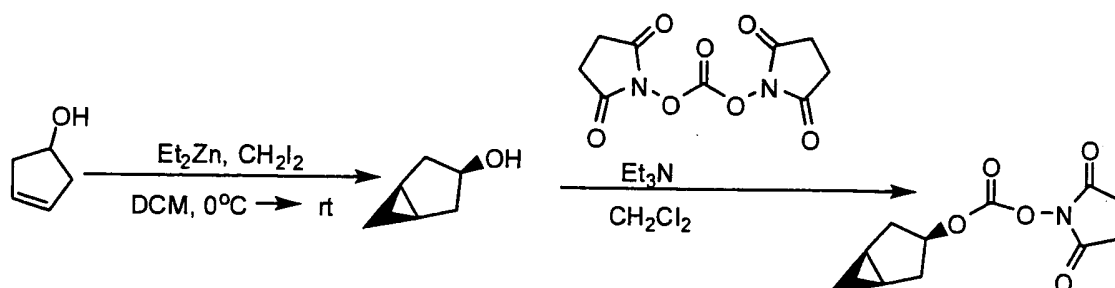
實例 87



依據實例 84 所述之方法製備化合物 87。化合物 29(150 mg, 0.20 mmol)的處理係在相同條件下調整比例, 除了使用異氰酸第三丁酯(0.07 mL, 0.60 mmol, 3 當量)和三乙基胺(0.14 mL, 1.0 mmol, 5 當量)之外, 提供化合物 87(80 mg, 54%): ^1H NMR (d_3 -MeOD, 300 MHz) δ 8.17 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.05-7.29 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.41-4.57 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51-2.67 (m, 1H), 2.16-2.33 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.19 (s, 11H), 1.03 (s, 9H), 0.67 (s, 2H); LCMS

發現值 742.95 $[M+H]^+$ 。

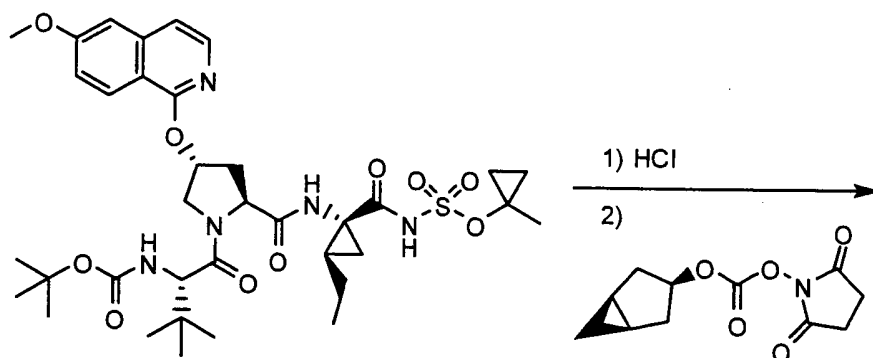
實例 88



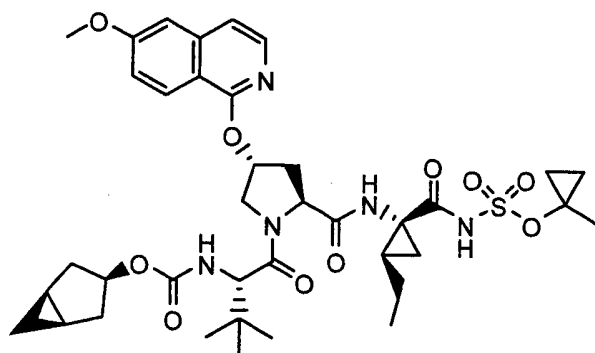
在 0℃，將無水二氯甲烷 (100 mL) 和 Et_2Zn (28 mL, 273 mmol) 置於乾燥、氬氣沖洗的 3 頸圓底燒瓶 (1000 mL) 中。(注意：氬的來源不可能來自針。僅使用適當的玻璃接合器。第二個擴散器 (bubbler) 亦可連接至燒瓶，以防止過量的壓力增大。) 之後將環戊烯-3-醇 (10.0 mL, 119 mmol) 逐滴加到 (產生大量的乙烷氣體) 燒瓶中，和容許攪拌反應混合物直到氣體的釋出已停止。之後逐滴加入二碘甲烷 (22 mL, 242 mmol)，歷經 30 分鐘。容許反應回暖至室溫且連續攪拌隔夜，直到正壓氬氣流 (positive flow of argon)，在那時，TLC 分析已指出起始的醇已完全消逝。反之後用 CH_2Cl_2 稀釋，和用 2M HCl 驟冷 (白色沈澱物應完全溶解)。兩相混合物被倒入至分離漏斗中，收集有機層。在減壓下移除溶劑，直到剩餘 100 mL 的物質。

將無水二氯甲烷 (525 mL) 加到燒瓶中，接著逐滴加入三乙基胺 (34 mL, 245 mmol)。反應在室溫於正壓氮氣流 (positive flow of nitrogen) 下連續攪拌，在那時，以分數次方式將碳酸二琥珀醯亞胺酯 (40.7 g, 159 mmol) 加到燒瓶

中。容許反應攪拌，直到 TLC 分析指出起始物質完全消逝 (2-3 天)。反應速率可藉由增加反應溫度至 45 °C 而加快。當反應完全時，反應混合物用 1M HCl (200 mL) 驟冷，和用 H₂O (200 mL) 清洗。所欲之物質使用 CH₂Cl₂ 萃取，且結合的有機層用無水 MgSO₄ 乾燥和通過二氧化矽塞子。在減壓下移除溶劑，且粗製物質使用快閃層析術 (1:1 Hex/EtOAc) 純化，提供碳酸雙環 [3.1.0] 己 -3-基酯 2,5-二酮基-吡咯啶 -1-基酯 (22 g, 75%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 5.24 (t, 1H), 3.82 (s, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.48 (m, 1H), 0.40 (m, 1H)。



化合物 30

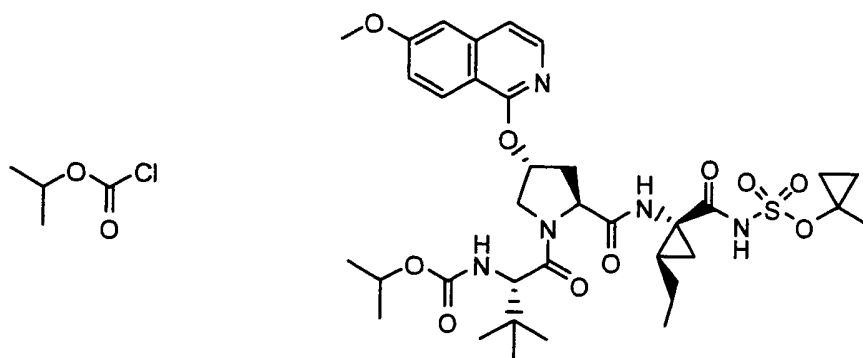


化合物 88

依據實例 84 所述之方法製備化合物 88。化合物 30

(53 mg, 0.072 mmol)的處理係在相同條件下調整比例，除了使用碳酸雙環[3.1.0]己-3-基酯 2,5-二酮基-吡咯啶-1-基酯(35 mg, 0.15 mmol, 2 當量)之外，提供化合物 88(48 mg, 87%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.47-1.59 (m, 6H), 1.20-1.35 (m, 6H), 1.03 (s, 9H), 0.97 (m, 3H), 0.68 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)；LCMS 發現值 770.03 [M+H]⁺。

實例 89

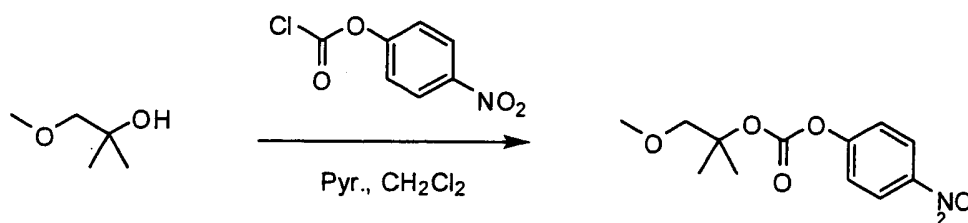


化合物 89

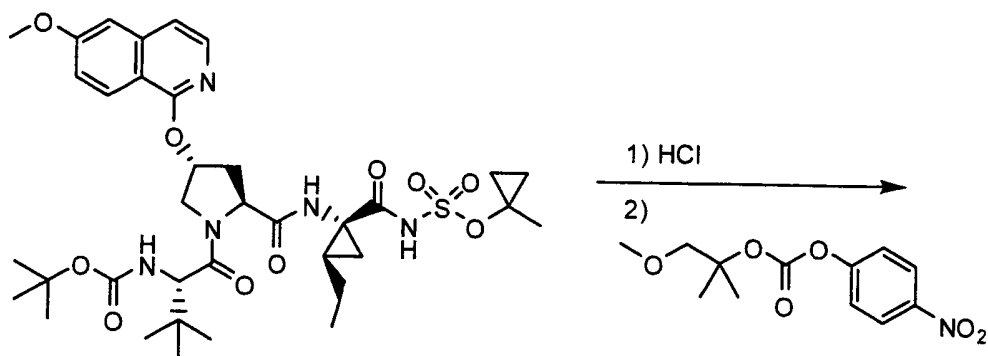
依據實例 84 所述之方法製備化合物 89。化合物 30(75 mg, 0.10 mmol)的處理係在相同條件下調整比例，和除了使用氯甲酸異丙酯(1M 於甲苯中，0.2 mL, 0.20 mmol, 2 當量)之外，提供化合物 89(51 mg, 69%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.84 (m,

1H), 4.54 (m, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.54-1.68 (m, 5H), 1.13-1.35 (m, 8H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.66 (m, 2H); LCMS 發現值 732.01 [M+H]⁺。

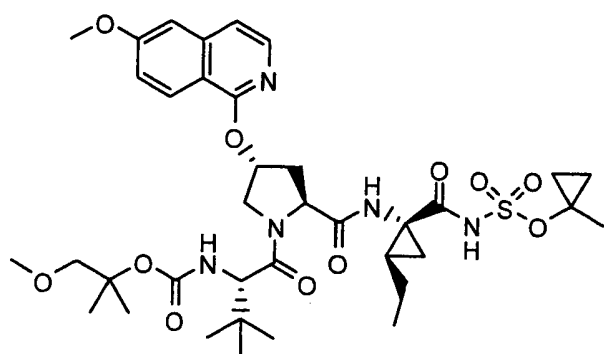
實例 90



在 0℃，將吡啶 (2.0 mL, 24.8 mmol, 1.05 當量) 和氯甲酸 4-硝基苯酯 (4.84 g, 24.0 mmol) 加到 1-甲氧基-2-甲基-2-丙醇 (2.8 mL, 24.0 mmol) 的 CH₂Cl₂ (80 mL) 溶液。得到的漿料在室溫攪拌 20 小時，在這期間內，反應變成均相。溶液用 CH₂Cl₂ 稀釋，和用 1M HCl 水溶液、飽和的 NaHCO₃ 水溶液和食鹽水清洗。水層用 CH₂Cl₂ 清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，和在真空中濃縮。粗製產物藉由管柱層析術 (10→30 % EtOAc/己烷) 純化，提供所欲之碳酸酯 (5.72 g, 89%)：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.71 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)。



化合物 30



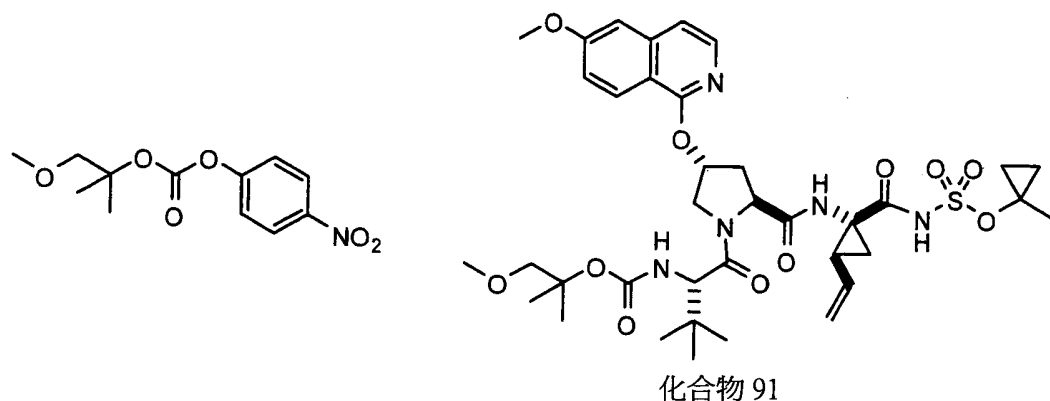
化合物 90

依據實例 84 所述之方法製備化合物 90。化合物 30 (117 mg, 0.16 mmol) 的處理係在相同條件下調整比例，除了使用碳酸 2-甲氧基-1,1-二甲基-乙酯 4-硝基-苯酯 (0.17 mg, 0.63 mmol) 和三乙基胺 (0.22 mL, 1.58 mmol) 且在室溫攪拌 18 小時之外，提供化合物 90 (91 mg, 75%)：

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.52-1.68 (m, 5H), 1.28-1.39 (m, 3H), 1.22 (d, 6H), 1.05 (s, 9H), 0.98

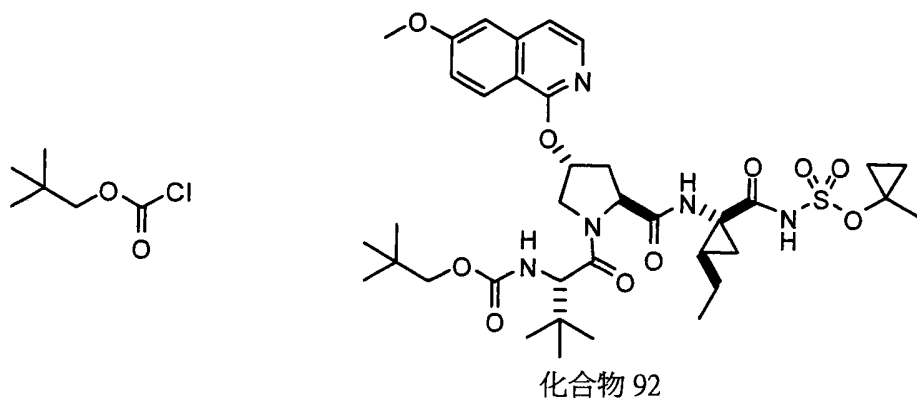
(m, 5H), 0.68 (m, 2H); LCMS 發現值 775.99 $[M+H]^+$ 。

實例 91



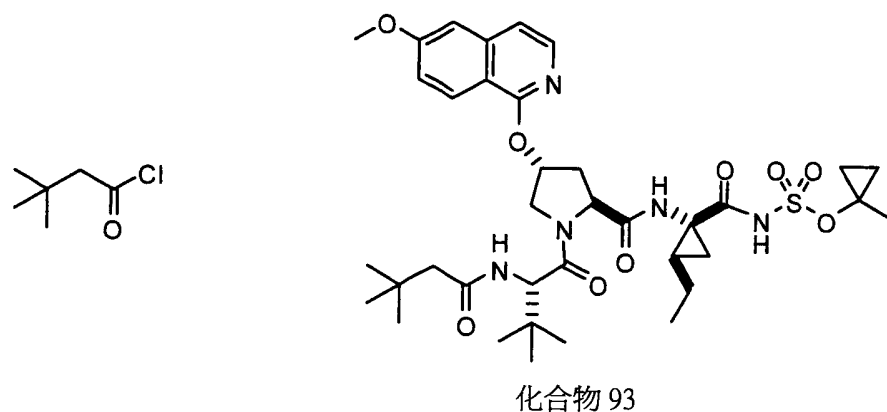
依據實例 84 所述之方法製備化合物 91。化合物 29(200 mg, 0.27 mmol)的處理係在相同條件下調整比例，除了使用碳酸 2-甲氧基-1,1-二甲基-乙酯 4-硝基-苯酯 (290mg, 1.08 mmol)和三乙基胺 (0.28 mL, 1.69 mmol)且在室溫攪拌 18 小時之外，提供化合物 91 (88 mg, 42%)： ^1H NMR (d_3 -MeOD, 400 MHz) δ 8.16 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.69-5.87 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.20-2.33 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 3H), 1.41-1.47 (m, 1H), 1.18-1.31 (m, 7H), 0.91-1.16 (m, 11H), 0.66 (t, 2H); LCMS 發現值 772.4 $[M+H]^+$ 。

實例 92



依據實例 84 所述之方法製備化合物 92。化合物 30 (150 mg, 0.20 mmol) 的處理係在相同條件下調整比例，除了使用氯甲酸新戊酯 (0.12 mL, 0.80 mmol) 和三乙基胺 (0.28 mL, 2.01 mmol) 之外，提供化合物 92 (33 mg, 22%)：
 ^1H NMR (d_3 -MeOD, 400 MHz) δ 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.48-1.68 (m, 4H), 1.30 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.60-0.75 (m, 3H)；LCMS 發現值 760.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

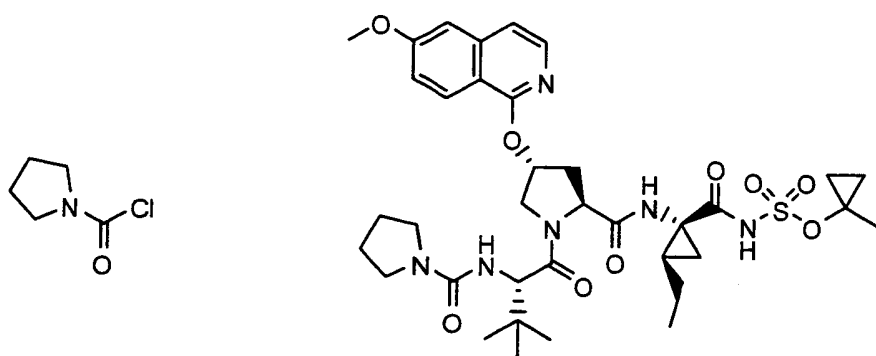
實例 93



依據實例 84 所述之方法製備化合物 93。化合物

30(150 mg, 0.20 mmol)的處理係在相同條件下調整比例，除了使用 3,3-二甲基丁醯基氯(0.11 mL, 0.8 mmol)和三乙基胺(0.28 mL, 2.01 mmol)之外，提供化合物 93 (86 mg, 58%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 400 MHz) δ 8.05 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.84 (s, 1H) 4.64 (s, 1H), 4.53 (q 1H), 4.42 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.50-1.64 (m, 4H), 1.31 (q, 2H), 1.18-1.24 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.97 (t, 3H), 0.84 (q, 9H), 0.68-0.72 (m, 2H)；LCMS 發現值 744.06 [M+H]⁺。

實例 94

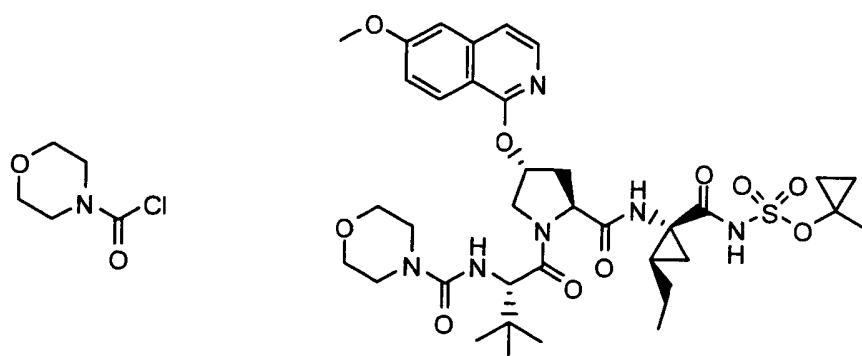


化合物 94

依據實例 84 所述之方法製備化合物 94。化合物 30(60 mg, 0.080 mmol)的處理係在相同條件下調整比例，除了使用 1-吡咯啶羰基氯(0.022 mL, 0.20 mmol)之外，提供化合物 94 (53 mg, 89%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.56 (m, 1H),

4.47 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.51-1.66 (m, 4H), 1.26-1.29 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.97 (m, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS 發現值 743.00 $[M+H]^+$ 。

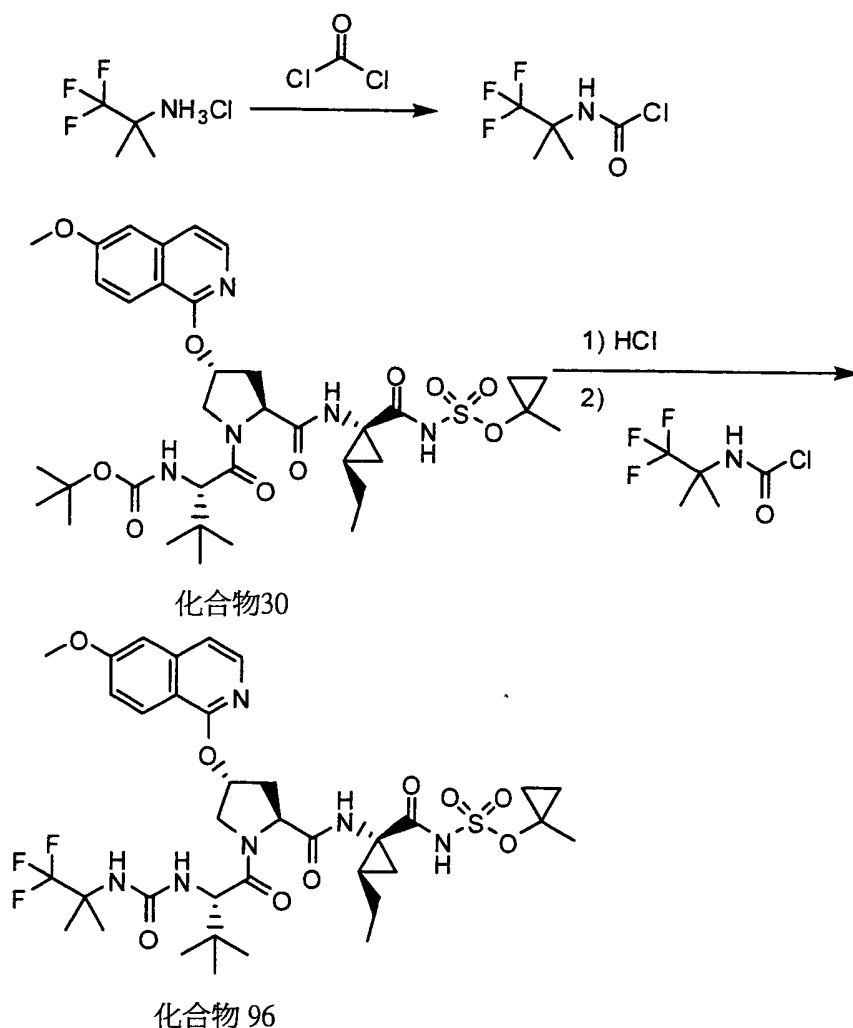
實例 95



化合物 95

依據實例 84 所述之方法製備化合物 95。化合物 30 (60 mg, 0.080 mmol) 的處理係在相同條件下調整比例，除了使用 4-味啉基羰基氯 (0.024 mL, 0.20 mmol) 之外，提供化合物 95 (58 mg, 95%)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.54-1.65 (m, 4H), 1.25-1.34 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS 發現值 758.95 $[M+H]^+$ 。

實例 96

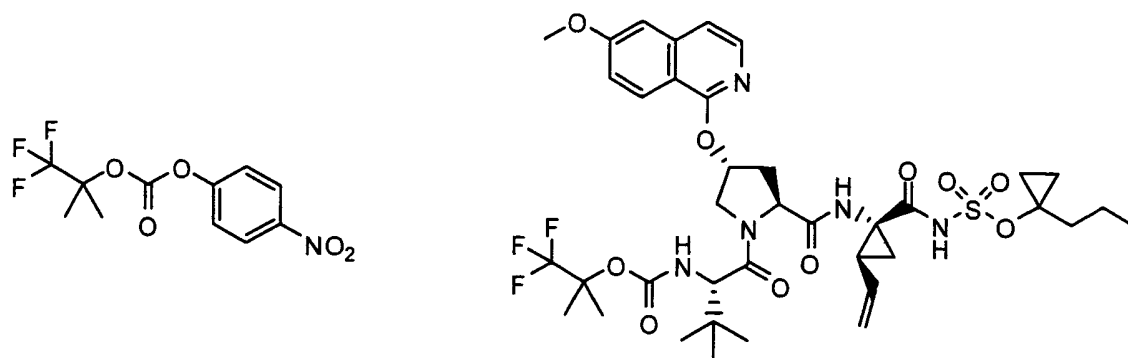


於 0°C ，緩慢地將 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基胺鹽酸鹽 (31 mg, 0.19 mmol) 加到光氣 (20% 於甲苯中, 0.089 mL, 0.16 mmol,) 和三乙基胺 (0.12 mL, 0.85 mmol, 5 當量) 的 CH_2Cl_2 (0.8 mL) 溶液中。得到的溶液在室溫攪拌 15 分鐘，以提供 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基胺羧基氯，和用於後面反應。

將 HCl (0.8 mL, 4M 於二噁呋喃中) 加到化合物 30 (62 mg, 0.083 mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.1 mL) 溶液中。反應在室溫攪拌 1.5 小時，和在真空中濃縮。得到的胺溶於 CH_2Cl_2 (0.8

mL)中，加入 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基胺羰基氯(假設 0.16 mmol, 2 當量)的溶液。反應在室溫攪拌 3 小時，和在真空中濃縮。用 LCMS 分析粗製物質未顯示完全轉換，所以粗製物質再溶於 CH_2Cl_2 (0.8 mL)中，和再歷經 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基胺羰基氯(假設 0.084 mmol)溶液。粗製產物藉由逆相 HPLC(30→90 % MeCN/ H_2O /0.1% TFA)純化，提供化合物 96(30 mg, 45%)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.47-1.63 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.18-1.31 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (m, 3H), 0.67 (m, 2H)；LCMS 發現值 799.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 97

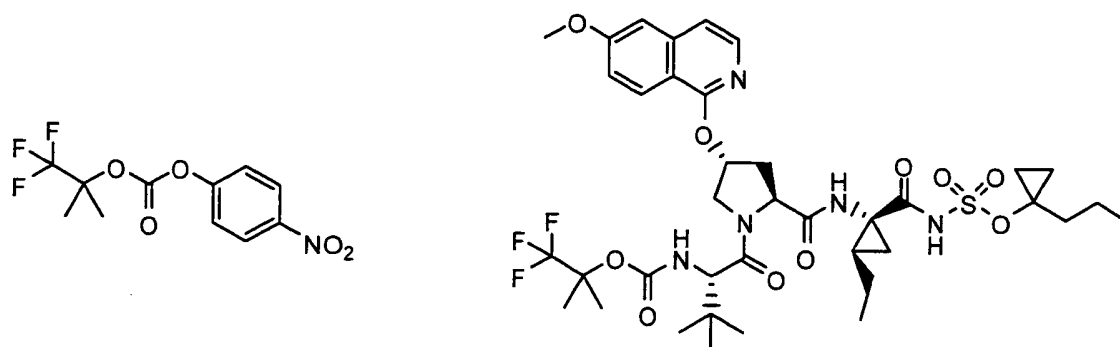


化合物 97

依據實例 84 所述之方法製備化合物 97。化合物 51(161 mg, 0.21 mmol)的處理係在相同條件下調整比例，

和除了使用碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯 (124 mg, 0.63 mmol, 2 當量) 之外, 提供化合物 97 (89 mg, 52%) : ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.97 (t, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS 發現值 826.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 98

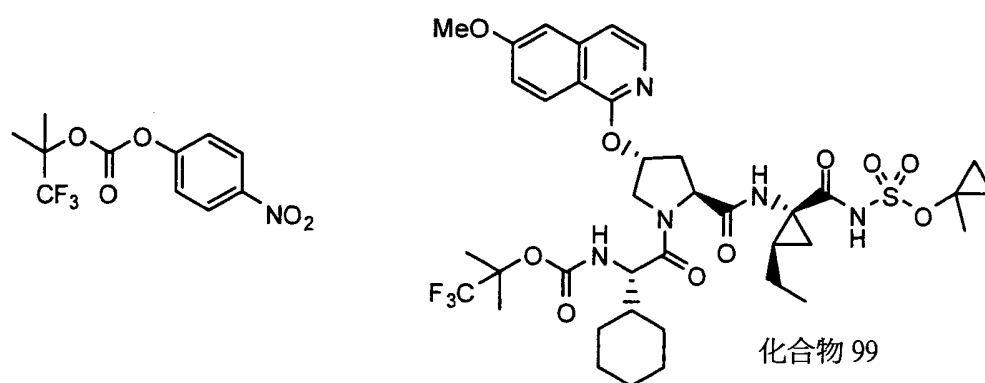


化合物 98

化合物 98 依據實例 84 所述之方法製備。化合物 42 (205 mg, 0.26 mmol) 的處理係在相同條件下調整比例, 除了使用碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙酯 (124 mg, 0.63 mmol, 2 當量) 之外, 提供化合物 98 (93 mg, 42%) : ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.22 (s,

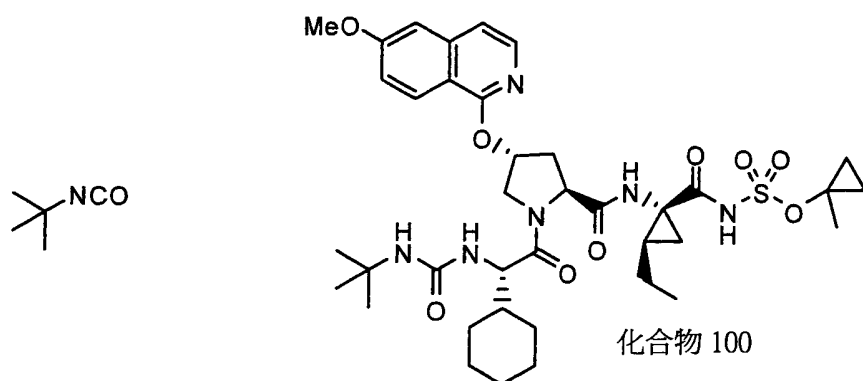
1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.29-1.41 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (m, 6H), 0.69 (m, 2H); LCMS 發現值 828.1 [M+H]⁺。

實例 99



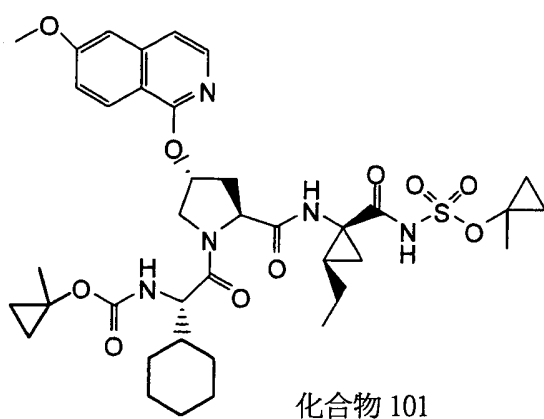
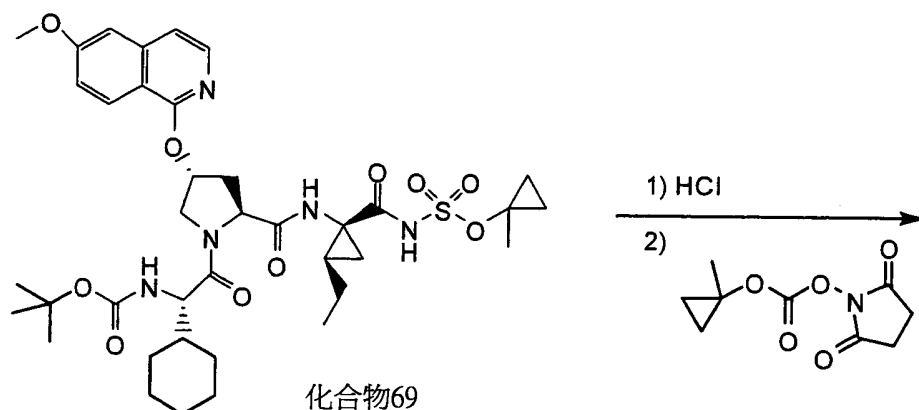
以類似於實例 77 所述之方法製備化合物 99。化合物 69 的處理係在適當的條件下調整比例，提供化合物 99 (0.165 g, 42% 歷經 2 步驟)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 10.42 (br s, 1H); 8.17 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.12 (br d, 1H); 6.19 (m, 1H); 5.47 (m, 1H); 4.58 (m, 1H); 4.50-4.20 (m, 2H); 4.00 (s, 3H); 2.67 (m, 1H); 1.71 (s, 3H); 1.85-0.98 (m, 20H); 1.44 (s, 3H); 1.30 (s, 3H); 0.95 (t, 3H); 0.66 (m, 2H)。LCMS 發現值 826.5 [M+H]⁺。

實例 100



以類似於實例 84 所述之方法製備化合物 100。化合物 69 的處理係在類似條件下，除了使用異氰酸第三丁酯調整比例之外，提供所欲之產物 (0.070 g, 29% 歷經 2 步驟)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.69 (br s, 1H); 8.16 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.10 (s, 1H); 6.17 (br s, 1H); 4.54 (m, 1H); 4.34 (m, 2H); 4.22 (1H); 3.98 (s, 3H); 2.62 (m, 2H); 1.71 (s, 3H); 1.88-1.54 (m, 10H); 1.54-1.00 (m, 10H); 1.25 (s, 9H); 0.95 (t, 3H); 0.65 (m, 2H)。LCMS 發現值 771.5 [M+H]⁺。

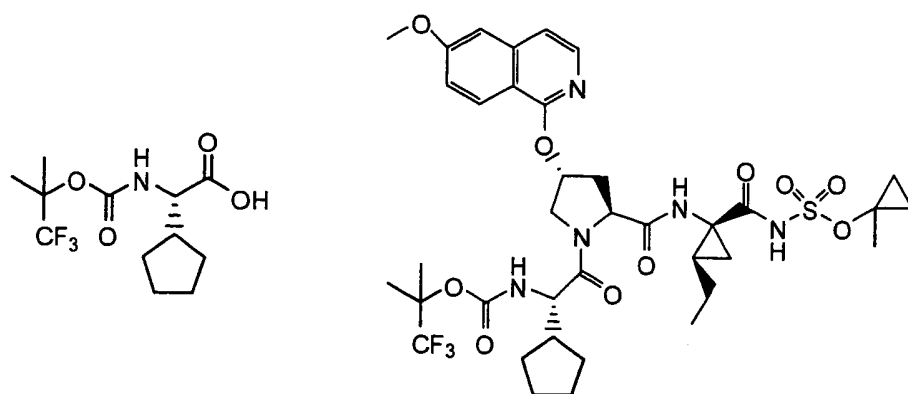
實例 101



化合物 69 (60 mg, 0.078 mmol) 溶於 DCM (0.3 mL) 中，之後加入 HCl 的二噁呋 (4N, 0.3 mL) 溶液。容許反應在濃縮之前於室溫攪拌 2 小時。固體殘留物溶於 DCM (1 mL) 中，且加入碳酸 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯 1-甲基-環丙酯 (28 mg, 0.13 mmol)，接著加入三乙基胺 (0.055 mL, 0.39 mmol)。容許反應在室溫攪拌 16 小時。反應用 HCl (1N) 中和，和分配在 H₂O (3 mL) 和 DCM (5 mL) 之間。水層用 DCM (2 x 5 mL) 萃取，且結合的有機層用食鹽水清洗，和用 Na₂SO₄ 乾燥和濃縮。粗製殘留物在二氧化矽上 (12 g, 50-100 % EtOAc/己烷)，之後藉由逆相 HPLC (25→100 % CH₃CN/ H₂O + 0.1 % TFA) 純化，提供化合物 101，其為白色固體 (51 mg, 85 %)。¹H MNR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.26 (s, 1H), δ 8.15 (d, 1H), δ 7.89 (d, 1H), δ 7.33 (d,

1H), δ 7.24 (s, 1H), δ 7.17 (d, 1H), δ 5.86 (m, 1H), δ 4.53 (m, 2H), δ 4.13 (m, 2H), δ 3.94 (s, 3H), δ 2.59 (m, 1H), δ 2.34 (m, 1H), δ 1.82 -1.09 (m, 22H), δ 0.97 (m, 6H), δ 0.69 (m, 4H), δ 0.45 (m, 3H)。LCMS 發現值 771 $[M+H]^+$ 。

實例 102



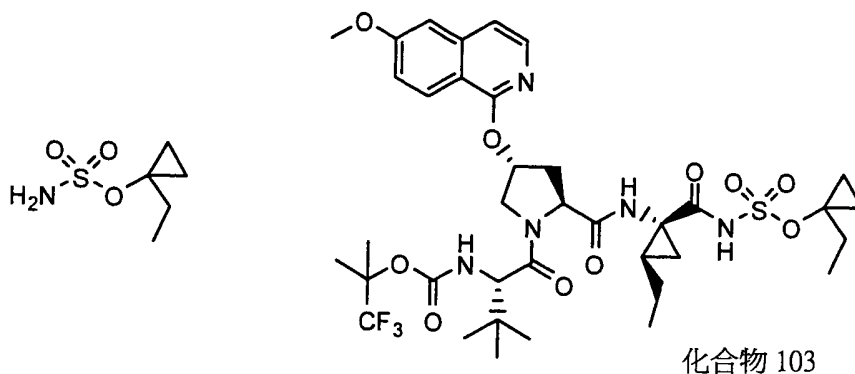
化合物 102

依據合成化合物 60 所呈現之方法製備化合物 102。2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (50 mg, 0.08 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用環戊基-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺基)-乙酸之外，提供化合物 102，其為白色固體 (13 mg)。 ^1H MNR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.28 (s, 1H), δ 8.13 (d, 1H), δ 7.90 (d, 1H), δ 7.28 (d, 1H), δ 7.21 (s, 1H), δ 7.13 (d, 1H), δ 5.84 (m, 1H), δ 4.60 (m, 2H), δ 4.03 (m, 2H), δ 3.94 (s, 3H), δ 2.58 (m, 1H), δ 2.34 (m, 2H), δ

1.90-1.17 (m, 26H),), δ 0.98 (m, 3H), δ 0.69 (m, 2H)。

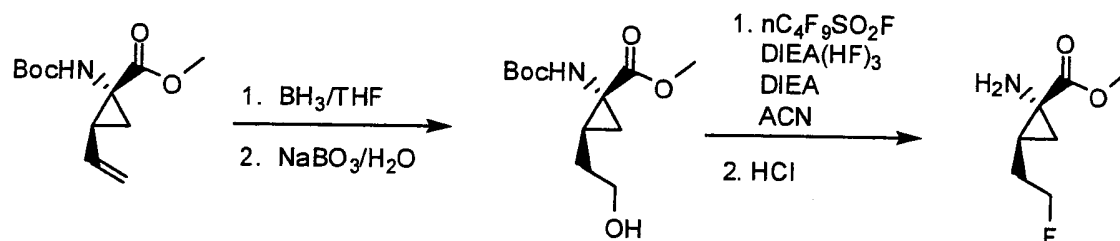
LCMS 發現值 813 $[M+H]^+$ 。

實例 103



依據合成化合物 29 所呈現之方法製備化合物 103。1-
 {[1-[3,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺
 基)-丁醯基]-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰
 基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸 (0.18 mmol) 和胺磺酸 1-乙
 基-環丙酯的處理發生在相同條件下，調整比例，提供化
 合物 103 (28.7 mg, 20%)：
 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ
 9.15 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H),
 7.22 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.57 (m, 1H),
 4.45 (d, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.94 (s, 3H),
 2.60 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.91 (q, 2H), 1.48 (s, 3H),
 1.43-1.62 (m, 4H), 1.20-1.34 (m, 6H), 1.09 (t, 3H) 1.05
 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.70 (m, 2H)；LCMS 發現值
 $[M+H]^+$ ：814.3。

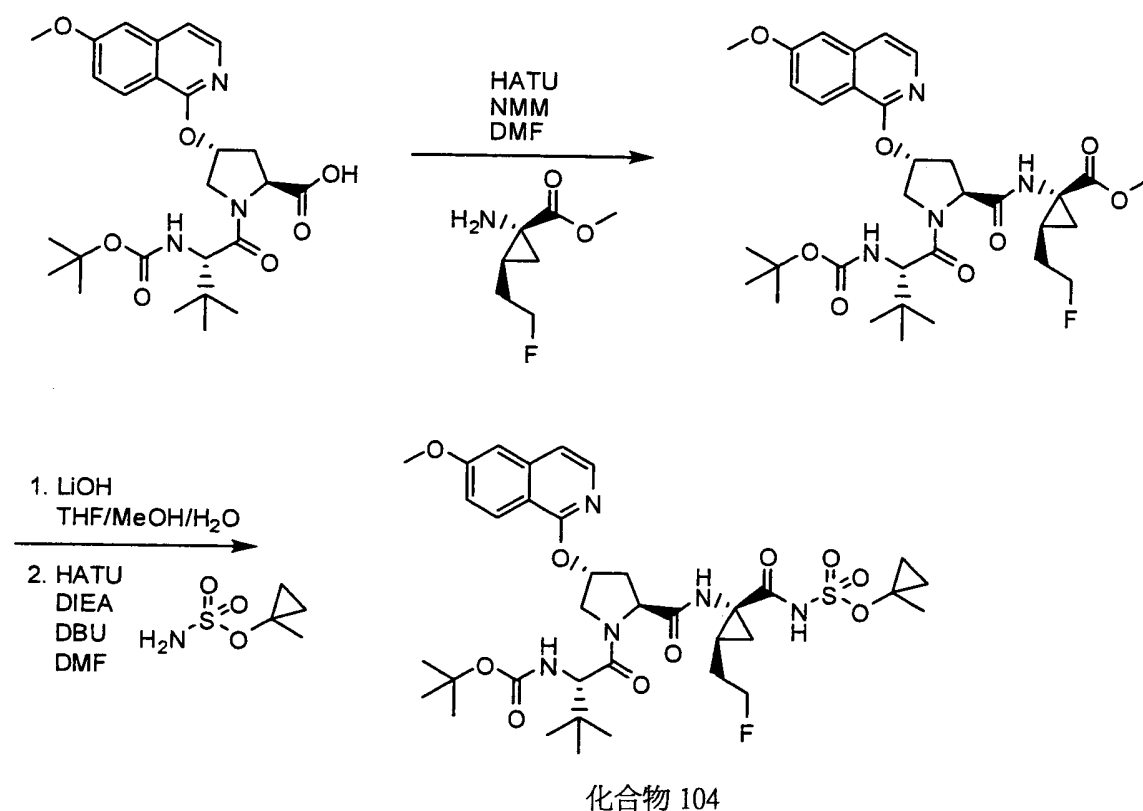
實例 104



在 0°C ，將 1M BH_3/THF (19.86 mL) 加到 1-第三丁氧基羰基胺基-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (9.585 g, 39.73 mmol) 的 THF (40 mL) 溶液中。反應在室溫攪拌 3 小時。當將反應冷卻至 0°C 後，加入水 (40 mL)，接著加入 NaBO_3 (9.17 g, 59.6 mmol)，和反應回暖至室溫持續 1 小時。溶液用 EtOAc 稀釋，和分離層。有機層用食鹽水清洗，用 MgSO_4 乾燥和濃縮。殘留物藉由快閃層析術 (0 → 40% EtOAc /己烷) 純化，提供 5.67 g (55%) 的所欲產物，其為白色固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 3.64 (s, 3H); 3.55 (m, 2H); 1.86-1.58 (m, 2H); 1.56-1.28 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.17 (m, 1H)。

將二異丙基乙基胺 (6.45 mL, 37.1 mmol) 和九氟-1-丁烷磺醯基氟 (2.175 mL, 12.36 mmol) 加到 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-羥基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯 (1.6 g, 6.18 mmol) 的乙腈 (60 mL) 溶液中，亦逐滴加入 $i\text{Pr}_2\text{NEt}(\text{HF})_3$ (3.15 mL)。1 小時之後，反應被冷卻至 0°C ，和用飽和的碳酸氫鈉驟冷，和用 EtOAc 稀釋。分離層，且有機層用 0.5 M HCl 和食鹽水清洗，用 MgSO_4 乾燥和濃縮。殘留物藉由快閃層析術 (0-40% EtOAc /己烷) 純化，提供

590 mg (37%)中間體，其為清澈油狀(520 mg, 1.99 mmol)。
此中間體溶於 1 M HCl 的二噁呋(6 mL)溶液中，和在室溫攪拌 1 小時。溶劑在真空中移除，提供 379 mg (96%)1-氨基-2-(2-氟-乙基)-環丙烷羧酸甲酯的 HCl 鹽，其為白色固體。LCMS 發現值 161.9 $[M+H]^+$ 。



將 HATU(228 mg, 0.6 mmol)加到 1-(2-第三丁氧基羰基氨基-3,3-二甲基-丁基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(200 mg, 0.4 mmol)、1-氨基-2-(2-氟-乙基)-環丙烷羧酸甲酯(87 mg, 0.44 mmol)和 4-甲基咪唑(176 μ L, 1.6 mmol)的 DMF 溶液中。反應在周遭溫度攪拌 1 小時，和在真空下移除溶劑。殘留物用 EtOAc 稀釋，和用飽和的碳酸氫鈉和食鹽水清洗，用 $MgSO_4$ 乾燥和濃縮。殘留

物藉由快閃層析術 (0→100% EtOAc/己烷) 純化，提供 228 mg (88%) 的產物，其為白色泡沫。LCMS 發現值 645.1 [M+H]⁺。

將氫氧化鋰 (42 mg, 1.77 mmol) 的水 (2 mL) 溶液加到 1- {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-(2-氟-乙基)-環丙烷羧酸甲酯 (228 mg, 0.35 mmol) 的四氫呋喃和甲醇 (1:1, 8 mL) 溶液中。反應在周遭溫度攪拌 4 小時，之後受熱至 40°C 持續數小時。在真空下移除溶劑，和溶液用 EtOAc 稀釋，和用 1 M HCl 酸化。分離層，且有機層用 MgSO₄ 乾燥和濃縮，得到 183 mg (83%) 酸中間體，其為白色固體。LC/MS: *m/z* 631.1 [M+H]⁺。該酸之後溶於 DMF (3 mL) 和 DIPEA (75 L, 0.44 mmol) 中，加入 HATU (165 mg, 0.44 mmol)。之後將 DBU (170 L, 1.16 mmol) 和胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (88 mg, 0.58 mmol) 加到此反應混合物中，和反應在周遭溫度攪拌 16 小時。移除溶劑；殘留物用 EtOAc 稀釋，和用 1 M HCl 清洗，用 MgSO₄ 乾燥和濃縮。殘留物藉由逆相 HPLC (20→100%, 0.05% TFA 修飾劑) 純化，和凍乾，得到 96 mg (43%) 化合物 104，其為白色非晶形固體：¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.11 (s, 1H); 8.07 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 6 Hz, 1H); 7.24 (d, *J* = 6 Hz, 1H); 7.16 (b s, 1H); 7.08 (d, *J* = 9 Hz, 1H); 5.79 (b s, 1H); 4.49 (m, 2H); 4.41 (b d, *J* = 11 Hz, 1H); 4.33 (t, *J* = 5 Hz, 1H); 4.20 (s, 1H); 4.03 (b d, *J* = 10 Hz, 1H);

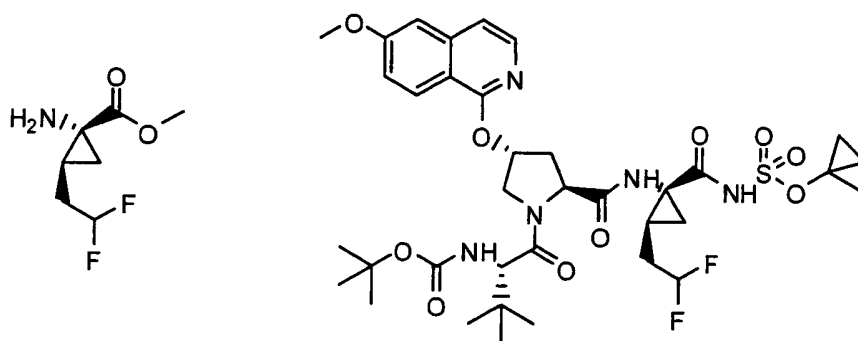
3.89 (s, 3H); 2.56 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.02-1.82 (m, 2H); 1.72-1.54 (m, 2H); 1.64 (s, 3H); 1.34-1.16 (m, 1H), 1.23 (s, 9H); 1.08-0.92 (m, 1H); 0.99 (s, 9H); 0.64 (m, 2H)。LCMS 發現值 764.1 $[M+H]^+$ 。

實例 105



將戴斯-馬丁氧化劑 (7.1 g, 16.8 mmol) 加到 1-第三丁氧基羰基氨基-2-(2-羥基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯 (2.9 g, 11.18 mmol) 的二氯甲烷溶液中，和反應在周遭溫度攪拌 4 小時。反應用 EtOAc 稀釋 (350 mL)，和用飽和的碳酸氫鈉和硫代硫酸鈉 (1:1) 驟冷。分離層，且有機層用食鹽水清洗，用 $MgSO_4$ 乾燥和濃縮。殘留物藉由二氧化矽快閃層析術 (0-80% EtOAc/己烷) 純化，提供 2.2 g (76%) 醛中間體，其為淡黃色油狀，其立即使用。在 $0^\circ C$ ，二乙基胺基硫三氟化物 (2.8 mL, 21.4 mmol) 逐滴加到醛中間體 (2.2 g, 8.55 mmol) 的二氯甲烷 (80 mL) 溶液。使反應回暖至周遭溫度且攪拌 6 小時。反應在 $0^\circ C$ 藉由加入飽和的碳酸氫鈉而驟冷，用 EtOAc (300 mL) 稀釋。分離層，且有機層用食鹽水清洗，用 $MgSO_4$ 乾燥和濃縮。殘留物藉由快閃層析術 (0-30% EtOAc/己烷) 純化，提供 690 mg (29%) 中間體，其為

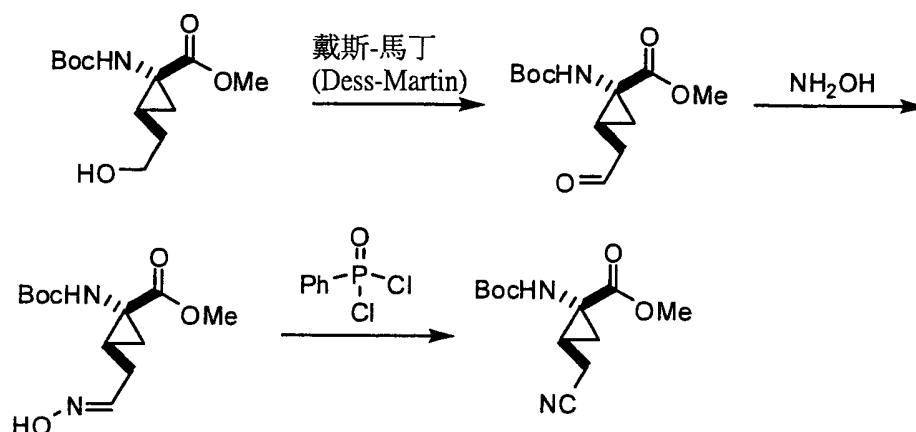
淡黃色油狀。中間體 (660 mg, 2.37 mmol) 溶於 1 M HCl 的二噁呋(6 mL)溶液，且在室溫攪拌 1 小時。溶劑在真空中移除，提供 519 mg (>99%) 所欲之 1-胺基-2-(2,2-二氟-乙基)-環丙烷羧酸甲酯的 HCl 鹽，其為黃色油狀。LCMS 發現值 180.0 $[M+H]^+$ 。



化合物 105

依據針對化合物 104 所述之方法製備化合物 105，代替中間體 1-胺基-2-(2,2-二氟-乙基)-環丙烷羧酸甲酯，適當地調整比例。得到 155 mg (57%) 的所欲化合物 105，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.13 (s, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.07 (d, 1H); 6.11-5.61 (m, 1H); 5.79 (s, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.40 (d, 1H); 4.20 (s, 1H); 4.02 (d, 1H); 3.88 (s, 3H); 2.61-2.52 (m, 1H); 2.30-2.00 (m, 2H); 1.70-1.54 (m, 2H); 1.64 (s, 3H); 1.38-1.14 (m, 2H); 1.23 (s, 9H); 1.80-0.88 (m, 2H); 0.99 (s, 9H); 0.64 (m, 2H)。LCMS 發現值 782.1 $[M+H]^+$ 。

實例 106

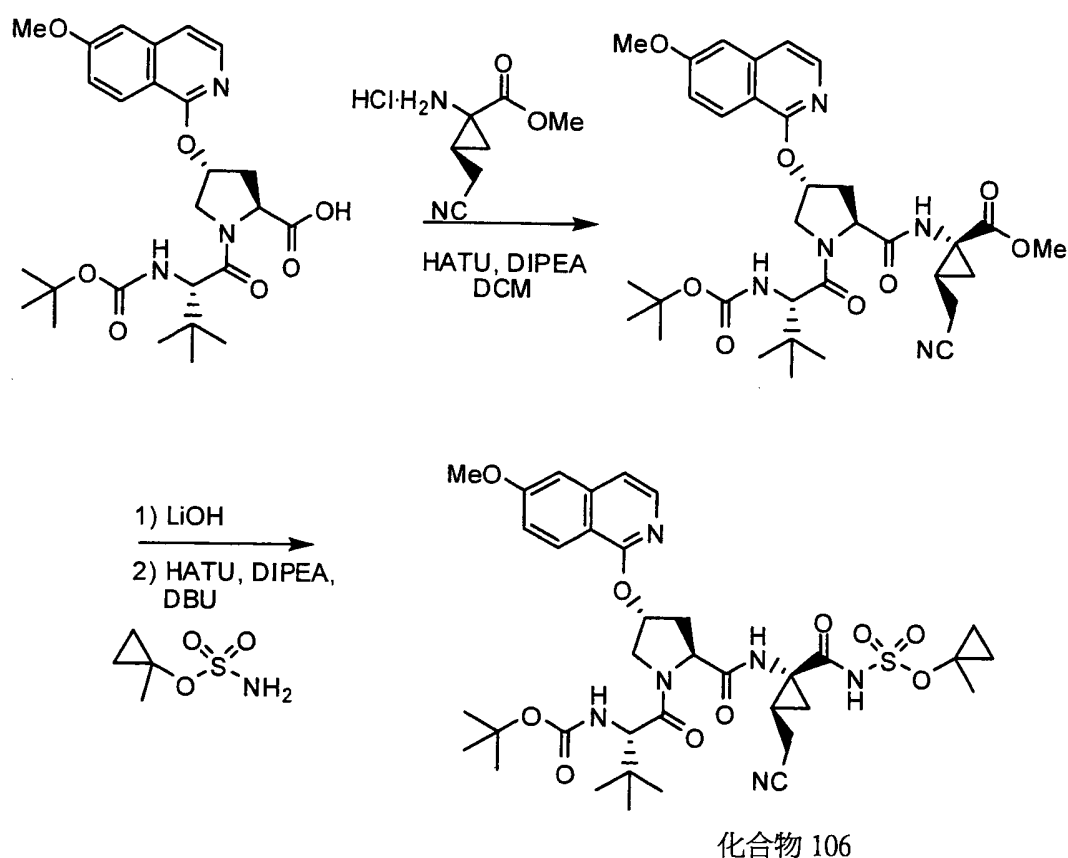


將戴斯-馬丁氧化劑 (1.23 g, 2.89 mmol) 加到 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-羥基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯 (500 mg, 1.93 mmol) 的 CH_2Cl_2 (19 mL) 溶液中。1 小時之後，反應藉由加入預先形成的飽和 NaHCO_3 水溶液和 10% 硫酸氫鈉 (15 mL, 1:1) 混合物。混合物攪拌 30 分鐘 (直到氣體的釋出停止)，之後用 CH_2Cl_2 稀釋。有機相被收集，之後用飽和的 NaHCO_3 水溶液和飽和的 NaCl 水溶液清洗。用硫酸鈉乾燥和濃縮之後，粗製殘留物藉由二氧化矽管柱層析術 (20→50% EtOAc /己烷) 純化，提供醛 (496 mg, 100%)。LCMS 發現值 257.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將吡啶 (311 μL , 3.86 mmol) 和羥基胺鹽酸鹽 (134 mg, 1.93 mmol) 加到 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-酮基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯 (496 mg, 1.93 mmol) 的 CH_2Cl_2 (10 mL) 和甲醇 (2 mL) 溶液中。攪拌 1 小時之後，反應混合物被濃縮，之後置於高真空中 2 小時，提供粗製肟，其無須另外的純化即可用於下一步驟。LCMS 發現值 272.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 0°C ，將苯膦醯二氯 (540 μL , 3.86 mmol) 逐滴加到

粗製脞 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-羥基亞胺基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯的 CH_2Cl_2 (13 mL) 和吡啶 (311 μL , 3.86 mmol) 的懸浮液中。1.5 小時之後，反應用飽和的 NaHCO_3 水溶液驟冷，之後用 CH_2Cl_2 萃取。用 10% 硫酸鈉和飽和的 NH_4Cl 水溶液清洗之後，有機相用硫酸鈉乾燥和濃縮。粗製殘留物藉由二氧化矽管柱層析術 (20 $\rightarrow$ 50% EtOAc/己烷) 純化，提供脞 1-第三丁氧基羰基胺基-2-氰基甲基-環丙烷羧酸甲酯 (270 mg, 55%)。LCMS 發現值 254.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

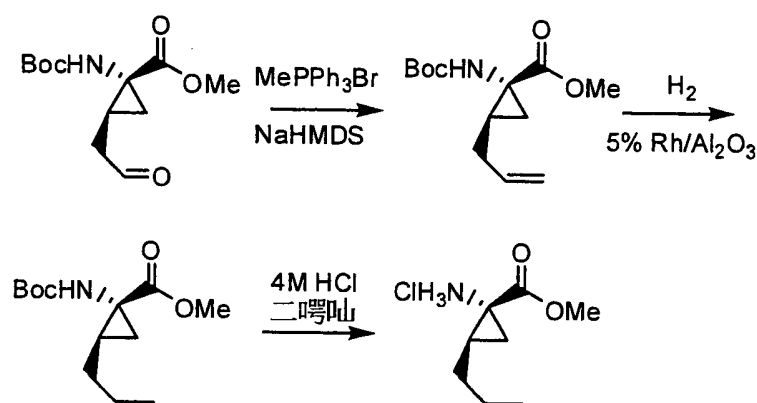


依據合成化合物 31 所呈現的方法製備 1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-氰基甲基-環丙烷羧酸甲酯。1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-

(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸 (387 mg, 0.69 mmol) 和 1-胺基-2-氰基甲基-環丙烷羧酸甲酯的處理發生在相同條件下，調整比例，提供所欲之甲酯 (349 mg, 74%)。LCMS 發現值 638.0 $[M+H]^+$ 。

依據合成化合物 31 所呈現之方法製備化合物 106。1- $\{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基\}$ -2-氰基甲基-環丙烷羧酸甲酯 (560 mg, 0.88 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，提供化合物 106 (201 mg, 30%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.45-4.53 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.44-1.48 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 11H), 1.03 (s, 9H), 0.86-0.89 (m, 1H), 0.67 (s, 2H); LCMS 發現值 757.0 $[M+H]^+$ 。

實例 107

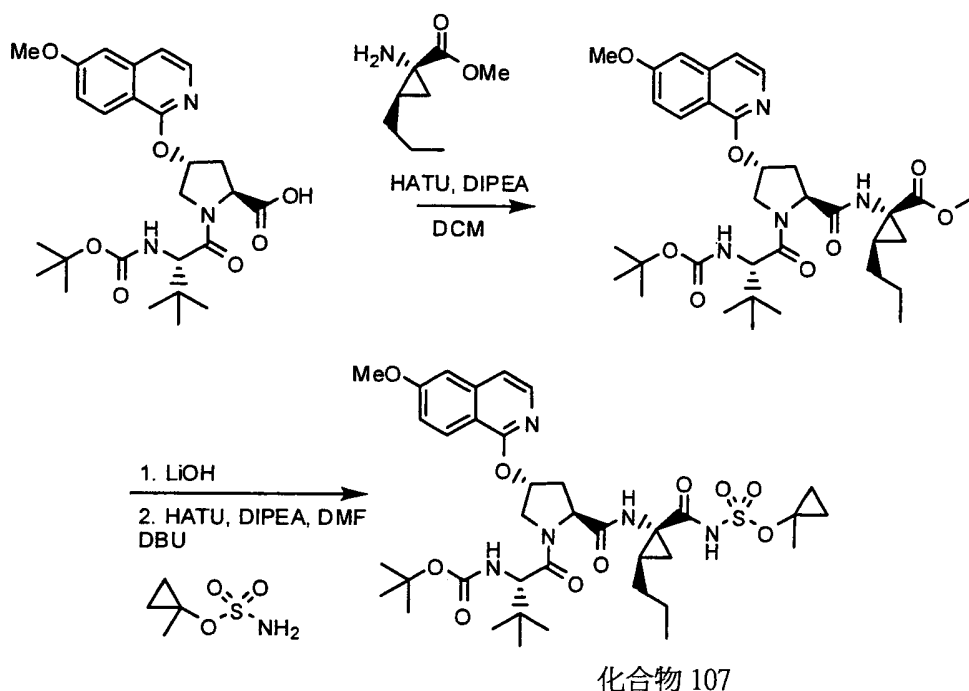


在室溫，溴化甲基三苯基磷(4.6 mmol)懸浮於 THF(10 mL)。在室溫，逐滴加入 NaHMDS(1.0 M 於 THF 中，4.1 mmol)，產生深黃色混濁溶液，容許其攪拌 30 分鐘。將 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-酮基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯的 THF(6 mL)溶液逐滴加到偶極體溶液，且容許在室溫老化 30 分鐘。反應被分配在 EtOAc 和飽和的 NH_4Cl 溶液之間。水層用 EtOAc(3 X 10 mL)萃取，且結合的有機物用食鹽水清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，和在真空中濃縮。藉由 SiO_2 管柱層析術(0→10% EtOAc/己烷)的純化提供 2-烯丙基-1-第三丁氧基羰基胺基-環丙烷羧酸甲酯，其為無色膜(0.070 g, 15%)。(^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.90-5.72 (m, 1H); 5.14 (br s, 1H); 5.08-4.94 (m, 2H); 3.71 (s, 3H); 2.34 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.45 (s, 9H), 1.37 (m, 1H))。

2-烯丙基-1-第三丁氧基羰基胺基-環丙烷羧酸甲酯(0.27 mmol)的 EtOAc(3 mL)溶液用 5% Rh/ Al_2O_3 (0.014 mmol Rh)處理。整個反應的氛圍以 H_2 氣球代替，且容許反應激烈攪拌 45 分鐘。移除 H_2 ，和透過矽藻土墊過濾移除觸媒。在真空中移除揮發物，提供 1-第三丁氧基羰基胺基-2-丙基-環丙烷羧酸甲酯，其為無色膜且無須另外的純化即可使用(0.069 g, quant)。LCMS 發現值 257.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

1-第三丁氧基羰基胺基-2-丙基-環丙烷羧酸甲酯(0.27 mmol)的 THF(0.5 mL)溶液用 4M HCl 的二噁呋(2.4 mmol

HCl)溶液處理。2 小時之後，在真空中移除揮發物，提供 1-胺基-2-丙基-環丙烷羧酸甲酯鹽酸鹽，其為非晶形白色固體且無須另外的純化即可使用(0.053 g，定量)。LCMS 發現值 157.9 ($[M+H]^+$)。



1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(0.33 mmol)和 1-胺基-2-丙基-環丙烷羧酸甲酯(0.27 mmol)溶於 DCM(3 mL)，且隨後用 DIPEA(0.68 mmol)和 HATU(0.36 mmol)處理。容許得到的清澈黃色溶液在室溫老化隔夜。在真空中移除揮發物，且殘留物藉由二氧化矽管柱層析術(5→50% EtOAc/己烷)純化，產生 0.163 g (78%)甲酯，其為無色膜。LCMS 發現值 641.1 $[M+H]^+$ 。

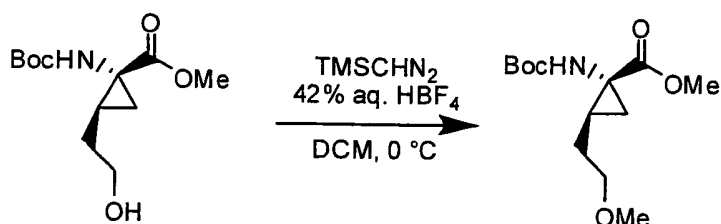
1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-丙

基-環丙烷羧酸甲酯 (0.25 mmol) 溶於 THF (3 mL) 和 MeOH (1 mL) 的混合物中，和用新鮮製備的 LiOH (1.6 mmol/1.5 mL H₂O) 處理。得到的溶液受熱至 40°C 持續 3 小時。溶液已被冷卻至室溫之後，在真空中移除揮發物，且殘留物用 H₂O (5 mL) 稀釋。得到的混濁溶液用 EtOAc (5 mL) 萃取 1 次，之後藉由逐滴加入濃 HCl 酸化直到 pH ~ 3。得到的水性懸浮液用 EtOAc 萃取，直到無混濁 (3 X 5 mL)。結合的有機物用食鹽水清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥和在真空中濃縮，產生 0.127 g (80%) 所欲之酸，其為白色泡沫且無須另外的純化即可使用。LCMS 發現值 627.1 [M+H]⁺。

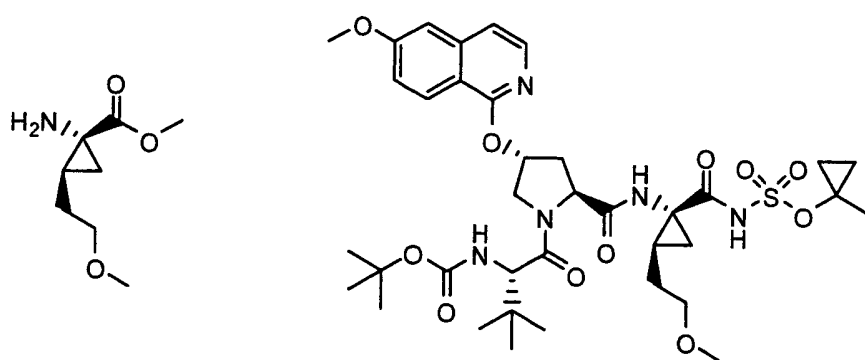
得到的酸 (0.20 mmol) 溶於 DMF (1 mL) 中，和在室溫用 DIPEA (0.30 mmol) 和 HATU (0.30 mmol) 處理。30 分鐘之後，加入胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (0.41 mmol) 和 DBU (1.0 mmol)，和容許反應在室溫老化 24 小時。在真空中移除揮發物，且殘留物被分配在 EtOAc 和 1M HCl (5 mL 每次) 之間。水相用 EtOAc (3 X 5 mL) 萃取，且結合的有機物用食鹽水清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，和在真空中濃縮。殘留物藉由製備的 HPLC 純化，提供 0.037 g (24%) 化合物 107，其為泡沫白色固體；¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.09 (s, 1H) ; 8.10 (d, *J* = 9 Hz, 1H) ; 7.88 (d, *J* = 6 Hz, 1H) ; 7.27 (d, *J* = 6 Hz, 1H) ; 7.19 (s, 1H) ; 7.10 (d, *J* = 9 Hz, 1H) ; 5.82 (br s, 1H) ; 4.54 (m, 1H) ; 4.44 (br d, *J* = 11 Hz, 1H) ; 4.23 (s, 1H) ; 4.06 (br d, *J* = 10 Hz, 1H) ; 3.92 (s, 3H) ; 2.64-2.52 (m, 1H) ; 2.32-2.18 (m, 1H) ;

1.67 (s, 3H) ; 1.64-1.32 (m, 5H) ; 1.32-1.16 (m, 4H) ;
1.27 (s, 9H) ; 1.03 (s, 9H) ; 0.93 (t, $J = 7$ Hz,) ; 0.67 (m,
2H) 。 LCMS 發現值 760.1 $[M+H]^+$ 。

實例 108



1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-羥基乙基)-環丙烷羧酸甲酯 (0.456 g, 1.76 mmol, 來自實例 104) 以 Aoyama and Shioiri ; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5507 所述之條件予以處理，產生 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-甲氧基乙基)-環丙烷羧酸甲酯 (0.150 g, 31%) : LCMS 發現值 273.9 $[M+H]^+$ 。

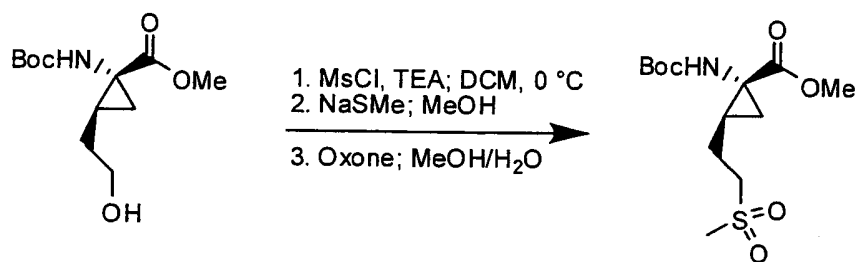


化合物 108

依據針對化合物 104 所述之方法製備化合物 108，以中間體 1-胺基-2-(2-甲氧基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯代替 1-胺基-2-(2-氟-乙基)-環丙烷羧酸甲酯，適當地調整比例。

得到 29.9 mg (28%) 的所欲化合物 108，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.07 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.17 (m, 1H); 7.08 (d, 1H); 5.78 (s, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.41 (d, 1H); 4.19 (s, 1H); 4.02 (d, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.63 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.64 (s, 3H); 1.57 (m, 1H); 1.22 (m, 11H); 0.99 (s, 11H); 0.63 (m, 1H)。LCMS 發現值 776.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

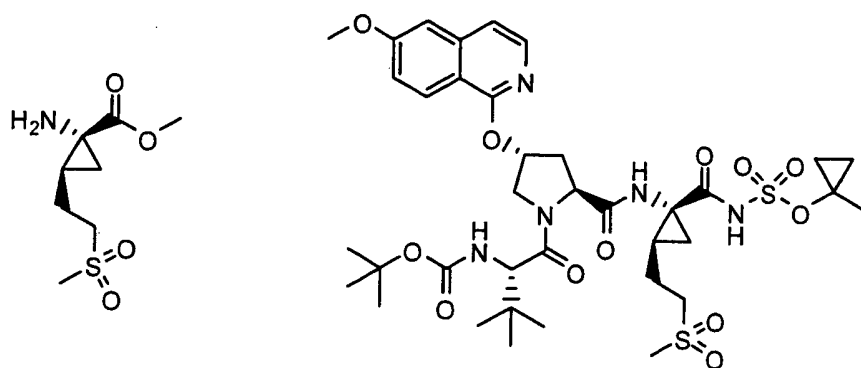
實例 109



在 Ar 氛圍下，1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-羟基乙基)-環丙烷羧酸甲酯(0.500 g, 1.93 mmol, 自實例 104)於 8 mL DCM 中稀釋且冷卻至 0℃。連續加入 TEA(0.54 mL, 3.9 mmol)和甲磺醯氯(0.30 mL, 3.9 mmol)。2.5 小時之後，溶劑在真空中移除，且殘留物溶於 EtOAc 和 H₂O(15 mL 每次)中。水層用 3 X 10 mL EtOAc 萃取。結合的有機物用食鹽水清洗，和用無水 MgSO₄ 乾燥。在真空中濃縮之後，殘留物藉由 SiO₂ 管柱層析術(0 to 50% 己烷/EA)純化，產生 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-甲磺醯基氧基乙基)環丙烷羧酸甲酯(0.55 g, 84%)。LCMS 發現值 360.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

在室溫，將 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-甲磺醯基氧基乙基)環丙烷羧酸甲酯 (0.52 g, 1.53 mmol) 的 5 mL MeOH 溶液逐滴加到甲硫醇鈉的 3 mL MeOH 溶液。4.75 小時之後，溶劑在真空中移除，且殘留物溶於 EtOAc 和 H₂O (15 mL 每次) 中。水層用 3 X 10 mL EtOAc 萃取。結合的有機物用食鹽水清洗，和用無水 MgSO₄ 乾燥。在真空中濃縮之後，得到 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-甲基巰基乙基)環丙烷羧酸甲酯 (0.350 g, 79%)，其為無色油狀且無須另外的純化即可使用。LCMS 發現值 312.0 [M+Na]⁺。

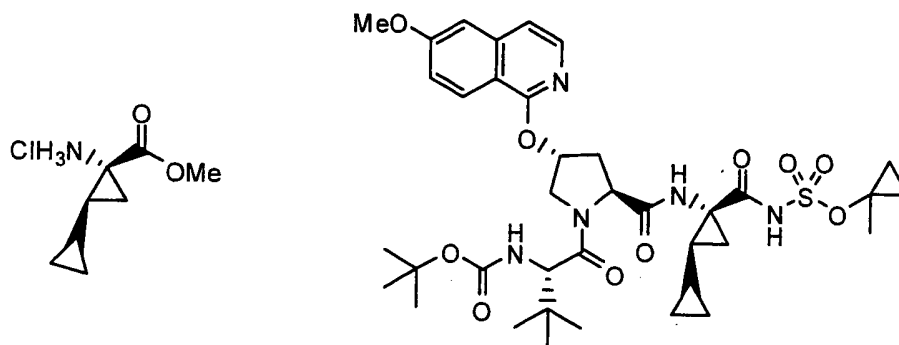
在室溫，將 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-甲基巰基乙基)-環丙烷羧酸甲酯 (0.63 g, 2.2 mmol) 的 10 mL MeOH 溶液緩慢地加到 Oxone (2.0 g, 3.3 mmol) 的 10 mL H₂O 懸浮液中。在室溫 2 小時之後，溶劑在真空中移除，且殘留物溶於 EtOAc 和 H₂O (15 mL 每次) 中。水層用 3 X 10 mL EtOAc 萃取。結合的有機物用食鹽水清洗，和用無水 MgSO₄ 乾燥。在真空中濃縮之後，殘留物藉由 SiO₂ 管柱層析術 (0 → 65% EtOAc/己烷) 純化，產生 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-甲磺醯基乙基)-環丙烷羧酸甲酯 (0.50 g, 71%)，其為無色膜。LCMS 發現值 222.0 [(M-Boc)+H]⁺。



化合物 109

依據針對化合物 104 所述之方法製備化合物 109，以中間體 1-胺基-2-(2-methane 磺醯基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯代替 1-胺基-2-(2-氟-乙基)-環丙烷羧酸甲酯，適當地調整比例。得到 150 mg (17%) 的所欲化合物 109，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.08 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.08 (d, 1H); 5.79 (s, 1H); 4.44 (m, 2H); 4.19 (s, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.27 (s, 3H); 3.06 (m, 2H); 2.89 (s, 3H); 2.56 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.64 (s, 2H); 1.25 (m, 11H); 1.00 (s, 11H); 0.64 (m, 2H)。LCMS 發現值 824.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

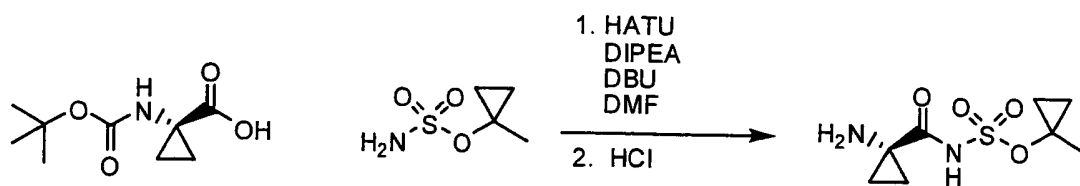
實例 110



化合物 110

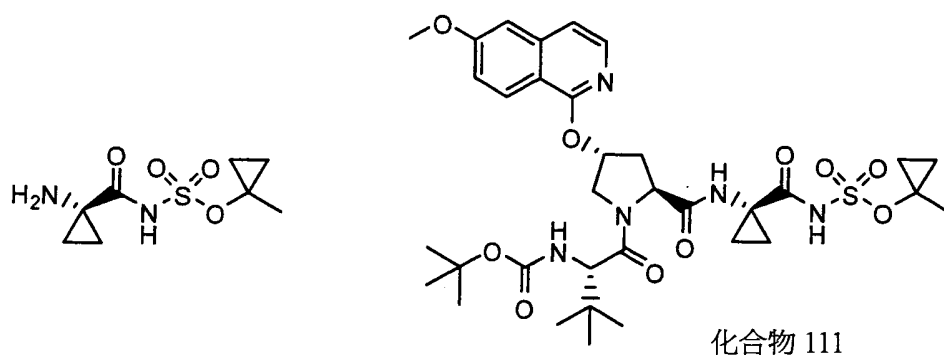
以類似針對化合物 104 所述之方法製備化合物 110，利用中間體 2-胺基雙環丙基-2-羧酸甲酯(如詳述於 Ripka, A.; *et.al.* WO 2004/032827, p. 142 予以製備)，適當地調整比例。在二氧化矽管柱層析術(0→10% MeOH/DCM)接著從熱 MeOH 結晶之後，得到 428 mg (44%) 化合物 110，其為結晶白色固體。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.39 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.92 (s, 1H); 5.86 (s, 1H); 5.21 (br d, 1H); 4.51 (br t, 1H); 4.33 (dd, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.93 (s, 3H); 2.68-2.42 (m, 2H); 1.87-1.65 (m, 2H); 1.72 (s, 3H); 1.45-0.80 (m, 5H); 1.33 (s, 9H); 1.02 (s, 9H); 0.65 (br t, 2H); 0.58 (m, 2H); 0.27 (m, 2H)。LCMS 發現值 758.1 [M+H]⁺。

實例 111



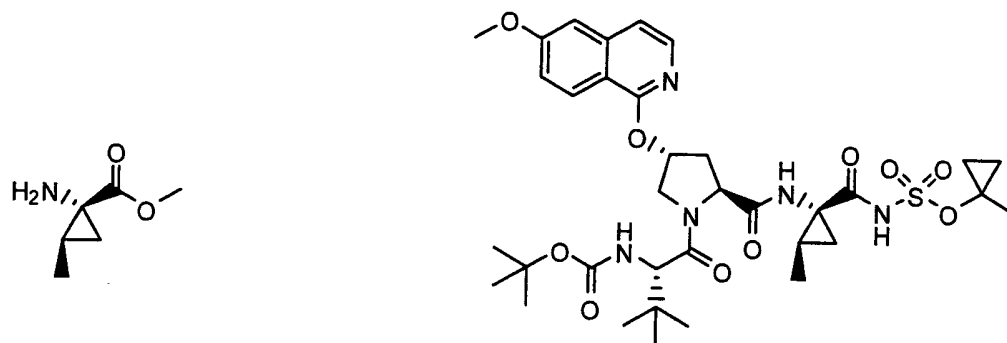
1-第三丁氧基羰基胺基-環丙烷羧酸溶於 DMF(3 mL) 和 DIPEA(130 μL, 0.75 mmol)中，加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮苯並三唑-1-基)鎂六氟磷酸鹽(285 mg, 0.75 mmol)。之後將 1,8-二氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(300 μL, 2 mmol)和胺磺酸 1-甲基-環丙酯(150 mg, 0.99 mmol)加到此反應混合物，且反應在周遭溫度攪拌 16 小時。移除溶劑

；殘留物用 EtOAc 稀釋，和用 1 M HCl 清洗，用 MgSO_4 乾燥和濃縮。殘留物藉由層析術 (10→100% EtOAc/己烷) 純化，得到 144 mg (86%)。中間體之後溶於 4M HCl 的二噁呋喃 (5 mL) 溶液中，和在室溫攪拌 1 小時。移除溶劑，得到 143 mg 中間體 (1-胺基-環丙烷羰基)-胺磺酸 1-甲基-環丙酯的 HCl 鹽，其為粉紅色油狀。



依據針對化合物 104 所述之方法製備化合物 111，以中間體 (1-胺基-環丙烷羰基)-胺磺酸 1-甲基-環丙酯代替胺磺酸 1-甲基-環丙酯，適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，提供化合物 111，其為白色非晶形固體 (42.3 mg, 12%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.09 (m, 1H) ; 7.85 (d, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.17 (s, 1H) ; 7.09 (m, 1H) ; 5.78 (m, 1H) ; 4.59 (m, 1H) ; 4.45 (m, 1H) ; 4.18 (d, 1H) ; 4.00 (m, 1H) ; 3.89 (s, 3H) ; 2.70 (m, 1H) ; 2.57 (m, 1H) ; 2.29 (m, 1H) ; 1.64 (m, 3H) ; 1.59 (m, 1H) ; 1.44 (m, 1H) ; 1.18 (m, 11H) ; 1.00 (s, 11H) ; 0.64 (m, 1H) 。 LCMS 發現值 718.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 112

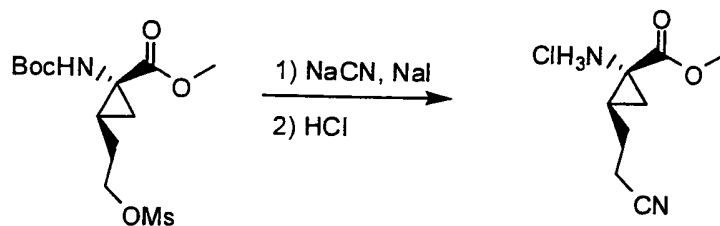


化合物 112

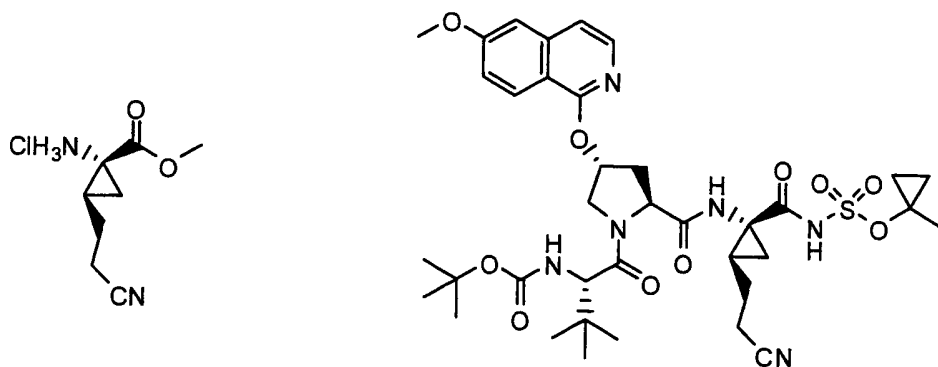
1-胺基-2-甲基-環丙烷羧酸甲酯係依據 L Linas-Brunet 等，WO 00/09543 56-61 所述之方法予以製備。

依據針對化合物 104 所述之方法製備化合物 112，以 1-胺基-2-甲基-環丙烷羧酸甲酯代替 1-胺基-2-(2-氟-乙基)-環丙烷羧酸甲酯，適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，提供化合物 112，其為白色非晶形固體 (268.4 mg, 53%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H); 7.30 (d, J = 6 Hz, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 5.84 (s, 1H); 4.49 (m, 2H); 4.24 (s, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 2.61 (m, 1H); 2.28 (m, 1H); 1.68 (s, 3H); 1.56 (m, 2H); 1.25 (m, 15H); 1.04 (s, 10H); 0.69 (m, 2H)。LCMS 發現值 731.93 [M+H]⁺。

實例 113



將 NaCN(350 mg, 7.14 mmol)和 NaI (178 mg, 1.19 mmol)加到來自實例 109 之 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-甲磺醯基氧基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯(400 mg, 1.19 mmol)的 DMF(6 mL)溶液中。反應混合物在 80℃受熱 2 小時，之後用 EtOAc 稀釋，和用水和食鹽水清洗。有機層用硫酸鈉乾燥、過濾和濃縮。粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術(20→50% EtOAc/己烷)純化，提供 1-第三丁氧基羰基胺基-2-(2-氰基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯(297 mg, 93%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.13 (br s, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 4H) 1.45 (s, 9H)。LCMS 發現值 290.9 [M+Na]⁺。將 4N HCl 的二噁呋(2 mL)溶液加到此中間體(297 mg, 1.10 mmol)的 CH₂Cl₂(2 mL)溶液中。在室溫攪拌 2 小時之後，反應被濃縮，提供 225 mg(100%)1-胺基-2-(2-氰基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯的 HCl 鹽，其無須另外的純化即可用於下一步驟。

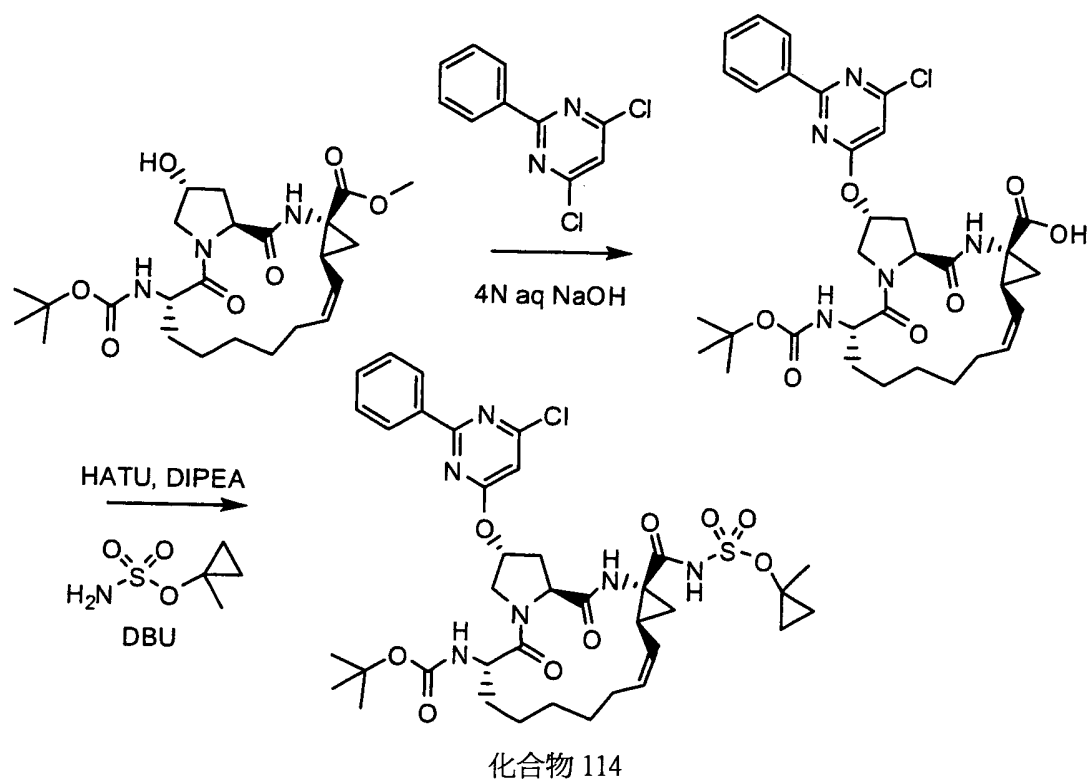


化合物 113

依據合成化合物 104 所呈現之方法製備化合物 113。

以 1-胺基-2-(2-氰基-乙基)-環丙烷羧酸甲酯 (225 mg, 1.10 mmol) 的 HCl 鹽處理 1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(6-甲氧基-異喹啉-1-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸 (552 mg, 1.10 mmol)，係在相同條件下，調整比例，提供所欲之甲酯 (553 mg, 77%)。甲酯之後在如實例 104 所述之相同條件下被轉換成化合物 113 (88 mg, 47%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.63-1.17 (m, 5H), 1.25 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.58 (m, 2H)。LCMS 發現值 789.8 [M+H]⁺。

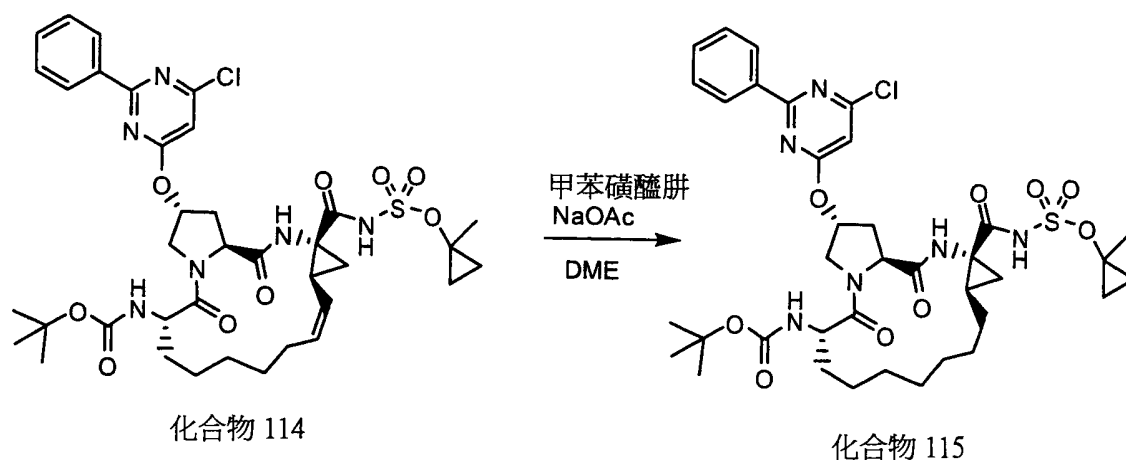
實例 114



環丙烷並[e]吡咯並[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳四烯-14a(5H)-羧酸 6-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-十四氫-2-羥基-5,16-二酮基-甲酯(500 mg, 1.0 mmol)(其係藉由 WO2004/094452 針對相對應的乙酯所呈現之方法予以合成)的 THF(4.7 mL)溶液加入 4N 氫氧化鈉水溶液(1.6 mL)且在室溫攪拌 5 分鐘。將 4,6-二氯-2-苯基嘧啶(700 mg, 3.1 mmol)加到混合物中且在室溫攪拌 40 小時。混合物用乙酸乙酯(40 mL)稀釋,用食鹽水清洗和濃縮。殘留物藉由矽膠管柱層析術,使用乙酸乙酯/己烷作為沖提液,予以純化,其提供酸(900 mg, 55%)。LCMS 發現值 652.0 ($M^+ - 1$)。

將 HATU(44 mg, 0.114 mmol)和 DIPEA(0.020 mL, 0.114 mmol)加到酸(50 mg, 0.076 mmol)的溶液中, 且在室溫攪拌 0.5 小時。之後加入胺磺酸 1-甲基-環丙酯(23 mg, 0.153 mmol)和 DBU(0.046 mL, 0.30 mmol)。得到的混合物在室溫攪拌 2 天。用乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物之後, 加入 1N HCl (~0.5 mL)以中和溶液至 pH~4。混合物之後用食鹽水(2x30 mL)清洗和濃縮。殘留物用逆相 HPLC 純化, 提供化合物 114(30 mg, 50%), 其為白色固體: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (brs, 1H), 8.41 (d, 2H), 7.53 (brs, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.67 (q, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.08 (m, 2H), 2.62 (m, 3H), 2.40 (q, 1H), 1.7-1.9 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.3-1.6 (m, 7H), 1.27 (s, 9H), 1.18 (m, 2H), 0.66 (m, 2H)。LCMS 發現值 785.4 ($\text{M}^+ - 1$)。

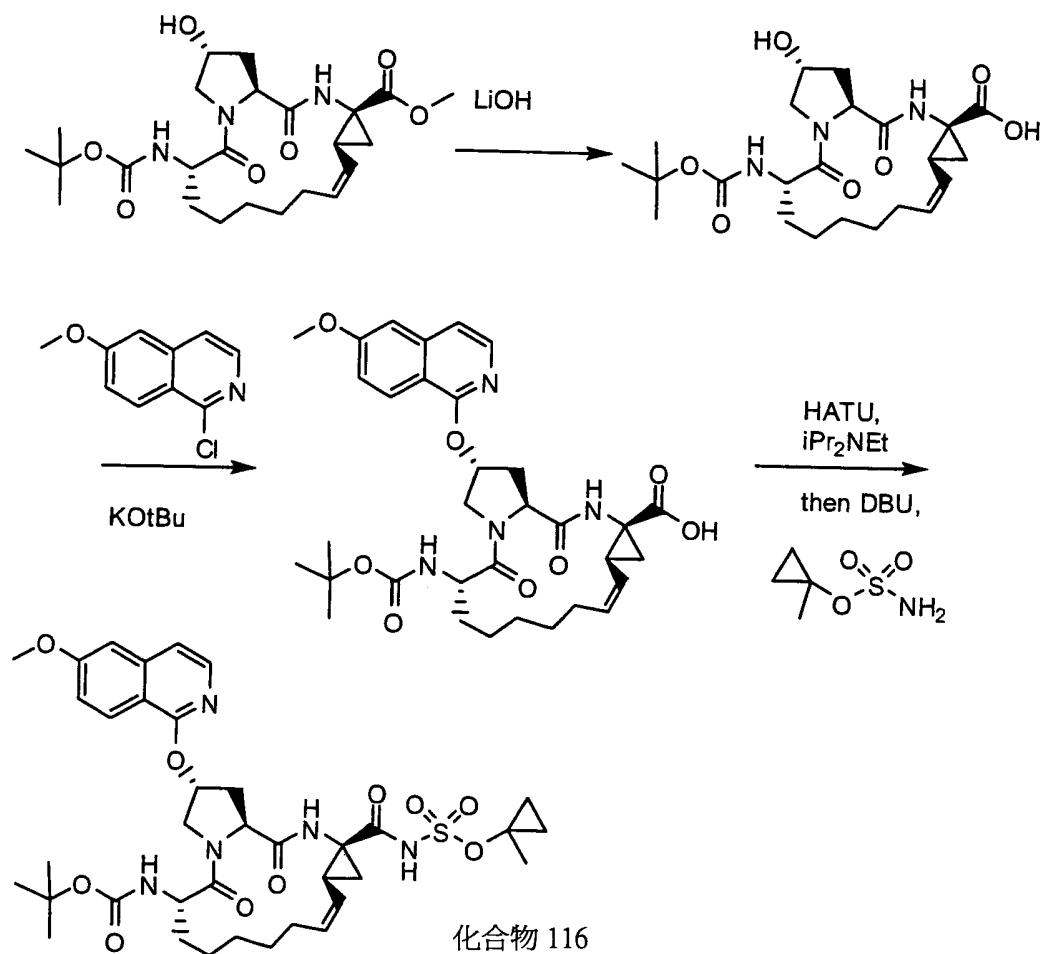
實例 115



化合物 114(100 mg, 0.13 mmol)、1-甲基環丙胺(177

mg, 0.95 mmol)和乙酸鈉(157 mg, 1.91 mmol)的 DME(1.8 mL)和水(0.2 mL)的溶液在 95℃攪拌 75 分鐘。加入額外的乙酸鈉(80 mg)和甲苯磺醯肼(90 mg)且在相同溫度攪拌 45 分鐘。混合物被分配在乙酸乙酯(80 mL)和飽和的碳酸氫鈉水溶液(80 mL)之間。有機層用稀釋的 HCl 清洗，和之後用食鹽水清洗，和濃縮。殘留物用逆相 HPLC 純化，提供化合物 115(75 mg, 75%)，其為白色固體：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 9.02 (brs, 1H), 8.41 (d, 2H), 7.51 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.96 (brs, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.20 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.3-1.7 (m, 16H), 1.29 (s, 9H), 1.20 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。LCMS 發現值 787.4 (M⁺-1)。

實例 116



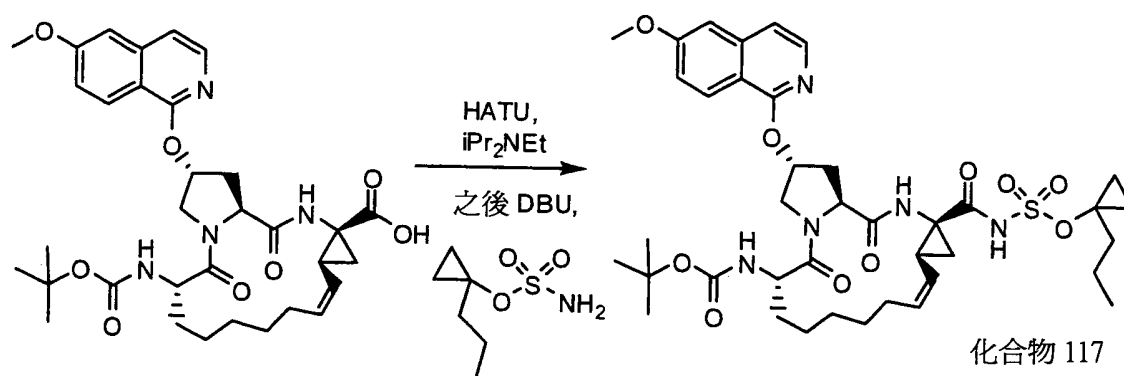
將 LiOH(300 mg, 12.5 mmol)的 H₂O(5 mL)溶液加到 14-第三丁氧基羰基胺基-18-羥基-2,15-二酮基-3,16-二氮-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九碳-7-烯-4-羧酸甲酯(1.2 g, 2.5 mmol)的 THF/MeOH(3:1, 20 mL)溶液中。在室溫攪拌 12 小時之後，反應用稀釋 H₂O，和用 1N HCl 水溶液酸化。溶液用 EtOAc 萃取，用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製酸直接用於下一反應。

得到的酸被偶合至 1-氯-6-甲氧基-異喹啉，係在先前合成實例 36 所述之條件下，調整比例，提供芳基醚酸(3.04 g, >95%)。LCMS 發現值 623.0 [M+H]⁺。

依據合成化合物 29 所呈現之方法製備化合物 116。

芳基醚酸的處理，係在相同條件下，調整比例，提供化合物 116 (100 mg, 32%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.87 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.90 (d, 1H) 7.32 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.86 (brs, 1H), 5.68 (dd, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, 1H), 1.66-1.82 (m, 5H), 1.65 (s, 3H), 1.31-1.55 (m, 8H), 1.17 (s, 9H), 0.67 (m, 2H)。LCMS 發現值 756.0 [M+H]⁺。

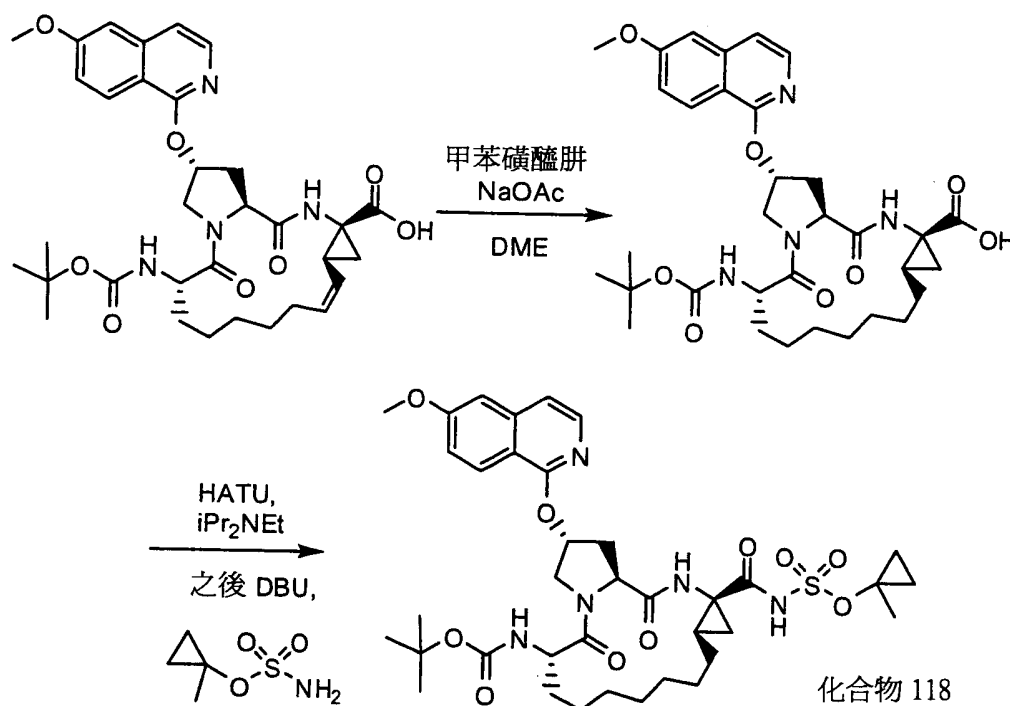
實例 117



依據合成化合物 29 所呈現之方法製備化合物 117。來自實例 116 的不飽和巨環芳基和胺磺酸 1-丙基-環丙酯的處理，係在相同條件下，調整比例，和用逆相 HPLC 純化，提供化合物 117 (29 mg, 10%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.87 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (d, 1H) 7.29 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.86 (brs, 1H), 5.68 (dd, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.15

(dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.44 (dd, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.25-1.75 (m, 13H), 1.18 (s, 9H), 0.99 (t, 3H), 0.97-1.05 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 784.0 $[M+H]^+$ 。

實例 118

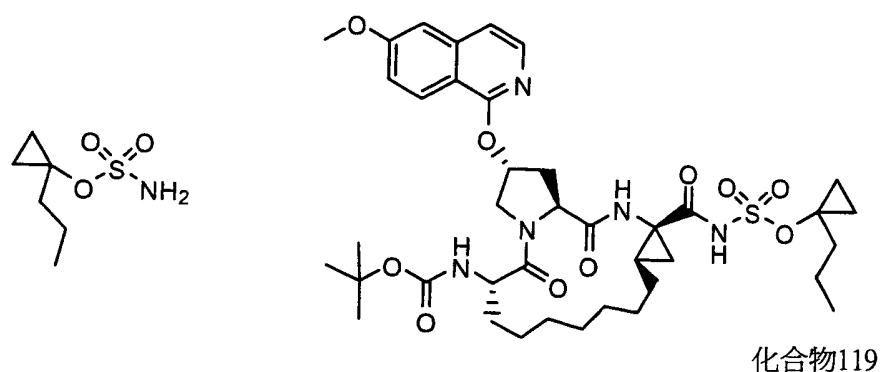


不飽和巨環的還原係依據實例 115 所呈現之方法，調整比例，予以完成，以提供完全飽和的巨環酸，在藉由二氧化矽管柱層析術 (2→8% MeOH/CH₂Cl₂) 純化之後，提供完全飽和的巨環酸 (1.97 g, 95%)。LCMS 發現值 625.0 $[M+H]^+$ 。

依據合成化合物 29 所呈現之方法製備化合物 118。巨環芳基醚酸的處理，係在相同條件下，調整比例，和用逆相 HPLC 純化，提供化合物 118 (136 mg, 51%)。¹H NMR

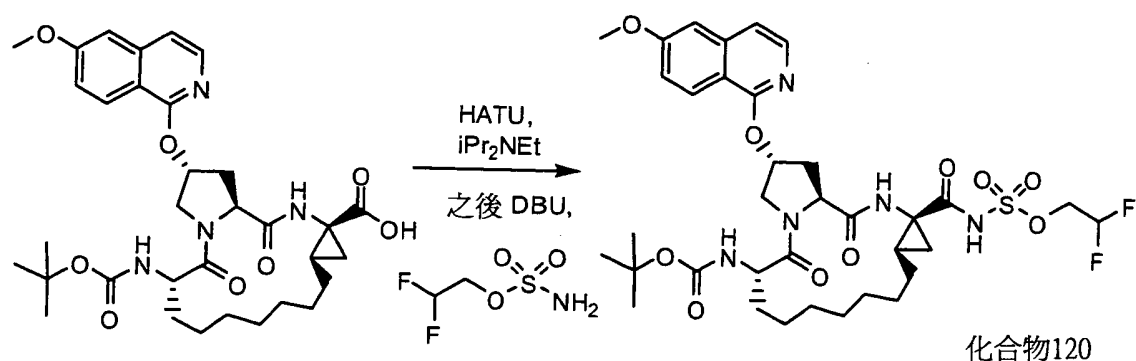
(300 MHz, CD₃OD) : δ 8.97 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.90 (d, 1H) 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.87 (brs, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.22 (dd, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.28-1.82 (m, 18H), 1.68 (s, 3H), 1.96 (s, 9H), 0.72 (m, 2H)。LCMS 發現值 758.1 [M+H]⁺。

實例 119



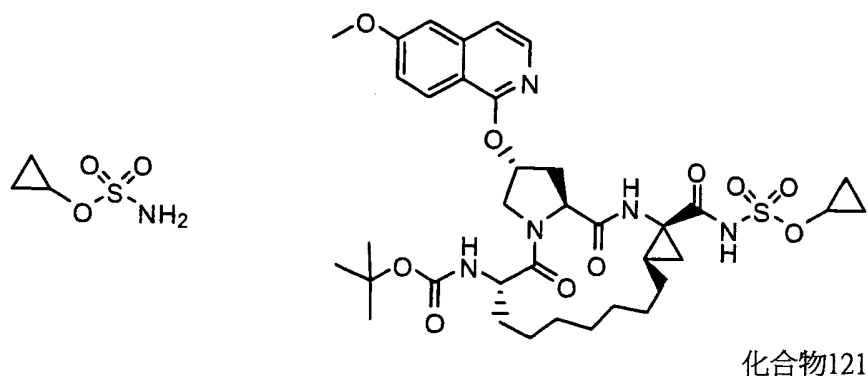
依據合成化合物 29 所呈現之方法製備化合物 119。來自實例 118 的飽和巨環芳基醚酸和胺磺酸 1-丙基-環丙酯的處理，係在相同條件下，調整比例，和用逆相 HPLC 純化，提供化合物 119(167 mg, 53%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.98 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.90 (d, 1H) 7.35 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.87 (brs, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.22 (dd, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.28-1.82 (m, 23H), 1.20 (s, 9H), 0.97 (t, 3H), 0.72 (m, 2H)。LCMS 發現值 786.0 [M+H]⁺。

實例 120



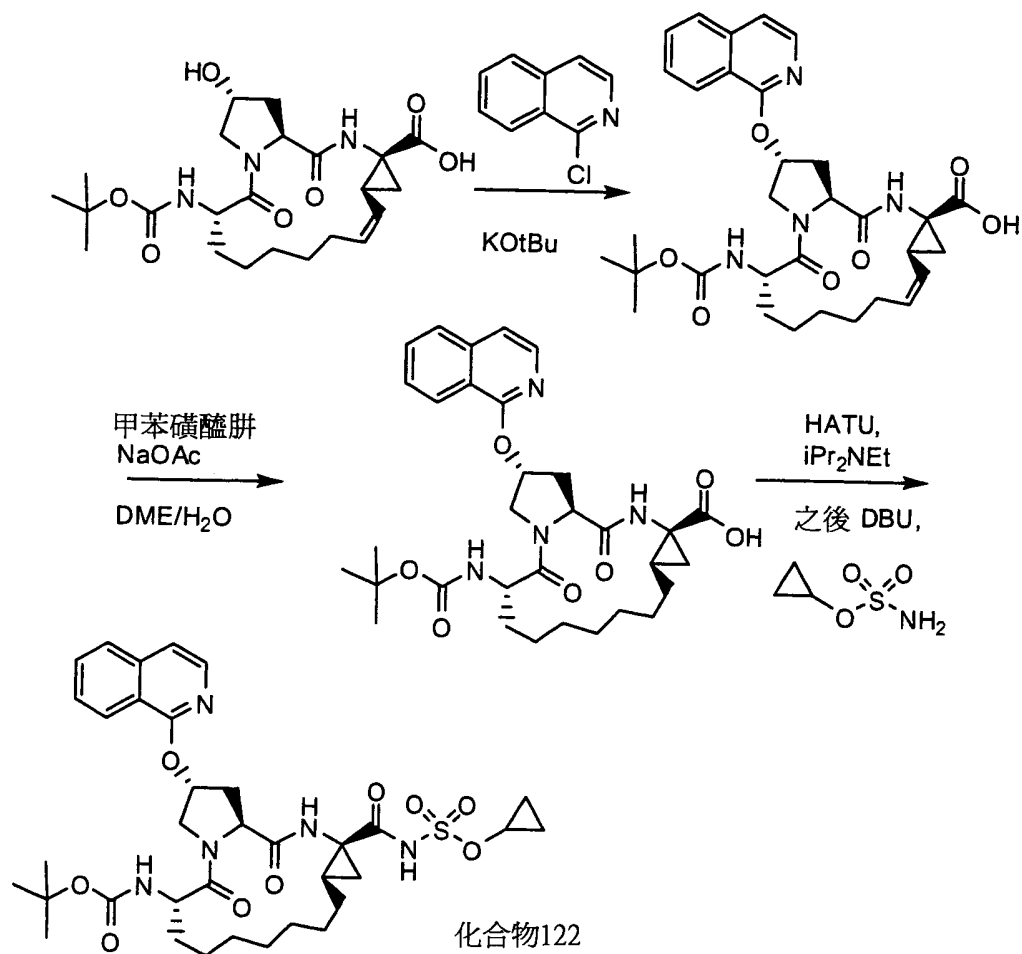
依據合成化合物 29 所呈現之方法製備化合物 120。來自實例 118 的飽和巨環芳基醚酸和胺磺酸 2,2-二氟-醚酯的處理，係在相同條件下，調整比例，和用逆相 HPLC 純化，提供化合物 120 (142 mg, 52%)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 8.93 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (d, 1H) 7.33 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.12 (dt, 1H), 5.86 (brs, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.53 (dt, 2H), 4.23 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.3-1.8 (m, 19H), 1.20 (s, 9H)。LCMS 發現值 768.1 [M+H]⁺。

實例 121



依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 121。
來自實例 118 的飽和巨環芳基醚酸的處理，係在相同條件下，調整比例，和用逆相 HPLC 純化，提供化合物 121(54 mg, 21%)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 8.95 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.90 (d, 1H) 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.86 (brs, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.3-1.8 (m, 17H), 1.20 (s, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)。
LCMS 發現值 744.1 [M+H]⁺。

實例 122



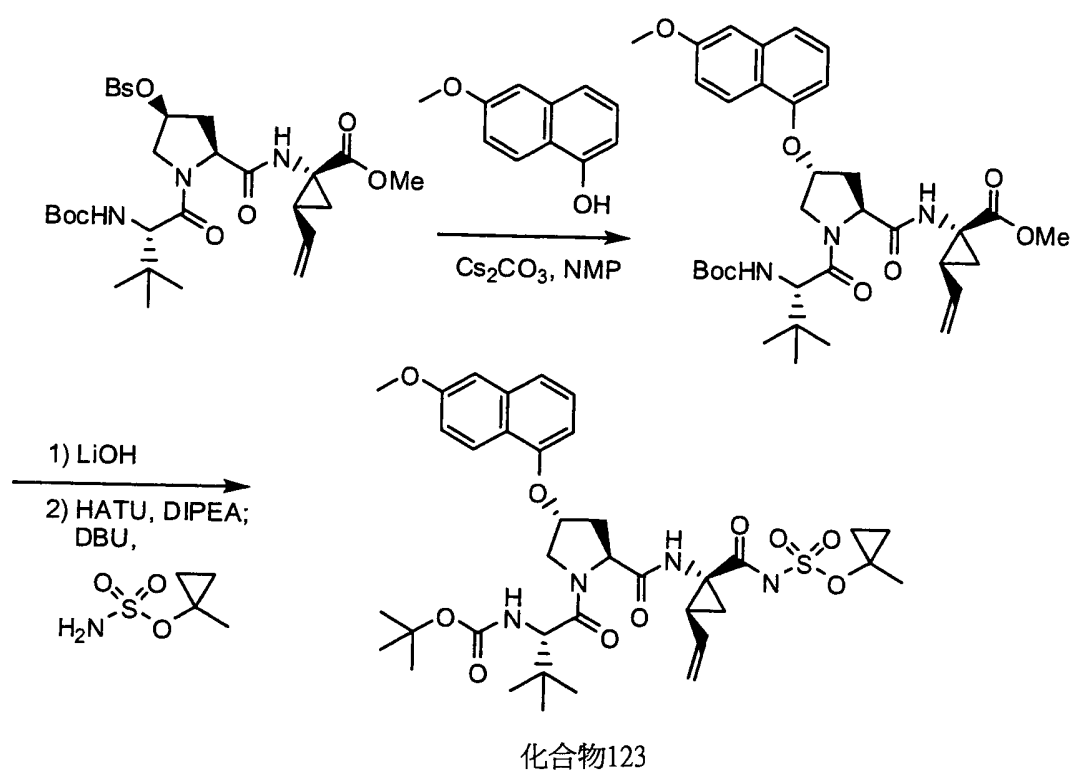
依據實例 36 所呈現之方法，調整比例，完成芳基醚的形成，以提供所欲之芳基醚巨環 (537 mg, 77%)。LCMS 發現值 593.0 $[M+H]^+$ 。

依據實例 115 所呈現之方法，調整比例，完成不飽和巨環的還原，以提供完全飽和巨環酸 (196 mg, 42%)。LCMS 發現值 595.0 $[M+H]^+$ 。

依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 122。來自實例 118 的飽和巨環芳基醚酸的處理，係在相同條件下，調整比例，和用逆相 HPLC 純化，提供化合物 122 (77 mg, 33%)： ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.54

(t, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.91 (brs, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.07 (dd, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.3-1.8 (m, 17H), 1.20 (s, 9H), 0.95 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)。
LCMS 發現值 714.0 [M+H]⁺。

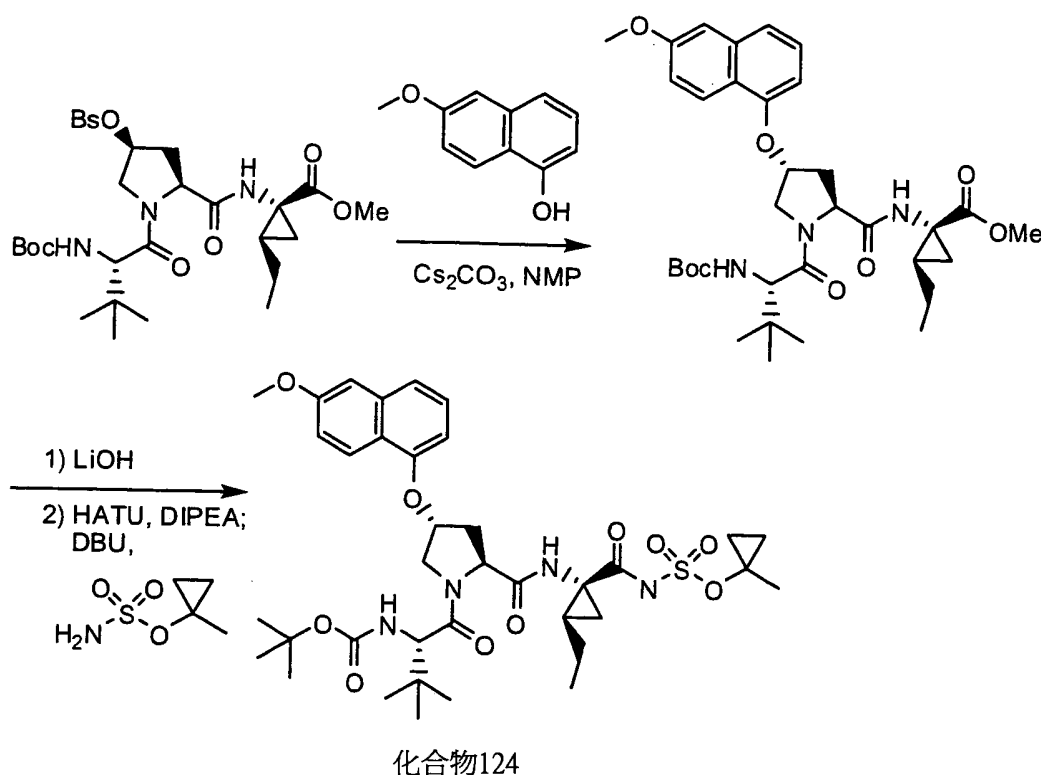
實例 123



依據實例 14 所呈現之方法製備化合物 123。1-{{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (345 mg, 0.50 mmol) 的處理，係在相同條件下，調整比例，和除了利用 6-甲氧基-萘-1-醇 (97 mg, 0.56 mmol)、胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (96 mg, 0.63 mmol)，和甲酯的水解在 40℃ 進行 3 小時之外，提供化合物 123 (152 mg, 40%)：¹H

NMR (d_3 -MeOD, 300 MHz) δ 9.24 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.31-8.39 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.29 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 741.1 $[M+H]^+$ 。

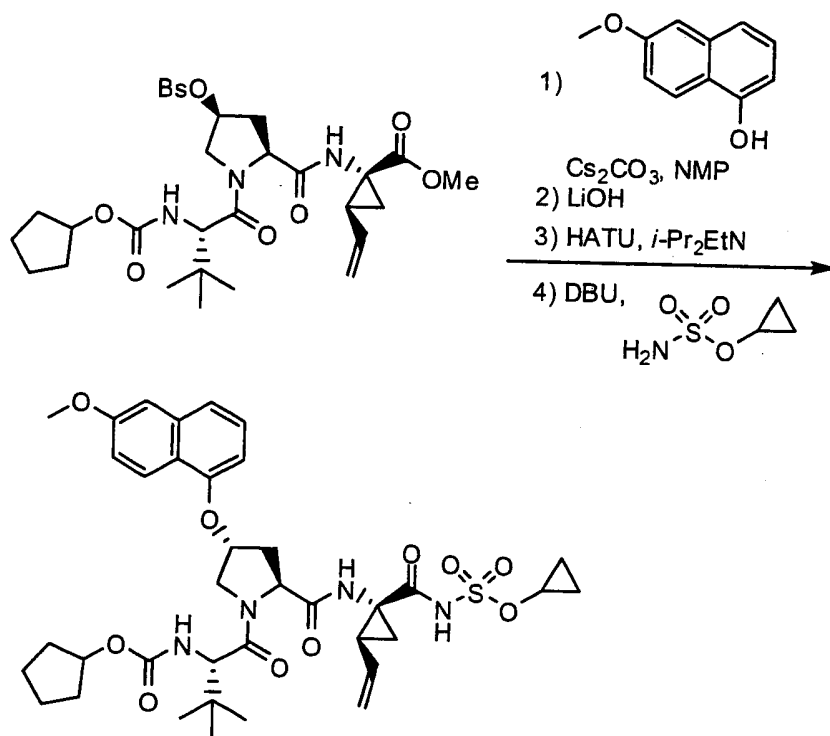
實例 124



依據實例 14 所呈現之方法製備化合物 124。1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯(344

mg, 0.50 mmol)的處理係在相同條件下，調整比例，和除了利用 6-甲氧基-萘-1-醇 (97 mg, 0.56 mmol)、胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (114 mg, 0.75 mmol)，和甲酯的水解在 40℃ 進行 3 小時之外，提供化合物 124 (178 mg, 48%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.46-1.64 (m, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.24-1.31 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.043 (s, 9H), 0.95 (m, 3H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 743.2 [M+H]⁺。

實例 125

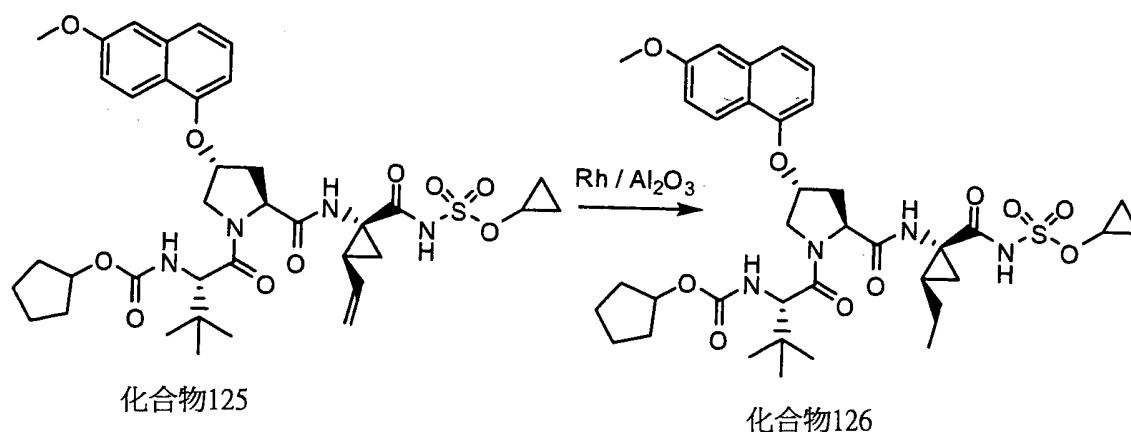


化合物125

依據實例 14 所呈現之方法製備化合物 125。1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (355 mg, 0.51 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用 6-甲氧基-萘-1-醇 (100 mg, 0.57 mmol) 和胺磺酸環丙酯 (91 mg, 0.66 mmol) 之外。藉由二氧化矽管柱層析術 (0→20 % MeOH/CH₂Cl₂) 完成粗製產物的純化，提供化合物 125 (188 mg, 49%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.23-1.79

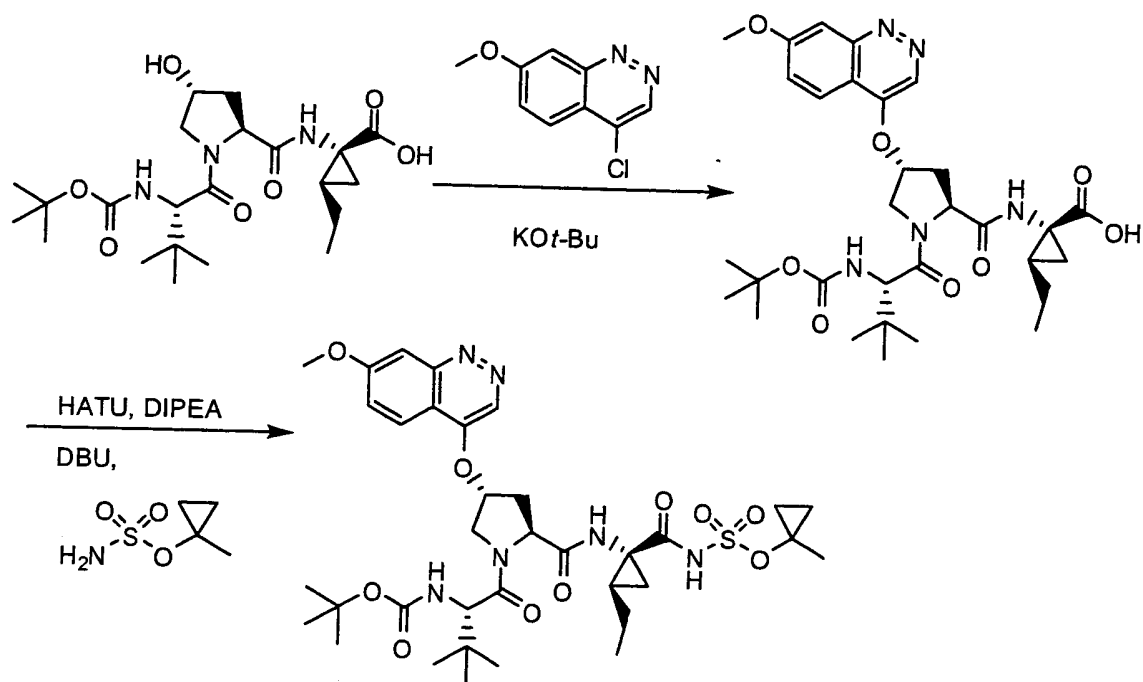
(m, 12H), 1.03 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)。LCMS 發現值 741.07 [M+H]⁺。

實例 126



依據合成實例 18 所呈現之方法製備化合物 126。化合物 125 的處理係在相同條件下，調整比例，提供所欲之化合物 126 (48 mg, 60%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.31 (m, 3H), 4.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.21-1.79 (m, 17H), 1.03 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 0.76 (m, 2H)。LCMS 發現值 742.95 [M+H]⁺。

實例 127



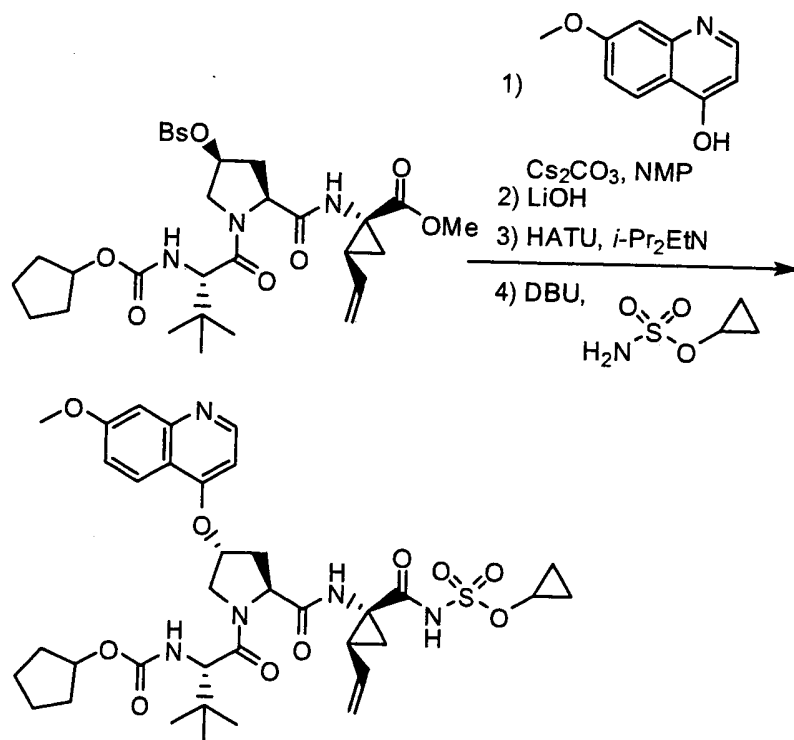
化合物127

在 0°C (外部溫度，冰浴)，將 KOt-Bu (1 mL 於 THF 中，2.3 mL, 2.3 mmol, 5 當量) 和 4-氯-7-甲氧基-1,2-二氮萘 (95 mg, 0.49 mmol, 1.06 當量) 的 THF (3 mL) 溶液加到 1-([1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸 (210 mg, 0.46 mmol) 中。反應在 0°C 攪拌 2.5 小時，和用 EtOAc 稀釋。溶液用 HCl (1M) 水溶液清洗，得到粗製產物的沈澱。有機層用 Na_2SO_4 乾燥，和與沈澱物組合。粗製產物藉由管柱層析術 (0→15 % MeOH/ CH_2Cl_2) 純化，提供 1-([1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(7-甲氧基-1,2-二氮萘-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸 (161 mg, 57%)。

將 HATU (139 mg, 0.36 mmol, 1.5 當量) 和 DIPEA (0.09 mL, 0.52 mmol, 2 當量) 加到 1-([1-(2-第三丁氧基羰基胺基

基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(7-甲氧基-1,2-二氮萘-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸(161 mg, 0.26 mmol)的 CH_2Cl_2 (2 mL) 的溶液中。溶液在加入胺磺酸 1-甲基-環丙酯(90 mg, 0.60 mmol, 2.4 當量)和 DBU(0.22 mL, 1.47 mmol, 5.5 當量)之前於室溫攪拌 30 分鐘。反應攪拌 60 小時，之後用 EtOAc 稀釋。溶液用 HCl(1M, 3x)水溶液和食鹽水(3x)清洗。有機層用 Na_2SO_4 乾燥，和在真空中濃縮。粗製產物藉由逆相 HPLC(30→90 % MeCN/ H_2O /0.1% TFA) 純化，提供化合物 127(13 mg, 7%)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.13 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.50-1.62 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.69 (m, 2H)。

實例 128

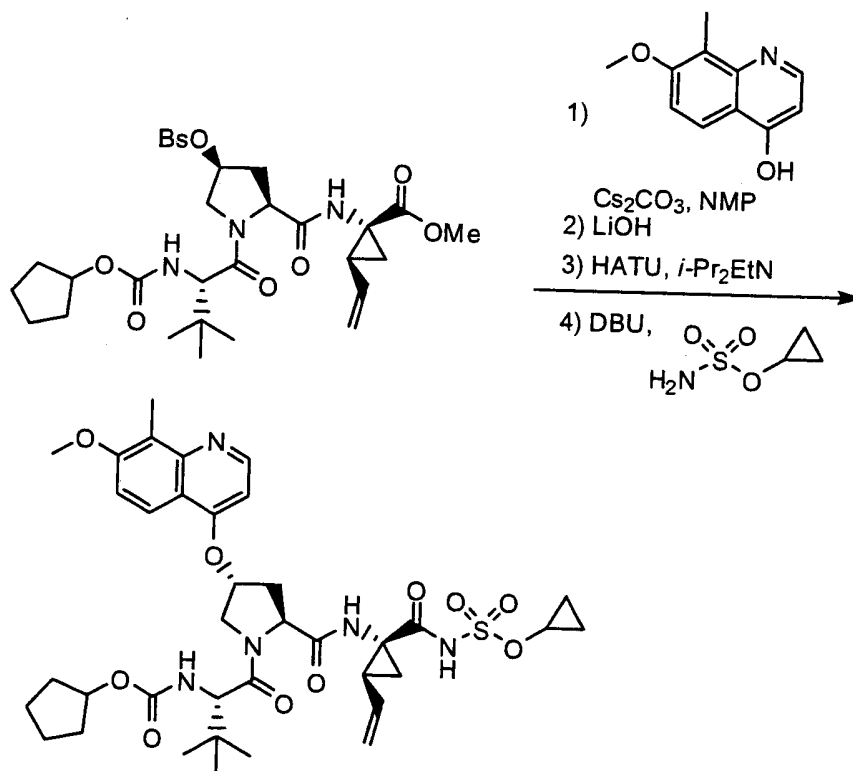


化合物 128

依據合成化合物 14 所呈現之方法製備化合物 128。1-[[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (178 mg, 0.25 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用 7-甲氧基-喹啉-4-醇 (50 mg, 0.28 mmol) 和胺磺酸環丙酯 (48 mg, 0.35 mmol) 之外。藉由逆相 HPLC (30→90 % MeCN/H₂O/0.1% TFA) 完成粗製產物的純化，提供化合物 128 (41 mg, 22%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.29-1.59 (m, 12H), 1.02

(s, 9H), 0.93 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。LCMS 發現值 742.2
 $[M+H]^+$ 。

實例 129

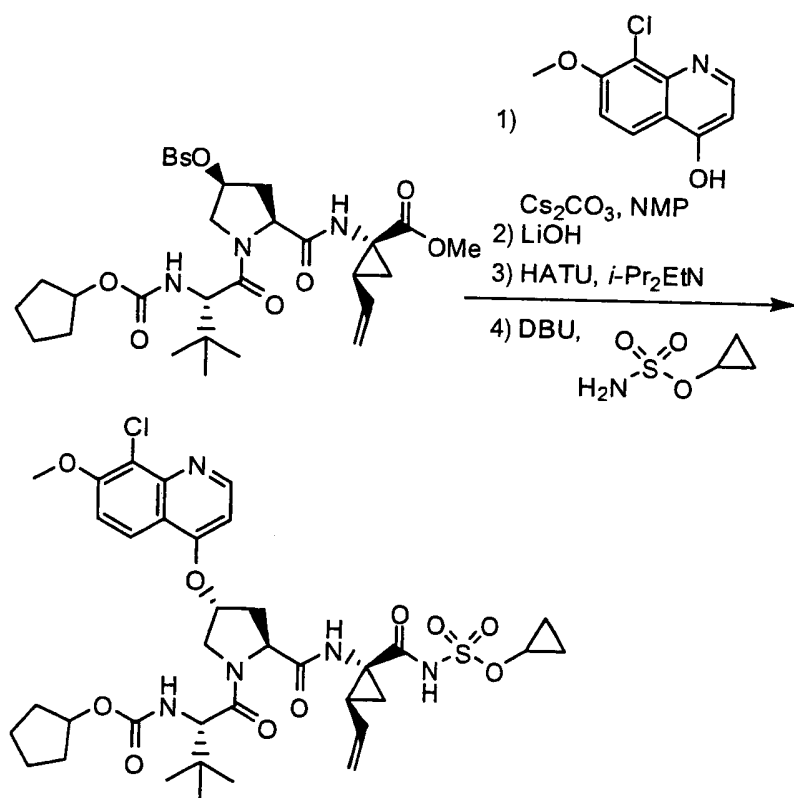


化合物 129

依據合成化合物 14 所呈現之方法製備化合物 129。1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (356 mg, 0.51 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用 7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-醇 (107 mg, 0.57 mmol) 和胺磺酸環丙酯 (115 mg, 0.84 mmol) 之外。藉由逆相 HPLC (30→90 % MeCN/H₂O/0.1% TFA) 完成粗製產物的純化，提供化合物 129 (225 mg, 57%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD,

300 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.29-1.59 (m, 12H), 1.02 (s, 9H), 0.93 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。LCMS 發現值 756.14 $[M+H]^+$ 。

實例 130

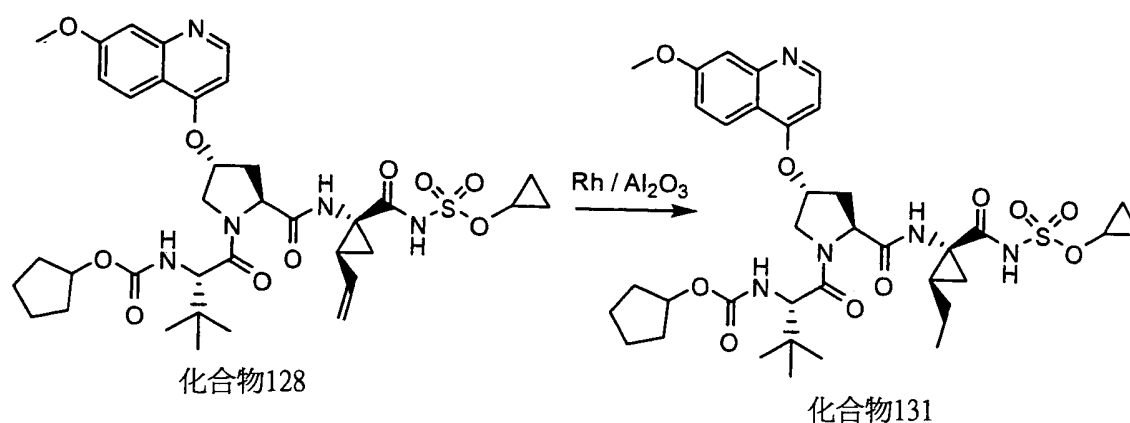


化合物130

依據合成化合物 14 所呈現之方法製備化合物 130。1- {[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-環戊基氧基羰基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯

(355 mg, 0.51 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用 7-甲氧基-8-氯-喹啉-4-醇 (118 mg, 0.57 mmol)和胺磺酸環丙酯 (151 mg, 1.10 mmol)之外。藉由逆相 HPLC (30→90 % MeCN/H₂O/0.1% TFA)完成粗製產物的純化，提供化合物 130 (204 mg, 48%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.24 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.66 (m, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.29-1.57 (m, 12H), 1.01 (s, 9H), 0.93 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。LCMS 發現值 776.13 [M+H]⁺。

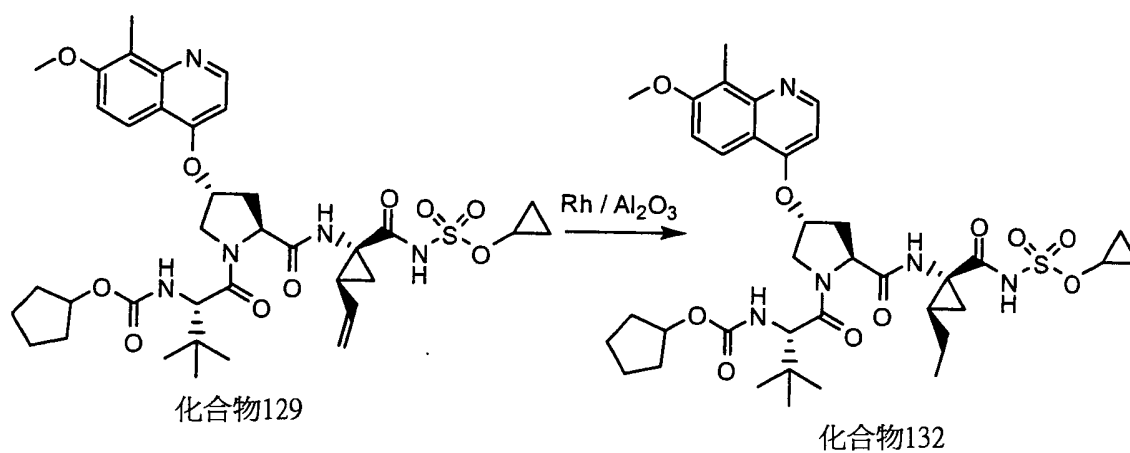
實例 131



依據合成化合物 18 所呈現之方法製備化合物 131。化合物 128 的處理係在相同條件下，調整比例，提供化合物 131 (12 mg, 58%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.14 (m,

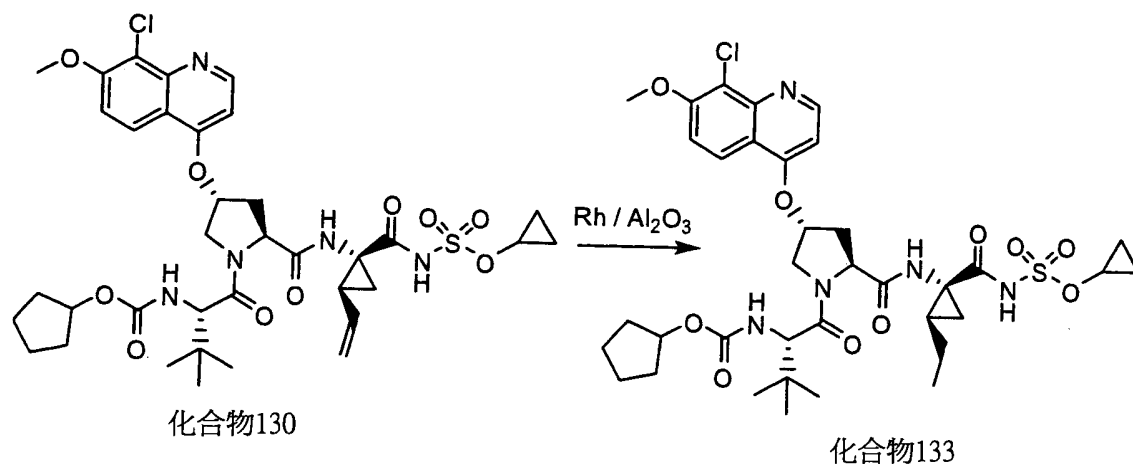
1H), 4.05 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.23-1.62 (m, 17H), 1.03 (s, 9H), 0.97 (m, 2H), 0.76 (m, 2H)。LCMS 發現值 744.19 [M+H]⁺。

實例 132



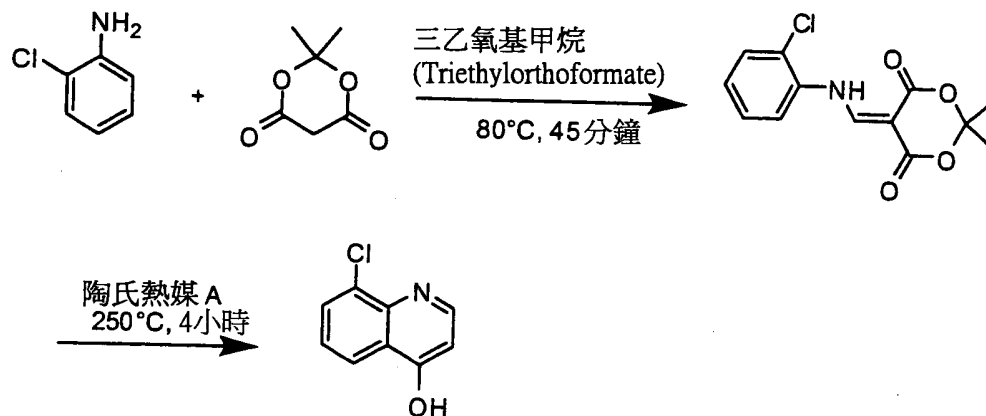
依據合成化合物 18 所呈現之方法製備化合物 132。化合物 129 的處理係在相同條件下，調整比例，提供化合物 132 (34 mg, 43%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 1.23-1.62 (m, 17H), 1.02 (s, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.76 (m, 2H)。LCMS 發現值 758.25 [M+H]⁺。

實例 133



依據合成化合物 18 所呈現之方法製備化合物 133。化合物 130 的處理係在相同條件下，調整比例，提供化合物 133 (35 mg, 43%) : ^1H NMR (d_3 -MeOD, 300 MHz) δ 9.13 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.23-1.63 (m, 17H), 1.01 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 0.76 (m, 2H)。LCMS 發現值 778.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

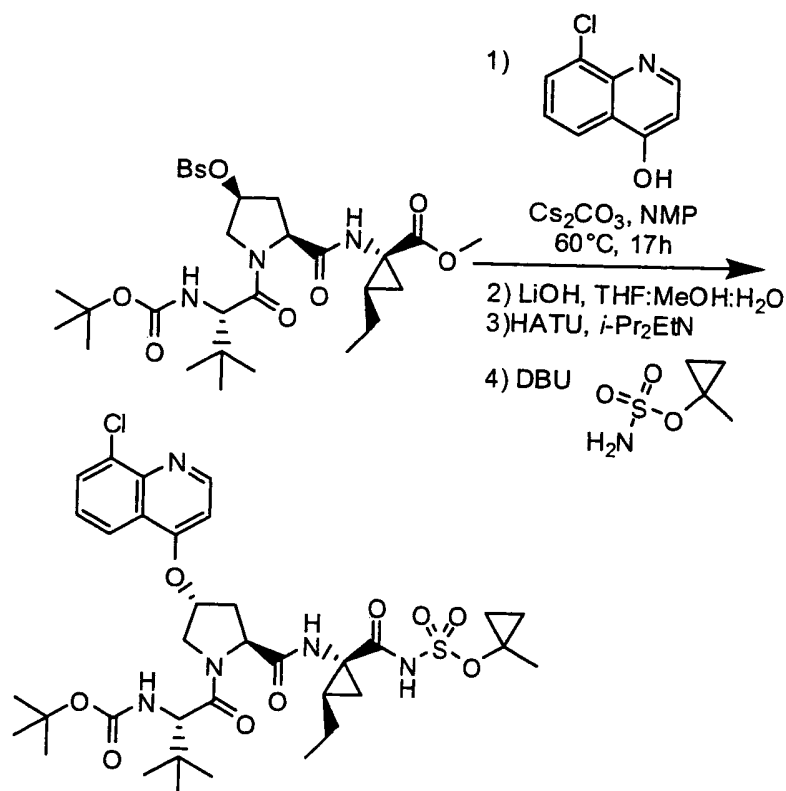
實例 134



將三乙氧基甲烷 (triethyl orthoformate) (30.85 g, 208.2

mmol, 6.0 當量)和 2,2-二甲基-4,6-二酮基-1,3-二噁唑 (Meldrum's acid)(5g, 34.7 mmol, 1 當量)加到圓底燒瓶中的 2-氯苯胺(8.85g, 69.4 mmol, 2 當量)中。混合物在 80℃ 攪拌 45 分鐘、冷卻至室溫、之後倒到冰水中。白色沈澱物被過濾、於清潔用真空系統(house vacuum)乾燥、之後在 40℃ 真空烘箱另外乾燥隔夜。產量 = 6.87g (70%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.70 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.51-7.22 (m, 4H), 1.77 (s, 6H)。LCMS 發現值 281.60 [M+H]⁺。

將 5-[(2-氯-苯基胺基)-伸甲基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁唑-4,6-二酮(6.87 g, 24.4 mmol, 1 當量)的陶氏熱媒-A(50 mL)熱溶液(其在 80-100℃)加到緩慢加到 3 頸圓底燒瓶中的陶氏熱媒(Dowtherm)-A(100 mL)中。於加入期間,反應的內部溫度保持在 240 和 250℃之間。反應內容物在此溫度連續攪拌 4 小時,且其被冷卻至室溫。粗製混合物之後被倒到燒瓶內的冰/異丙醇混合物中(2L),以沈澱所欲之化合物。沈澱物透過玻璃燒結的玻璃漏斗過濾,和用冷的異丙醇(100 mL)和己烷(100 mL x 2)清洗。濾餅之後溶於 MeOH 中,和加入 2 當量的 1N HCl。移除溶劑,和殘留物懸浮於(1:1)醚/己烷混合物中,和固體被過濾。濾餅之後用醚清洗和乾燥,先在清潔用真空系統且之後在 40℃ 真空烘箱隔夜。(4.49g, 99%) ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.77 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.23 (d, 1H)。LCMS 發現值 180.44 [M+H]⁺。

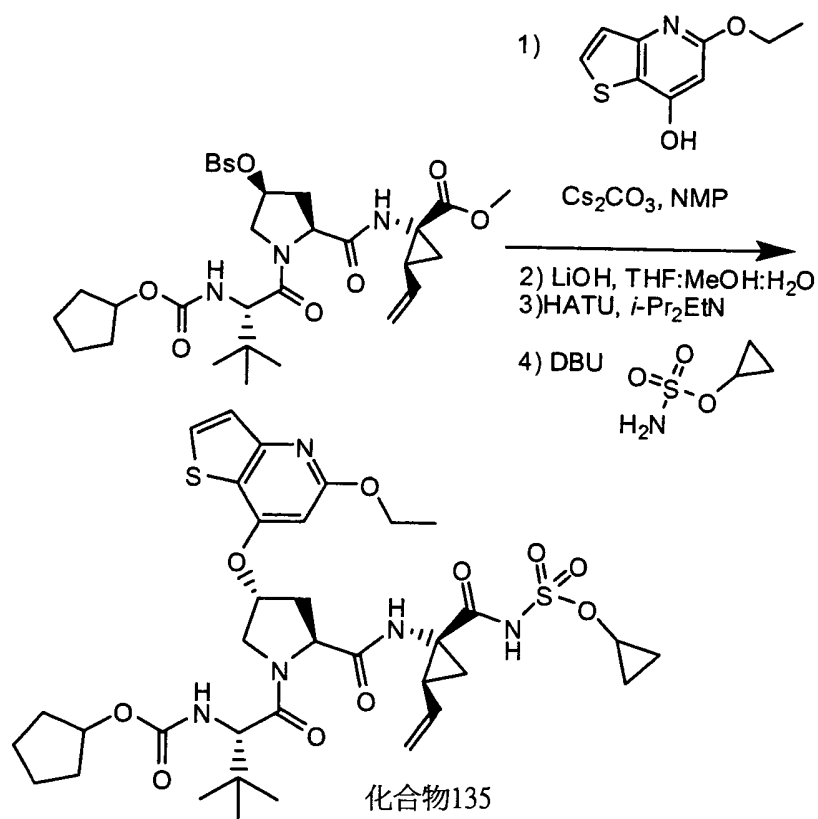


化合物134

依據合成化合物 14 所呈現之方法製備化合物 134。1-
 {[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二
 甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸
 甲酯(300 mg, 0.436 mmol)的處理發生在相同條件下，調
 整比例，和除了利用 8-氯-喹啉-4-醇(86.2 mg, 0.48 mmol)
 和胺磺酸 1-甲基-環丙酯(113 mg, 0.63 mmol)之外。藉由
 逆相 HPLC(20%→ 85%, MeCN/H₂O/0.1% TFA)完成粗製產
 物的純化，提供化合物 134(176 mg, 78%)：¹H NMR
 (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.09 (br s, 1H), 9.56 (brs, 1H), 8.35
 (m, 1H), 8.12 (brs, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.52 (brs, 1H), 5.67
 (brs, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.07 (brs, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.36
 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.54 (m, 4H), 1.24 (m, 2H), 1.10
 (m, 12H), 1.00 (m, 13H), 0.64 (m, 2H)。LCMS 發現值

750.53 $[M+H]^+$ 。

實例 135



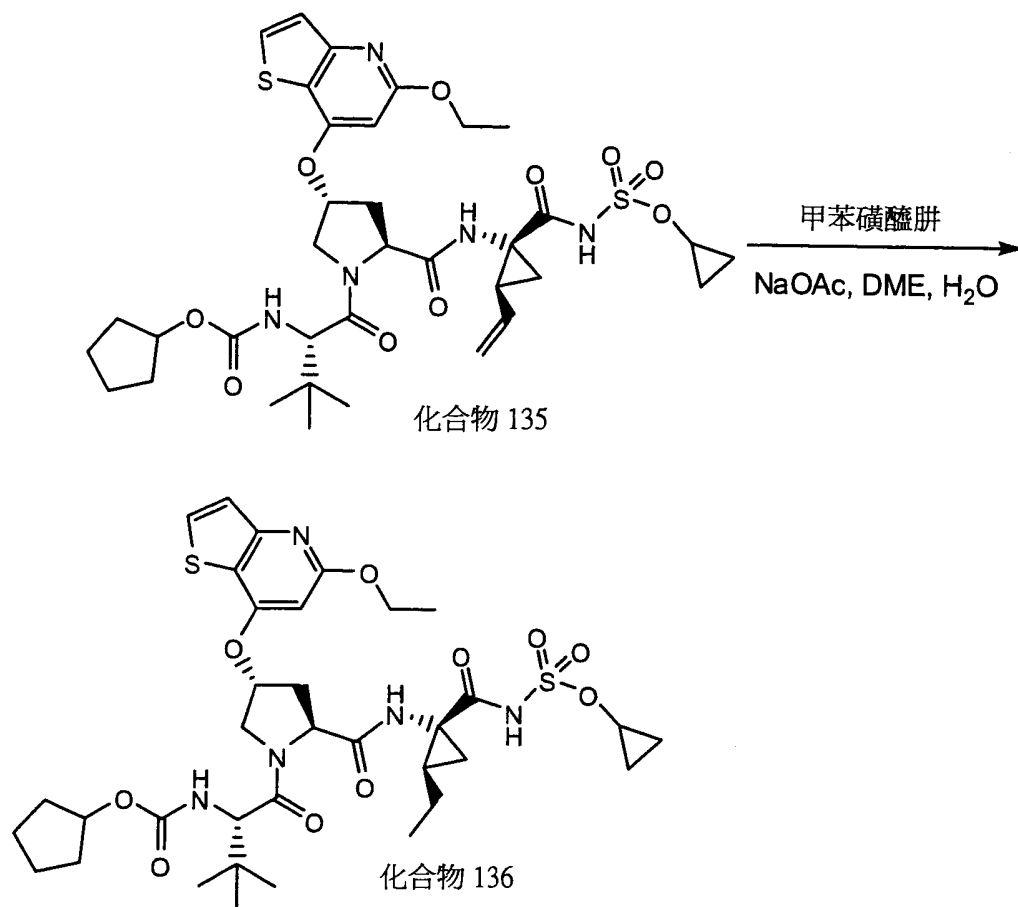
依據實例 14 所呈現之方法合成 1- $\{[1-(2\text{-環戊基氧基羰基氨基}-3,3\text{-二甲基}-丁醯基)-4-(5\text{-乙氧基}-噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基})-吡咯啶-2-羰基]-胺基\}-2\text{-乙烯基}-環丙烷羧酸甲酯，除了使用 5-乙氧基-噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-醇 (41 mg, 0.21 mmol) 和調整比例之外，得到所欲之芳基醚，其粗製即用於下一反應。LCMS 發現值 657.03 $[M+H]^+$ 。$

依據實例 14 所呈現之方法製備 1- $\{[1-(2\text{-環戊基氧基羰基氨基}-3,3\text{-二甲基}-丁醯基)-4-(5\text{-乙氧基}-噻吩並[3,2-*b*]吡啶-7-基氧基})-吡咯啶-2-羰基]-胺基\}-2\text{-乙烯基}-環丙烷羧$

酸。甲酯 (100 mg, 0.15 mmol) 的處理係在相同條件下，調整比例，提供所欲之酸 (20 mg, 21%)。LCMS 發現值 643.04 $[M+H]^+$ 。

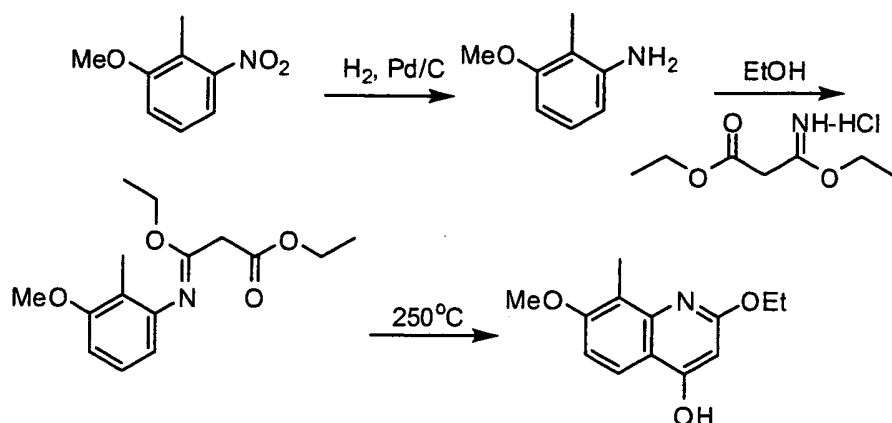
依據合成實例 27 所呈現之方法製備化合物 135。1-
{[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(5-乙
氧基-噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基氧基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基
}-2-乙烯基-環丙烷羧酸 (200 mg, 0.31 mmol) 的處理係在相
同條件下，調整比例，提供化合物 135 (71 mg, 30%)： ^1H
NMR (CD_3OD , 300 MHz, 特徵峰) δ 9.29 (s, 1H), 7.94 (d,
1H), 7.34 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 0.93 (m,
2H), 0.74 (m, 2H)。LCMS 發現值 762.06 $[M+H]^+$ 。

實例 136



依據實例 20 所呈現之方法製備化合物 136。化合物 135 (56 mg, 0.07 mmol) 的處理係在相同條件下，調整比例，提供化合物 136 (14.9 mg, 28%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 特徵峰) δ 9.20 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.51 (m, 1H)。LCMS 發現值 764.08 [M+H]⁺。

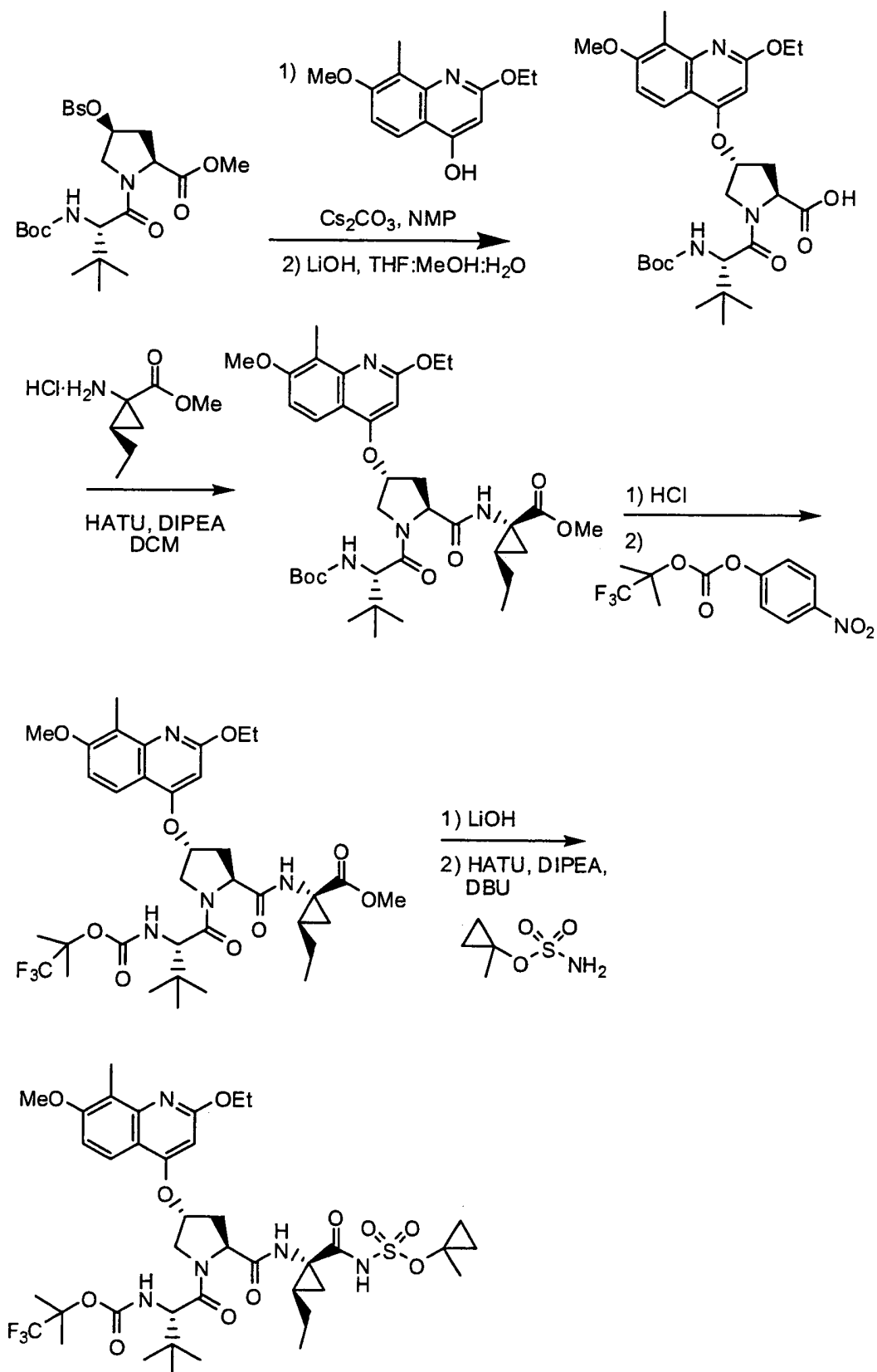
實例 137



將 Pd/C (0.50 g) 加到 2-甲基-3-硝基苯基甲基醚 (5.02 g, 29.9 mmol) 的 EtOH (300 mL) 溶液中。反應在 H_2 氣球下攪拌隔夜，之後透過矽藻土過濾，提供 3-甲氧基-2-甲基苯胺 (4.00 g, 98%)。LCMS 發現值 138.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將 3-乙氧基-3-亞胺基-丙酸乙基酯 (3.05 g, 15.6 mmol) 加到 3-甲氧基-2-甲基苯胺 (2.15 g, 15.6 mmol) 的無水 EtOH (30 mL) 溶液中。反應被攪拌隔夜，之後透過矽藻土過濾。濾液被濃縮，之後藉由二氧化矽管柱層析術 (2→10% EtOAc /己烷) 純化，提供 3-乙氧基-3-(3-甲氧基-2-甲基-苯基亞胺基)-丙酸醚酯 (3.84 g, 88%)。LCMS 發現值 280.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

3-乙氧基-3-(3-甲氧基-2-甲基-苯基亞胺基)-丙酸醚酯 (1.56 g, 5.57 mmol) 溶於二苯基醚，之後置於 300°C 沙浴中。內部溫度保持在 $240\text{--}250^\circ\text{C}$ 之間持續 15 分鐘，之後反應被冷卻至室溫。粗製物質直接裝載於矽膠管柱中 (0→60% EtOAc /己烷)，提供 2-乙氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-醇 (882 mg, 68%)。LCMS 發現值 234.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



化合物 137

將 Cs_2CO_3 (2.54 g, 7.80 mmol) 加到 4-(4-溴-苯磺酰氧

基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羧酸甲酯(600 mg, 1.04 mmol)和 2-乙氧基-7-乙氧基-8-甲基-4-羥基喹啉(274 mg, 1.18 mmol)的 NMP(3.6 mL)溶液中。反應混合物受熱至 60℃ 隔夜，之後冷卻至室溫。用 EtOAc 稀釋之後，有機相依序用 5% LiCl 水溶液、飽和的 NH₄Cl 水溶液、和飽和的 NaCl 水溶液清洗。有機相之後用硫酸鈉乾燥、濃縮、和藉由二氧化矽管柱層析術(20→50% EtOAc/己烷)純化，提供芳基醚(419 mg, 70%)。LCMS 發現值 574.2 [M+H]⁺。

甲酯(419 mg, 0.73 mmol)溶於 THF : MeOH : H₂O(1:1:1, 7.5 mL)中，和用 LiOH(153 mg, 3.65 mmol)處理。4 小時之後，反應用 1N HCl 中和，之後用 EtOAc 萃取。有機相用硫酸鈉乾燥，之後濃縮，提供粗製酸(387 mg)，其直接用於下一反應。LCMS 發現值 560.2 [M+H]⁺。

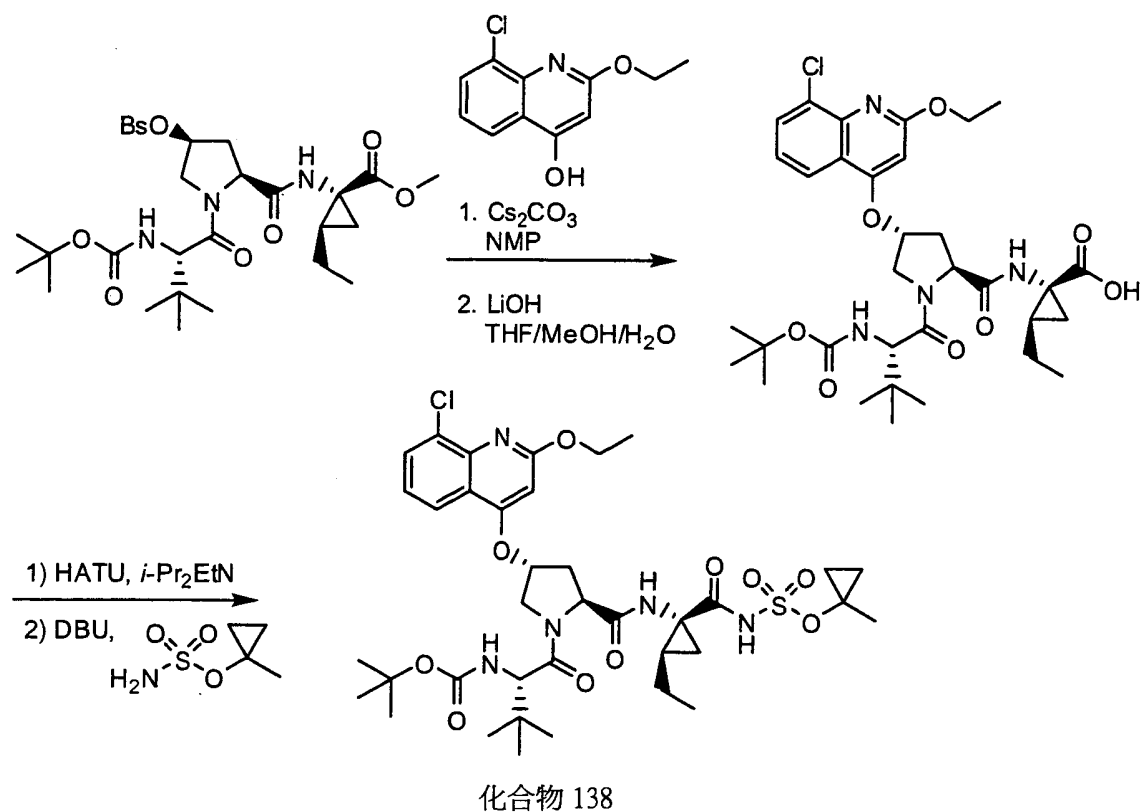
依據合成化合物 26 所呈現之方法製備 1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(2-乙氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯。1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(2-乙氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羧酸(387 mg, 0.69 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，提供所欲之甲酯(349 mg, 74%)。LCMS 發現值 685.3 [M+H]⁺。

依據合成化合物 77 所呈現之方法製備 1-{[1-[3,3-二

甲基-2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺基)-丁醯基]-4-(2-乙氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯。1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(2-乙氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (349 mg, 0.51 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和在藉由二氧化矽管柱層析術 (10→50% EtOAc/己烷) 純化之後，提供氟化的胺基甲酸第三丁酯 (310 mg, 82%)。LCMS 發現值 739.2 [M+H]⁺。

依據合成化合物 29 所呈現之方法製備化合物 137。1-{[1-[3,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺基)-丁醯基]-4-(2-乙氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (0.42 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和用逆相 HPLC 純化，提供化合物 137 (85 mg, 24%)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.2 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.55-4.73 (m, 4H), 4.16 (s, 1H), 3.99-4.11 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.55-1.63 (m, 7H), 1.41 (s, 3H), 1.21-1.32 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.96-1.07 (m, 3H), 0.66-0.71 (m, 2 H)。LCMS 發現值 858.1 [M+H]⁺。

實例 138



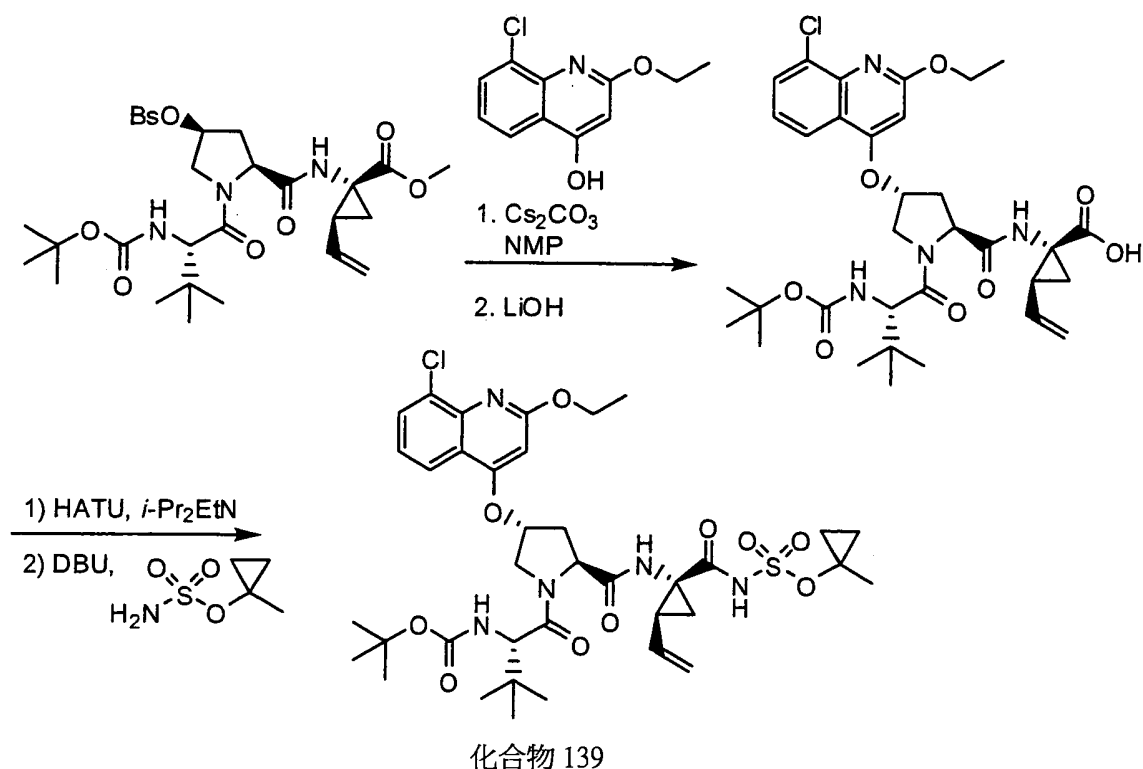
依據於實例 137 中合成 2-乙氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-醇所呈現之方法合成 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇，除了利用 2-氯-苯胺之外。

將 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇 (285 mg, 0.128 mmol) 和碳酸鉀 (756 mg, 2.32 mmol) 加到 1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (800 mg, 1.16 mmol) 的 NMP (3.9 mL) 溶液。得到的漿料受熱至 65°C (外部溫度，油浴)，且激烈攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，反應混合物用 EtOAc 稀釋，和用飽和的氯化銨 (2x) 清洗和之後用食鹽水清洗。得到有機層用硫酸鈉乾燥和濃縮。粗製產物藉由管柱層析術 (50% EtOAc/己烷) 純化，提供芳基醚 (627 mg, 80%)。LCMS 發現值 675.1 [M+H]⁺。

將氫氧化鋰(195 mg, 4.64 mmol)加到芳基醚(627 mg, 0.93 mmol)於 THF : MeOH : H₂O(9 mL)的 1 : 1 : 1 混合物中的溶液。得到的漿料在 50℃攪拌 2 小時。反應混合物之後用 EtOAc 稀釋，和用 1 N HCl 和食鹽水清洗。得到有機層用硫酸鈉乾燥和濃縮，提供粗製酸(615 mg, 100%)。

將 HATU(122 mg, 0.32 mmol)和二異丙基乙基胺(0.056 mL, 0.32 mmol)加到 1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸(139 mg, 0.21 mmol)的 DMF(2 mL)溶液中。溶液在室溫攪拌 2 小時，之後加入胺磺酸 1-甲基-環丙酯(64 mg, 0.21 mmol)和 DBU(0.126 mL, 0.84 mmol)，和反應混合物在室溫攪拌隔夜。得到的溶液用 EtOAc 稀釋，之後用 1 N HCl 水溶液和食鹽水清洗。有機層用硫酸鈉乾燥和濃縮。粗製產物藉由逆相 HPLC(30→90% MeCN/H₂O-1% TFA)純化，提供化合物 138(102 mg, 61%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.4 (s, 1H), 4.58 (q, 2H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.46 (t, 3H), 1.31-1.20 (m, 3H), 1.26(s, 9H), 1.04 (s, 9H), 0.99-0.94 (m, 3H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 794.09 [M+H]⁺。

實例 139



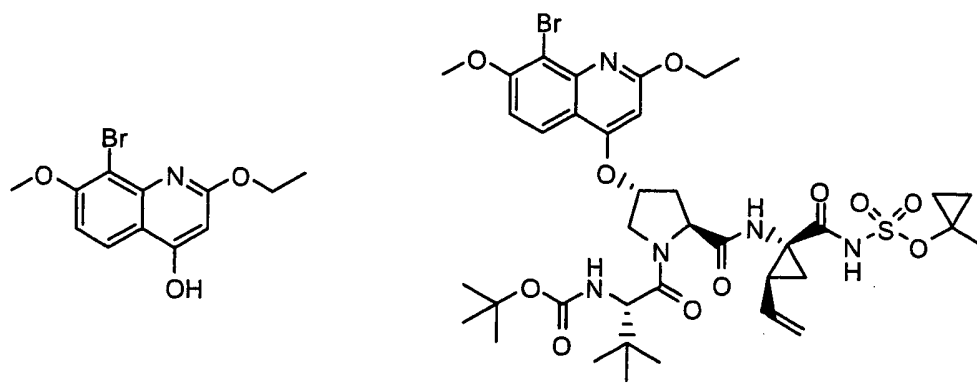
將碳酸銣 (416 mg, 1.28 mmol) 加到 1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (400 mg, 0.58 mmol) 和 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇 (143 mg, 0.64 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中，且反應在 60°C 受熱 2.5 小時。在真空下移除溶劑，且殘留物溶於乙酸乙酯。溶液用飽和的氯化銨和食鹽水清洗，用硫酸鎂乾燥和濃縮。粗製殘留物經由層析術 (0-70% 乙酸乙酯/己烷) 純化，得到 174 mg (45%) 所欲之產物，其為白色固體。LCMS 發現值 673.1 $[M+H]^+$ 。中間體之後溶於 THF 和甲醇 (1:1) 中，加入氫氧化鋰 (31 mg, 1.29 mmol) 的水 (1 ml) 溶液。反應在室溫攪拌隔夜。移除溶劑，殘留物溶於乙酸乙酯，和用 1N HCl 和食鹽水清洗。有機層之後用硫酸鎂乾燥和濃縮，得到 133.4 mg (81%) 中間體 1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-

二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸，

其為白色固體。LCMS 發現值 659.1 $[M+H]^+$ 。

1- {[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸 (130 mg, 0.20 mmol) 溶於 DMF (5 mL) 和二異丙基乙基胺 (52 μ L, 0.296 mmol) 中，加入 HATU (113 mg, 0.30 mmol)。之後將 DBU (118 μ L, 0.79 mmol) 和胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (60 mg, 0.39 mmol) 加到此反應混合物中，且反應在周遭溫度攪拌 16 小時。移除溶劑；殘留物用 EtOAc 稀釋，和用 1M HCl 清洗，用 $MgSO_4$ 乾燥和濃縮。殘留物經由逆相層析術純化，得到 63.9 mg (41%) 化合物 139，其為非晶形白色固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.93 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.17 (m, 1H); 6.44 (s, 1H); 5.69 (m, 1H); 5.35 (s, 1H); 5.26 (d, 1H); 5.09 (d, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.19 (s, 1H); 4.01 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.62 (s, 3H); 1.40 (t, 3H); 1.22 (s, 11H); 0.99 (s, 11H); 0.63 (m, 2H)。LCMS 發現值 792.1 $[M+H]^+$ 。

實例 140

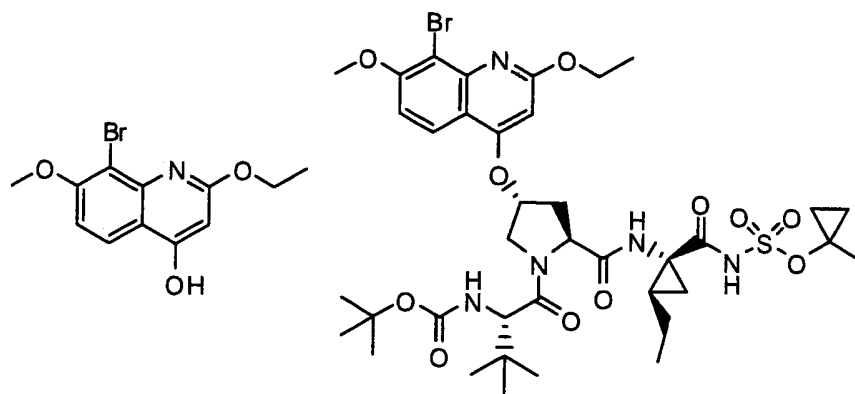


化合物 140

依據於實例 132 中合成 2-乙氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-醇所呈現之方法合成 8-溴-2-乙氧基-7-甲氧基-喹啉-4-醇，除了利用 2-溴-3-甲氧基-苯胺之外。

依據實例 139 所述之方法製備化合物 140，以中間體 8-溴-2-乙氧基-7-甲氧基-喹啉-4-醇代替 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇和適當地調整比例。物質使用逆相 HPLC 純化，得到 92.9 mg (47%) 所欲之化合物 140，其為白色非晶形固體。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.99 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 6.33 (s, 1H); 5.69 (m, 1H) 5.36 (s, 1H); 5.26 (d, 1H); 5.10 (d, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.17 (s, 1H); 4.04 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.62 (s, 3H); 1.42 (m, 3H); 1.21 (s, 11H); 0.99 (s, 11H); 0.63 (m, 2H)。LCMS 發現值 866.2 [M+H]⁺。

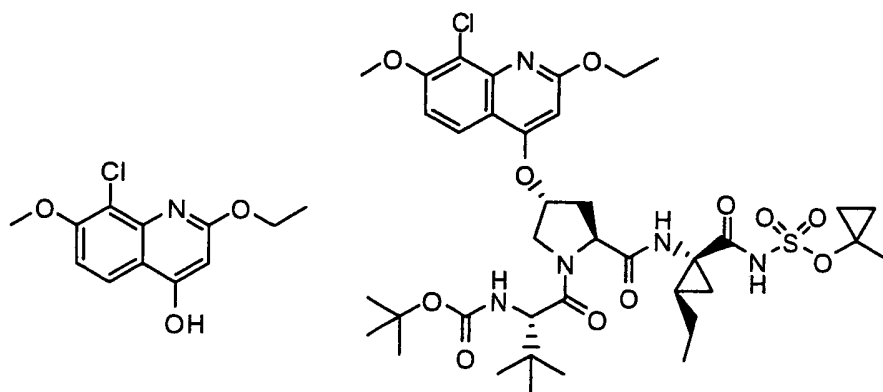
實例 141



化合物 141

依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 141，以 8-溴-2-乙氧基-7-甲氧基-喹啉-4-醇代替 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇和調整比例。物質使用逆相 HPLC 純化，提供化合物 141 (250 mg, 65%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.08 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.53 (q, 2 H), 4.50-4.42 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.61-1.46 (m, 4H), 1.41 (t, 3H), 1.26-1.15 (m, 3H), 1.21 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.96-0.92 (m, 3H), 0.63 (m, 2H)。LCMS 發現值 768.1 [M+H]⁺。

實例 142

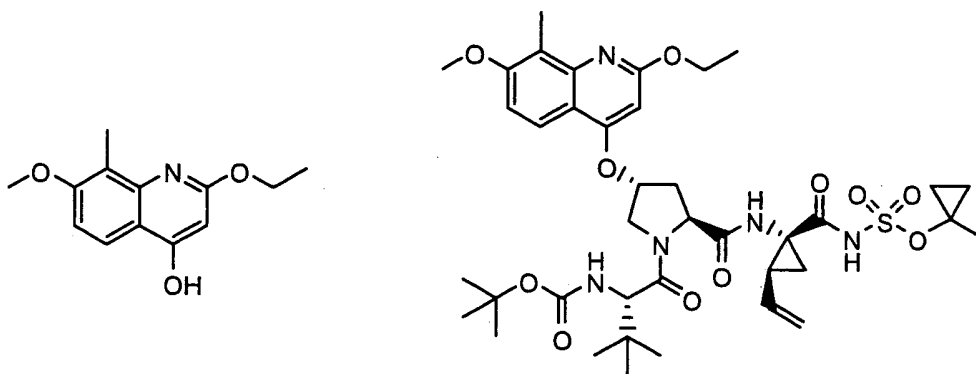


化合物 142

依據於實例 132 合成 2-乙氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-醇所呈現之方法合成 8-氯-2-乙氧基-7-甲氧基-喹啉-4-醇，除了利用 2-氯-3-甲氧基-苯胺之外。

依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 142，以中間體 8-氯-2-乙氧基-7-甲氧基-喹啉-4-醇代替 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇和適當地調整比例。物質使用逆相 HPLC 純化，得到化合物 142 (205 mg, 57%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.62 (q, 2H), 4.59-4.50 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.50 (t, 3H), 1.32-1.29 (m, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.00-0.95 (m, 3H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 824.1 [M+H]⁺。

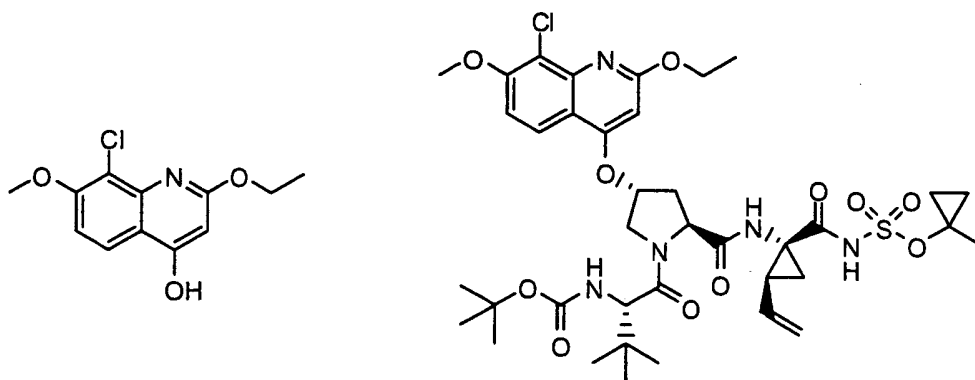
實例 143



化合物 143

依據實例 139 所述之方法製備化合物 143，以中間體 2-乙氧基-7-甲氧基-8-甲基-喹啉-4-醇代替 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇和適當地調整比例。物質使用逆相 HPLC 純化，得到 40.1 mg (25%) 化合物 143，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.94 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 6.42 (s, 1H); 5.71 (m, 1H); 5.45 (s, 1H); 5.27 (d, 1H); 5.11 (d, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.16 (s, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 2.61 (m, 1H); 2.42 (s, 3H); 2.23 (m, 1H) 1.84 (m, 1H); 1.62 (s, 3H); 1.44 (m, 3H); 1.21 (m, 11H); 0.99 (s, 9H); 0.63 (m, 2H)。LCMS 發現值 802.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

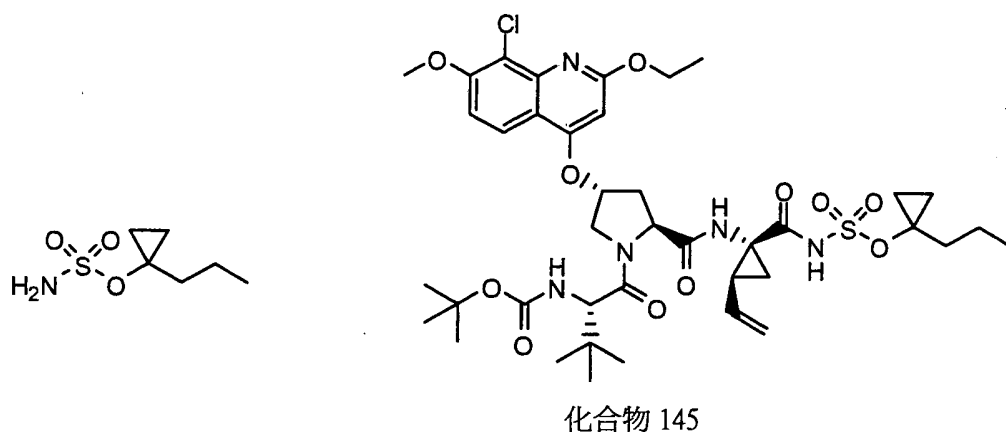
實例 144



化合物 144

依據實例 139 所呈現之方法製備化合物 144，以中間體 8-氯-2-乙氧基-7-甲氧基-喹啉-4-醇代替 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇和適當地調整比例。物質使用逆相 HPLC 純化，得到 62.3 mg (38%) 所欲之化合物 144，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.96 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 6.37 (s, 1H); 5.69 (m, 1H); 5.39 (s, 1H); 5.27 (d, 1H); 5.10 (d, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.17 (s, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.96 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.62 (s, 3H); 1.42 (m, 3H); 1.21 (m, 11H); 0.99 (s, 11H); 0.63 (m, 2H)。LCMS 發現值 822.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

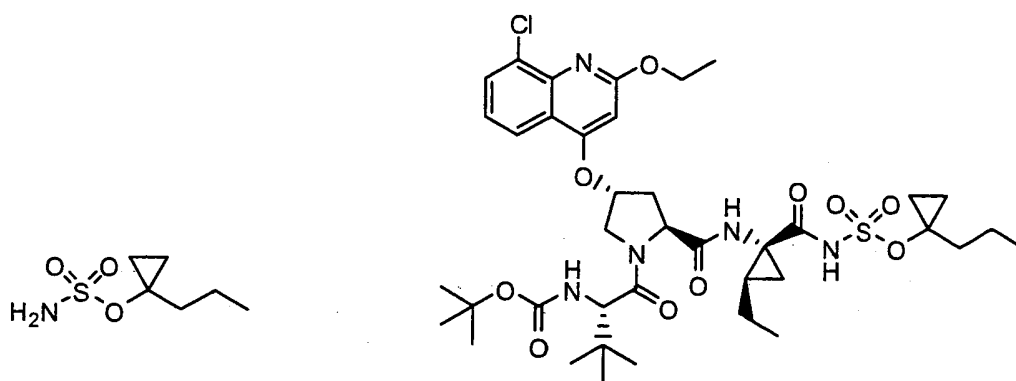
實例 145



依據實例 139 所呈現之方法製備化合物 145，以中間體 8-氯-2-乙氧基-7-甲氧基-喹啉-4-醇代替 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇，以胺磺酸 1-丙基-環丙酯代替胺磺酸 1-甲基-環丙酯，和適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，得到 34.9 mg (68%) 所欲之化合物 145，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.94 (d, 1H); 7.12 (d,

1H); 6.37 (s, 1H); 5.67 (m, 1H); 5.37 (m, 1H); 5.26 (d, 1H); 5.09 (d, 1H); 4.50 (m, 4H); 4.18 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.79 (m, 2H); 1.54 (m, 1H); 1.41 (m, 5H); 1.23 (m, 11H); 0.99 (m, 11H); 0.93 (m, 3H); 0.64 (m, 2H)。LCMS 發現值 850.2 $[M+H]^+$ 。

實例 146

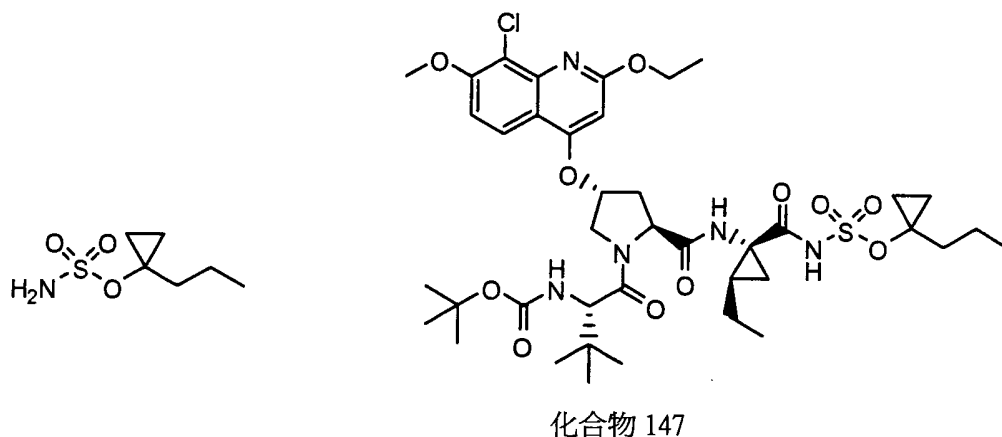


化合物 146

依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 146，以胺磺酸 1-丙基-環丙酯代替胺磺酸 1-甲基-環丙酯，和適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，提供化合物 146 (141 mg, 71%)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.12 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.57 (q, 2H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 6H), 1.46 (t, 3H), 1.31 (m, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.00-0.95 (m, 6H), 0.69 (m,

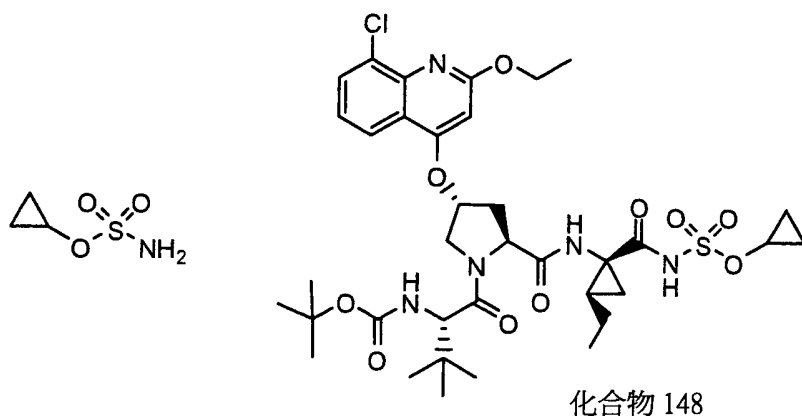
2H)。LCMS 發現值 823.2 $[M+H]^+$ 。

實例 147



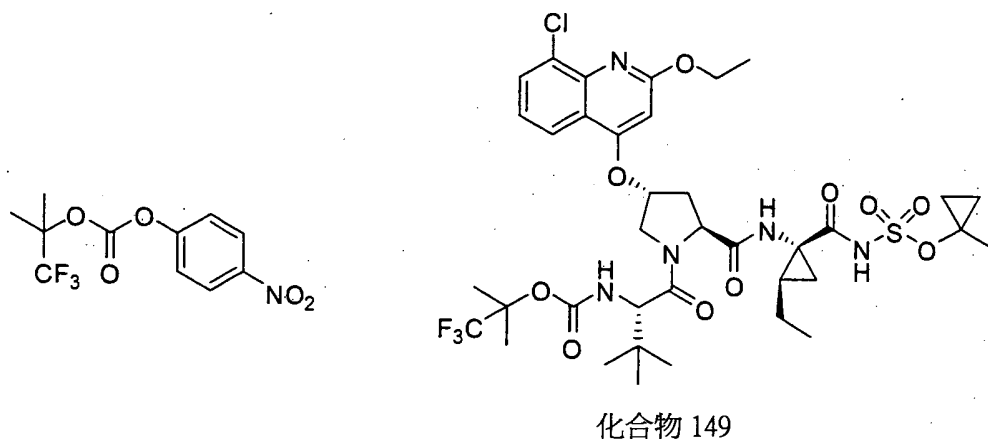
依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 147，以中間體 8-氯-2-乙氧基-7-甲氧基-喹啉-4-醇代替 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇，以胺磺酸 1-丙基-環丙酯代替胺磺酸 1-甲基-環丙酯，和適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，提供化合物 146 (174 mg, 82%)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.10 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.57 (q, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.57 (dd, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 9H), 1.26 (m, 3H), 1.18 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.95-0.90 (m, 6H), 0.65 (m, 2H)。LCMS 發現值 852.4 $[M+H]^+$ 。

實例 148



依據合成化合物 138 所呈現之方法製備化合物 148，以胺磺酸環丙酯代替胺磺酸 1-甲基-環丙酯，和適當地調整比例。物質使用逆相 HPLC 純化，提供化合物 148 (174 mg, 82%)。 (105 mg, 56%) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 9.13 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.74 (d, 1H) 7.24 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.42 (brs, 1H), 4.52-4.62 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.60 (m, 6H), 1.46 (t, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 0.97 (m, 4H), 0.76 (m, 2H)。LCMS 發現值 780.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

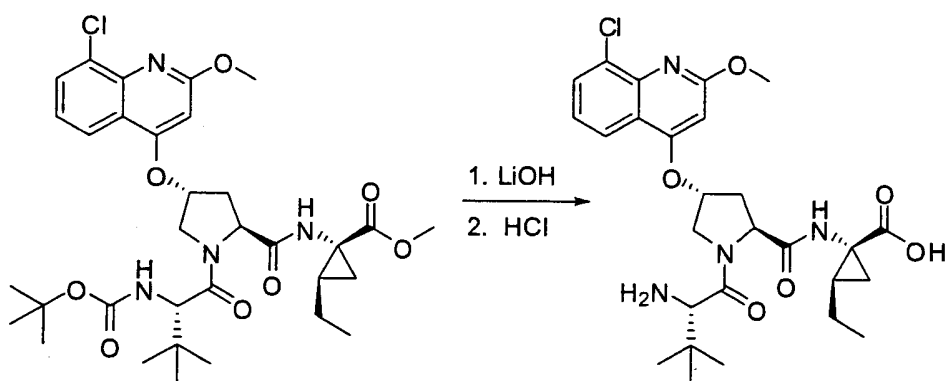
實例 149

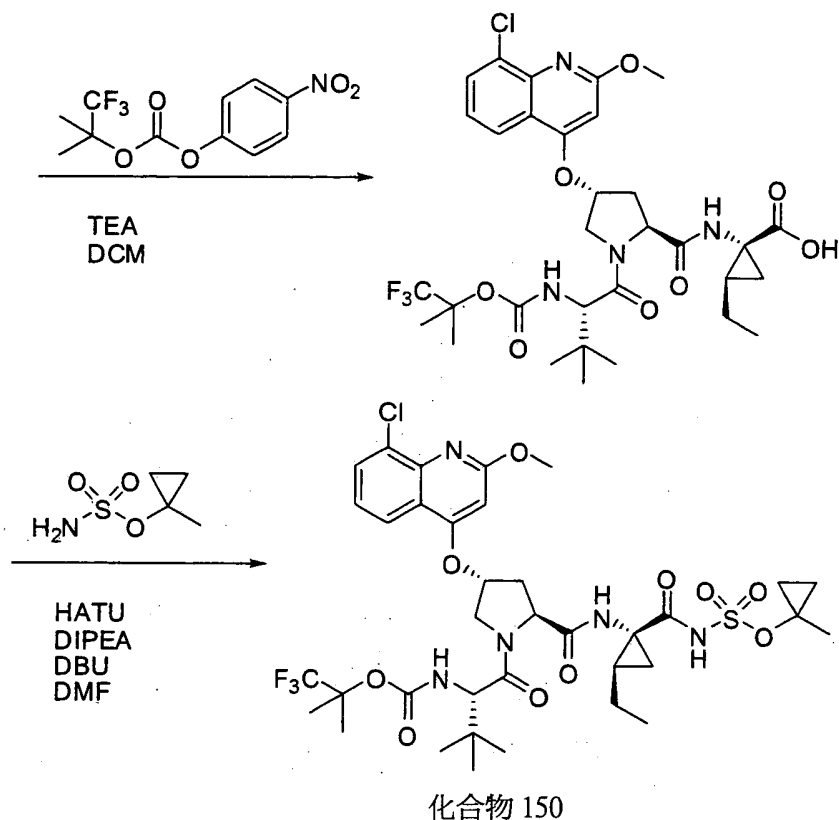


依據合成實例 77 所呈現之方法製備化合物 149。化

化合物 138 (150 mg, 0.19 mmol) 的處理，係在相同條件下，調整比例，提供化合物 149 (145 mg, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.12 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.59-4.49 (m, 4H), 4.21 (s, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.63-.43 (m, 10H), 1.33-1.25 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.96 (m, 3H), 0.67 (m, 2H)。LCMS 發現值 848.1 [M+H]⁺。

實例 150





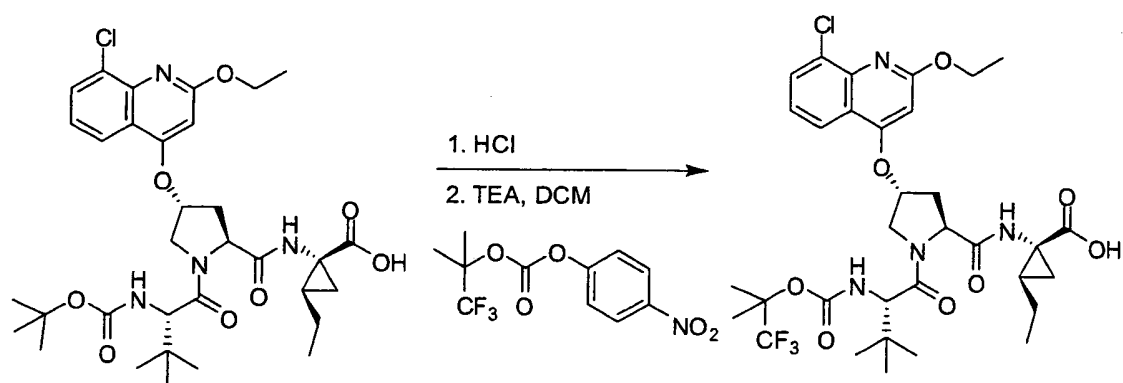
如實例 138 所示製備中間體 1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-甲氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯，以 8-氯-2-甲氧基-喹啉-4-醇代替 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇和適當地調整比例。

將氫氧化鋰 (59 mg, 2.46 mmol) 的水溶液加到 1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-甲氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (325 mg, 0.49 mmol) 的 THF 和甲醇 (1:1, 5ml) 溶液中，且反應在室溫攪拌隔夜。反應用 1N HCl 酸化，和用乙酸乙酯萃取，用硫酸鎂乾燥和濃縮，提供 324 mg (99%) 白色固體。此粗製物質之後溶於 DCM (10 ml) 中，加入 4N HCl 的二噁咻溶液 (2.5 ml)，且反應在室溫攪拌 2.5

小時。移除溶劑且之後再次溶於二氯甲烷(12 mL)中。將碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯(733 mg, 2.5 mmol)和三乙基胺(1.05 mL, 7.5 mmol)加到此溶液中，且反應在室溫攪拌 2 天。溶液之後用 1N HCl 和食鹽水清洗，用硫酸鎂乾燥和濃縮，得到 1.008 g 粗製酸，其為黃色油狀。LCMS 發現值 700.92 $[M+H]^+$ 。

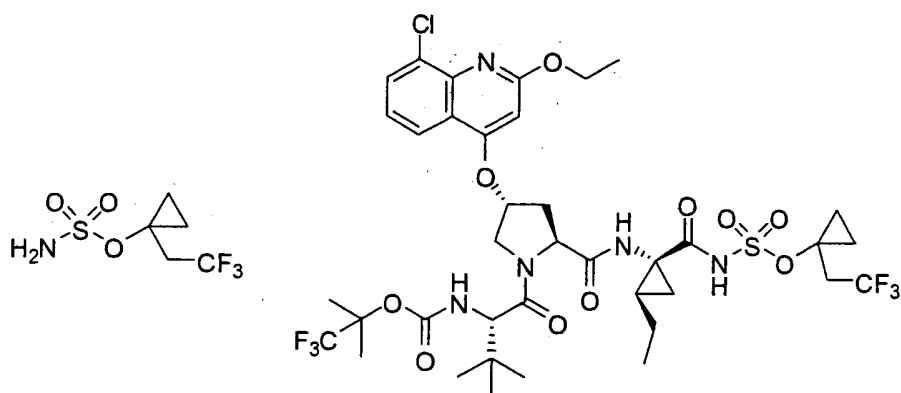
1-({4-(8-氯-2-甲氧基-喹啉-4-基氧基)-1-[3,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺基)-丁醯基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸(284 mg, 0.41 mmol)溶於二甲基甲醯胺(4 mL)和二異丙基乙基胺(177 μ L, 1.01 mmol)中，加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮苯並三唑-1-基)鍍六氟磷酸鹽(234 mg, 0.62 mmol)。之後將 1,8-二氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(245 μ L, 1.64 mmol)和胺磺酸 1-甲基-環丙酯(124 mg, 0.82 mmol)加到此反應混合物中，且反應在周遭溫度攪拌 16 小時。反應用水和乙腈稀釋，和用逆相層析術純化，得到 199.9 mg (58%)化合物 150，其為非晶形白色固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H; 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.20 (m, 1H); 6.48 (s, 1H); 5.37 (s, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.06 (s, 3H); 4.00 (m, 1H); 2.59 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.66 (s, 2H); 1.56 (m, 6H); 1.45 (s, 3H); 1.28 (m, 2H); 1.20 (m, 4H); 1.02 (s, 9H); 0.94 (m, 2H); 0.66 (m, 2H)。LCMS 發現值 833.98 $[M+H]^+$ 。

實例 151



在室溫，1-([1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸 (0.80 g, 1.2 mmol) 溶於 DCM (3 mL) 中，和用 4M HCl/二噁唑溶液 (3 mL, 12 mmol) 處理。2 小時之後，揮發物在真空中移除，以產生 0.71 g (98%) HCl 鹽。LCMS 發現值 561.0 $[M+H]^+$ 。在室溫，HCl 鹽 (0.71 g, 1.2 mmol) 溶於 DCM (5 mL) 中，和用 TEA (0.84 mL, 6 mmol) 和碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯 (0.70 g, 2.4 mmol) 處理。24 小時之後，溶液用 DCM 和水 (5 mL) 稀釋。攪拌的溶液之後用 12 M HCl 酸化，直到 pH = 3。水層用 DCM 和 EtOAc 萃取，且結合的有機物用食鹽水清洗，接著用無水 Na_2SO_4 乾燥。在真空中濃縮之後，得到的殘留物進行 SiO_2 管柱層析術 (0-17% MeOH/DCM)，提供 0.69 g (86% 產率) 1-([4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-1-[3,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺基)-丁醯基]-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸，其為淡黃色固體且無須另外的純化即可

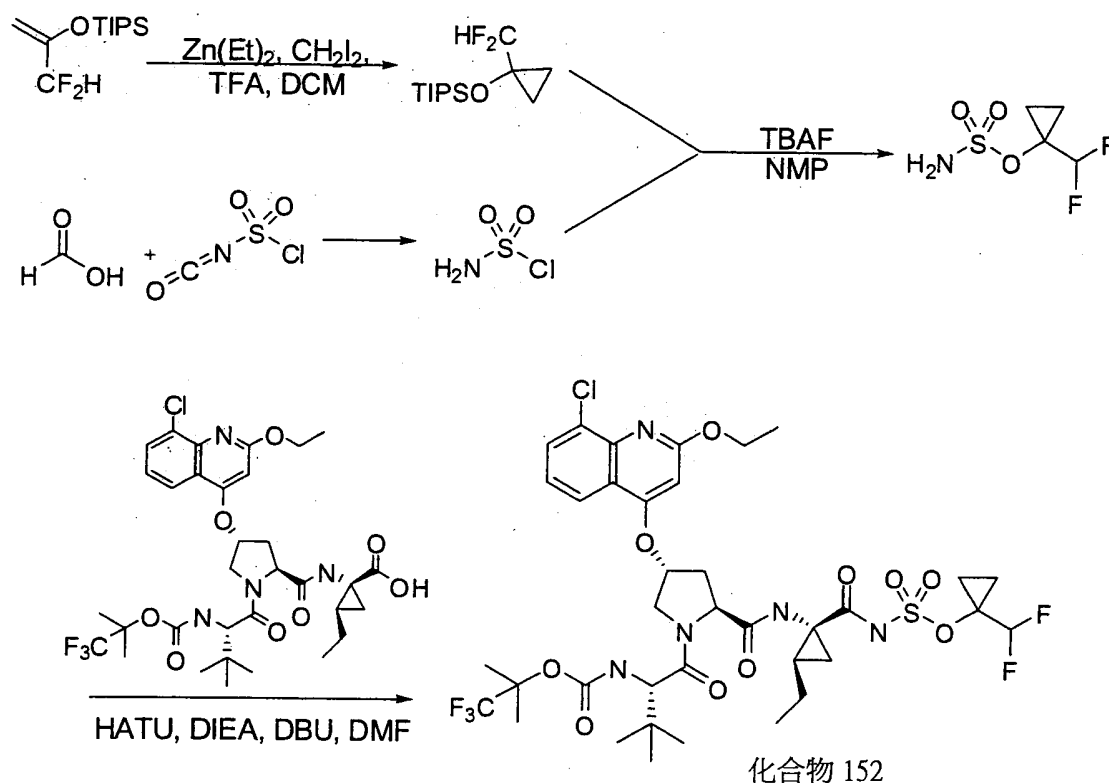
使用。LCMS 發現值 716.0 $[M+H]^+$ 。



化合物 151

依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 151，係使用 1-({4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-1-[3,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺基)-丁醯基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸，以胺磺酸 1-(2,2,2-三氟乙基)環丙酯 (0.12 g, 0.56 mmol 和 0.19 g, 0.87 mmol) 取代胺磺酸環丙酯，適當地調整比例，以產生 0.207 g (30%來自 P2 烷基化的三肽總產率) 化合物 151，其在用逆相 HPLC 純化之後為白色粉末。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.97 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 6.48 (s, 1H); 5.39 (m, 1H); 4.62-4.48 (m, 4H); 4.20 (d, 1H); 4.01 (m, 1H); 2.87 (qd, 2H); 2.61 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 1.68-1.50 (m, 4H); 1.50-1.38 (m, 8H); 1.24-1.16 (m, 4H); 1.12 (s, 9H); 1.00-0.90 (5H)。LCMS 發現值 917.9 $[M+H]^+$ 。

實例 152



藉由 *Journal of Fluorine Chemistry* **2002**, 207 所報導之方法合成 (1-二氟甲基-環丙氧基)-三異丙基-矽烷。

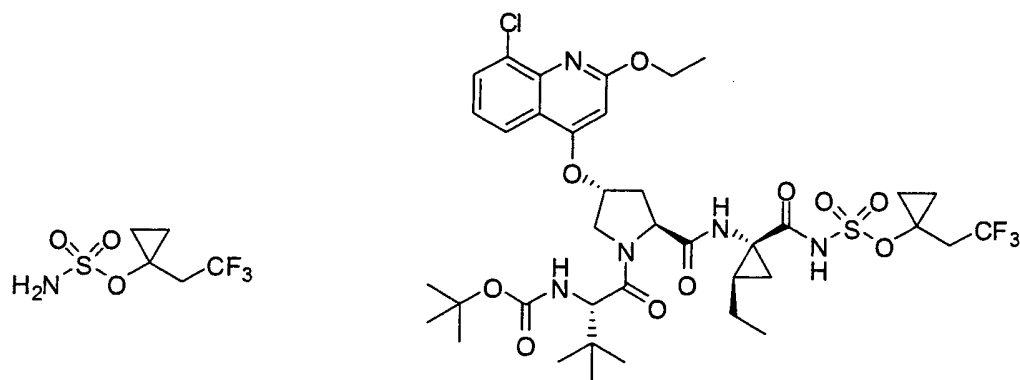
圓底燒瓶(有安裝玻璃入口和出口)中置入 60 ml DCM，接著置入 Et_2Zn (60 mmol, 60 ml, 1 M 於己烷中)，且被冷卻至 0°C 。將 TFA (60 mmol, 4.62 ml 溶於 30 ml DCM 中) 緩慢加到攪拌的溶液中。反應攪拌 20 分鐘，接著加入 CH_2I_2 (60 mmol, 4.83 ml 溶於 20 ml DCM 中)，和進一步攪拌 20 分鐘。於此時，加入 (1-二氟甲基-乙烯基氧基)-三異丙基-矽烷 DCM (11.98 mmol, 3g 溶於 30 mL)，且混合物回暖至室溫和攪拌 1 小時。反應之後用 1N HCl 和水驟冷，和用己烷萃取 2 次。結合的有機物用飽和的 NaHCO_3 清洗，和用硫酸鈉乾燥和濃縮，提供 (1-二氟甲基-環丙氧基)-三異丙基-矽烷，其粗製即用於下一反應。

配有迴流冷凝器之 3 頸圓底燒瓶中置入氯磺醯基異氰

酸酯 (2.6 ml, 29.9 mol) 和冷卻至 0℃。逐滴加入甲酸 (1.13 mL, 29.9 mol)，快速攪拌和觀察到快速氣體釋出。完成甲酸的加入後，容許反應回暖至室溫。2 小時之後，反應瓶被冷卻至 0℃，和經由加料漏斗逐滴加入 (1-二氟甲基-環丙氧基)-三異丙基-矽烷 (500 mg, 1.89 mol) 的 NMP (5 mL) 溶液。混合物回暖至室溫，加入 TBAF (7 ml, 7 mmol)。攪拌混合物 4 天。反應混合物被倒到冷的飽和 NaCl 水溶液，和用 EtOAc 萃取 2 次。移除分離的有機溶劑之後，粗製產物藉由二氧化矽管柱層析術純化，提供胺磺酸 1-二氟甲基-環丙酯 (10 mg, 2.8% 產率)：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.24 (t, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.19 (m, 2H)。

依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 152。1-({4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-1-[3,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙氧基羰基胺基)-丁醯基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸 (0.28 mmol) 的處理發生在相同條件下，以胺磺酸 1-二氟甲基-環丙酯代替胺磺酸 1-甲基-環丙基，和調整比例，提供化合物 152 (87.1 mg, 35% 產率)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) diagnostic δ 6.39 (t, 1H); 1.44 (m, 2H), 1.17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CD₃OD, 282.2 MHz) -128.16 (d, 2F)。LCMS 發現值 884.0 [M+H]⁺。

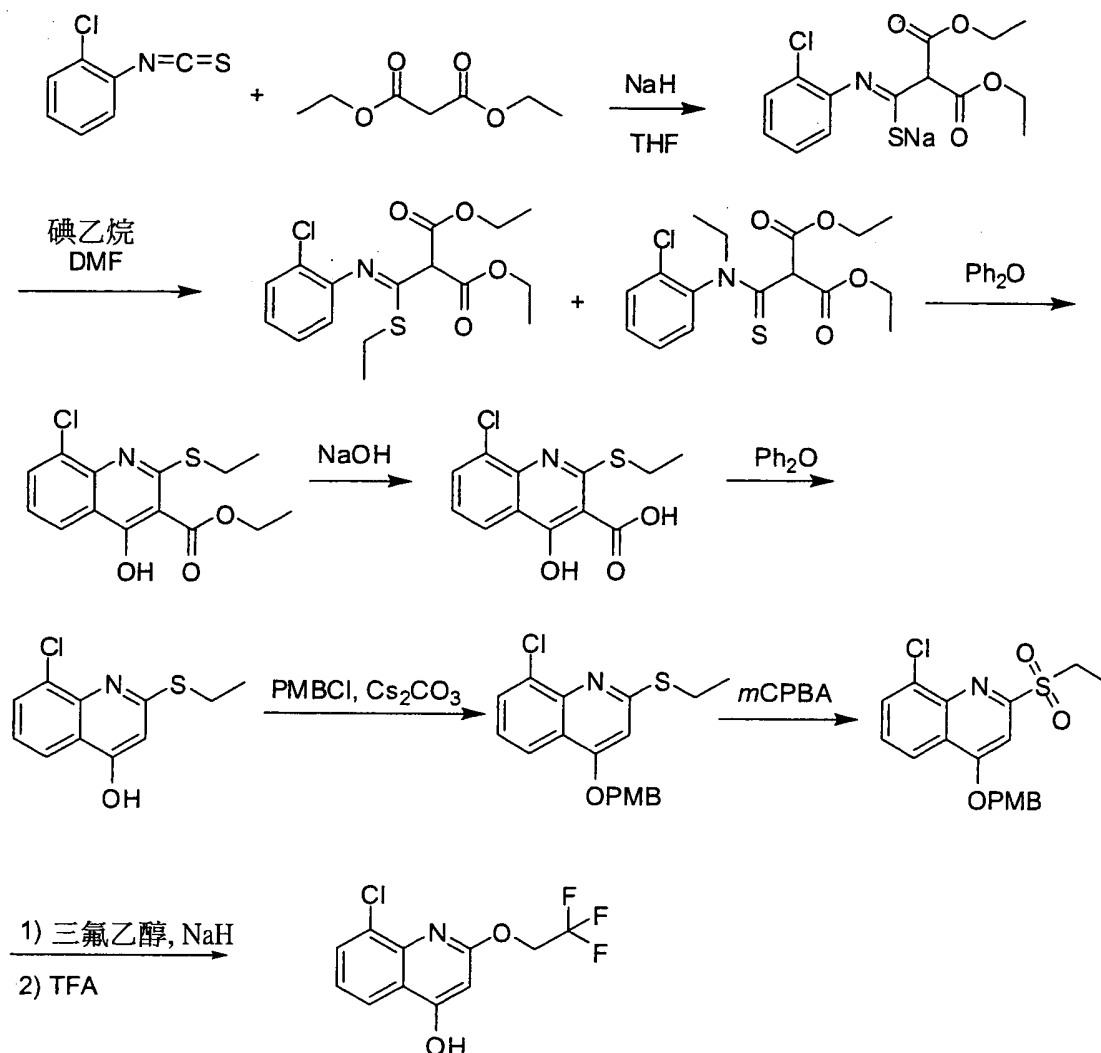
實例 153



化合物 153

[1-(4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基))-2-{2-乙基-1-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-環丙氧基磺醯基胺基羰基]-環丙基胺甲醯基}-吡咯啉-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-胺甲酸第三丁酯係依據實例 138 所述之方法，以胺磺酸 1-(2,2,2-三氟-乙基)-環丙酯代替胺磺酸 1-甲基-環丙基和使用 1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯，調整比例，予以製備。化合物使用逆相 HPLC 純化，得到 157.5 mg (15%產率)所欲之化合物 153，其為灰白色非晶形固體。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); 7.18 (m, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.36 (s, 1H); 4.54 (m, 4H); 4.21 (s, 1H); 4.03 (d, *J* = 12 Hz, 1H); 2.85 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 2.24 (m, 1H); 1.54 (m, 4H); 1.42 (m, 5H); 1.24 (s, 8H); 1.186 (m, 1H); 1.01 (s, 9H); 0.94 (m, 6H)。LCMS 發現值 861.94 [M+H]⁺。

實例 154



在氮氣氛圍下，將無水四氫呋喃(200 mL)加到預先乾燥 3 頸圓底燒瓶(1L)(其配有加料漏斗、J-Kem 溫度探針和氮氣入口和出口)中。之後在 0℃，分數次加入氫化鈉(60% 於礦物油中，4.53 g, 113.2 mmol)。於冰浴中，將丙二酸二乙酯(15.1 g, 94.3 mmol)逐滴加到混合物中，保持內部溫度低於 0℃。混合物在室溫攪拌 2 小時。反應內容物再次被冷卻至 0℃，和將異氰酸 2-氯-苯酯(16 g, 94.3 mmol)加到混合物中。之後容許得到的混合物回暖至室溫和攪拌 3 小時。在真空中移除揮發物，提供鈉鹽加成物(33 g, 100%產率)。

在 -45°C ，將碘乙烷 (17.65 g, 113.16 mmol) 緩慢加到鈉加成物 (33.2 g, 94.3 mmol) 的無水二甲基甲醯胺 (277 mL) 溶液中，歷經 20 分鐘，且混合物在 -45°C 攪拌 2 小時，和回暖至室溫和攪拌隔夜。反應混合物用水驟冷，和用醚/己烷 (1:1) 的混合物萃取 2 次。結合的有機萃取液用水、食鹽水清洗，和用 MgSO_4 乾燥。混合物在真空中濃縮，得到為黃色油狀之 2 種不同烷基化產物的約 1:1 混合物。此混合物無須另外的純化即可使用。LCMS 發現值 358.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

烷基化產物 (33.7 g, 94.3 mmol) 的二苯基醚 (330 mL) 溶液於預先受熱的沙浴中，在 350°C 受熱，直到內部溫度達到 220°C ，之後在此溫度攪拌 15 分鐘。溶液冷卻至室溫，且混合物直接裝載在矽膠匣中和藉由快閃層析術純化，提供 8-氯-2-乙基巯基-4-羥基-喹啉-3-羧酸醚酯 (19.81 g, 67.4% 產率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.14 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 6H)。LCMS 發現值 312.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在室溫，將 1N NaOH 加到 8-氯-2-乙基巯基-4-羥基-喹啉-3-羧酸醚酯 (19.81 g, 63.5 mmol) 的 THF: MeOH (1:1, 150 mL) 溶液中。容許反應迴流攪拌 24 小時，用 HPLC 監測。完成反應後，混合物用 4N HCl 酸化，和用二氯甲烷萃取 3 次。有機相被結合，用 Mg_2SO_4 乾燥和在真空中濃縮，提供 8-氯-2-乙基巯基-4-羥基-喹啉-3-羧酸 (17.17 g,

95%產率)。LCMS 發現值 383.88 $[M+H]^+$ 。

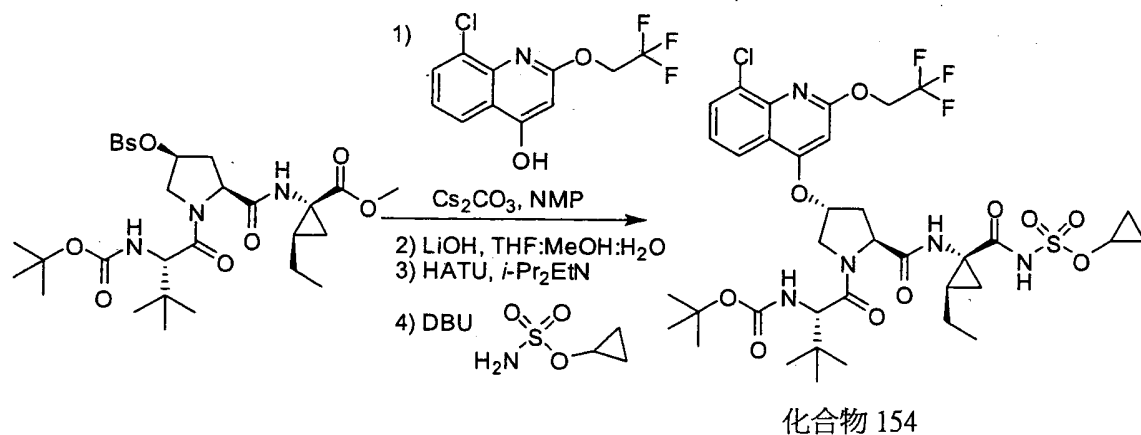
8-氯-2-乙基巰基-4-羥基-喹啉-3-羧酸 (17.17 g, 60.52 mmol) 懸浮於二苯基醚 (250 mL) 中，和受熱至 250°C 持續 30 分鐘，和混合物之後被冷卻至室溫。混合物直接移至裝填匣，和藉由管柱層析術純化，提供 8-氯-2-乙基巰基-喹啉-4-醇 (12.36 g, 85%產率)。¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.25 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 3H)。LCMS 發現值 240.17 $[M+H]^+$ 。

8-氯-2-乙基巰基-喹啉-4-醇 (10.26 g, 42.8 mmol) 溶於無水二甲基甲醯胺 (100 mL) 中。加入碳酸鉍 (27.9 g, 85.6 mmol)，接著加入氯化對-甲氧基苯甲基 (8.0 g, 51.36 mmol)。混合物之後在 65°C 受熱 2 小時，和之後冷卻至室溫，和用乙酸乙酯稀釋。經稀釋的反應混合物用食鹽水清洗 2 次，用 Mg_2SO_4 乾燥，和在真空中濃縮。殘留物從 EtOAc/己烷中再結晶，提供 8-氯-2-乙基巰基-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉 (11.14 g, 67%產率)。LCMS 發現值 360.21 $[M+H]^+$ 。

在 0°C (放熱)，將間-氯過苯甲酸 (13.9 g, 61.9 mmol) 分 3 次加到 8-氯-2-乙基巰基-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉 (11.14 g, 30.96 mmol) 的氯仿 (300 mL) 溶液。反應混合物之後在室溫攪拌隔夜。用 LCMS 和 HPLC 確認完成反應後，混合物用碳酸氫鈉的飽和溶液驟冷，和在室溫攪拌約 10 分鐘。混合物用二氯甲烷稀釋，和分離相。有機層用 1N

NaOH 和食鹽水清洗，用 MgSO_4 乾燥，和在真空中濃縮。殘留物從乙酸乙酯和己烷的混合物中再結晶，提供白色明亮晶體的 8-氯-2-乙磺醯基-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉 (11.28 g, 93%產率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.18 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)。LCMS 發現值 391.88 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將三氟乙醇和 8-氯-2-乙磺醯基-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉 (300 mg, 0.77 mmol) 加到氫化鈉 (60 wt%, 177 mg, 7.7 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液中。反應在室溫攪拌 1 小時，用 H_2O 驟冷，之後用 EtOAc 稀釋，和用食鹽水清洗。得到有機層用硫酸鈉乾燥和濃縮，提供粗製 8-氯-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉。LCMS 發現值 397.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。粗製喹啉之後溶於 CH_2Cl_2 (4 mL) 和三氟乙酸 (4 mL) 中。攪拌 15 分鐘之後，反應被濃縮。粗製產物藉由管柱層析術 (10→30 % EtOAc/己烷) 純化，提供 8-氯-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-4-醇 (220 mg, 100%產率)。LCMS 發現值 278.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

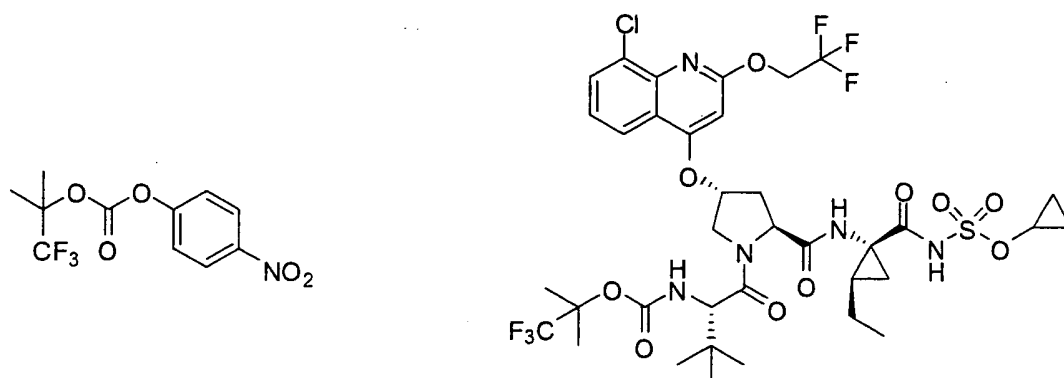


1-({1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[8-氯-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸係依據實例 138 所呈現之方法予以製備。1-{{1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基}-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯(566 mg, 0.82 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用 8-氯-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-4-醇(228 mg, 0.82 mmol)之外。藉由二氧化矽管柱層析術(30→50 % EtOAc/己烷)完成粗製產物的純化，提供 1-({1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[8-氯-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯(376 mg, 63%產率)。LCMS 發現值 729.3 [M+H]⁺。將氫氧化鋰(109 mg, 2.60 mmol)加到甲酯(376 mg, 0.52 mmol)於 THF:MeOH:H₂O(6 mL)的 1:1:1 混合物中的溶液。得到的漿料在室溫攪拌隔夜。反應混合物之後用 EtOAc 稀釋，和用 1 N HCl 和食鹽水清洗。得到有機層用硫酸鈉乾燥和濃縮，提供粗製酸(369 mg, 100%產率)。LCMS 發現值 714.8

$[M+H]^+$ 。

將 HATU(294 mg, 0.77 mmol)和二異丙基乙基胺(0.134 mL, 0.77 mmol)加到酸(369 mg, 0.52 mmol)的DMF(5 mL)溶液中。溶液在室溫攪拌 1 小時，之後加入胺磺酸環丙酯(126 mg, 1.04 mmol)和 DBU(0.311 mL, 2.08 mmol)，且反應混合物在室溫攪拌隔夜。得到的溶液用 EtOAc 稀釋，之後用 1 N HCl 水溶液和食鹽水清洗。有機層用硫酸鈉乾燥和濃縮。粗製產物藉由逆相 HPLC(30→90% ACN/H₂O-1% TFA)純化，提供化合物 154(326 mg, 75%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.09 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.23 (m, 10H), 1.02 (s, 9H), 1.00-0.94 (m, 5H), 0.74 (s, 2H)。LCMS 發現值 888.3 $[M+H]^+$ 。

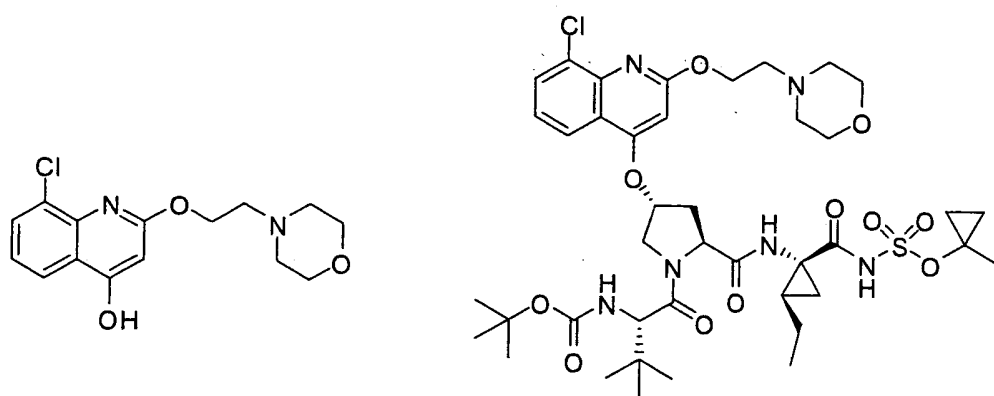
實例 155



化合物 155

依據合成實例 77 所呈現之方法製備化合物 155。化合物 154 (163 mg, 0.19 mmol) 和碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯 (112 mg, 0.20 mmol) 的處理係在相同條件下調整比例，提供所欲之產物 (124 mg, 70% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.07 (q, 2H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.99-0.94 (m, 5H), 0.76-0.74 (m, 2H)。LCMS 發現值 888.9 [M+H]⁺。

實例 156



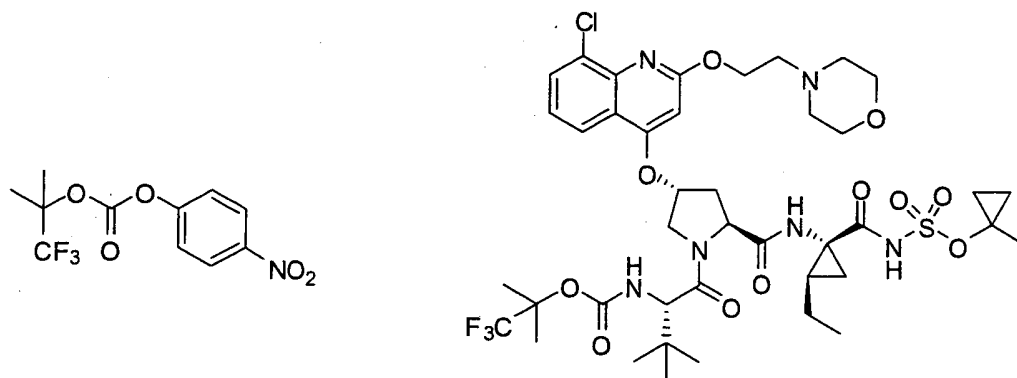
化合物 156

依據實例 154 所呈現之方法製備中間體 8-氯-2-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-醇。8-氯-2-乙磺醯基-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉 (500 mg, 1.28 mmol) 的處理，除了使用 2-咪啉-4-基-乙醇 (0.468 mL, 3.83 mmol) 之外，係在相

同條件下調整比例，接著用 TFA(5 mL)去保護，提供所欲之喹啉(328 mg, 83%產率)。LCMS 發現值 308.8 $[M+H]^+$ 。

依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 156。1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯(731 mg, 1.06 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用 8-氯-2-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-醇(328 mg, 1.06 mmol)和胺磺酸 1-甲基-環丙酯(65 mg, 0.54 mmol)之外。藉由逆相 HPLC(30→90 % MeCN/H₂O/0.1% TFA)完成粗製產物的純化，提供化合物 156(104 mg, 22%產率 over 4 steps)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.00 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.58-4.47 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.68 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 2.61 (dd, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.61-1.40 (m, 4H), 1.30-1.27 (m, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.97 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)。LCMS 發現值 878.9 $[M+H]^+$ 。

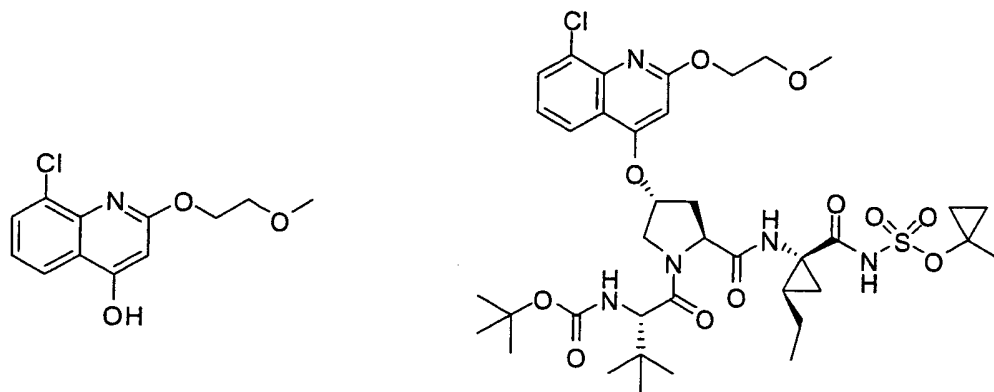
實例 157



化合物 157

依據合成實例 77 所呈現之方法製備化合物 157。化合物 156 (100 mg, 0.11 mmol) 和碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯 (67 mg, 0.22 mmol) 的處理係在相同條件下調整比例，提供所欲之產物 (72 mg, 68% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.21 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.59 (dd, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.15-4.06 (m, 3H), 3.92-3.77 (m, 6H), 3.35 (m, 2H), 2.68 (dd, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.32 (q, 2H), 1.25-1.21 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.00 (t, 3H), 0.72-0.71 (m, 2H)。LCMS 發現值 932.91 [M+H]⁺。

實例 158



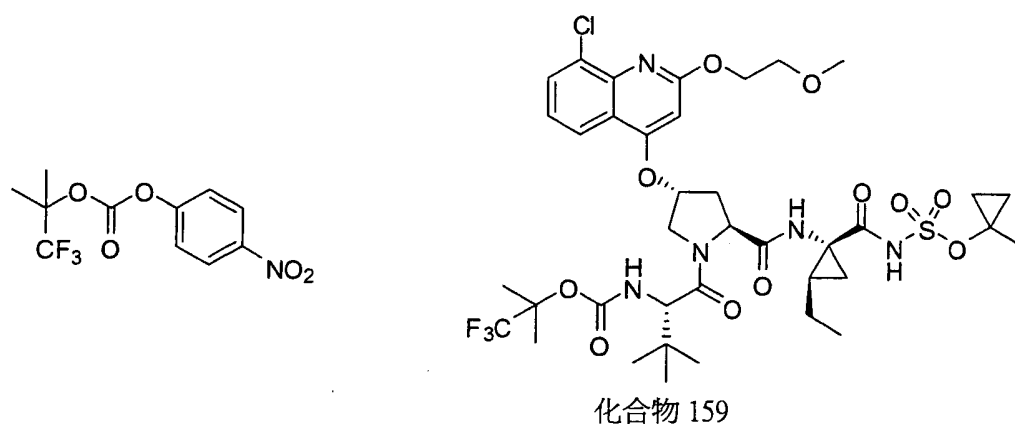
化合物 158

依據實例 154 所呈現之方法製備中間體 8-氯-2-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉-4-醇。的處理 8-氯-2-乙磺醯基-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉 (400 mg, 1.02 mmol) and, 除了使用之外 2-甲氧基乙醇 (0.403 mL, 5.10 mmol) 係在相同條件下調整比例, 接著用 TFA (4 mL) 去保護, 提供所欲之喹啉 (260 mg, 99% 產率)。LCMS 發現值 254.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 158 依據實例 138 所呈現之方法製備。的處理 1- $\{[1-(2\text{-第三丁氧基羰基胺基}-3,3\text{-二甲基}-丁醯基)-4-(8\text{-氯}-2\text{-乙氧基}-喹啉-4\text{-基氧基})\text{-吡咯啉}-2\text{-羰基}]\text{-胺基}\}$ -2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (673 mg, 0.98 mmol) 發生在相同條件下, 調整比例, 和除了利用之外 8-氯-2-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉-4-醇 (248 mg, 0.98 mmol) 和胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (70 mg, 0.58 mmol), 提供粗製產物, 其藉由逆相 HPLC (30 $\rightarrow$ 90 % MeCN/H₂O/0.1% TFA) 純化, 提供化合物 158 (158 mg, 55% overall yield)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.80

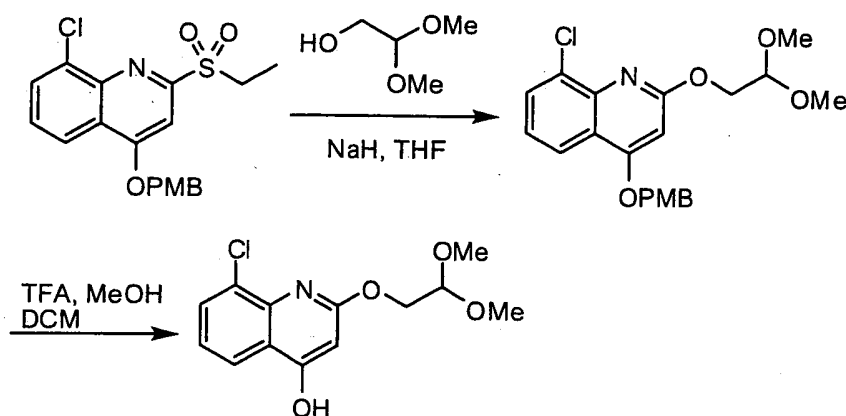
(t, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.56 (dd, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.60-1.44 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.19-1.15 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.93 (t, 3H), 0.64 (m, 2H)。LCMS 發現值 823.99 [M+H]⁺。

實例 159



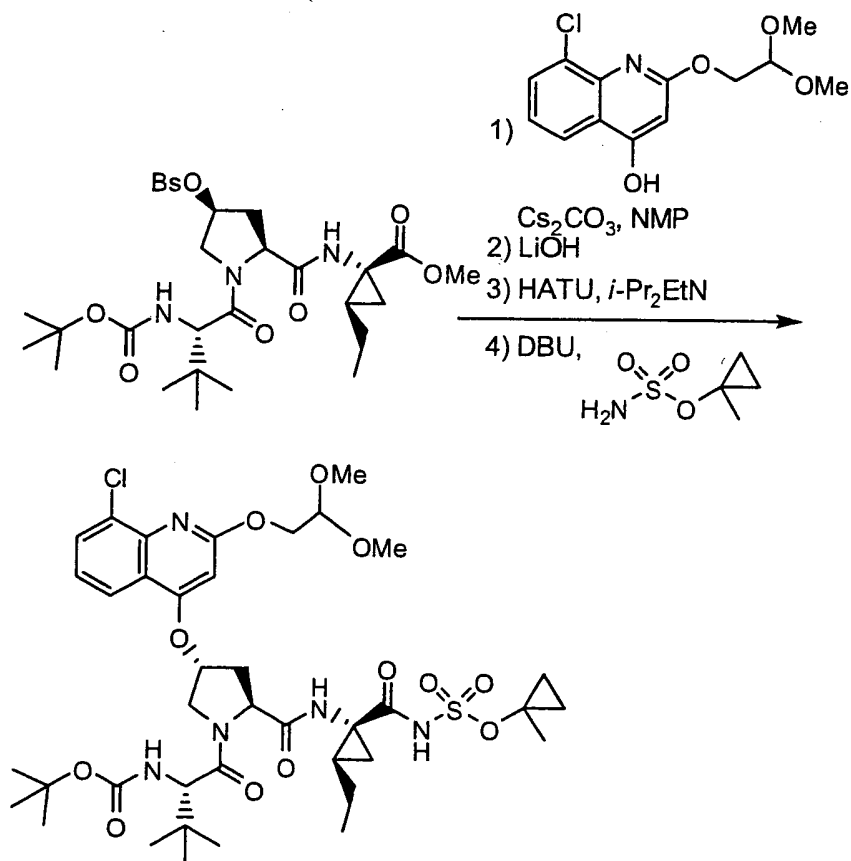
依據合成實例 77 所呈現之方法製備化合物 159。化合物 158(153 mg, 0.19 mmol)和碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯(109 mg, 0.38 mmol)的處理係在相同條件下調整比例，提供所欲之產物(133 mg, 81%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.10 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.53-4.48 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.59 (dd, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.61-1.48 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (q, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.96 (t, 3H), 0.66 (m, 2H)。LCMS 發現值 877.98 [M+H]⁺。

實例 160

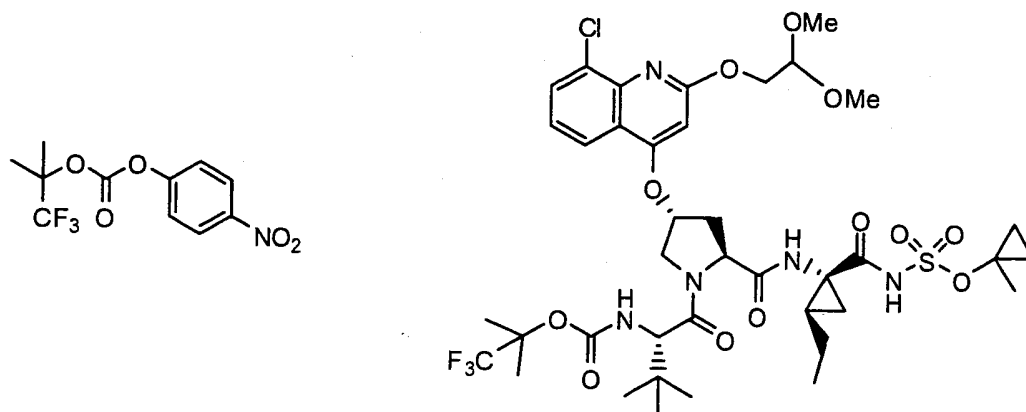


將 8-氯-2-乙磺基-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉 (2.00 g, 5.10 mmol) 加到 羥基乙醛二甲基縮醛 (704 mg, 6.63 mmol) 和 NaH (60 wt%, 265 mg, 6.63 mmol) 的 THF (51 mL) 的溶液中。反應在周遭溫度攪拌 25 分鐘。反應混合物被 H₂O 和 EtOAc 隔開。分離層，且有機層用 Na₂SO₄ 乾燥和藉由二氧化矽管柱層析術 (13-35% EtOAc/己烷) 純化，提供縮醛，其為白色固體 (1.93 g, 94% 產率)。LCMS 發現值 403.8 [M+H]⁺。

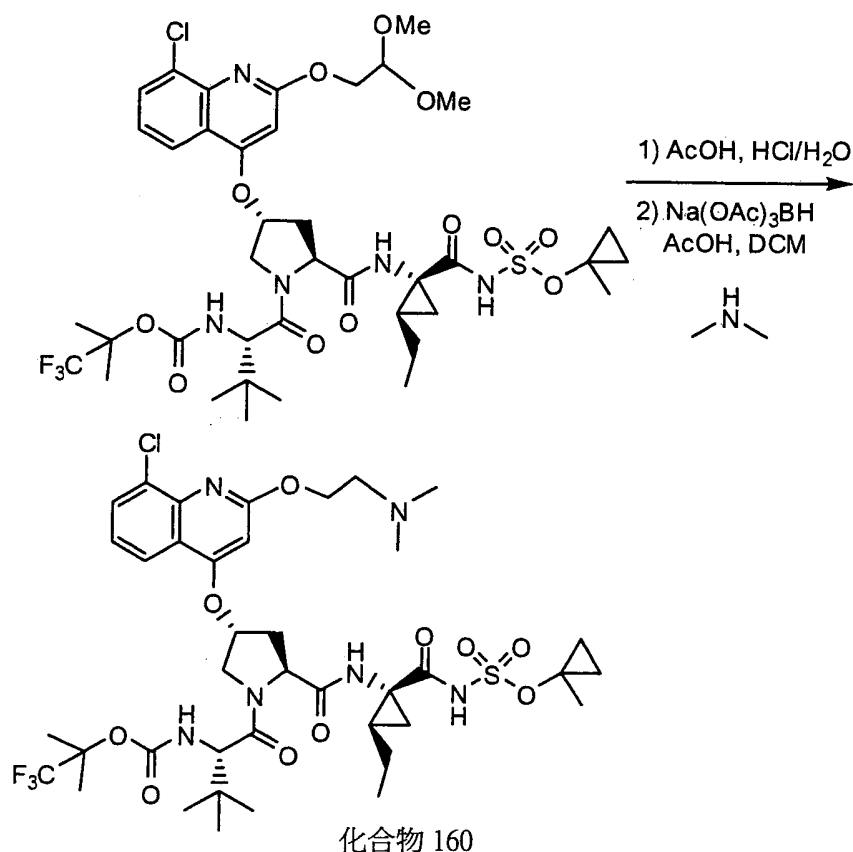
縮醛 (2.05 g, 5.09 mmol) 溶於 DCM (23.9 mL) 和 MeOH (1.93 mL, 47.8 mmol) 中，加入 TFA (23.9 mL)。反應在周遭溫度攪拌 15 分鐘。反應用 MeOH (47 mL) 稀釋和濃縮。粗製混合物被飽和的 NaHCO₃ 和 DCM 隔開。分離層，且有機層藉由二氧化矽管柱層析術 (20-60% EtOAc/己烷) 純化，提供酚，其為白色固體 (1.41 g, 98% 產率)。LCMS 發現值 283.8 [M+H]⁺。



中間體 (1-{4-[8-氯-2-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羰基}-2,2-二甲基-丙基)-胺甲酸第三丁酯係依據合成化合物 138 所呈現之方法予以製備。1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (2.01 g, 2.92 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用 2-(2,2-二甲氧基)-乙基-8-氯-喹啉-4-醇 (720 mg, 2.54 mmol) 和胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (735 mg, 4.86 mmol) 之外，提供磺基胺磺酸酯 (1.64 g, 76% 產率)。LCMS 發現值 854.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



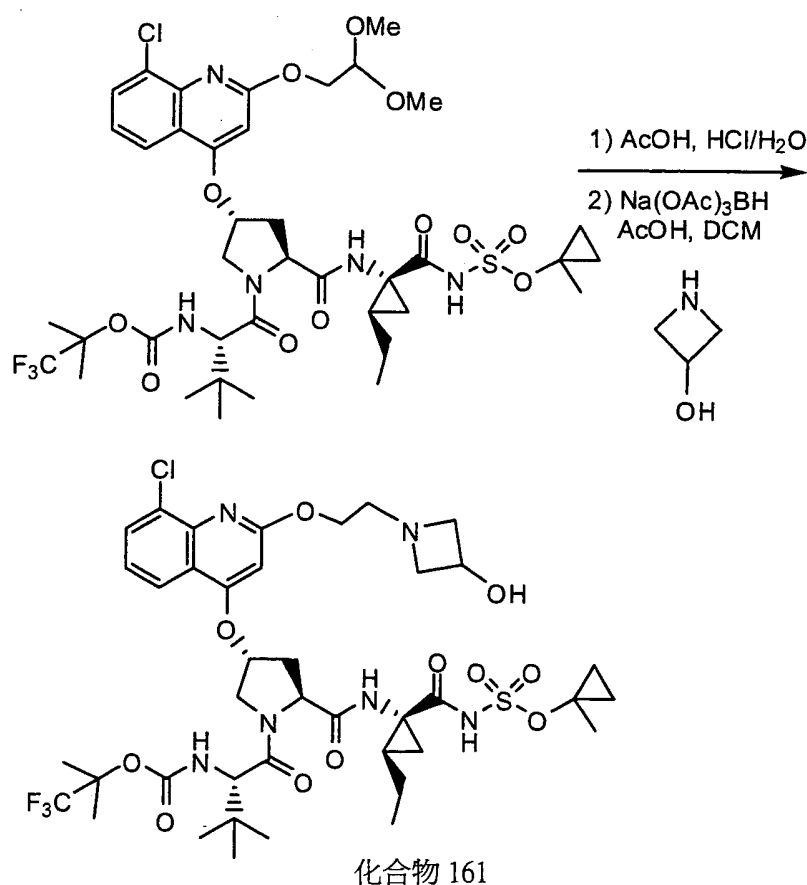
(1-{4-[8-氯-2-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羰基}-2,2-二甲基-丙基)-胺甲酸第三丁酯 (444 mg, 0.520 mmol) 溶於 CH_2Cl_2 (2.6 mL) 和 MeOH (0.21 mL, 5.20 mmol) 中，和用 TFA (2.6 mL) 處理。在室溫攪拌 25 分鐘之後，加入 MeOH (7 mL) 和在真空中移除溶劑。粗製混合物被飽和的 NaHCO_3 和 DCM 隔開。分離層，且有機層用 Na_2SO_4 乾燥和濃縮。得到的殘留物溶於 DCM (5.2 mL)，依序加入碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯 (183 mg, 0.624 mmol) 和二異丙基乙基胺 (362 μL , 2.08 mmol)。在 35°C 攪拌 24 小時之後，反應藉由二氧化矽管柱層析術 (3-7% MeOH/DCM) 純化，提供 (1-{4-[8-氯-2-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羰基}-2,2-二甲基-丙基)-胺甲酸 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯 (222 mg, 47% 產率)。LCMS 發現值 908.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



將 1.4 N HCl(1.1 mL)加到 (1-{4-[8-氯-2-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羰基}-2,2-二甲基-丙基)-胺甲酸 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯(285 mg, 0.314 mmol)的 AcOH(2.9 mL)溶液中。反應在 60℃ 攪拌 30 分鐘。在真空中移除溶劑。粗製混合物被飽和的 NaHCO₃ 和 EtOAc 隔開。分離層，且有機層用食鹽水清洗，和用 Na₂SO₄ 乾燥，和之後在高真空中濃縮和乾燥 10 分鐘。得到的殘留物溶於 2M 二甲基胺/THF(4.0 mL)中，依序加入 NaBH(OAc)₃(113 mg, 0.628 mmol)和 AcOH(2.0 mL)。攪拌在室溫 24 小時之後，反應直接藉由二氧化矽管柱層析術 (5-12% MeOH/DCM) 純化和隨後藉由逆相 HPLC(30-95 % ACN/H₂O-0.1%甲酸)純化，提供 51.6 mg

(18%產率)化合物 160。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.79-4.67 (m, 2H), 4.24-3.98 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.69 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 10H), 1.23-0.83 (m, 18H), 0.43 (m, 2H)。LCMS 發現值 891.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

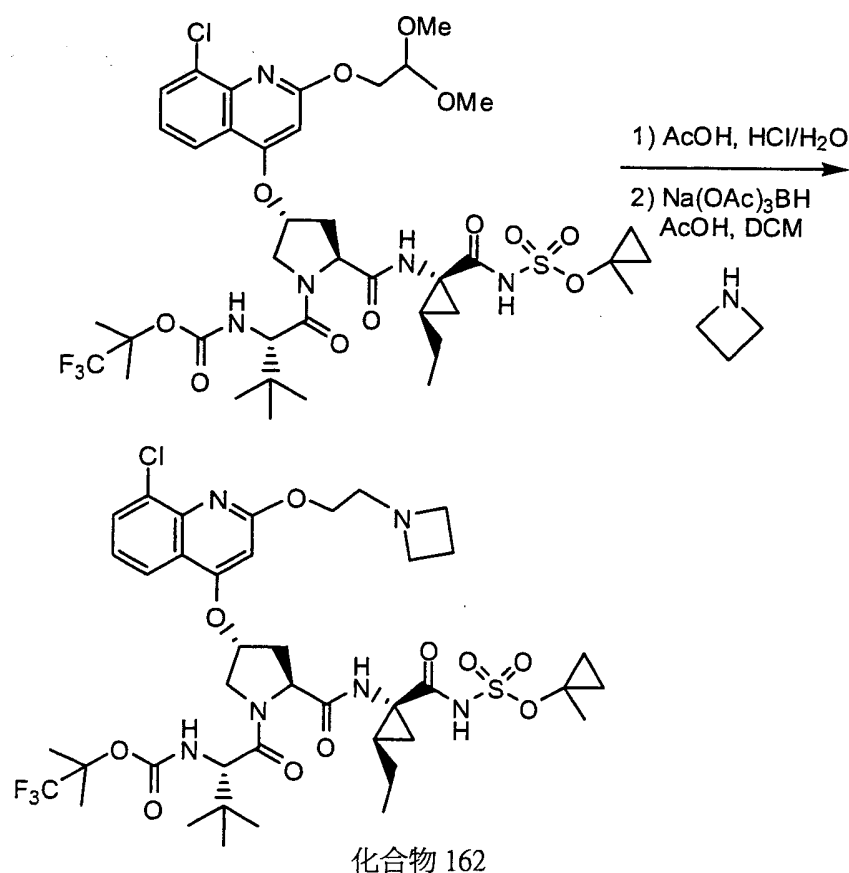
實例 161



依據實例 160 所呈現之方法製備化合物 161。(1-{4-[8-氯-2-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲醯基]-吡咯啉-1-羰基}-2,2-二甲基-丙基)-胺甲酸 2,2,2-三氟-1,1-二甲

基-醚酯 (285 mg, 0.314 mmol) 的處理，和除了使用 3-氮唑醇 (3-azetidinol) 之外，係發生在相同條件下，調整比例，提供化合物 161 (78.1 mg, 27% 產率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.19-5.14 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.20-3.90 (m, 4H), 3.63-3.50 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 10H), 1.23-0.83 (m, 18H), 0.43 (m, 2H)。LCMS 發現值 919.0 [M+H]⁺。

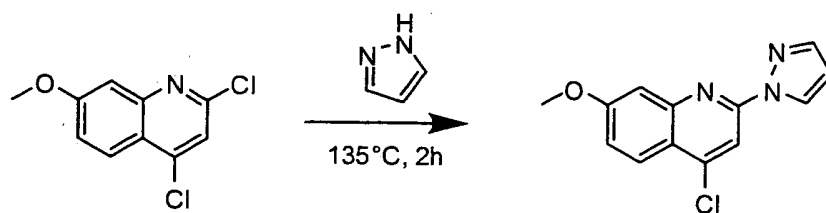
實例 162



依據實例 160 所呈現之方法製備化合物 162。(1-{4-

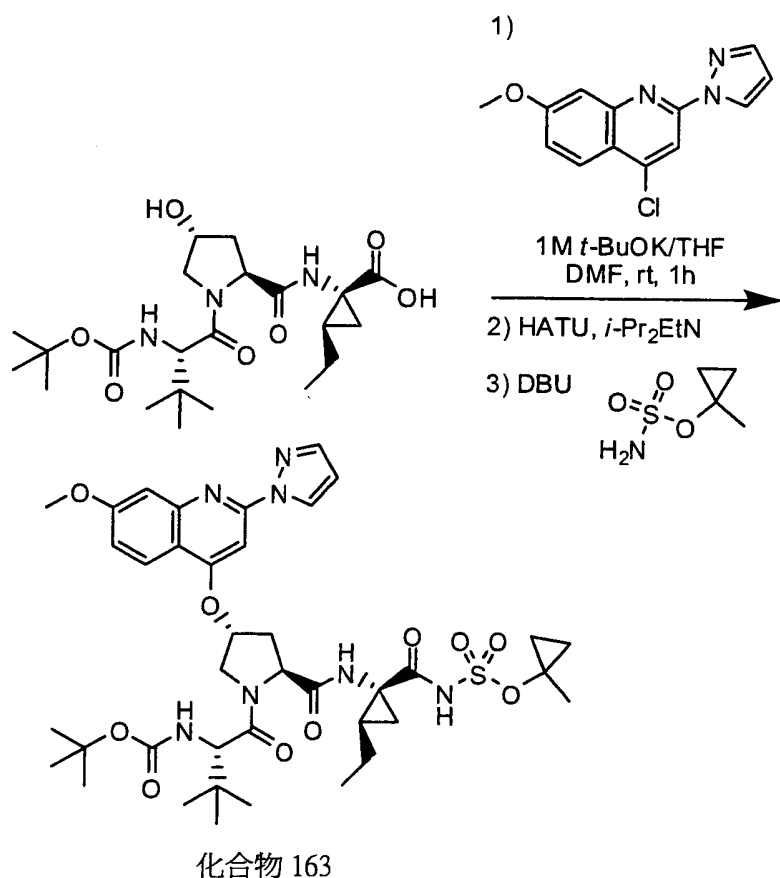
[8-氯-2-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-2-[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基胺甲磺基]-吡咯啉-1-羰基}-2,2-二甲基-丙基)-胺甲酸 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯 (352 mg, 0.388 mmol) 的處理，和除了使用氮坦之外，係發生在相同條件下，調整比例，提供化合物 162 (113 mg, 32% 產率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.74-4.55 (m, 2H), 4.40-4.21 (m, 2H), 4.13 (m, 4H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 2.43 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 10H), 1.23-0.83 (m, 18H), 0.43 (m, 2H); LCMS 發現值 903.0 [M+H]⁺。

實例 163



吡唑 (3.32 g, 48.7 mmol, 3 當量) 於小的圓底燒瓶 (50 mL) 中秤重，且於油浴中在 80°C 融化。加入 2,4-二氯-7-甲氧基-喹啉 (3.7 g, 16.2 mmol, 1 當量)，且熔體受熱至 135°C 持續 2 小時，邊連續攪拌。LCMS 顯示二氯化物反應物完全消耗，但主產物為 7-甲氧基-2,4-二-吡唑-1-基-喹啉。所欲之單-吡唑產物，4-氯-7-甲氧基-2-吡唑-1-基-喹啉

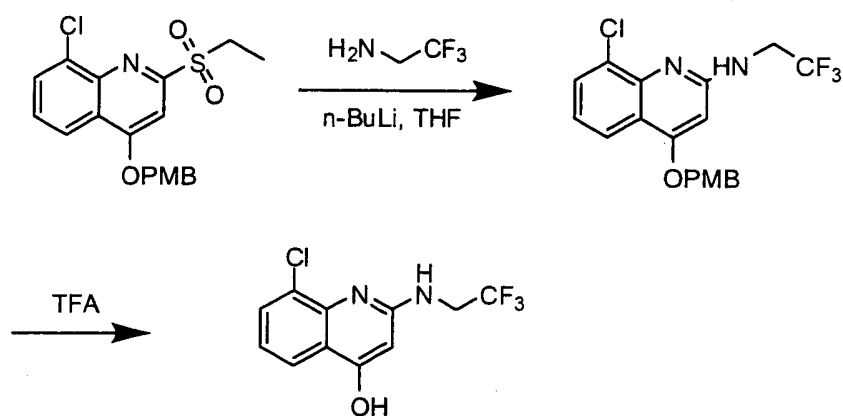
，藉由一般管柱層析術(20% EtOAc/己烷)分離(343 mg, 8% 產率)。LCMS 發現值 260.29 $[M+H]^+$ 。



依據實例 16 所呈現之方法製備化合物 163。1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸(250 mg, 0.55 mmol)的處理係在相同條件下調整比例，和除了利用 4-氯-7-甲氧基-2-吡啶-1-基-喹啉(143 mg, 0.55 mmol)和胺磺酸 1-甲基-環丙酯(94mg, 0.525 mmol)之外，提供化合物 163(146 mg, 72% 產率)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 8.81 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.56 (m, 2H),

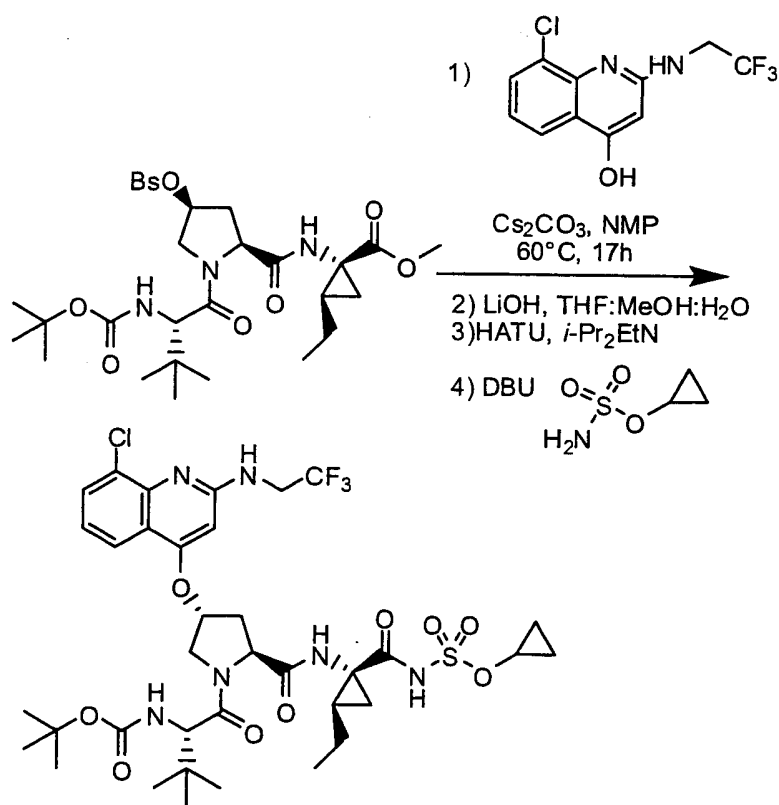
4.24 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 1.28 (m, 11H), 1.05-0.97 (m, 13H), 0.69 (s, 2H)。LCMS 發現值 812.03 $[M+H]^+$ 。

實例 164



在氮氣氛圍下，於預先乾燥的 3 頸圓底燒瓶中，將 2,2,2-三氟-乙基胺 (91 mg, 0.92 mmol, 1.2 當量) 溶於乾燥四氫呋喃 (0.5 mL) 中。燒瓶被冷卻至 -78°C ，且經由注射器加入 2.5M *n*-BuLi 的己烷 (428 μL , 1.07 mmol, 1.4 當量) 溶液。混合物攪拌 5 分鐘，之後逐漸回暖至 0°C 。於此溫度，緩慢加入 8-氯-2-乙磺醯基-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉 (300 mg, 0.766 mmol, 1 當量) 的 THF 溶液。混合物在室溫攪拌 17 小時，之後用食鹽水驟冷，和用二氯甲烷萃取。有機層用 MgSO_4 乾燥和在真空中濃縮，提供 [8-氯-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉-2-基]-(2,2,2-三氟-乙基)-胺 (203 mg, 67% 產率)。LCMS 發現值 397.11 $[M+H]^+$ 。

在室溫，[8-氯-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉-2-基]-(2,2,2-三氟-乙基)-胺(200 mg, 0.504 mmol, 1 當量)在 TFA : 二氯甲烷的(1:1)混合物(10 mL)中攪拌約 1 小時。揮發物隨後在旋轉蒸發器中移除，且無須另外的純化即可使用，其為 TFA 鹽。LCMS 發現值 277.42 $[M+H]^+$ 。

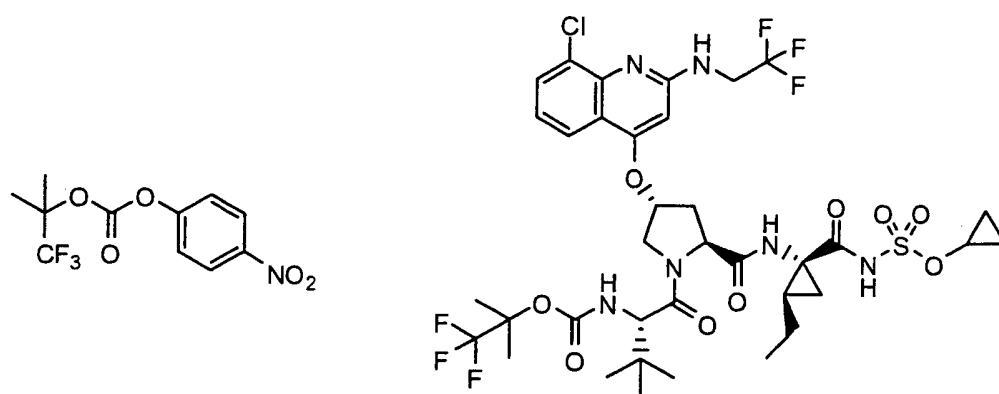


化合物 164

依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 164。1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯(344 mg, 0.5 mmol)的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用 8-氯-2-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-喹啉-4-醇(138 mg, 0.5 mmol)和胺磺酸環丙酯(158 mg, 1.15 mmol)之外。藉由逆相 HPLC(20%→85%, MeCN/H₂O/0.1% TFA)完成粗製產

物的純化，提供化合物 164 (388 mg, 85%產率)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 4.66-4.51 (m, 4H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.4-2.32 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 4H), 1.45 (s, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.02-0.94 (m, 6H), 0.77 (d, 2H)。LCMS 發現值 833.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 165

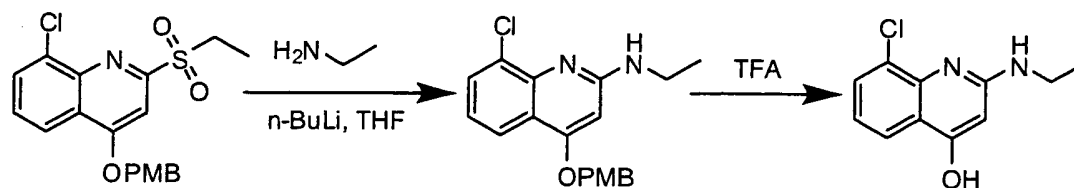


化合物 165

化合物 165 係依據實例 77 所呈現之方法，調整比例，和除了從化合物 164 起始之外，予以製備。藉由逆相 HPLC (20% $\rightarrow$ 85%, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ TFA) 完成粗製產物的純化，提供化合物 165 (30.6 mg, 57%產率)： ^1H NMR (CHCl_3 , 400 MHz) δ 7.75 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 5H), 1.51-1.42 (m,

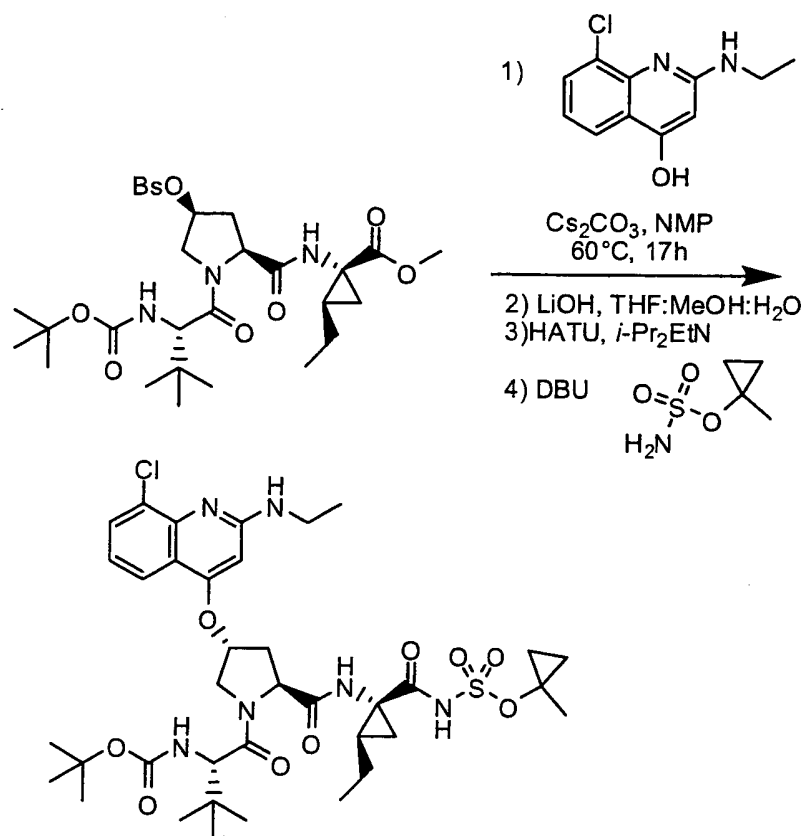
4H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.04 -0.97 (m, 10H), 0.92 (m, 3H), 0.72 (br s, 2H)。LCMS 發現值 887.02 $[M+H]^+$ 。

實例 166



在氮氣氛圍下，將 2M 乙基胺的 THF (960 μ L, 1.92 mmol) 溶液置入預先乾燥的 3 頸圓底燒瓶中。燒瓶被冷卻至 -78°C ，且經由注射器加入 2.5M n-BuLi 的己烷 (768 μ L, 1.92 mmol) 溶液。混合物攪拌 5 分鐘，之後回暖至室溫。當溫度被回暖時，在約 0°C ，由注射器緩慢加入 8-氯-2-乙磺基-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉 (500 mg, 1.28 mmol) 的 THF 溶液。混合物在室溫攪拌 17 小時。混合物用食鹽水驟冷，和用二氯甲烷萃取。有機層用 MgSO_4 乾燥，和在真空中濃縮，提供所欲之化合物 (373 mg, 85% 產率)。LCMS 發現值 343.10 $[M+H]^+$ 。

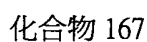
[8-氯-4-(4-甲氧基-苯甲基氧基)-喹啉-2-基]-乙基-胺 (373 mg, 1.09 mmol) 於 TFA：二氯甲烷 (1:1, 10 mL) 中和在室溫攪拌約 1 小時。揮發物隨後在旋轉蒸發器中移除，且粗製殘留物以 TFA 鹽形式直接使用。LCMS 發現值 223.29 $[M+H]^+$ 。



化合物 166

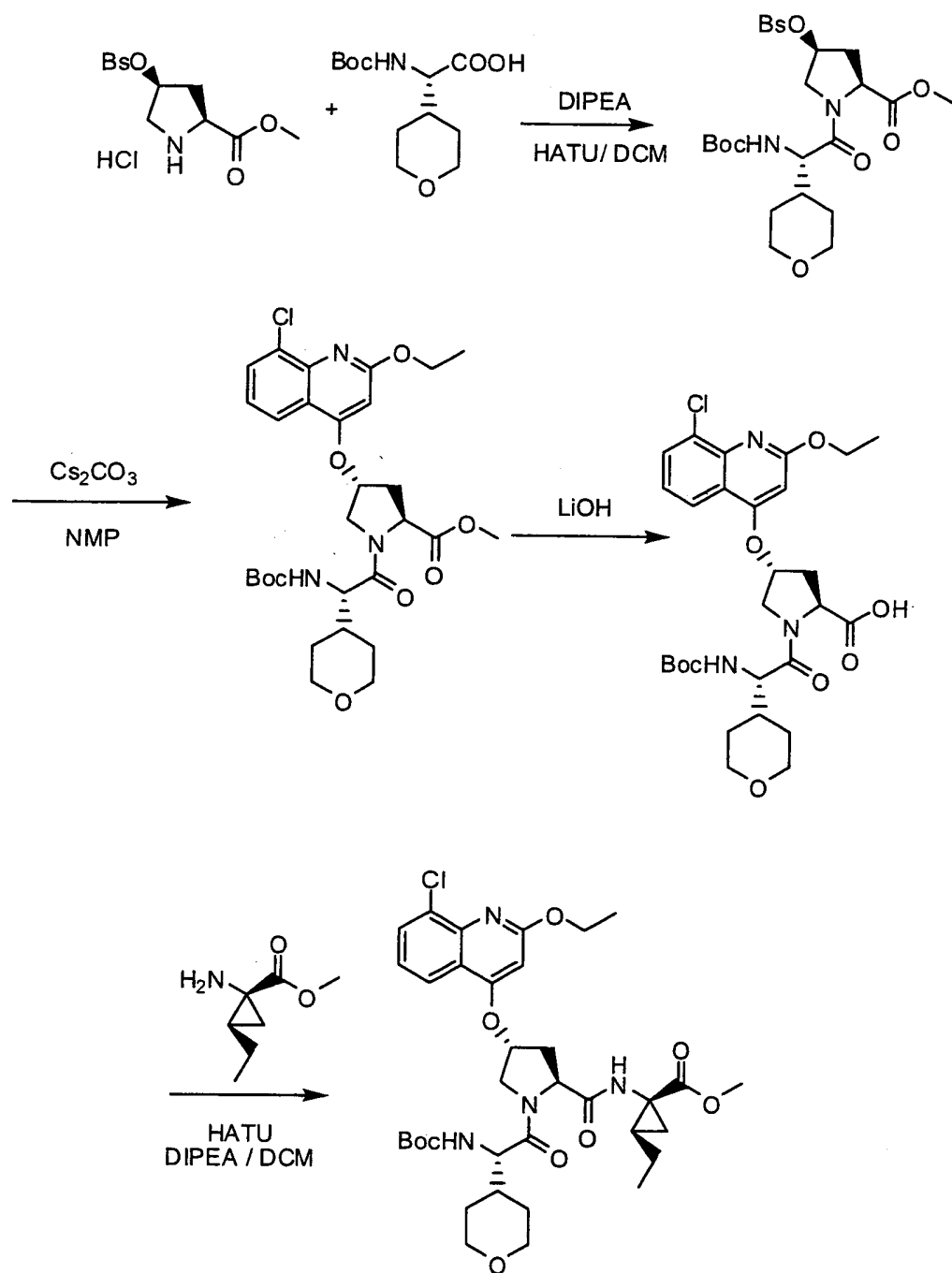
依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 166。1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (764 mg, 1.11 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用為 TFA 鹽之 8-氯-2-乙基胺基-喹啉-4-醇 (373 mg, 1.11 mmol) 和胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (365 mg, 2.04 mmol) 之外。藉由逆相 HPLC (20% → 85%, MeCN/H₂O/0.1% TFA) 完成粗製產物的純化，提供化合物 166 (680 mg, 88% 產率)：¹H NMR (CHCl₃, 400 MHz) δ 9.55 (br s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 5.31-5.12 (m, 3H), 4.53-4.34 (m, 3H), 4.12-3.97 (m, 3H), 3.62 (d, 1H), 3.41 (br s, 2H), 1.61 (s,

LCMS 發現值 793.01 $[M+H]^+$ 。



- 429 -

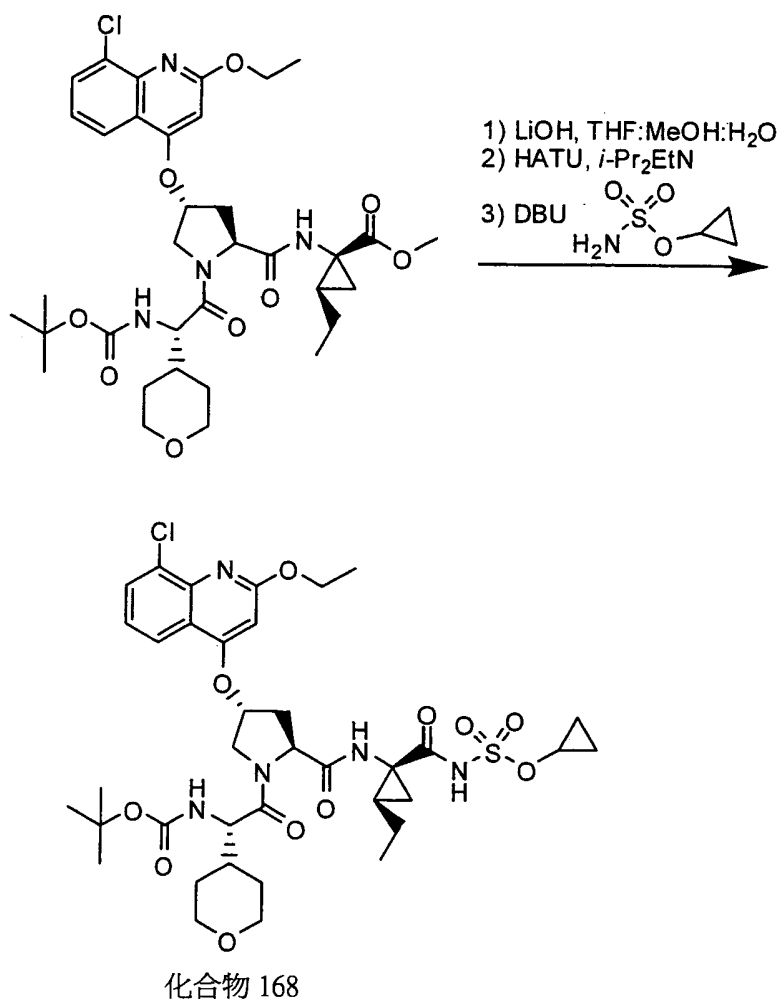
實例 168



將第三丁氧基羰基胺基-(四氫-吡喃-4-基)-乙酸 (2.86 g, 11 mmol)、HATU(5.7 g, 15 mmol)和 DIPEA(7 mL, 40 mmol)加到 4-(4-溴-苯磺酰氧基)-吡咯啉-2-羧酸甲酯 HCl 鹽(4 g, 10 mmol)的 DCM(50 mL)溶液中。溶液在室溫

攪拌 16 小時。溶液用 DCM 稀釋，和用 NH_4Cl 水溶液和食鹽水清洗 2 次。有機層用 MgSO_4 乾燥，和在真空中濃縮。所欲之產物藉由矽膠管柱層析術從己烷/EtOAc 純化，提供 4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-[2-第三丁氧基羰基胺基-2-(四氫-吡喃-4-基)-乙醯基]-吡咯啉-2-羧酸甲酯 (4.25 g 70% 產率)。LCMS 發現值 606 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-[2-第三丁氧基羰基胺基-2-(四氫-吡喃-4-基)-乙醯基]-吡咯啉-2-羧酸甲酯的處理係在相同條件下，如實例 137 所呈現，調整比例，和除了使用 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇之外，提供 1-{[1-[2-第三丁氧基羰基胺基-2-(四氫-吡喃-4-基)-乙醯基]-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸。LCMS 發現值 690 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

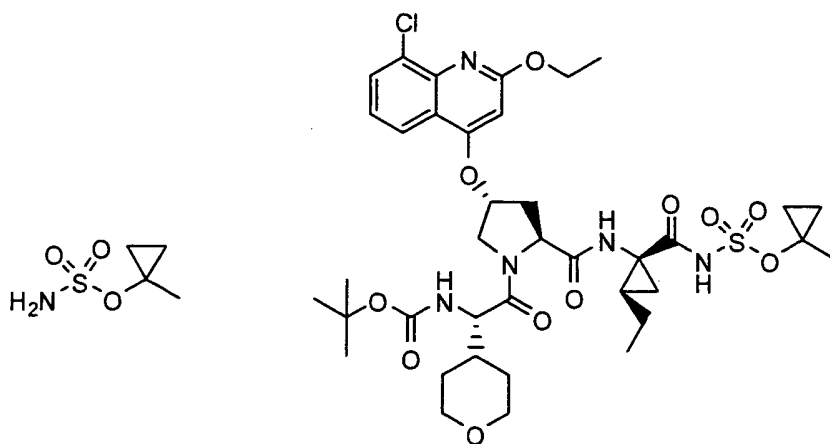


1- {[1-[2-第三丁氧基羰基胺基-2-(四氫-吡喃-4-基)-乙醯基]-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (0.76 g, 1.1 mmol) 溶於 THF/MeOH/H₂O (3:3:1) (7 mL) 中，和加入氫氧化鋰 (143 mg, 5.5 mmol)。反應在室溫攪拌約 1 小時，且之後移除溶劑。殘留物用 1M HCl 稀釋，且之後用 EtOAc 萃取 2 次。結合的有機層用食鹽水清洗，用硫酸鎂乾燥和濃縮，得到 0.7 g (95% 產率) 所欲之羧酸，其為白色固體化合物。LCMS 發現值 690 [M+H]⁺。

將 HATU (167 mg, 0.44 mmol) 和 DIPEA (0.077 mL, 0.44 mmol) 加到 1- {[1-[2-第三丁氧基羰基胺基-2-(四氫-吡

喃-4-基)-乙醯基]-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸(200 mg, 0.29 mmol)的 DCM(2 mL)溶液中。溶液在加入胺磺酸環丙酯(80 mg, 0.58 mmol)和 DBU(0.17 mL, 1.16 mmol)之前於室溫攪拌 15 分鐘。反應之後攪拌持續額外的 16 小時。溶液用 EtOAc 稀釋, 和用 1M HCl 水溶液和食鹽水清洗 2 次。有機層用 MgSO_4 乾燥, 和在真空中濃縮。所欲之胺磺酸酯從 EtOH/ H_2O 沈澱, 提供化合物 168(118 mg, 50%產率)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.32 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.59 (m, 4H), 4.32 (m, 1H), 4.10-3.85 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.61-1.21 (m, 11H), 1.19 (m, 11H), 0.98 (m, 6H), 0.77 (m, 2H)。LCMS 發現值 809 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 169

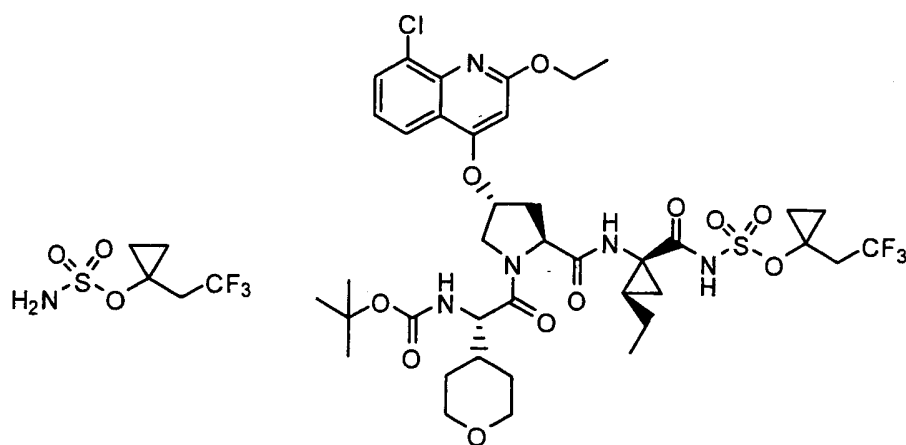


化合物 169

依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 169。1-{[1-

[2-第三丁氧基羰基胺基-2-(四氫-吡喃-4-基)-乙醯基]-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸 (200 mg, 0.29 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，提供化合物 169，其為白色固體 (107 mg)。¹H MNR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.34 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.57 (m, 4H), 4.11-3.85 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.71-1.32 (m, 16H), 1.20 (m, 11H), 0.98 (m, 4H), 0.70 (m, 2H)。LCMS 發現值 823 [M+H]⁺。

實例 170

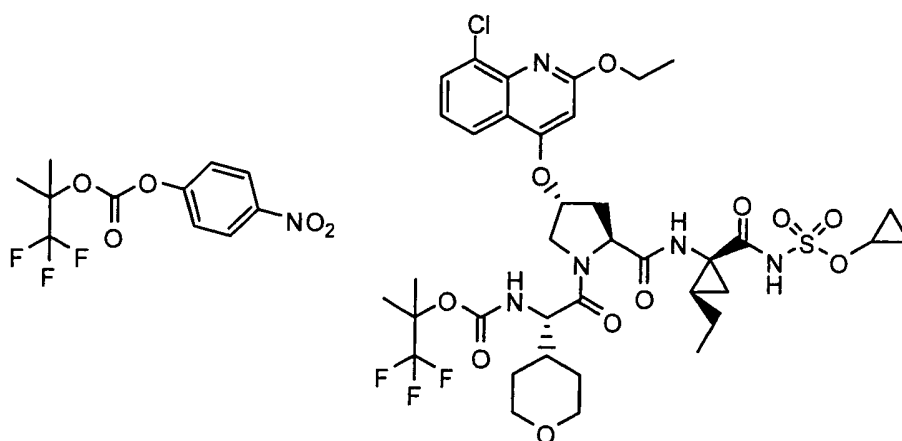


化合物 170

依據實例 138 所呈現之方法製備化合物 170，以胺磺酸 1-(2,2,2-三氟-乙基)-環丙酯代替胺磺酸 1-甲基-環丙基，和使用 1-{[1-[2-第三丁氧基羰基胺基-2-(四氫-吡喃-4-基)-乙醯基]-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸 (200 mg, 0.29 mmol)，發

生在相同條件下，調整比例，提供化合物 170，其為白色固體 (103 mg)。¹H MNR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.31 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.57 (m, 4H), 4.10-3.87 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.74-1.31 (m, 15H), 1.19 (m, 11H), 0.97 (m, 4H)。LCMS 發現值 891 [M+H]⁺。

實例 171

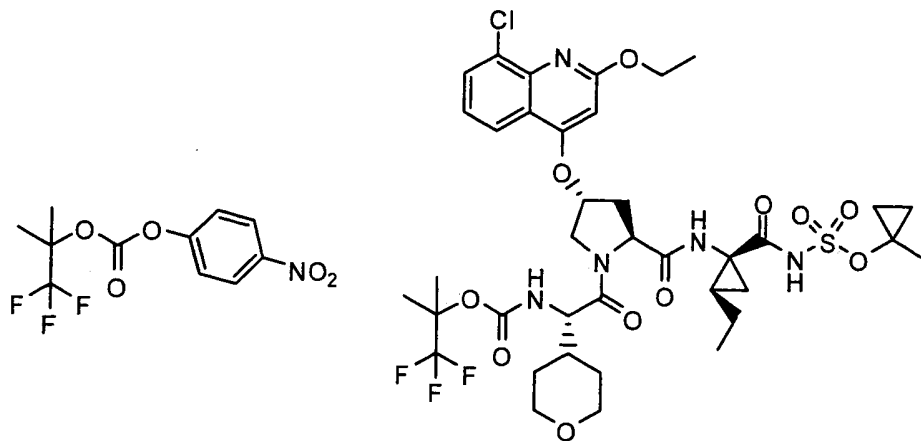


化合物 171

依據實例 77 所述之方法製備化合物 171。化合物 168 (100 mg, 0.12 mmol) 的處理，係在相同條件下，調整比例，提供化合物 171 (82 mg, 77% 產率)。¹H MNR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.34 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.71-4.54 (m, 4H), 4.32 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.78-1.43 (m, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.34-1.20 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.95

(m, 6H), 0.77 (m, 2H)。LCMS 發現值 863 $[M+H]^+$ 。

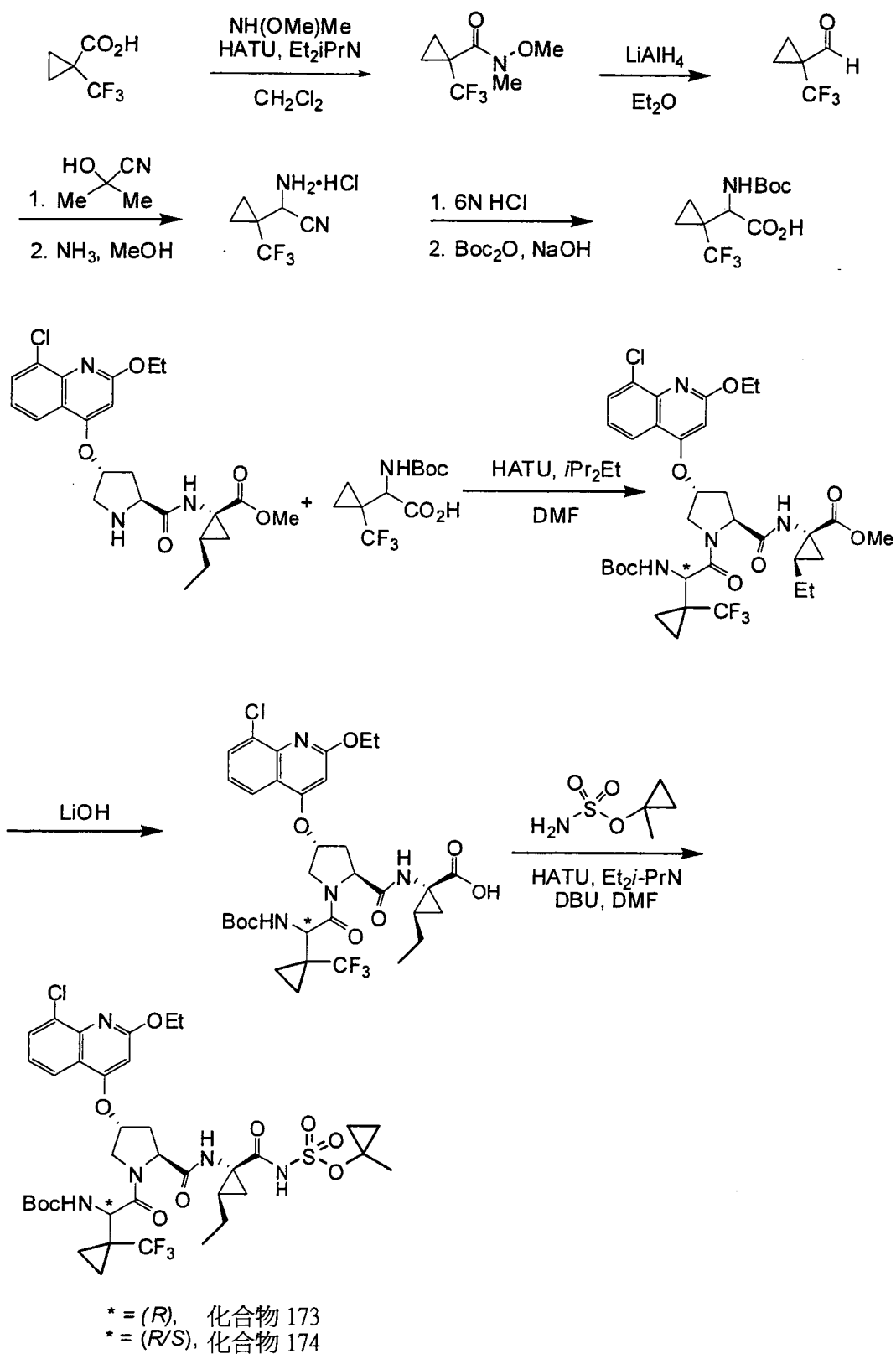
實例 172



化合物 172

依據實例 77 所述之方法製備化合物 172。化合物 167(200 mg, 0.24 mmol)的處理係在相同條件下，調整比例，和除了使用碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯(141 mg, 0.48 mmol)之外，提供化合物 172(120 mg, 56%產率)。
 ^1H MNR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.34 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.59 (m, 4H), 4.06-3.85 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.71-1.09 (m, 24H), 0.98 (m, 4H), 0.70 (m, 2H)。LCMS 發現值 877 $[M+H]^+$ 。

實例 173 和 174



在室溫，依序邊攪拌邊將 1-三氟甲基-環丙烷羧酸 (5 g, 32 mmol)、 CH_2Cl_2 (150 mL)、 Et_2iPrN (12.3 mL)、和

NH(OMe)Me(4.7 g)加到 500mL 的圓底燒瓶中。溶液被冷卻至 0℃，加入 HATU(13.4 g)。移除冰浴，將反應回暖至室溫且攪拌 15 小時。反應之後倒入 1N HCl/冰，和用 Et₂O(3x100mL)萃取。結合的有機萃取液依序地用 1N HCl、1M NaOH、水、和食鹽水清洗，之後用硫酸鈉乾燥。過濾之後，在真空(80 Torr)中濃縮得到非常純淨之物質，無須另外的純化即可使用(17.2 mmol, 54%產率)。LCMS 發現值 198.02 [M+H]⁺。

在氮氣氛圍下，於 3-頸圓底燒瓶中，將粉末狀的 LiAlH₄ 加到無水 Et₂O 中，和冷卻至 0℃。將 1-三氟甲基-環丙烷羧酸甲氧基-甲基-醯胺(3.4 g, 17.2 mmol)邊攪拌邊逐滴加到混濁溶液中，歷經 5 分鐘。反應在 0℃連續攪拌，直到用 TLC 觀察到起始物質完全消耗。所有 3 頸之後打開通入空氣，在 0℃逐滴加入水(0.65 mL)。之後，在 0℃小心地加入 NaOH(15 wt%於水中，0.65mL)。在 0℃，再次逐滴加入水(0.65mL)。反應漿料透過矽藻土過濾，用 Et₂O(2 x 50mL)清洗。提供醛，其於 Et₂O 中為清澈淡黃色溶液，且由於其揮發性而無須濃縮或純化即可使用(100%產率，假設；產物，未確認)。

將丙酮氰醇(3.15 mL)和 Et₃N(4.8 mL)加到 1-三氟甲基-環丙烷甲醛(17.2 mmol)的 Et₂O(150 mL)溶液中。反應在室溫攪拌 17 小時，之後在真空中濃縮。之後加入 NH₃ 的 MeOH(30 mL, 4M)溶液，且在室溫攪拌持續額外的 17 小時。所有揮發物隨後在真空中移除。粗製殘留物無須純

化即可使用。殘留物之後溶於 Et_2O ，冷卻至 0°C ，和緩慢加入 2M HCl 的二噁呋溶液，過濾收集固體，得到所欲之產物 (100%產率，假設；產物，未確認)。

在室溫，將 $6\text{N HCl}_{(\text{aq})}$ (50 mL) 加到第三丁氧基羰基胺基-(1-三氟甲基-環丙基)-乙酸 (17.2 mmol) 中。反應混合物迴流持續 17 小時，之後冷卻至 0°C ，和小心地用 30% NaOH 水溶液 (47 mL) 鹼化。加入 Boc_2O (15.8 g) 且攪拌 18 小時。反應之後用 1M HCl 使 pH 值為 4，和用 EtOAc (3 x 200 mL) 萃取。結合的有機物依序地用 1M HCl 和食鹽水清洗，之後用硫酸鈉乾燥。於真空中濃縮得到粗製殘留物。經由快閃管柱層析術且使用 MeOH 和 CH_2Cl_2 的純化，得到所欲之產物，其為清澈的液體 (1.7 g, 35%產率，來自 1-三氟甲基-環丙烷羧酸甲氧基-甲基-醯胺)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.9 (br s, 1H), 4.0 (d, 1H), 1.5 (s, 9H), 1.38-1.0 (m, 4H)。

將 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (90 μL) 和 HATU (143 mg) 加到 1-{[4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (56 mg, 0.12 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中。在室溫攪拌 15 分鐘之後，加入第三丁氧基羰基胺基-(1-三氟甲基-環丙基)-乙酸 (117 mg) 且攪拌 16 小時。之後反應混合物加入飽和的碳酸氫鈉，和用 EtOAc 萃取。結合的有機萃取液用 1N HCl 、水、和食鹽水清洗，之後用硫酸鎂乾燥。用快閃管柱層析術純化，分離出 2 種非鏡像的產物 (用最終產物的活性確認構型)。(R)-非鏡像異構物 (29

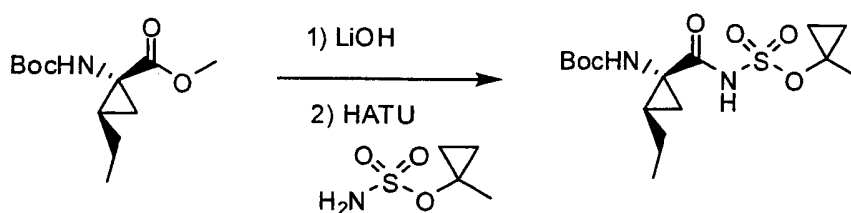
mg, 33% 產率) 和 (*S*)-非鏡像異構物 (44 mg, 50% 產率)。
LCMS 發現值 726.99 $[M+H]^+$ 。

1-{[1-[2-第三丁氧基羰基胺基-2-(1-三氟甲基-環丙基)-乙醯基]-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (45 mg, 0.06 mmol) 的 THF/MeOH/H₂O (1:1:1, 3 mL) 溶液在室溫攪拌。將 LiOH (10 mg) 加到溶液中，且反應混合物受熱至 50℃ 持續 3 小時。用 LCMS 觀察到完全轉換，且完全差向異構化。於操作此反應的一個例子中，企圖用 HPLC 純化，和提供小量的純淨非鏡像異構物 (5% 產率, 9 mg) (*R*)-構型，以最終產物的活性確認)。於操作此反應的不同例子中，使用粗製非鏡像混合物 (1:1 at P3)。LCMS 發現值 712.96 $[M+H]^+$ 。

將 *i*-Pr₂EtN (31 μL) 和 HATU (34 mg) 加到 1-{[1-[2-第三丁氧基羰基胺基-2-(1-三氟甲基-環丙基)-乙醯基]-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸 (40 mg, 0.06 mmol, 針對 (*R/S*)-非鏡像混合物在 P3 的步驟) 的 DMF (5 mL) 室溫溶液。混合物攪拌 30 分鐘，之後加入 DBU (36 μL) 和胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (18 mg)。反應在室溫攪拌 18 小時，之後加入 5% 檸檬酸水溶液。混合物用 EtOAc 萃取，結合的有機物用食鹽水清洗，和用硫酸鎂乾燥。於真空中濃縮，接著用逆相 HPLC 純化，得到所欲之產物化合物 174 (13 mg, 26% 產率, 1:1 非鏡像混合物 at P3)。如上針對 (*R*)-非鏡像異構物在 P3 之相同步驟，提供所欲之產物化合物 173, 44% 產率 (4.5 mg)。

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz, 特徵峰) δ 8.9 (s, 0.5H), 7.9 (d, 0.5H), 7.8 (d, 0.5H), 7.65 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.27 (s, 0.5H), 6.24 (s, 0.5H), 5.29 (br s, 1H), 5.11 (s, 0.5H), 4.98 (s, 0.5H), 4.58 (q, 2H), 4.48-4.3 (m, 2H), 4.28-4.1 (m, 2H), 2.6 (m, 0.5H), 2.5 (m, 0.5H), 2.32 (m, 1H), 1.65 (s, 1.5H), 1.60 (s, 1.5H), 1.48-1.62 (m, 7H)。
LCMS 發現值 845.94 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

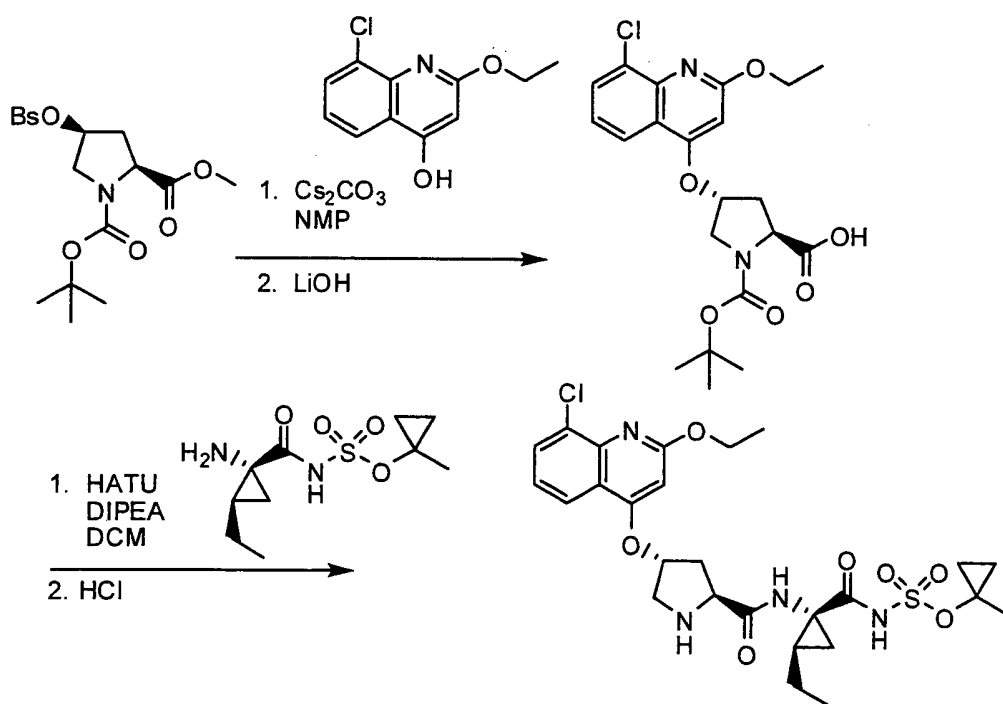
實例 175



將 LiOH (2.5M, 40 mL, 100 mmol, 5 當量) 水溶液加到 1-第三丁氧基羰基胺基-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (4.95 g, 20.3 mmol) 在 THF (40 mL) 和 MeOH (40 mL) 混合物中的溶液中。溶液在冷卻至室溫之前受熱至 45°C (外部溫度) 持續 5 小時。將 HCl (6M, 20 mL) 水溶液加到反應中，在真空中移除揮發物。殘留物用 EtOAc 稀釋，分離水層。有機層用食鹽水清洗，用 Na_2SO_4 乾燥和濃縮，得到粗製酸。

將胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (2.0 g, 13.26 mmol)、HATU (3.68 g, 9.7 mmol) 和二異丙基乙基胺 (8.0 mL, 45.9 mmol) 加到一部份的粗製酸 (2.02 g, 8.8 mmol) 的 CH_2Cl_2 (45 mL) 溶液中。反應混合物在用 CH_2Cl_2 稀釋之前於室溫攪拌

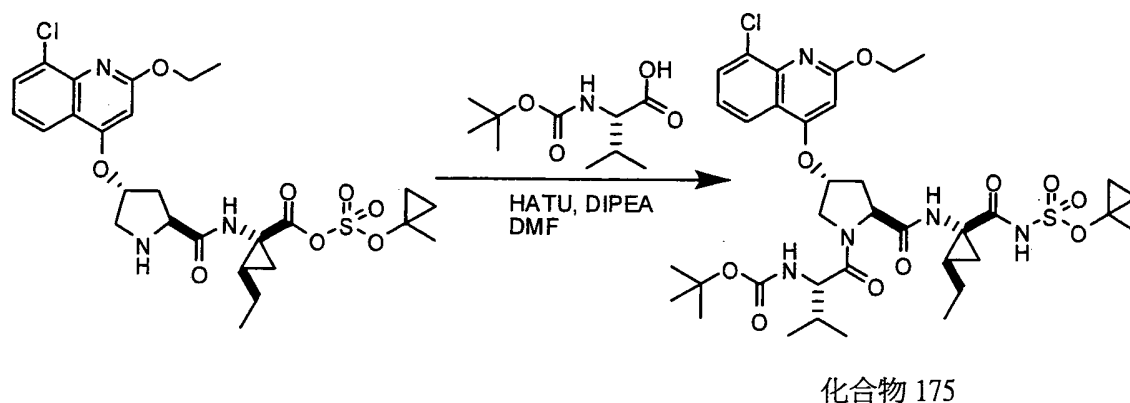
3 天。溶液用 HCl(1M)水溶液清洗 2 次和用食鹽水清洗 1 次。水層用 CH_2Cl_2 反萃取。有機層被結合，用 Na_2SO_4 乾燥，和在真空中濃縮。粗製胺磺酸酯藉由管柱層析術 (20→100 % EtOAc/己烷) 純化，提供 [2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基]-胺甲酸第三丁酯 (2.8 g, 89%) : ^1H NMR (d_3 -MeOD, 300 MHz) δ 10.05 (s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.41 (m, 4H), 1.06 (m, 1H), 0.975 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)。



4-(4-溴-苯磺醯氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-甲酯 (5.68 g, 12.23 mmol) 溶於 NMP (40 mL) 中，加入 8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-醇 (3.0 g, 13.4 mmol)，接著加入碳酸鉀 (12.01 g, 36.86 mmol)。反應受熱至 65°C 持續 3 小時，之後冷卻至室溫。反應之後用 EtOAc 稀釋，用水、飽和的氯化銨和食鹽水清洗。有機層用硫酸鈉乾燥和濃縮。粗製

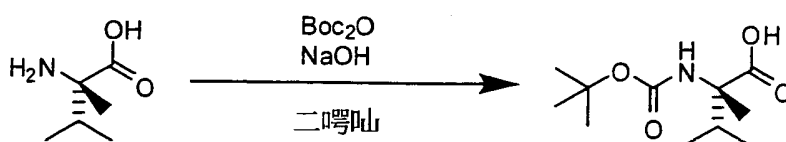
殘留物之後用甲醇研磨，得到 3.98 g (72%產率)中間體，其為固體。中間體 (2.94 g, 6.52 mmol) 之後溶於 THF/MeOH(1:1, 52 mL)，加入氫氧化鋰 (781 mg, 32.6 mmol) 的水 (13 mL) 溶液。反應在室溫攪拌約 1 小時，之後移除溶劑。殘留物用 1M HCl 稀釋，之後用 EtOAc 萃取 2 次。結合的有機萃取液用食鹽水清洗，用硫酸鎂乾燥和濃縮，得到 2.74 g (96%產率) 所欲之羧酸，其為白色固體。LCMS 發現值 436.92 $[M+H]^+$ 。

[2-乙基-1-(1-甲基-環丙氧基磺醯基胺基羰基)-環丙基]-胺甲酸第三丁酯用 HCl 的二噁呋溶液處理，提供 (1-胺基-2-乙基-環丙烷羰基)-胺磺酸 1-甲基-環丙酯的 HCl 鹽 (1.81 g, 6.91 mmol)。將 4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 (2.74 g, 6.27 mmol)、二異丙基乙基胺 (5.4 mL, 31.35 mmol) 和 HATU (3.71 g, 9.78 mmol) 的溶液加到此胺中。反應在室溫攪拌隔夜。溶液移至分液漏斗中，有機層用 1M HCl 和食鹽水清洗，用硫酸鎂乾燥和濃縮。粗製殘留物用 DCM 研磨和過濾，得到 1.83 g (43%產率) 經偶合的中間體，其為固體。此中間體 (1.83 g, 2.69 mmol) 之後溶於 DCM (30 mL)，加入 HCl 的二噁呋 (6.7 mL) 溶液。反應在室溫攪拌 2 小時，之後移除溶劑，得到 1.71 g 所欲之產物 (1-{[4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羰基)-胺磺酸 1-甲基-環丙酯，其為 HCl 鹽。LCMS 發現值 850.88 $[M+H]^+$ 。



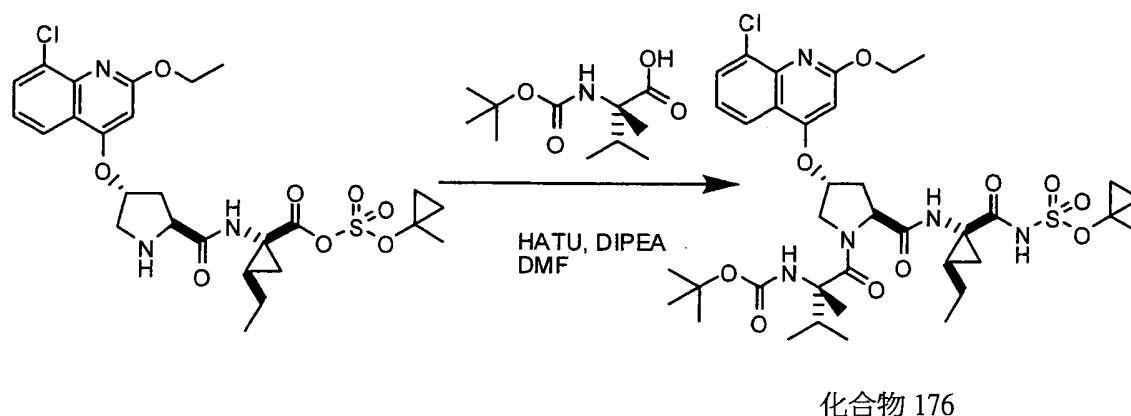
依據實例 27 所述之方法製備化合物 175。(1-{[4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羰基)-胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (250 mg, 0.43 mmol) 的處理係在相同條件下，調整比例，和除了使用 Boc-保護的纈胺酸 (117 mg, 0.54 mmol, 25 當量) 和二異丙基乙基胺 (0.37 mL 2.15 mmol, 5 eq) 之外，提供化合物 175 (65 mg, 19%)：¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.98 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.47-4.64 (m, 4H), 3.95-4.09 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.10 (q, 1H), 1.48-1.70 (m, 7H), 1.45 (t, 3H), 1.12-1.41 (m, 12H), 0.88-1.01 (m, 9H), 0.65-0.71 (m, 2H)。LCMS 發現值 779.91 [M+H]⁺。

實例 176



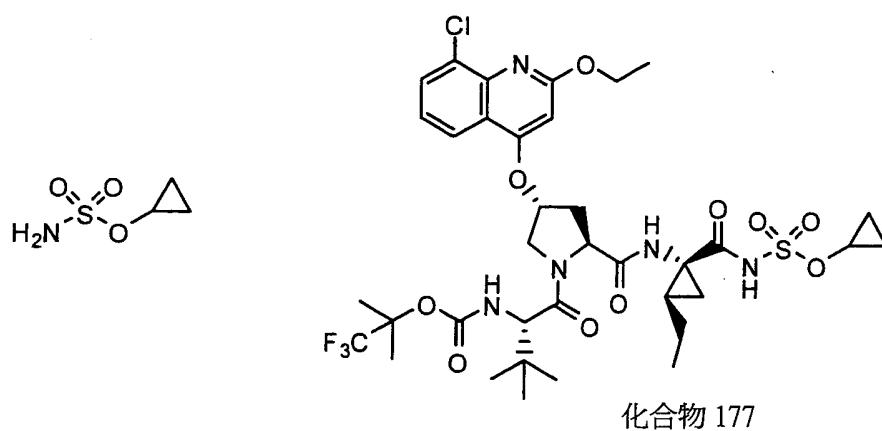
α-甲基-纈胺酸 (500 mg, 3.8 mmol) 溶於二噁山 (6 mL) 中，和用二碳酸二-第三丁酯 (998 mg, 4.6 mmol, 1.2 eq) 和

NaOH(3 mmol)處理。反應混合物在室溫攪拌 8 天之後，反應在真空中濃縮，用 EtOAc 稀釋，用 1N HCl 清洗，用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物(811mg)直接用於下一反應。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.36 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 0.83 (dd, 1H)。



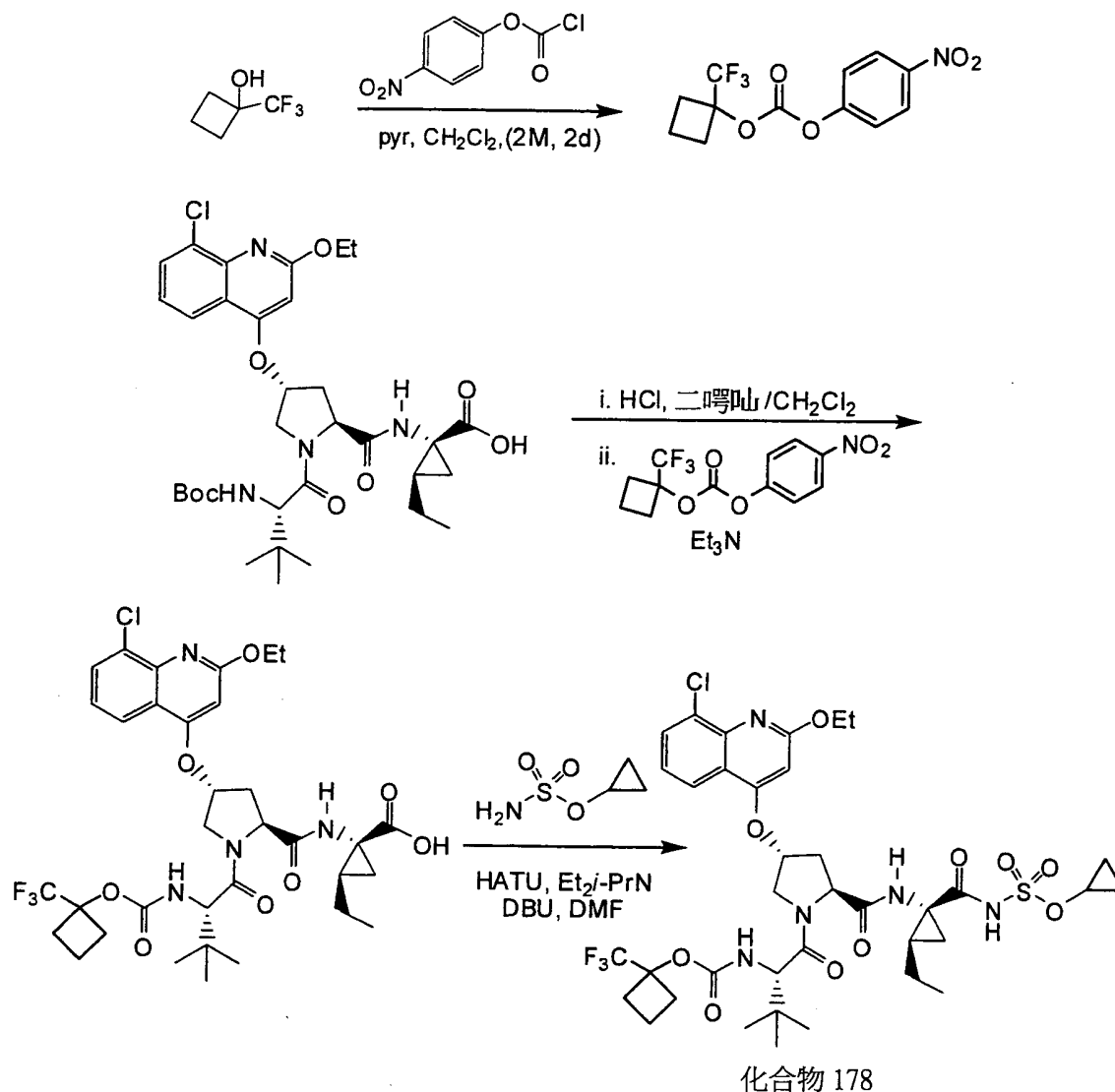
依據實例 60 所述之方法製備化合物 176。(1-{{[4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羰基}-胺磺酸 1-甲基-環丙酯(170 mg, 0.292 mmol)的處理係在相同條件下，調整比例，和除了使用 N-Boc- α -甲基-纈胺酸(203 mg, 0.88 mmol, 3 當量)和二異丙基乙基胺(0.25 mL 1.46 mmol, 5 eq)之外，提供化合物 176(6.9 mg, 3%)：¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.88 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.52-4.60 (m, 4H), 3.72-3.83 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.66 (s, 5H), 1.517 (s, 9H) 1.43-1.48 (m, 4H), 1.29-1.32 (m, 7H), 1.03 (t, 3H), 0.82 (d, 3H), 0.61 (m, 5H)。LCMS 發現值 794.37 [M+H]⁺。

實例 177



以類似實例 151 所呈現之方法製備化合物 177，係從 1-{[1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸開始，以胺磺酸 1-(2,2,2-三氟乙基)環丙酯代替胺磺酸環丙酯，和調整比例，提供 0.134 g (45%) 化合物 177，其在用逆相 HPLC 純化之後為白色粉末。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9.13 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.24 (t, 1H); 6.51 (s, 1H); 5.41 (m, 1H); 4.64-4.50 (m, 4H); 4.27 (m, 1H); 4.21 (s, 1H); 4.02 (m, 1H); 2.63 (m, 1H); 2.28 (m, 1H); 1.66-1.50 (m, 4H); 1.46 (s, 3H); 1.46 (t, 3H); 1.21 (s, 3H); 1.21 (m, 1H); 1.03 (s, 9H); 1.02-0.92 (m, 5H); 0.75 (m, 2H)。LCMS 發現值 834.03 [M+H]⁺。

實例 178



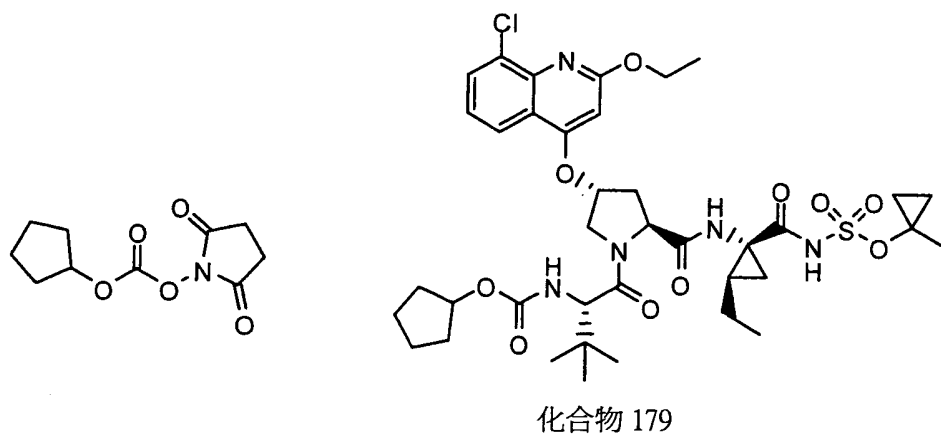
將吡啶 (3 mL) 和氯甲酸 4-硝基苯酯 (4 g, 18.3 mmol) 加到 1-三氟甲基-環丁醇 (2.2 g, 15 mmol) 的二氯甲烷 (7.5 mL, 2M) 溶液中。密封燒瓶且在室溫攪拌 2 天。反應用二氯甲烷 (50 mL) 稀釋，用 1M KHSO₄(aq)、飽和的碳酸氫鈉、水、和食鹽水清洗。有機層用硫酸鈉乾燥，和在真空中濃縮。藉由快閃管柱層析術 (以 10% 至 40% EtOAc 的己烷溶液梯度沖提) 純化，得到 2.2 g (48% 產率) 碳酸 4-硝基-苯酯 1-三氟甲基-環丁酯，其為無色油狀。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.35 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 2H)。

在室溫，將 HCl(4N 於二噁呋中)加到 1-([1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸(200 mg, 0.3 mmol)的二氯甲烷(4 mL)溶液中。2 小時之後，用 LC-MS 分析反應混合物顯示起始物質完全轉換。於此時，反應冷卻至 0℃，和逐滴加入三乙基胺(2 mL)，接著加入碳酸 4-硝基-苯酯 1-三氟甲基-環丁酯(300 mg, 1 mmol)。容許反應回暖至室溫和攪拌 14 小時。反應混合物之後倒入 1N KHSO_{4(aq)}溶液，和用乙酸乙酯萃取。結合的有機萃取液用 1N KHSO_{4(aq)}、水、和食鹽水清洗，和隨後用硫酸鎂乾燥。濃縮，接著用逆相 HPLC 純化和凍乾，得到 110 mg (50%產率)1-([4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-1-[3,3-二甲基-2-(1-三氟甲基-環丁氧基羰基胺基)-丁醯基]-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸，其為白色粉末。LCMS 發現值 727.03 [M+H]⁺。

在室溫，將 *i*-Pr₂EtN(90 μL, 0.38 mmol)和 HATU(86 mg, 0.23 mmol)加到 1-([4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-1-[3,3-二甲基-2-(1-三氟甲基-環丁氧基羰基胺基)-丁醯基]-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸(110 mg, 0.15 mmol)的 DMF(3 mL, 0.05 M)溶液中，和攪拌 1 小時。在室溫，將胺磺酸環丙酯(46 mg, 0.30 mmol)和 DBU(90 μL, 0.60 mmol)加到反應混合物中。反應在室溫攪拌 17 小時，之後加入 5%檸檬酸水溶液，和用乙酸乙酯萃取。結合的有機萃取液水、和食鹽水清洗，隨後用硫酸鎂乾燥。

濃縮，接著用逆相 HPLC 純化和凍乾，得到 {1-[4-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-2-(1-環丙氧基磺醯基胺基羰基-2-乙基-環丙基胺甲醯基)-吡咯啉-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-胺甲酸 1-三氟甲基-環丁酯 (20 mg, 16% 產率)，其為白色粉末。¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.4 (br s, 1H), 4.45-4.6 (m, 4H), 4.2-4.3 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 4H), 1.5-1.7 (m, 4H), 1.43 (t, 3H), 1.2-1.3 (m, 3H) 1.2 (dd, 2H), 1.1-0.9 (m, 13H), 0.85 (m, 2H)。LCMS 發現值 846.00 [M+H]⁺。

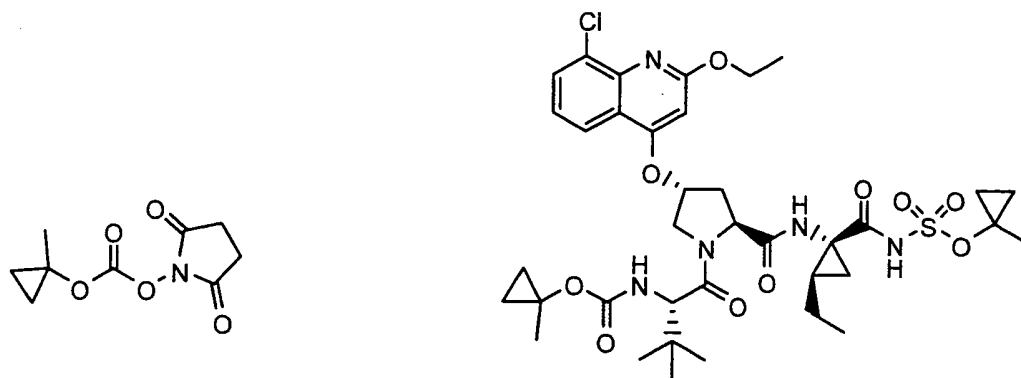
實例 179



將 4N HCl 的二噁吡喃 (30.7 mL) 溶液加到化合物 138 的 DCM (50 mL) 溶液中，且反應在室溫攪拌 1.5 小時。在真空中移除溶劑。一部份的殘留物 (350 mg, 0.48 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，加入三乙基胺 (335 μ l, 2.4 mmol) 和碳酸環戊酯 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯 (131 mg, 0.57 mmol)。2 小時之後，移除溶劑，和粗製產物使用逆相 HPLC 純化，

得到 100.9 mg (26%產率)所欲之化合物 179，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.94 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.20 (m, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.37 (s, 1H); 4.64 (m, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.26 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 2.59 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.66 (s, 3H); 1.55 (m, 7H); 1.43 (m, 4H); 1.27 (m, 5H); 1.01 (s, 9H); 0.95 (m, 3H); 0.65 (m, 2H)。LCMS 發現值 805.97 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 180

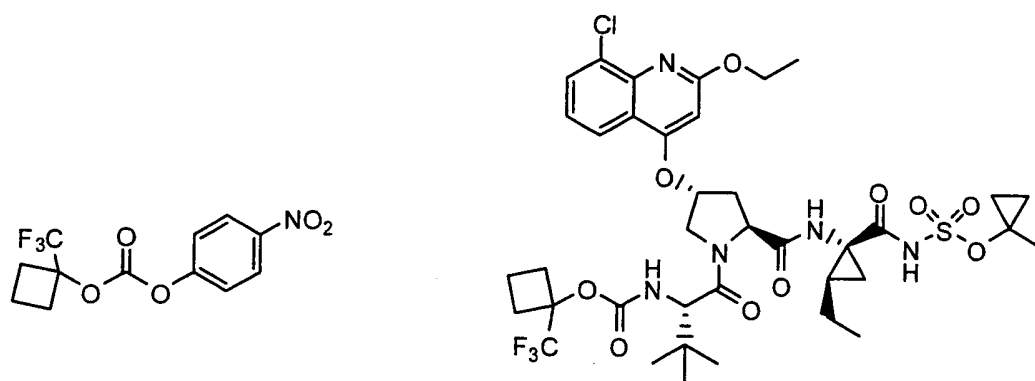


化合物 180

依據實例 179 所呈現之方法製備化合物 180，以碳酸 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯 1-甲基-環丙酯代替碳酸環戊酯 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯，和適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，得到 45.6 mg (27%產率)所欲之化合物 180，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.82 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.21 (m, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.38 (m, 1H); 4.55 (m, 2H); 4.46 (m, 2H); 4.27 (d, 1H); 4.06 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 2.25 (m,

1H); 1.65 (s, 3H); 1.54 (m, 4H); 1.43 (m, 3H); 1.28 (m, 2H); 1.02 (s, 9H); 0.94 (m, 3H); 0.70 (m, 1H); 0.64 (m, 2H); 0.47 (m, 2H)。LCMS 發現值 791.99 [M+H]⁺。

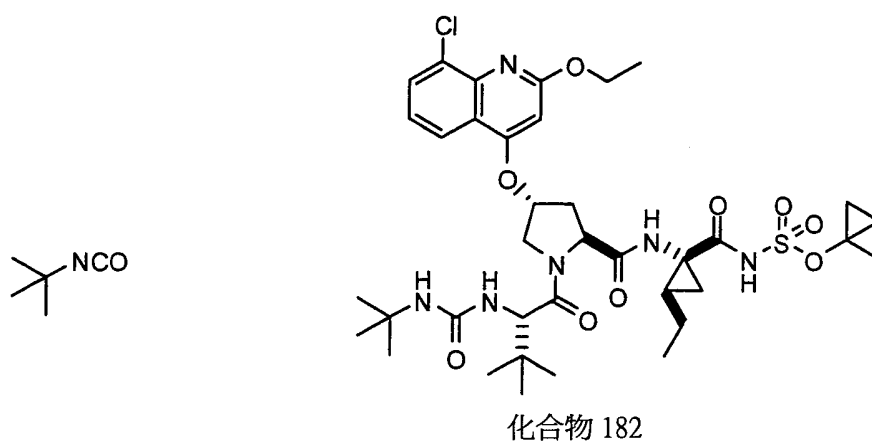
實例 181



化合物 181

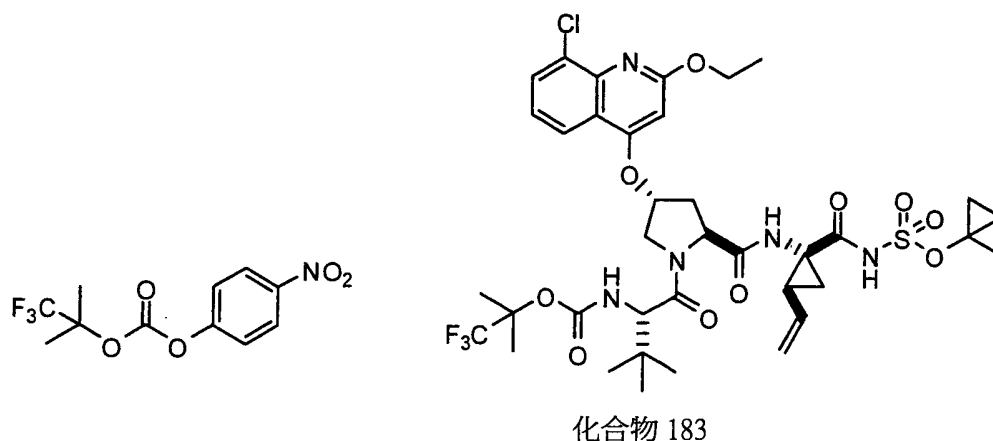
依據實例 179 所呈現之方法製備化合物 181，以碳酸 4-硝基-苯酯 1-三氟甲基-環丁酯 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯代替碳酸環戊酯 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯，和適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，得到 144.6 mg (31%產率)所欲之化合物 181，其為白色非晶形固體。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.93 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.19 (t, 1H); 6.46 (s, 1H); 5.37 (s, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.23 (d, 1H); 4.02 (m, 1H); 2.59 (m, 1H); 2.29 (m, 4H); 1.65 (m, 5H); 1.56 (m, 4H); 1.42 (m, 3H); 1.30 (m, 2H); 1.19 (m, 1H); 1.03 (s, 9H); 0.95 (m, 2H); 0.65 (m, 2H)。LCMS 發現值 859.96 [M+H]⁺。

實例 182



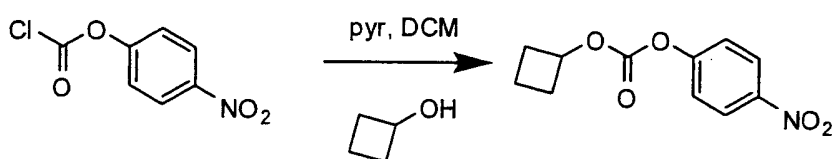
依據實例 179 所述之方法製備化合物 182。化合物 138(250 mg, 0.36 mmol)的處理係在相同條件下，調整比例，和除了使用異氰酸第三丁酯(0.13 mL, 1.08 mmol, 3 當量)和三乙基胺(0.25 mL, 1.8 mmol, 5 當量)之外，提供化合物 182(21 mg, 7%產率)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 400 MHz) δ 7.98 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.35-5.39 (m, 1H), 4.42-4.59 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.44-1.62 (m, 4H), 1.25 (d, 3H), 1.17 (s, 12H), 1.02 (s, 9H), 0.94 (t, 3H), 0.62 (m, 2H)。LCMS 發現值 792.97 [M+H]⁺。

實例 183



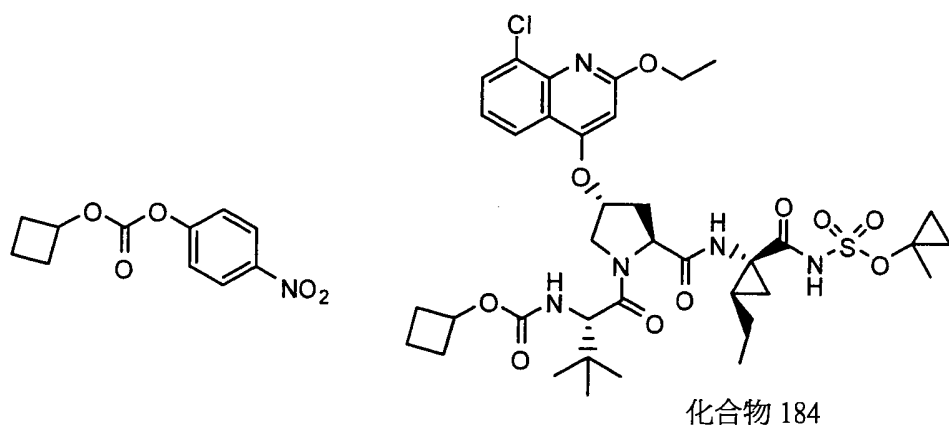
依據實例 179 所述之方法製備化合物 183。化合物 139 (269 mg, 0.34 mmol) 的處理係在相同條件下，調整比例，和除了使用碳酸 4-硝基-苯酯 2,2,2-三氟-1,1-二甲基-醚酯 (200 mg, 0.68 mmol, 2 當量) 和三乙基胺 (0.24 mL, 1.7 mmol, 5 當量) 之外，提供化合物 183 (42 mg, 15%)：¹H NMR (*d*₃-MeOD, 400 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.45-4.59 (m, 4H), 4.20 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.20-2.37 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.40-1.50 (m, 6H), 1.24 (t, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.63 (m, 2H)。LCMS 發現值 845.92 [M+H]⁺。

實例 184



在 0℃，氯甲酸 4-硝基苯酯 (4.2 g, 21 mmol) 和環丁醇

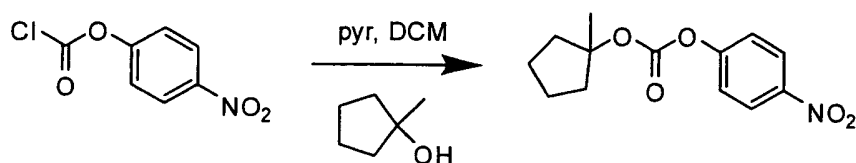
(1 g, 13.9 mmol)於 DCM(25 mL)中稀釋。加入吡啶(2.3 mL, 27.8 mmol)，和容許反應回暖至室溫，歷經 2 小時。反應體積用 DCM 變成 2 倍，和用 1M HCl 清洗。水層用 DCM 萃取，結合的有機物用飽和的 NaHCO_3 清洗數次。最後用水和食鹽水清洗，接著用無水 MgSO_4 乾燥，和在真空中濃縮。得到的殘留物用 SiO_2 管柱層析術(2-20% EtOAc/己烷)純化，提供 3.0 g (91%)碳酸環丁酯 4-硝基苯酯，其為灰白色固體。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.28 (m, 2H); 7.38 (m 2H); 5.065 (m, 1H); 2.44 (m, 2H); 2.25 (m, 2H); 1.89 (m, 1H); 1.66 (m, 1H)。



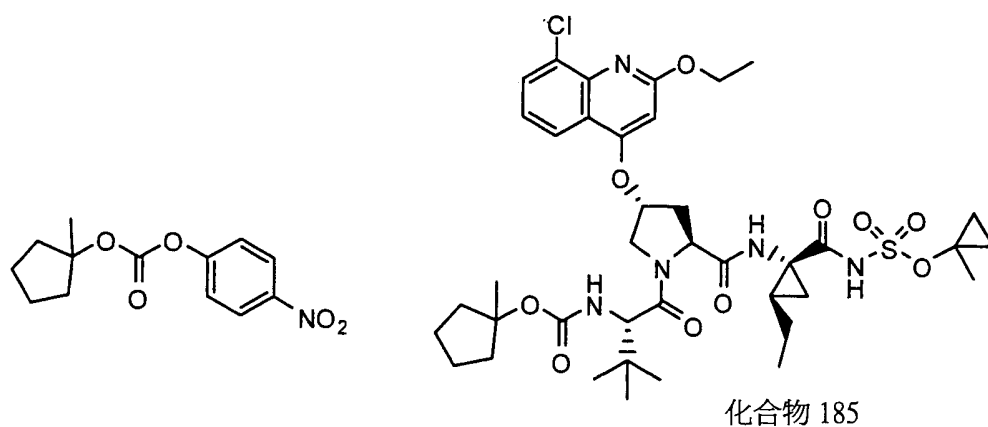
以類似實例 179 方式產生化合物 184，係以 DIPEA(0.74 mL, 2.1 mmol)代替 TEA，碳酸環丁酯 4-硝基苯酯(0.195 g, 0.82 mmol)代替碳酸環戊酯 2,5-二酮基-吡咯啶-1-基酯，產生化合物 184(0.058 g, 18%產率)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.95 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.23 (t, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.39 (m, 1H); 4.66-4.42 (m, 5H); 4.24 (d, 1H); 4.03 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 1.93 (m, 1H);

1.82 (m, 1H); 1.68 (t, 3H); 1.63 (m, 2H); 1.57 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.45 (t, 3H); 1.29 (q, 2H); 1.20 (m, 1H); 1.04 (s, 9H); 0.97 (t, 3H); 0.67 (m, 2H)。LCMS 發現值 792.0 $[M+H]^+$ 。

實例 185



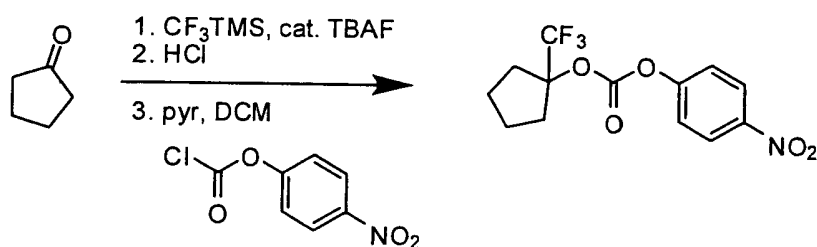
碳酸 1-甲基環戊酯 4-硝基苯酯係以類似如實例 184 所述之製備碳酸環丁酯 4-硝基苯酯之方式予以產生，係以 1-甲基環戊醇 (1.5 g, 15 mmol) 代替環丁醇，和適當地調整比例，和攪拌 24 小時，提供所欲之產物 (0.72 g, 18%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.27 (m, 2H); 7.37 (m, 2H); 2.24 (m, 2H); 1.88-1.66 (m, 6H); 1.68 (s, 3H)。



係以類似實例 184 方式產生化合物 18，係以碳酸 1-甲基環戊酯 4-硝基苯酯 (0.22 g, 0.82 mmol) 代替碳酸環丁

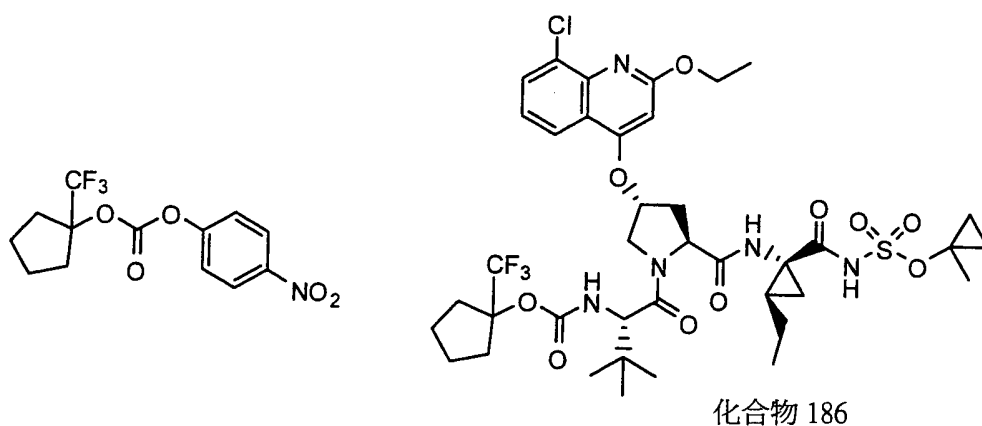
酯 4-硝基苯酯，和適當地調整比例，在逆相 HPLC 純化之後，提供化合物 185(0.045 g, 13%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.96 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.38 (m, 1H); 4.62-4.46 (m, 4H); 4.24 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.78 (m, 1H); 1.68 (s, 3H); 1.68-1.48 (m, 10 H); 1.45 (t, 3H); 1.31 (s, 3H); 1.29 (m, 2H); 1.04 (s, 9H); 0.96 (t, 3H); 0.67 (m, 2H)。LCMS 發現值 821.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 186



在 0°C ，將環戊酮 (0.89 mL, 10 mmol) 加到 TMSCF_3 (0.5M 於 THF 中, 25 mL, 12 mmol) 溶液中。加入 TBAF (1 M 於 THF 中, 0.076 mL, 0.076 mmol)，和容許得到的黃色溶液回暖至室溫，歷經 2 小時。加入 1M HCl (30 mL)，且得到的溶液在室溫攪拌 1 小時。用 Et_2O 萃取，接著結合的有機物用食鹽水清洗，和用無水 Na_2SO_4 乾燥。在真空中濃縮之後，1-三氟甲基環戊醇 (1.4 g, 88%) 被分離，其為無色液體且立即以類似如實例 184 所述之碳酸環丁酯 4-硝基苯酯，以 1-三氟甲基環戊醇 (1.3 g, 8.4 mmol) 代替環丁醇，適當地調整比例，和於密封試管中進行反應 40

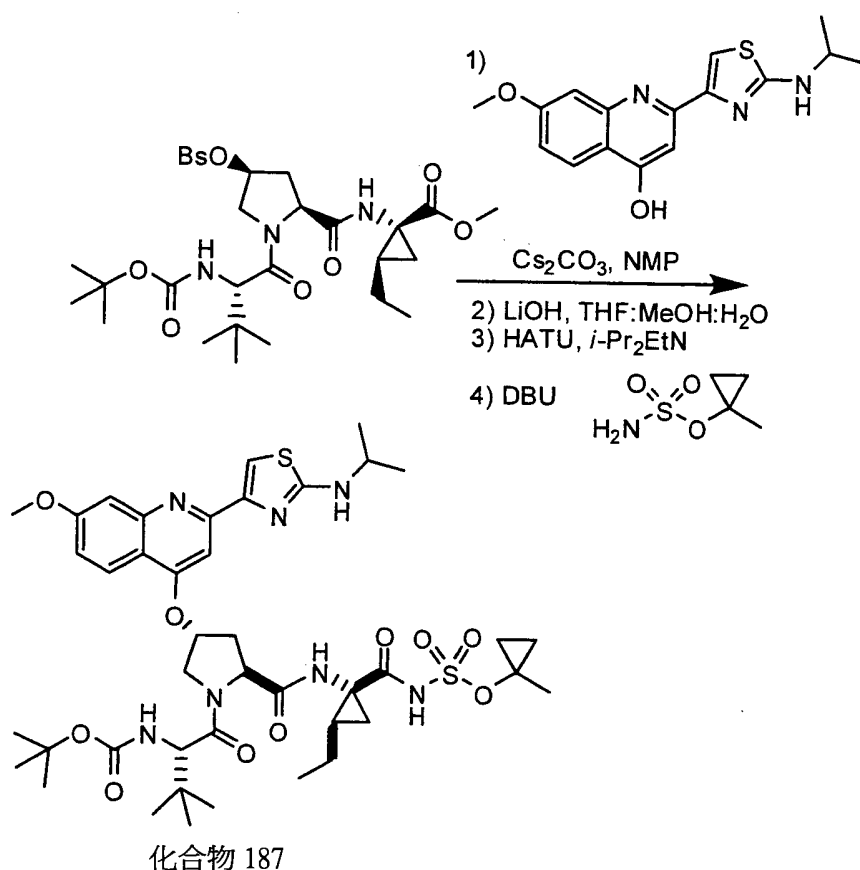
小時而被轉換成碳酸 4-硝基苯酯 1-三氟甲基環戊酯。反應體積用 DCM 變成 2 倍，和用 1M HCl (2 X 20 mL) 清洗，接著用每次 20 ml 的飽和 NaHCO₃、水、食鹽水清洗，和最後用無水 MgSO₄ 乾燥。在真空中濃縮之後，殘留物用 SiO₂ 管柱層析術 (12-25% EtOAc/己烷) 純化，產生 0.59 g (22% 產率) 所欲之產物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.29 (m, 2H); 7.40 (m, 2H); 2.38 (m, 2H); 2.26 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.78 (m, 2H)。



依據實例 184 所呈現之方法產生化合物 186，係以碳酸 4-硝基苯酯 1-三氟甲基環戊酯 (0.26 g, 0.82 mmol) 代替碳酸環丁酯 4-硝基苯酯，和適當地調整比例，在逆相 HPLC 純化之後，提供化合物 186 (0.056 g, 16% 產率)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.92 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.21 (m, 2H); 6.48 (s, 1H); 5.38 (m, 1H); 4.64-4.45 (m, 4H); 4.24 (d, 1H); 4.04 (m, 1H); 2.61 (m, 1H); 2.28 (m, 1H); 2.03 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.74-1.39 (m, 10H); 1.68 (s, 3H); 1.45 (t, 3H); 1.29 (q, 2H); 1.22 (m, 1H); 1.04 (s, 9H); 0.97 (t, 3H); 0.67 (m, 2H)。LCMS 發現值 875.99

$[M+H]^+$ 。

實例 187

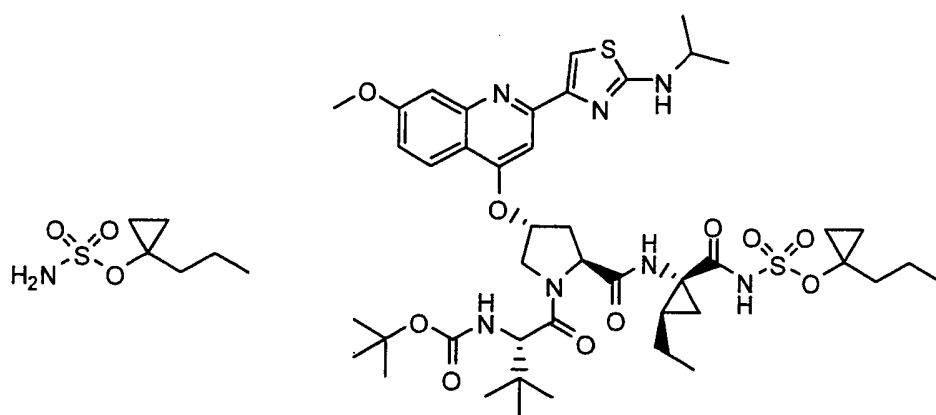


對 1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (607 mg, 0.88 mmol) 進行實例 14 中所利用的反應條件，調整比例，和除了利用 2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇和胺磺酸 1-甲基環丙酯 (64 mg, 0.42 mmol) 之外，接著用逆相 HPLC 純化粗製產物，提供化合物 187 (118 mg, 43%)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) :

δ 9.2 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.66-4.57 (m,

2H), 4.16 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.72 (dd, 1H), 2.44-4.37 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 1.33 (d, 6H), 1.35-1.28 (m, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.99-0.95 (m, 3H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 886.1 $[M+H]^+$ 。

實例 188



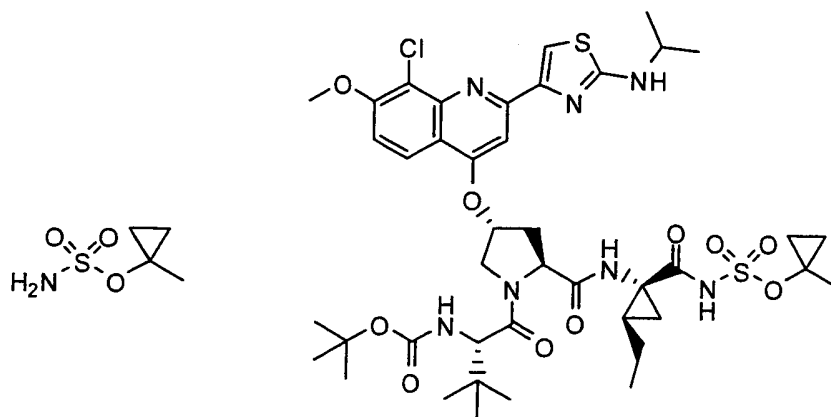
化合物 188

依據實例 29 所呈現之方法製備化合物 188，係調整比例，從 1-({1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸(160 mg, 0.21 mmol)開始，和除了使用胺磺酸 1-丙基-環丙酯(75 mg, 0.42 mmol)之外，提供化合物 188(151 mg, 79%)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.14 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.65-4.57 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 6H), 1.33 (d, 6H), 1.31 (m, 3H), 1.21

(s, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.00-0.95 (m, 6H), 0.70 (m, 2H)。

LCMS 發現值 914.1 $[M+H]^+$ 。

實例 189

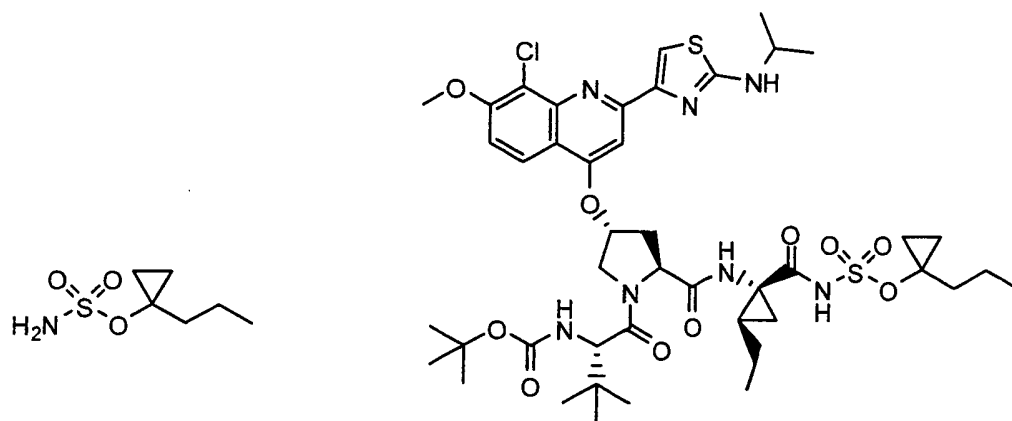


化合物 189

依據實例 14 所呈現之方法製備化合物 189。1- $\{[4-(4-$
 溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁
 醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯(0.60
 g, 0.88 mmol)的處理係在相同條件下，調整比例，和除了
 利用胺磺酸 1-甲基環丙酯(0.083 g, 0.546 mmol)，和在
 40℃進行甲酯的水解 3 小時之外。逆相 HPLC 提供化合物
 189(0.163 g, 33%產率，歷經 3 步驟)。 ^1H NMR (CDCl_3 ,
 300 MHz) δ 10.58 (br s, 1H); 8.24 (br s, 1H); 8.09 (br d,
 1H); 7.86 (br s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.26 (m, 1H); 5.80 (br
 s, 1H); 5.80-5.20 (m, 2H); 5.17 (m, 1H); 4.61 (m, 1H);
 4.33 (s, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.04 (s, 3H); 3.68 (m, 1H);
 2.60 (m, 1H); 1.64 (s, 3H); 1.62-1.12 (m, 8H); 1.38 (br d,
 6H); 1.18 (s, 9H); 0.99 (s, 9H); 0.91 (t, 3H); 0.58 (m, 2H)

。 LCMS 發現值 920.1 $[M+H]^+$ 。

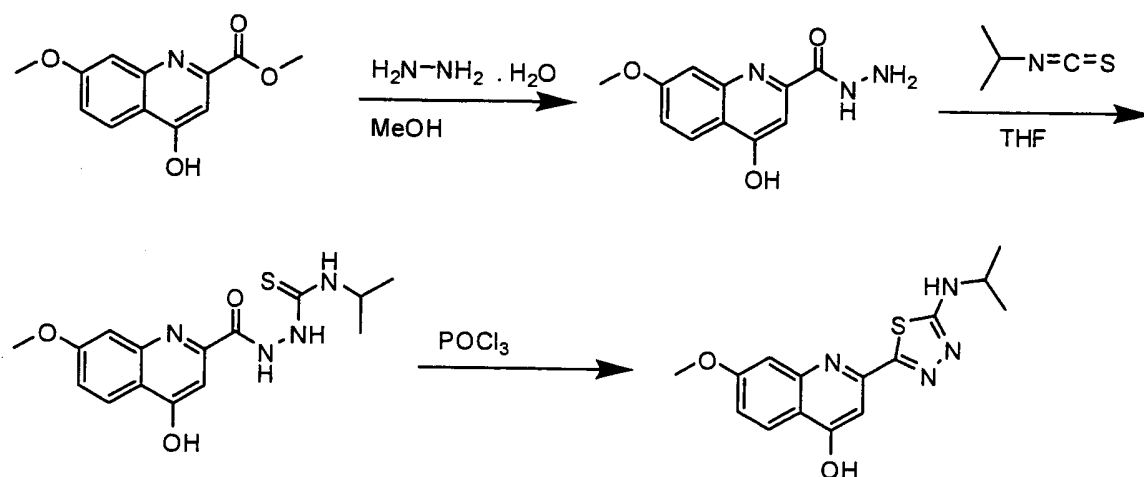
實例 190



化合物 190

依據實例 14 所呈現之方法製備化合物 190，調整比例，和除了利用胺磺酸 1-丙基-環丙酯 (0.098 g, 0.546 mmol)，和在 40℃ 進行甲酯水解 3 小時之外。逆相 HPLC 提供化合物 190 (0.163 g, 25% 產率，歷經 3 步驟)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.59 (br s, 1H); 8.26 (br s, 1H); 8.12 (br s, 1H); 7.89 (m, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.78 (m, 1H); 6.00-5.40 (m, 2H); 5.82 (m, 1H); 5.25 (m, 1H); 4.66 (m, 1H); 4.37 (s, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 2.63 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.68-1.19 (m, 11H); 1.43 (br d, 6H); 1.23 (s, 9H); 1.04 (s, 9H); 0.93 (m, 6H); 0.64 (m, 2H)。LCMS 發現值 948.1 $[M+H]^+$ 。

實例 191

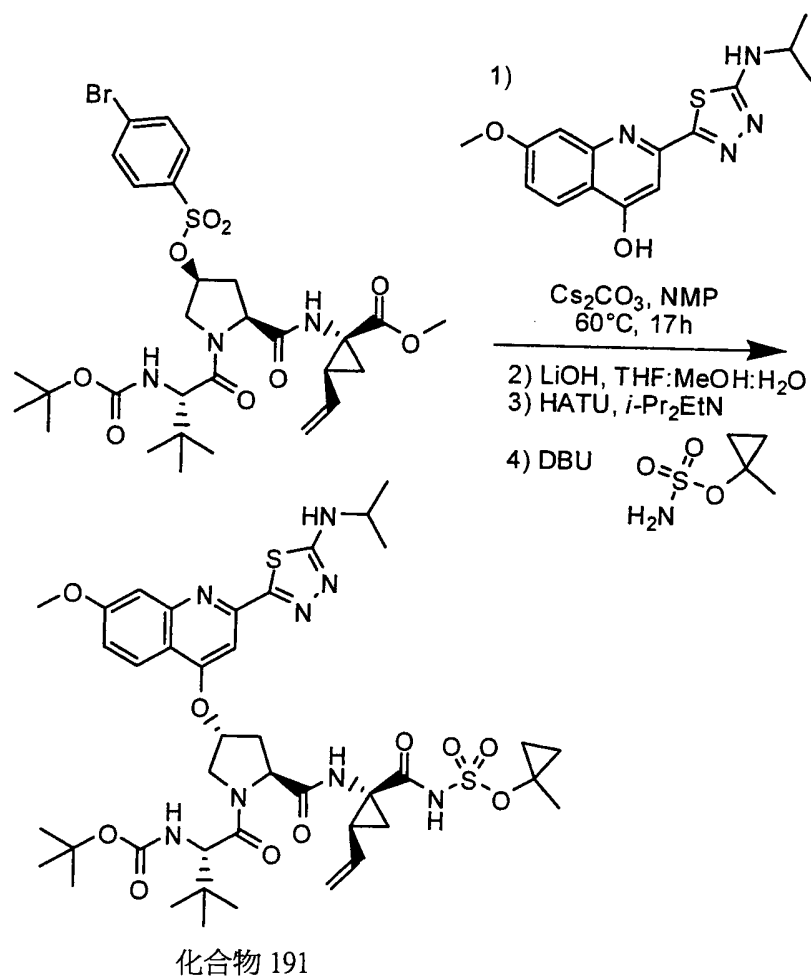


將肼單水合物 (1.7 g, 34.3 mmol) 加到 4-羟基-7-甲氧基-喹啉-2-羧酸甲酯 (2.0 g, 8.58 mmol) 的甲醇 (85 mL) 溶液中，且混合物迴流 6 小時。粗製的反應混合物在真空中濃縮，殘留物溶於甲醇中，和倒入冰/水混合物 (800 mL)。形成白色沈澱物，其被過濾收集，和用冷水清洗。濾餅之後在清潔用真空系統上藉由使空氣通過進入燒結玻璃漏斗中而乾燥，且之後在 45℃ 真空烘箱乾燥隔夜，提供 4-羟基-7-甲氧基-喹啉-2-羧酸噻肼 (1.6 g, 80% 產率)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 11.57 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.72 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H)。LCMS 發現值 234.18 [M+H]⁺。

將異硫氰酸異丙酯加到 4-羟基-7-甲氧基-喹啉-2-羧酸噻肼 (300 mg, 1.29 mmol) 的 THF (15 mL) 混合物中。混合物在室溫攪拌隔夜。反應混合物的 HPLC 分析顯示反應在室溫隔夜之後，反應並不完全。使反應內容物回暖至 40℃ 持續 2 小時，於此時，HPLC 分析指出反應完全。反應混合物在真空中濃縮，且殘留物溶於乙酸乙酯中，和用食鹽水

清洗。水層在真空中濃縮，且殘留物在高真空泵乾燥隔夜。殘留物懸浮於 DMF 中，過濾移除無機鹽。DMF 溶液在真空中濃縮，且殘留物以逆相 HPLC (10% → 65%, MeCN/H₂O/0.1% TFA) 純化，提供 4-羥基-7-甲氧基-喹啉-2-羧酸-1-(N-異丙基-硫甲醯胺)醯肼 (400 mg, 93% 產率)。LCMS 發現值 334.91 [M+H]⁺。

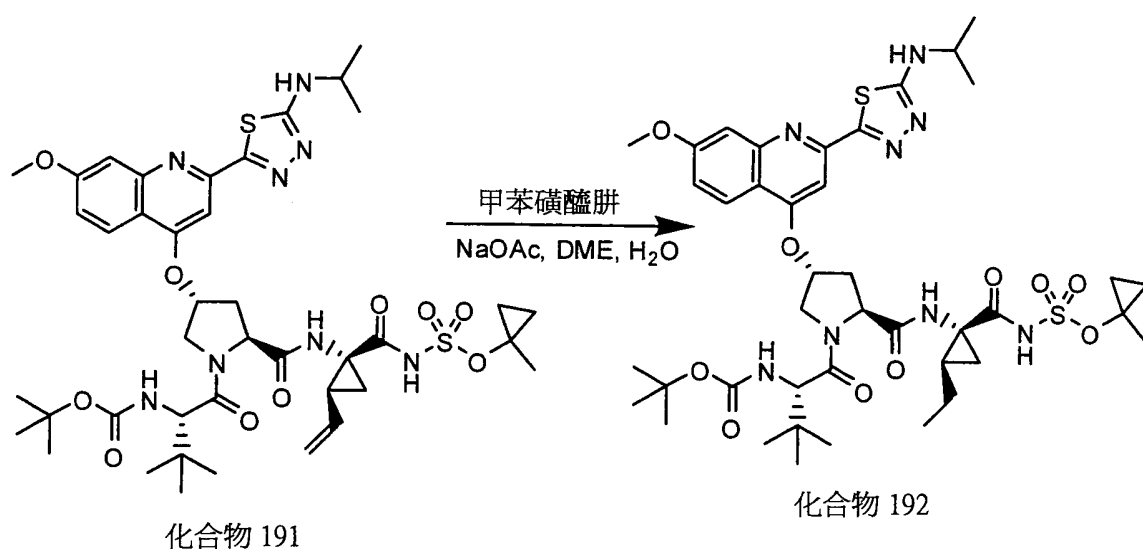
4-羥基-7-甲氧基-喹啉-2-羧酸-1-(N-異丙基-硫甲醯胺)醯肼 (400 mg, 1.19 mmol) 溶於磷醯氯 (5 mL) 中，混合物在 70°C 受熱 1 小時。之後在真空中移除磷醯氯，殘留物溶於 EtOAc 中，和用 10% 碳酸鈉和食鹽水清洗。有機層被結合，用 MgSO₄ 乾燥和濃縮。殘留物之後經由快閃管柱層析術純化，提供 2-(5-異丙基胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇 (56 mg, 15% 產率)。LCMS 發現值 317.16 [M+H]⁺。



依據實例 14 所呈現之方法製備化合物 191。1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (110.5 mg, 0.16 mmol) 的處理發生在相同條件下，調整比例，和除了利用 2-(5-異丙基胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇 (56 mg, 0.18 mmol) 和胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (47 mg, 0.26 mmol) 之外。用逆相 HPLC (20% → 85%, MeCN/H₂O/0.1% TFA) 純化粗製產物，提供化合物 191 (64 mg, 59% 產率)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.14 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.54 (m, 2H),

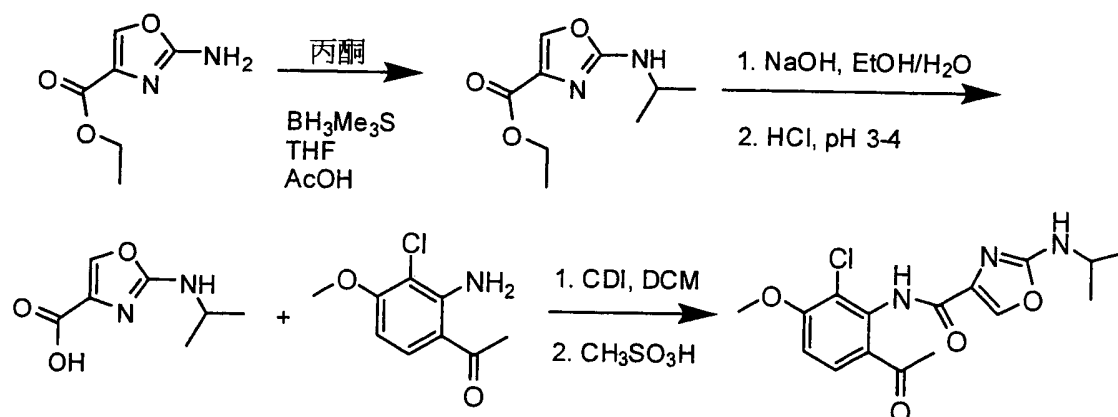
4.23 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.97 (s, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.37 (d, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 發現值 885.04 $[M+H]^+$ 。

實例 192



使化合物 191 (58 mg, 0.07 mmol) 進行實例 20 所述之條件，調整比例，提供化合物 192 (50 mg, 85%)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.39 (d, 6H), 1.26 (m, 12H), 1.05 (s, 10H), 0.99 (s, 3H), 0.69 (s, 1H)。LCMS 發現值 887.05 $[M+H]^+$ 。

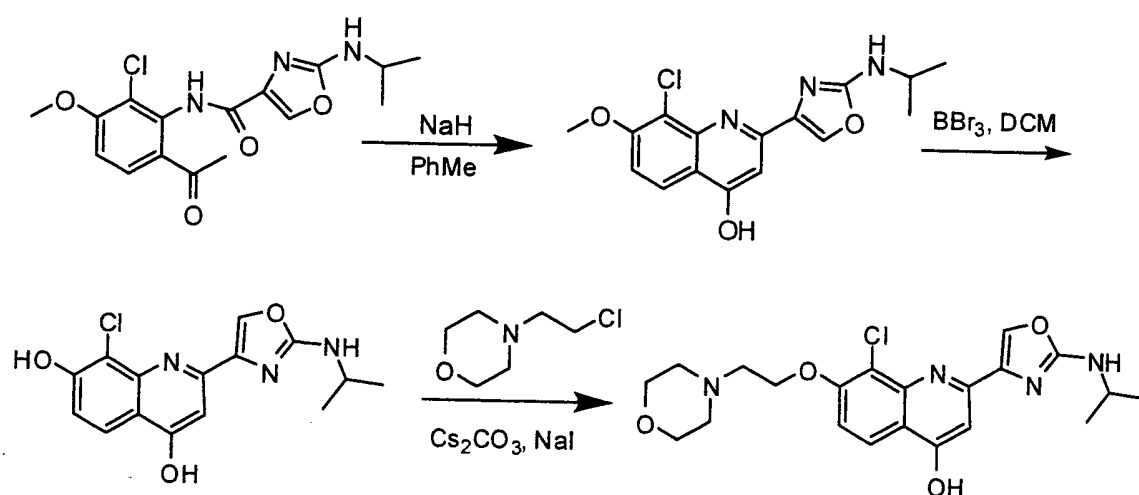
實例 193



2-氨基嘔唑-4-羧酸酯 (500 mg, 3.2 mmol) 和 丙酮 (2.4 mL, 32 mmol) 的 THF (6 mL) 混合物在室溫攪拌。經由注射器加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (10M 於 THF 中, 0.64 mL, 6.4 mmol) (觀察到放熱和氣體釋出)。隨後以相同方式加入 AcOH (0.36 mL, 6.4 mmol)。18 小時後加入額外的 2 當量硼烷和 AcOH 。在室溫 3 天之後, 反應混合物在真空中濃縮。得到的殘留物溶於 EtOAc (100 mL) 中, 用飽和的 NH_4Cl 溶液、0.1 M NH_4OH 和食鹽水清洗。有機相用 Na_2SO_4 乾燥, 和在真空中濃縮。粗製產物用矽膠快閃層析術, 以 EtOAc /己烷沖提而純化, 得到 2-異丙基氨基-嘔唑-4-羧酸酯 (0.40 g, 64% 產率)。LCMS 發現值 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將 NaOH (3.1 g, 77.4 mmol) 加到 2-異丙基氨基-嘔唑-4-羧酸酯 (2.5 g, 10.9 mmol) 的 EtOH (42 mL) 和水 (28 mL) 溶液中。混合物在室溫攪拌 16 小時, 之後於冰浴中冷卻, 和用濃 HCl 酸化至 pH 3。混合物在真空中濃縮, 移除乙醇。剩餘的水相用 CH_2Cl_2 (3 x 200 mL) 萃取。有機相被結合, 用 MgSO_4 乾燥和濃縮, 得到 2-異丙基氨基嘔唑-4-羧酸 (1.86 g, 87% 產率)。LCMS 發現值 171 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將 CDI(1.8 g, 10.9 mmol)加到 2-異丙基胺基嘔唑-4-羧酸(1.9 g, 10.9 mmol)的 DCM(10 ml)溶液中。混合物之後在室溫攪拌 2 小時，接著加入 1-(2-胺基-3-氯-4-甲氧基苯基)乙酮(依據 Raboisson, P. J.-M. B., 等人, WO 2007014926, p78.製備; 1.4 g, 8.7 mmol)和 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (2.1 mL, 32.8 mmol)，之後在室溫攪拌 18 小時。反應混合物用 DCM(100mL)稀釋，和用 1N HCl(2 x 100mL)清洗。將 K_2CO_3 (3.02 g, 21.88 mmol)加到所收集的 DCM 層中，且在室溫攪拌 2 小時。溶液被過濾，和在真空中濃縮。得到的殘留物用矽膠快閃層析術，以 EtOAc/己烷沖提而純化，得到 2-異丙基胺基-嘔唑-4-羧酸(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)醯胺(863 mg, 22%產率)。LCMS 發現值 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



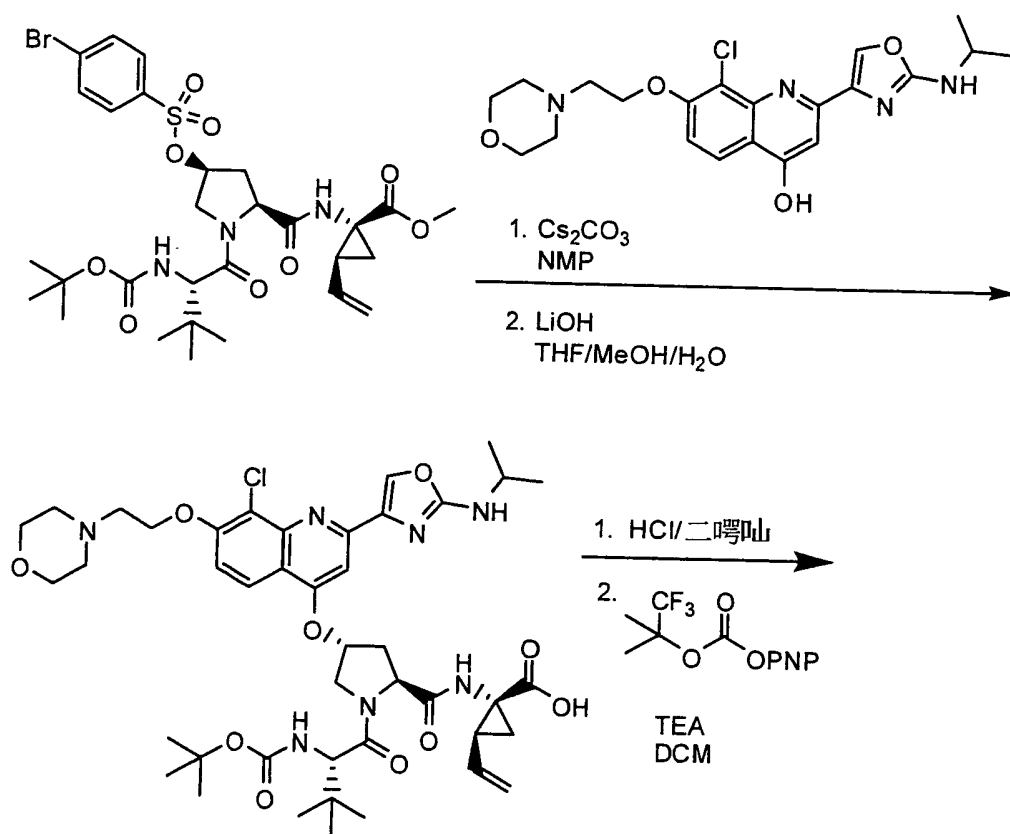
2-異丙基胺基-嘔唑-4-羧酸(6-乙醯基-2-氯-3-甲氧基苯基)醯胺(863 mg, 2.45 mmol)懸浮於甲苯(20 ml)中。將 NaH(147.3 mg, 3.7 mmol)加到激烈攪拌的混合物中，同時偵測 H_2 釋出。反應迴流(110℃)3 小時。冷卻之後，小心

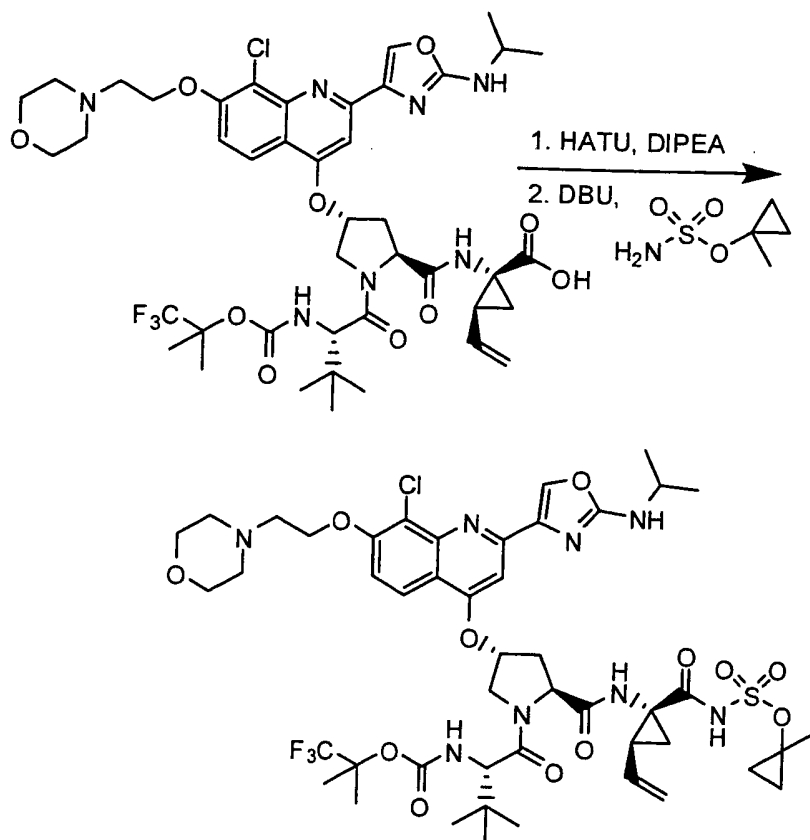
地加入額外的 NaH(approx 80 mg)，接著加入 20 mL 的 THF，以幫助溶解。混合物受熱持續額外的 2 小時。冷卻至室溫之後，反應混合物用濃 HCl 酸化至 pH 2。漿料在室溫攪拌 1 小時，之後加入 10 mL 的 CH₃CN，接著加入 5 mL H₂O 和 20 mL 的醚。混合物攪拌持續另一 30 分鐘，之後固體被過濾收集，用醚和己烷清洗。濕的濾餅在高真空中乾燥至固定的重量，提供 8-氯-2-(2-異丙基胺基嘔唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇 (840 mg, 100%產率)，其無須另外的純化即可使用。LCMS 發現值 334 [M+H]⁺。

將 BBr₃(1 N 於 DCM 中)(13.4 ml, 13.4 mmol)加到 8-氯-2-(2-異丙基胺基嘔唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇的 DCM(50 mL)懸浮液中。混合物受熱迴流且攪拌 4 小時。反應被冷卻至室溫，和倒入冰 4N NaOH，以調整 pH 為 14。水相用 DCM 萃取 2 次，和 pH 用 2N HCl 調整至約 4。黃色固體被沈澱和過濾收集。濾餅用 H₂O、Et₂O 清洗，和在高真空下乾燥。8-氯-2-(2-異丙基胺基-嘔唑-4-基)-喹啉-4,7-二醇被收集，其為黃色固體(0.41 g, 1.28 mmol, 42 %)且直接用於下一反應。LCMS 發現值 320.3 [M+H]⁺。

4-(2-氯乙基)咪啉的鹽酸鹽(1.4 g, 7.2 mmol)、碘化鈉(0.2 g, 1.3 mmol)、和碳酸鉍(5.4 g, 16.4 mmol)於 DMF(25 mL)中混合，且在室溫攪拌 5 分鐘。8-氯-2-(2-異丙基胺基-嘔唑-4-基)-喹啉-4,7-二醇(2.1 g, 6.6 mmol)於 DMF(25 mL)中稀釋，和加到反應溶液中。在室溫 5 分鐘之後，使反應回暖至 65°C 持續 5 小時。加入少量的濃 HCl(5-6 滴

管液滴)，反應在真空中濃縮。殘留物溶於水和 MeOH 中，透過 C18 管柱過濾，移除鹽類，先用水之後用 MeOH 沖提，以沖提所欲之化合物。在將結合的有機物於真空中濃縮之後，得到的殘留物用逆相 HPLC 純化，產生 1.79 g (51% 產率) 8-氯-2-(2-異丙基胺基-噁唑-4-基)-7-(2-piperidin-1-基-乙氧基)-喹啉-4-醇。LCMS 發現值 433.3 $[M+H]^+$ 。





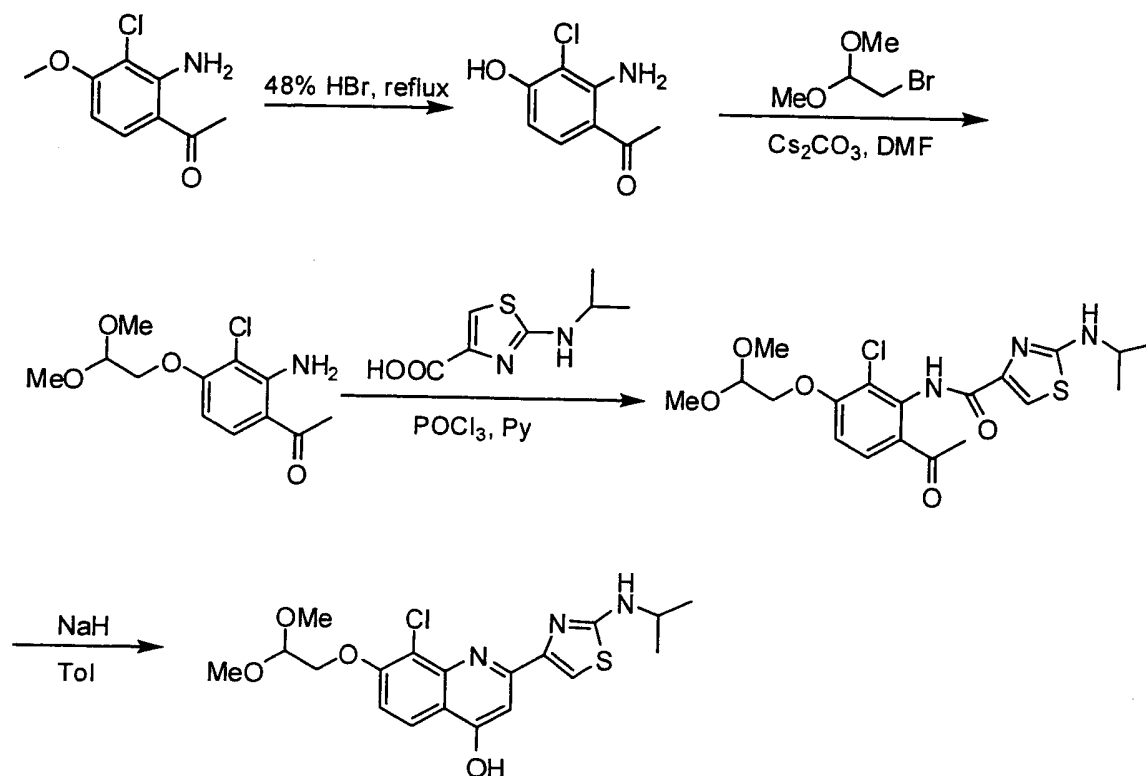
化合物 193

將 1- {[4-(4-溴苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (432 mg, 0.63 mmol) 加到 8-氯-2-(2-異丙基胺基嘧啶-4-基)-7-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-醇 (341 mg, 0.63 mmol) 和碳酸鉀 (1.23 g, 3.78 mmol) 的 NMP 溶液中，且反應受熱至 65°C。2 小時之後，加入額外的 0.5 當量的 1- {[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯，且攪拌額外的 2 小時。反應邊攪拌邊用 EtOAc 和 5% 氯化鋰稀釋。反應移至分液漏斗中，加入飽和的碳酸氫鈉和 MeOH (2 ml)。分離層，且水溶液再次用 EtOAc 萃取。結合的有機層之後用 5% 氯化鋰清洗，用硫

酸鎂乾燥和濃縮，得到 747 mg (99%產率) 1-({1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-[8-氯-2-(2-異丙基胺基嘮啶-4-基)-7-(2-咪啉-4-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯，其為黃色油狀。LCMS 發現值 882.11 [M+H]⁺。

如實例 150 所示製備化合物 193，係以 1-({1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-[8-氯-2-(2-異丙基胺基嘮啶-4-基)-7-(2-咪啉-4-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯代替 1-{{1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-(8-氯-2-甲氧基喹啉-4-基氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯，適當地調整比例，產生 64 mg, (18%產率，歷經 3 步驟) 化合物 193。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.04 (m, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.11 (d, 1H); 5.80 (m, 1H); 5.31 (m, 1H); 5.27 (d, 1H); 5.10 (d, 1H); 4.58 (m, 1H); 4.51 (m, 2H); 4.16 (d, 1H); 4.06 (d, 1H); 3.94 (q, 2H); 3.87 (m, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.20 (m, 4H); 2.52 (m, 1H); 2.32 (m, 1H); 2.19 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.65 (s, 3H); 1.52-1.35 (m, 1H); 1.39 (s, 3H); 1.35-1.15 (m, 2H); 1.30 (d, 6H); 1.20 (s, 3H); 1.03 (s, 9H); 0.64 (m, 2H)。LCMS 發現值 1056.9 [M+H]⁺。

實例 194



1-(2-胺基-3-氯-4-甲氧基苯基)乙酮(係依據 Raboisson, P. J.-M. B., 等人, WO2007014926, p78.製備; 70.7 g, 354 mmol)於 48% HBr(500 mL)水溶液中且在 110℃ 攪拌 72 小時。混合物邊攪拌邊冷卻至 0℃ 之後, 固體被過濾, 且用水清洗。得到的固體用飽和的 NaHCO₃ 溶液(~350 mL)研磨, 過濾, 用水清洗, 和在真空下乾燥, 得到 40 g (61%產率)1-(2-胺基-3-氯-4-羥基苯基)乙酮, 其為深棕色油狀。

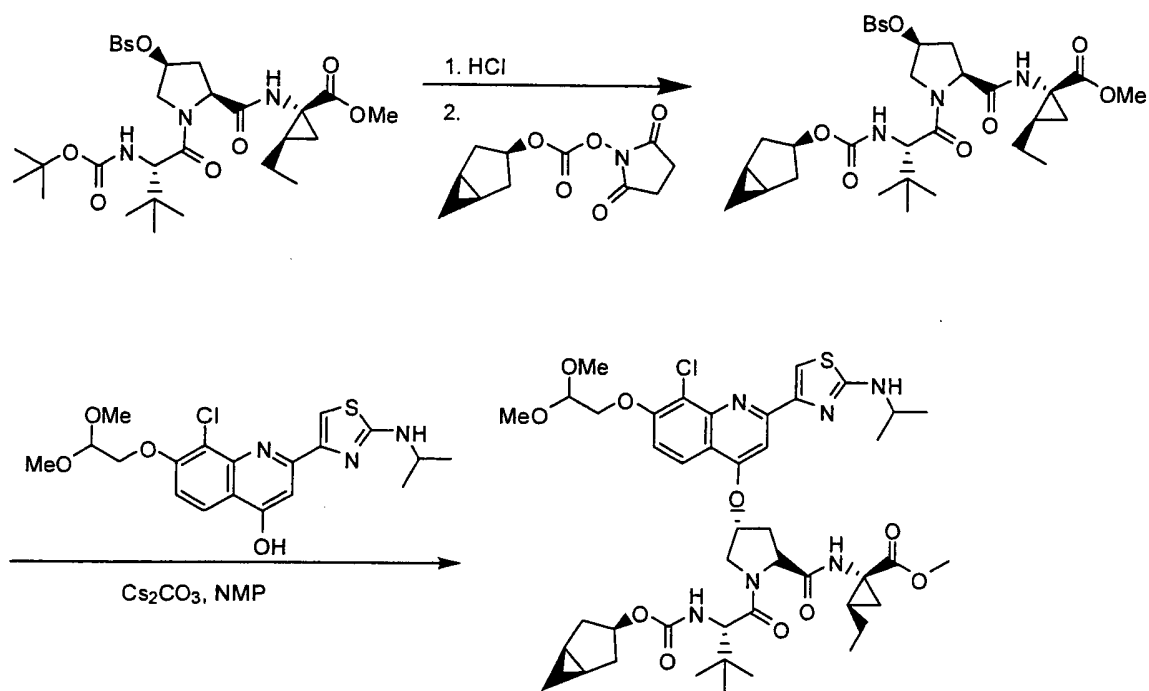
1-(2-胺基-3-氯-4-羥基苯基)乙酮(40 g, 215 mmol)溶於 DMF(360 ml)中。加入碳酸鉀(140 g, 430 mmol), 接著加入溴乙醛二甲基縮醛(54.5 g, 323 mmol)。混合物之後在 65℃ 激烈攪拌 24 小時。冷卻至室溫後, 將 EtOAc(1 L)和 H₂O(1 L)加到混合物中。有機層用 EtOAc(1 x 400 ml)萃取。結合的有機層用 3% LiCl 水溶液(2 x 1L)、食鹽水清洗

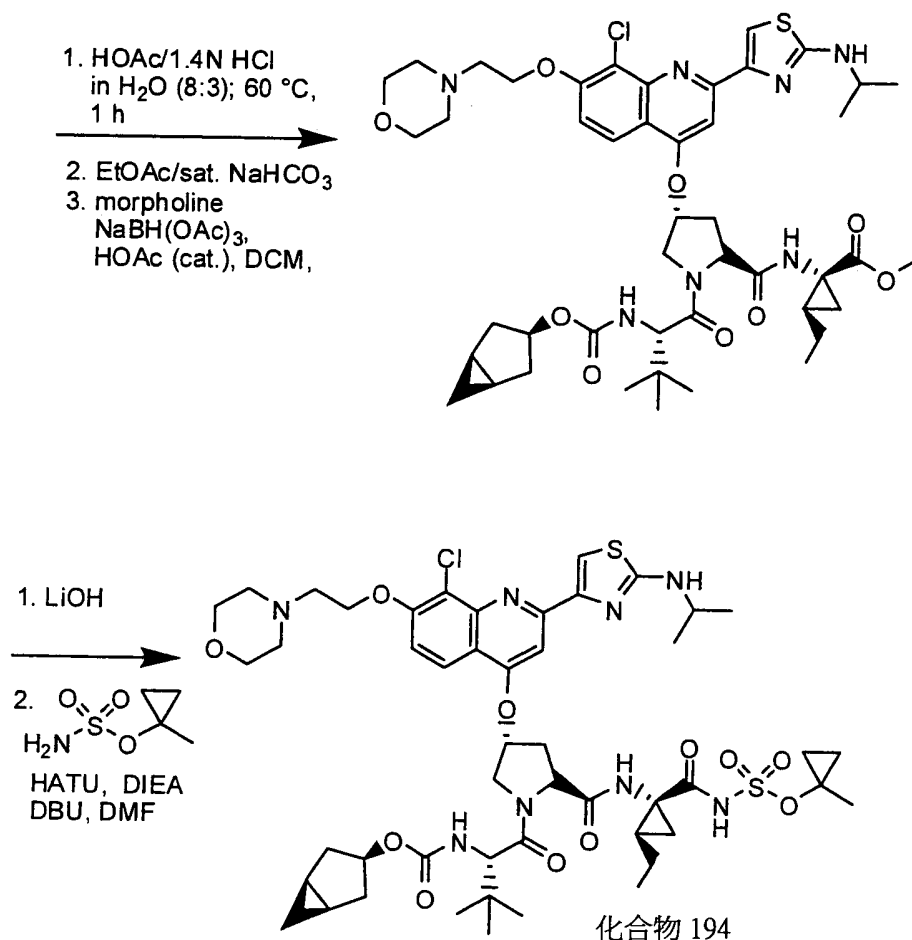
，乾燥 (Na_2SO_4)和在真空中濃縮。殘留物用矽膠層析術純化，得到 1-[2-胺基-3-氯-4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]-乙酮，其為白色固體 (39 g, 67%產率)。

在 -40°C ，將磷醯氯 (9.47 g, 61.8 mmol)緩慢加到 1-[2-胺基-3-氯-4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]乙酮 (13 g, 47.5 mmol)和異丙基胺基噻唑-4-羧酸氫溴酸鹽 (如 Ivanov, V., et. al.; EP1881001A1, p.62-63.所述製備; 12.6 g, 47.5 mmol)於吡啶 (150 ml)中的混合物。混合物之後在 0°C 攪拌 4 小時。反應完全後，將 H_2O (30 ml)逐滴加到混合物中。混合物之後在 0°C 攪拌持細另一 15 分鐘。混合物在真空中濃縮。殘留物用 EtOAc 稀釋，用飽和的 NaHCO_3 水溶液清洗。有機層被乾燥 (Na_2SO_4)，和在真空中濃縮。殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，將己烷緩慢加到溶液中，黃色固體開始沈澱。加入更多的己烷，完全沈澱，提供 2-異丙基胺基噻唑-4-羧酸 [6-乙醯基-2-氯-3-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基]醯胺 (18 g, 85%產率)。

2-異丙基胺基-噻唑-4-羧酸 [6-乙醯基-2-氯-3-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-苯基]-醯胺 (18 g, 40.7 mmol)懸浮於甲苯 (400 ml)中。將 NaH (2.4 g, 61 mmol)加到激烈攪拌的混合物中，同時偵測 H_2 釋出。混合物於加熱至迴流期間變成清澈溶液。迴流 3 小時之後，混合物冷卻至室溫。將 AcOH (69.2 mmol)的 H_2O (3 vol)溶液加到混合物中。在 0°C 激烈攪拌 1 小時之後，固體被過濾收集，和用 H_2O 清洗。濕的濾餅在高真空下乾燥至固定的重量，提供 8-氯-7-

(2,2-二甲氧基-乙氧基)-2-(2-異丙基氨基噻唑-4-基)-喹啉-4-醇 (15 g, 86% 產率)。





在室溫，1-{{[4-(4-溴苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]胺基}-2-乙基環丙烷羧酸甲酯溶於 4N HCl 的二噁呋(300 mL)溶液中，且攪拌 2 小時。其之後在真空下濃縮，和與二氯甲烷(2 x 200mL)共蒸發至乾燥。殘留物溶於 EtOAc(600mL)和飽和的 NaHCO₃(1L)水溶液。其激烈攪拌。10 分鐘之後，以一份方式加入碳酸雙環[3.1.0]己-3-基酯 2,5-二酮基-吡咯啉-1-基酯(41.4 g, 173.1 mmol)。得到的混合物攪拌持續另一 30 分鐘之後，有機層被收集，和用食鹽水(500mL)清洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，和在真空中濃縮。粗製產物用矽膠快閃層析術以乙酸乙酯/己烷沖提而純化，提供 94.4 g (92%產

率)1-([1-[2-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-(4-溴苯磺醯氧基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基)-2-乙基環丙烷羧酸甲酯。

將碳酸鉀 (25.1 g, 77 mmol) 加到 1-([1-[2-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基羰基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-4-(4-溴苯磺醯氧基)吡咯啉-2-羰基]胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (15 g, 35 mmol) 和 8-氯-7-(2,2-二甲氧基乙氧基)-2-(2-異丙基胺基噻唑-4-基)-喹啉-4-醇 (27.5 g, 38.5 mmol) 於 NMP (200 ml) 的混合物中。混合物在 65°C 攪拌 5 小時。反應冷卻至室溫，將 EtOAc (600 ml) 和 3% LiCl (600 ml) 水溶液加到混合物中。有機層用 3% LiCl (1 x 600 ml) 水溶液、食鹽水清洗，乾燥 (Na₂SO₄)，和在真空中濃縮。殘留物用矽膠層析術純化，產生 1-([1-[2-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-[8-氯-7-(2,2-二甲氧基乙氧基)-2-(2-異丙基胺基噻唑-4-基)-喹啉-4-基氧基]吡咯啉-2-羰基]胺基)-2-乙基環丙烷羧酸甲酯，其為黃色固體 (23.6 g, 75% 產率)。LCMS 發現值 900.1 [M+H]⁺。

1-([1-[2-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-[8-氯-7-(2,2-二甲氧基乙氧基)-2-(2-異丙基胺基噻唑-4-基)-喹啉-4-基氧基]吡咯啉-2-羰基]胺基)-2-乙基環丙烷羧酸甲酯 (23.6 g, 26 mmol) 溶於冰醋酸 (200 ml) 中，將 1.4N HCl 的 H₂O (75 ml) 溶液加到該溶液中。混合物在 60°C 攪拌 1 小時。混合物被濃縮，以移除溶劑，接著用甲苯 (x 2) 共蒸發，以移除殘留的乙酸。殘留物之後溶於

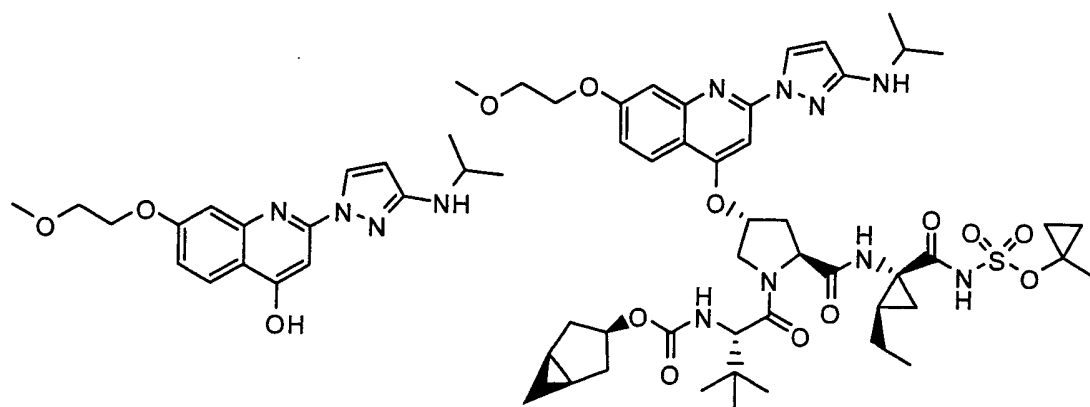
EtOAc(500 ml)和飽和的 NaHCO_3 水溶液，同時偵測 CO_2 釋出。有機層用食鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)，和在真空中濃縮。殘留物於高真空下進一步乾燥 1 小時，且無須另外的純化即可用於下一步驟。粗製物質溶於 CH_2Cl_2 (360 ml)中，和在 0°C ，將咪啉(3.4 g, 39 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(7.2 g, 34 mmol)加到混合物中。之後將冰醋酸(0.47 g, 7.8 mmol)逐滴加到混合物中。反應在 0°C 於 10 分鐘後完全。加入飽和的 NaHCO_3 水溶液驟冷反應。攪拌持續另一 20 分鐘之後，有機層用食鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)，和在真空中濃縮。殘留物用矽膠層析術純化，得到 1-({1-[2-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-[8-氯-2-(2-異丙基胺基噻唑-4-基)-7-(2-咪啉-4-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯，其為黃色固體(12 g, 50%產率)。LCMS 發現值 924.63 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

1-({1-[2-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁醯基]-4-[8-氯-2-(2-異丙基胺基噻唑-4-基)-7-(2-咪啉-4-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯(12 g, 13 mmol)溶於 THF (200 ml)中，加入 LiOH(11g, 260 mmol)的 H_2O (200 ml)溶液，接著加入 MeOH(200 ml)。混合物保持在室溫攪拌 20 小時。反應完成後，在 0°C ，加入 4 N HCl 的 H_2O 溶液，以調整 pH 至 7。混合物用 EtOAc(2 x 400 ml)萃取。結合的有機層用食鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)，和在真空中濃縮，得到 1-

({1-[2-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基羰基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-4-[8-氯-2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸，其為黃色固體(11 g, 93%產率)。LCMS發現值 911.52[M+H]⁺。

依據實例 2 所述之方法製備化合物 194，係從 1-({1-[2-(雙環[3.1.0]己-3-基氧基羰基胺基)-3,3-二甲基-丁醯基]-4-[8-氯-2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-7-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙基-環丙烷羧酸(0.20 g, 0.22 mmol)開始，和除了使用胺磺酸 1-甲基-環丙酯(0.066 g, 0.44 mmol)和調整比例之外，提供 0.86 g (37%產率)化合物 194。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.99 (m, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.32 (d, 1H); 6.86 (d, 1H); 5.41 (s, 1H); 4.73 (m, 1H); 4.51 (m, 3H); 4.41 (d, 1H); 4.24 (d, 1H); 4.10 (d, 1H); 3.92 (m, 1H); 3.86 (m, 5H); 3.11 (m, 4H); 2.56 (m, 1H); 2.32 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 1.92 (m, 1H); 1.76-1.40 (m, 7H); 1.67 (s, 3H); 1.40-1.14 (m, 5H); 1.32 (m, 6H); 1.02 (m, 9H); 0.97 (t, 3H); 0.66 (s, 2H); 0.36 (m, 2H)。LCMS發現值 1044.9 [M+H]⁺。

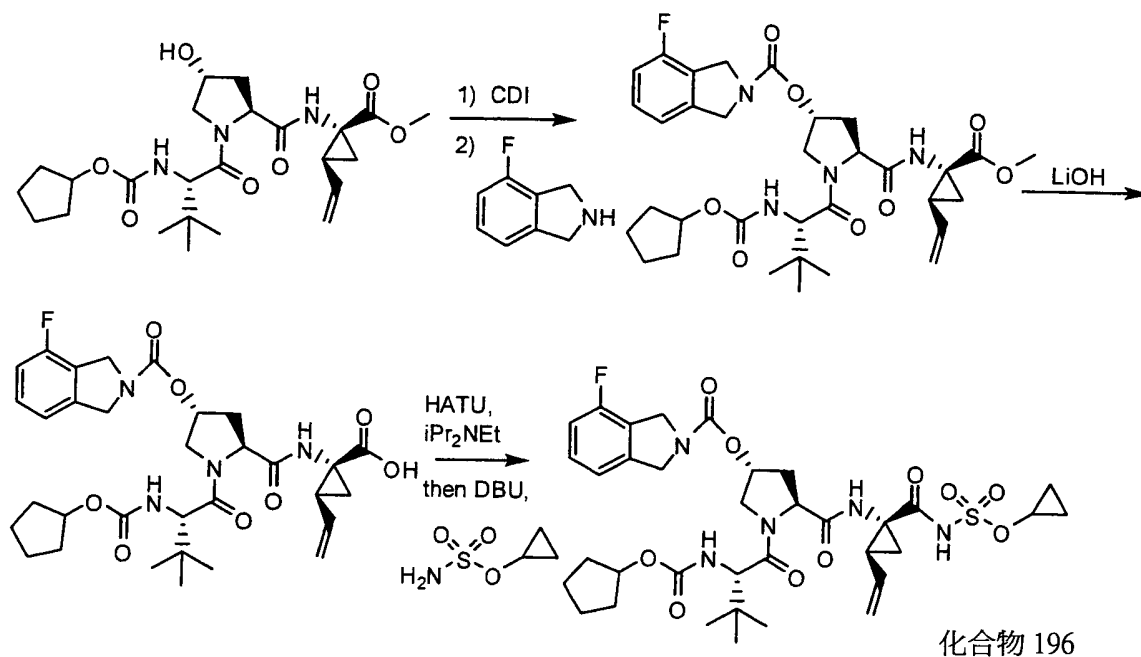
實例 195



化合物 195

以類似化合物 194 方式製備化合物 195，係以 2-(3-異丙基胺基吡啶-1-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-4-醇代替 8-氯-7-(2,2-二甲氧基乙氧基)-2-(2-異丙基胺基噻唑-4-基)-喹啉-4-醇，和適當地調整比例，提供 82 mg (35%產率) 化合物 195。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.46 (m, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.25 (s, 2H); 7.02 (m, 1H); 6.89 (m, 1H, 可交換); 5.98 (m, 1H); 5.48 (s, 1H); 4.77 (t, 1H); 4.55-4.44 (m, 2H); 4.27 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.81 (m, 2H); 3.80 (m, 1H); 3.45 (s, 3H); 2.64 (m, 1H); 2.29 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.76-1.48 (m, 6H); 1.68 (s, 3H); 1.47-1.15 (m, 5H); 1.29 (m, 6H); 1.03 (s, 9H); 0.96 (t, 3H); 0.68 (m, 2H); 0.41 (m, 2H)。LCMS 發現值 938.09 [M+H]⁺。

實例 196



1- {[1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-羥基-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (530 mg, 1.11 mmol) 溶於 CH_2Cl_2 (11 mL) 和用 CDI (234 mg, 1.44 mmol) 處理。在室溫攪拌隔夜之後，加入 4-氟-2,3-二氫-1H-異吲哚 (762 mg, 5.56 mmol)，且反應混合物攪拌隔夜。反應之後用 CH_2Cl_2 稀釋，和依序用 1N HCl、飽和的 NaHCO_3 水溶液、 H_2O 和飽和的 NaCl 水溶液清洗。有機相之後用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物用二氧化矽管柱層析術 (40→60% EtOAc/己烷) 純化，提供 4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸 1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-5-(1-甲氧基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-吡啶-3-基酯 (563 mg, 79% 產率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.77 (bd, 1H), 6.92-7.27 (m, 3H), 5.75 (m, 1H), 5.29 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 4.55-4.85 (m, 5H), 4.26 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.40-1.65 (m, 5H), 1.02

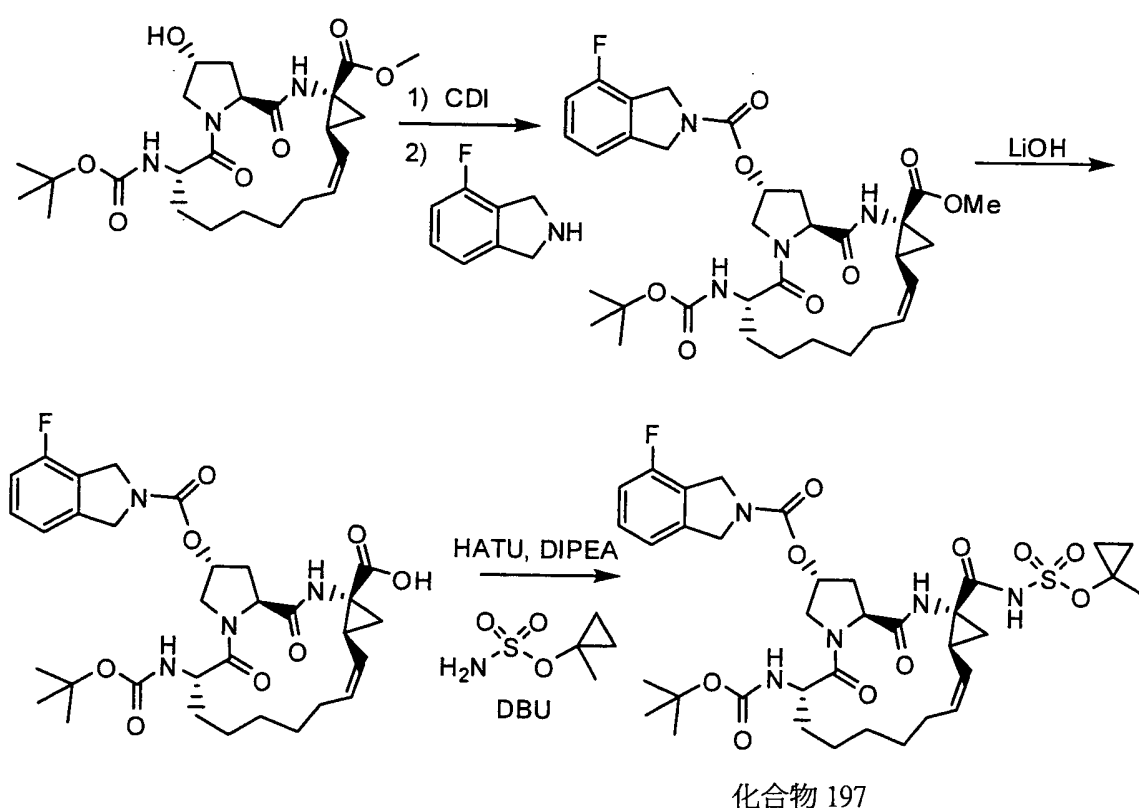
(s, 9H)。LCMS 發現值 643.3 $[M+H]^+$ 。

4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸 1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-5-(1-甲氧基羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-吡啶-3-基酯 (550 mg, 0.86 mmol) 溶於 THF : MeOH : H₂O (1:1:1 8.7 mL) 中，和用氫氧化鋰 (180 mg, 4.28 mmol) 處理。在約 2 小時之後，藉由起使物質的完全消耗判斷反應完全，於此時，反應用 1N HCl 水溶液中中和。有機相用 EtOAc 萃取，之後用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，得到 4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸 5-(1-羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡啶-3-基酯，其無須另外的純化即可用於下一反應。

4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-羧酸 5-(1-羰基-2-乙烯基-環丙基胺甲醯基)-1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡啶-3-基酯 (160 mg, 0.25 mmol) 溶於 DMF (3 mL) 中，加入 HATU (106 mg, 0.28 mmol) 和 iPr₂NEt (53 μ L, 0.30 mmol)。攪拌 1.5 小時之後，加入胺磺酸環丙酯 (41 mg, 0.24 mmol) 和 DBU (152 μ L, 1.02 mmol)，和反應攪拌隔夜。反應之後用 EtOAc 稀釋，和依序用 1N HCl、飽和的 NH₄Cl 水溶液、和飽和的 NaCl 水溶液清洗。有機相之後用硫酸鈉乾燥和濃縮。經由逆相 HPLC (40→95 % ACN/H₂O-1% TFA) 純化，提供化合物 196 (147 mg, 77% 產率)：¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.12 (d, 1H), 6.94-7.32 (m, 3H), 5.69 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 5.12 (d, 1H),

4.66-4.85 (m, 6H), 4.34 (d, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.81 (d, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.24 (q, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.30-1.60 (m, 9 H), 0.98 (s, 9H), 0.87 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。LCMS 發現值 747.9 $[M+H]^+$ 。

實例 197



將 CDI(372 mg, 2.29 mmol)加到環丙烷並[e]吡咯並[1,2-a][1,4]二氮雜環十五碳四烯-14a(5H)-羧酸 6-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-十四氫-2-羥基-5,16-二酮基-甲酯(1.00 g, 2.09 mmol)的 CH_2Cl_2 (20 mL)溶液中。在室溫攪拌隔夜之後，加入 4-氟-2,3-二氫-1H-異吲哚(573 mg, 4.18 mmol)和 DBU(0.937 mL, 6.27 mmol)，和反應混合物攪拌 2 小時。

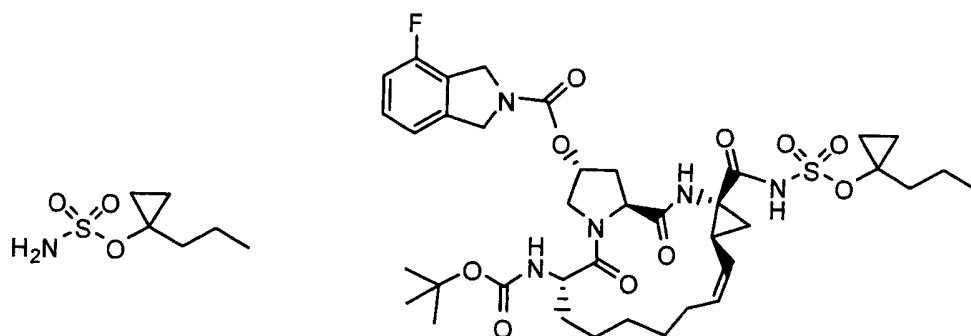
反應之後用 CH_2Cl_2 稀釋，和依序用 1N HCl、飽和的 NaHCO_3 水溶液、 H_2O 和飽和的 NaCl 水溶液清洗。有機相之後用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物用二氧化矽管柱層析術 (40→60% EtOAc/己烷) 純化，提供 14-第三丁氧基羰基胺基-18-(4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮-三環 [14.3.0.04,6] 十九碳-7-烯-4-羧酸甲酯 (916 mg, 68% 產率)。LCMS 發現值 642.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將氫氧化鋰 (299 mg, 41.96 mmol) 加到 14-第三丁氧基羰基胺基-18-(4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮-三環 [14.3.0.04,6] 十九碳-7-烯-4-羧酸甲酯 (916 mg, 1.43 mmol) 於 THF : MeOH : H_2O (12 mL) 的 1 : 1 : 1 混合物中。得到的漿料在室溫攪拌隔夜，之後用稀釋 EtOAc，和用 1 N HCl 和食鹽水清洗。得到的有機層用硫酸鈉乾燥和濃縮，提供粗製 14-第三丁氧基羰基胺基-18-(4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮-三環 [14.3.0.04,6] 十九碳-7-烯-4-羧酸 (910 mg, 100% 產率)。LCMS 發現值 628.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將 HATU (137 mg, 0.36 mmol) 和 DIPEA (0.063 mL, 0.36 mmol) 加到 14-第三丁氧基羰基胺基-18-(4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮-三環 [14.3.0.04,6] 十九碳-7-烯-4-羧酸 (150 mg, 0.24 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2.5 mL) 溶液中。在室溫攪拌 0.5 小時之後，加入胺磺酸 1-甲基-環丙酯 (74 mg, 0.48 mmol) 和 DBU (0.144

mL, 0.96 mmol)。得到的混合物在室溫攪拌隔夜，之後用稀釋 EtOAc，和用飽和的 NH_4Cl 和食鹽水清洗。殘留物用逆相 HPLC (30→90 % MeCN/ H_2O /0.1% TFA) 純化，提供化合物 197 (86 mg, 47% 產率)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.79-4.52 (m, 6H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.51-2.36 (m, 2H), 1.75-1.15 (m, 14H), 1.64 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.65 (m, 2H)。LCMS 發現值 761.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 198

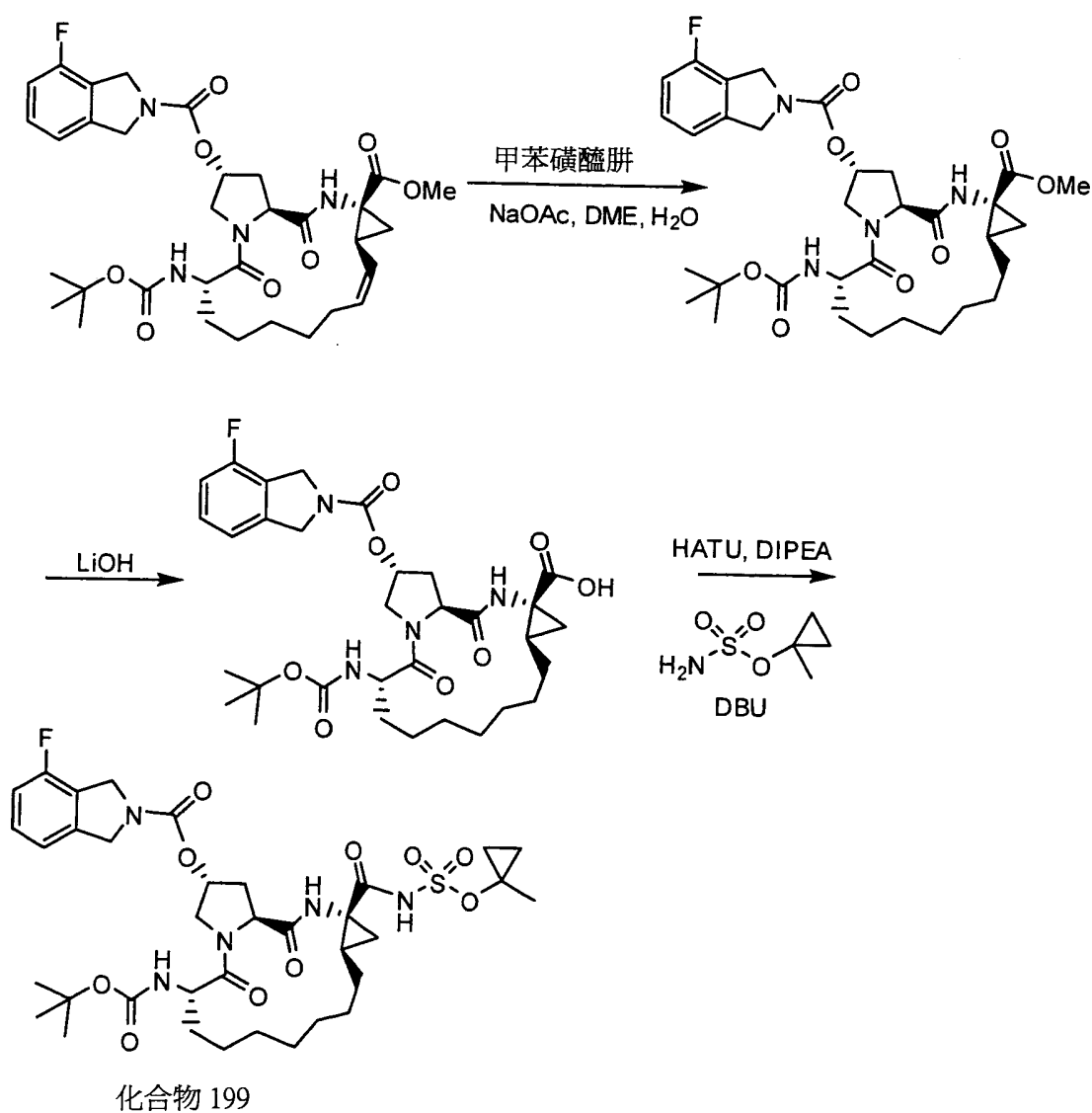


化合物 198

依據實例 29 所呈現之方法製備化合物 198，係以調整比例，從 14-第三丁氧基羰基胺基-18-(4-氟-1,3-二氫-異吲哚-2-羰基氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮-三環[14.3.0.04,6]十九碳-7-烯-4-羧酸 (150 mg, 0.24 mmol) 開始，和除了使用胺磺酸 1-丙基-環丙酯 (86 mg, 0.48 mmol) 之外，經由逆相 HPLC 純化之後提供化合物 198 (95.1 mg, 50% 產率)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.65 (m, 1H),

7.32 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.66 (q, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.79-4.52 (m, 6H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.77-1.15 (m, 17 H), 1.11 (s, 9H), 0.96 (t, 3H), 0.67 (m, 2H)。LCMS 發現值 789.8 $[M+H]^+$ 。

實例 199



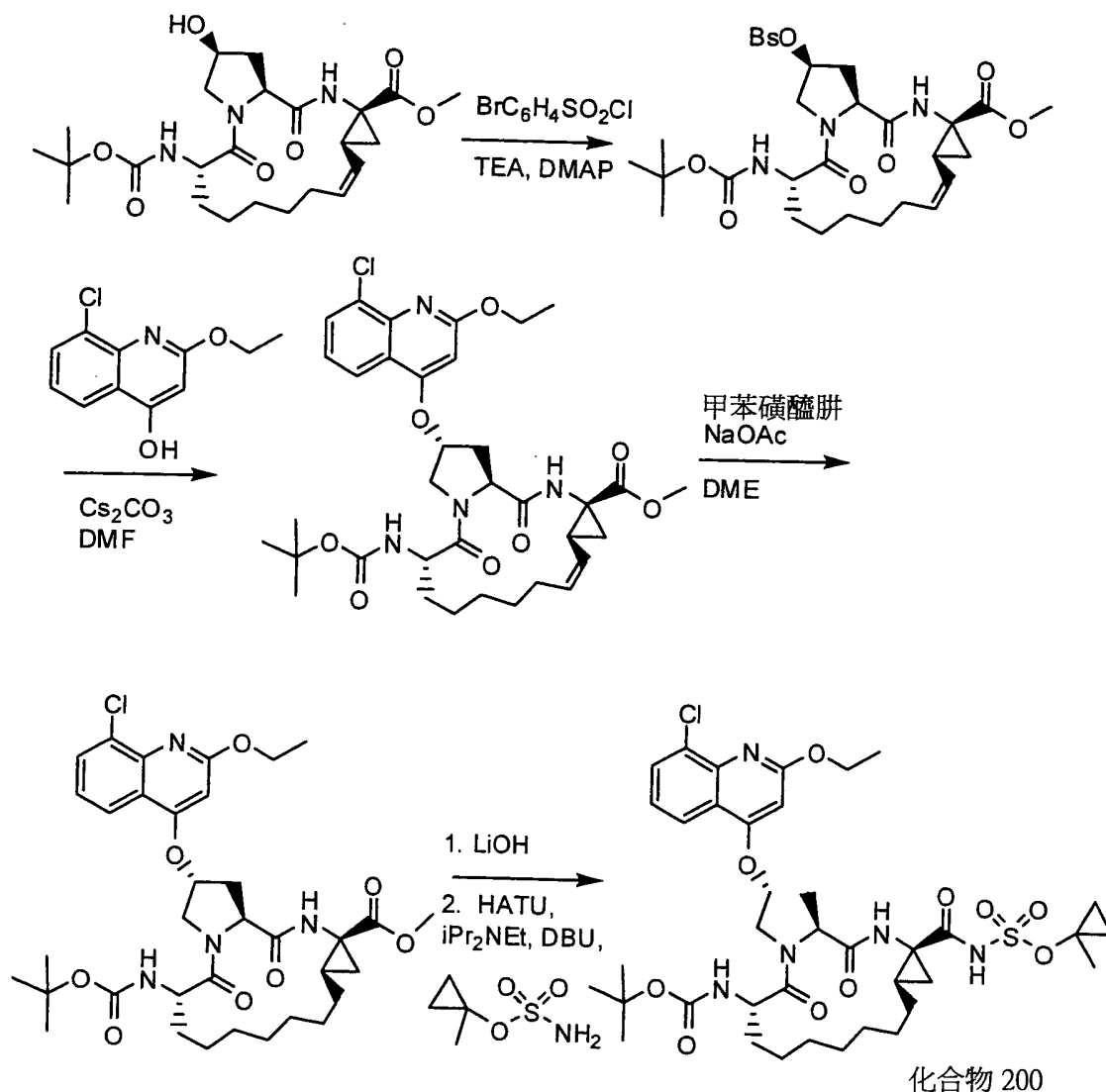
將 甲 苯 磺 醯 肼 (682 mg, 3.66 mmol) 和 乙 酸 鈉 (600 mg, 7.32 mmol) 加 到 14-第 三 丁 氧 基 羰 基 胺 基 -18-(4-氟 -1,3-二 氫 - 異 吡 啶 -2- 羰 基 氧 基)-2,15- 二 酮 基 -3,16- 二 氮 - 三 環 [14.3.0.04,6] 十 九 碳 -7- 烯 -4- 羧 酸 甲 酯 (392 mg, 0.61) 的 DME(3 mL) 和 水 (1 mL) 溶 液 中 。 反 應 受 熱 至 95℃ 且 容 許 攪 拌 1 小 時 。 反 應 用 水 稀 釋 , 和 用 乙 酸 乙 酯 萃 取 。 有 機 層 用 乾 燥 硫 酸 鈉 , 過 濾 , 和 濃 縮 。 粗 製 產 物 用 二 氧 化 矽 管 柱 層 析 術 (40→60% EtOAc/己 烷) 純 化 , 提 供 14-第 三 丁 氧 基 羰 基 胺 基 -18-(4-氟 -1,3-二 氫 - 異 吡 啶 -2- 羰 基 氧 基)-2,15- 二 酮 基 -3,16- 二 氮 - 三 環 [14.3.0.04,6] 十 九 烷 -4- 羧 酸 甲 酯 (319 mg, 81% 產 率) 。 LCMS 發 現 值 644.8 [M+H]⁺ 。

將 氫 氧 化 鋰 (104 mg, 2.47 mmol) 加 到 14-第 三 丁 氧 基 羰 基 胺 基 -18-(4-氟 -1,3-二 氫 - 異 吡 啶 -2- 羰 基 氧 基)-2,15- 二 酮 基 -3,16- 二 氮 - 三 環 [14.3.0.04,6] 十 九 烷 -4- 羧 酸 甲 酯 (319 mg, 0.49 mmol) 於 THF:MeOH:H₂O(6 mL) 的 1:1:1 混 合 物 中 。 得 到 的 漿 料 在 室 溫 攪 拌 隔 夜 , 之 後 用 EtOAc 稀 釋 , 和 用 1 N HCl 和 食 鹽 水 清 洗 。 得 到 有 機 層 用 硫 酸 鈉 乾 燥 和 濃 縮 , 提 供 粗 製 14-第 三 丁 氧 基 羰 基 胺 基 -18-(4-氟 -1,3-二 氫 - 異 吡 啶 -2- 羰 基 氧 基)-2,15- 二 酮 基 -3,16- 二 氮 - 三 環 [14.3.0.04,6] 十 九 烷 -4- 羧 酸 (300 mg, 97% 產 率) 。 LCMS 發 現 值 630.8 [M+H]⁺ 。

將 HATU(137 mg, 0.36 mmol) 和 DIPEA(0.063 mL, 0.36 mmol) 加 到 14-第 三 丁 氧 基 羰 基 胺 基 -18-(4-氟 -1,3-二 氫 - 異 吡 啶 -2- 羰 基 氧 基)-2,15- 二 酮 基 -3,16- 二 氮 - 三 環

[14.3.0.04,6] 十九烷 -4- 羧 酸 (150 mg, 0.24 mmol) 的 DMF(2.5 mL)中。在室溫攪拌 0.5 小時之後，加入胺磺酸 1-甲基-環丙酯(74 mg, 0.48 mmol)和 DBU(0.144 mL, 0.96 mmol)。得到的混合物在室溫攪拌隔夜，之後用稀釋 EtOAc，和用 1N HCl、飽和的 NH₄Cl 水溶液、和食鹽水清洗。粗製殘留物用逆相 HPLC(30→90 % MeCN/H₂O/0.1% TFA)純化，提供化合物 199(79 mg, 45%產率)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.93 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.80-4.68 (m, 4H), 4.60 (q, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 1.75-1.20 (m, 18H), 1.66 (s, 3H), 1.15 (s, 9H), 0.70 (m, 2H)。LCMS 發現值 763.8 [M+H]⁺。

實例 200



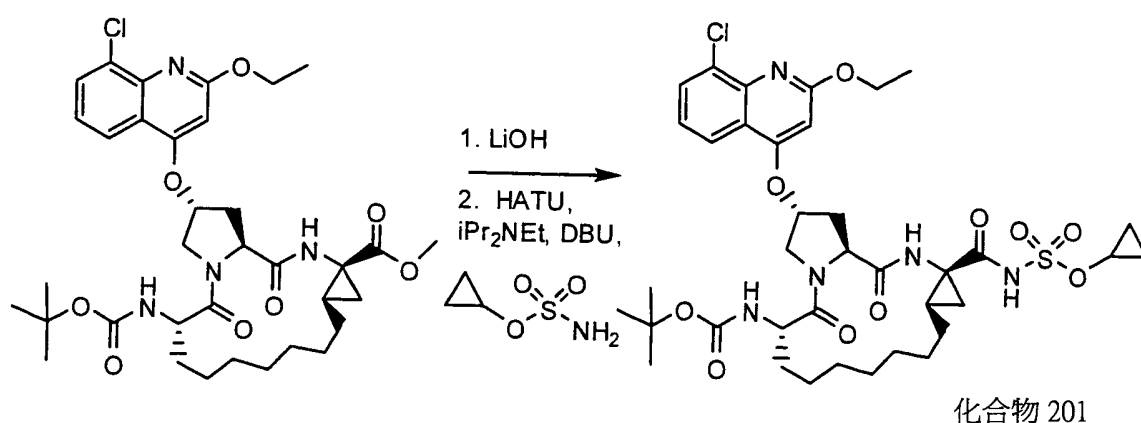
14-第三丁氧基羰基胺基-18-羥基-2,15-二酮基-3,16-二氮-三環[14.3.0.04,6]十九碳-7-烯-4-羧酸甲基酯(用 *Org. Lett.* **2004**, 6(17), 2901 所呈現之方法合成)用實例 1 所呈現之方法, 調整比例, 轉換成對溴苯磺酸酯(570 mg, 54%)。LCMS 發現值 697.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

14-第三丁氧基羰基胺基-18-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮-三環[14.3.0.04,6]十九碳-7-烯-4-羧酸甲酯係依據實例 138 所呈現之方法予以合成, 係以調整比例, 提供所欲之芳基醚巨環(472 mg, 84%)。LCMS 發現值 685.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

Reduction of 依據實例 20 所呈現之完成不飽和巨環的還原，係以調整比例，提供完全飽和的 14-第三丁氧基羰基胺基-18-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九烷-4-羧酸甲基酯。LCMS 發現值 687.1 [M+H]⁺。

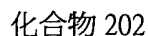
依據合成化合物 29 所呈現之方法製備化合物 200。14-第三丁氧基羰基胺基-18-(8-氯-2-乙氧基-喹啉-4-基氧基)-2,15-二酮基-3,16-二氮-三環[14.3.0.0^{4,6}]十九烷-4-羧酸甲酯的處理，係在相同條件下，調整比例，和在用逆相 HPLC 純化之後，提供化合物 200(150 mg, 58%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.96 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.73 (d, 1H) 7.23 (t, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.77 (dd, 1H), 4.61 (m, 3H), 4.20 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.2-1.8 (m, 22H), 1.68 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 0.72 (m, 2H)。LCMS 發現值 806.0 [M+H]⁺。

實例 201



依據合成化合物 27 所呈現之方法製備化合物 201。

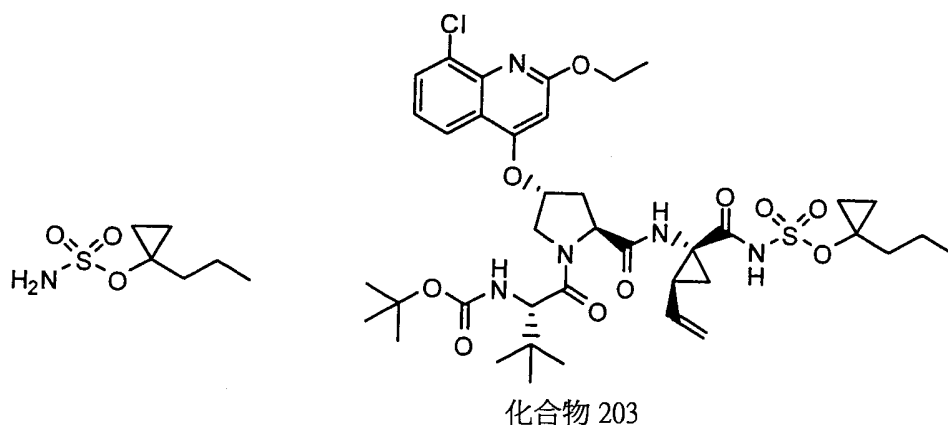
實例 202



- 490 -

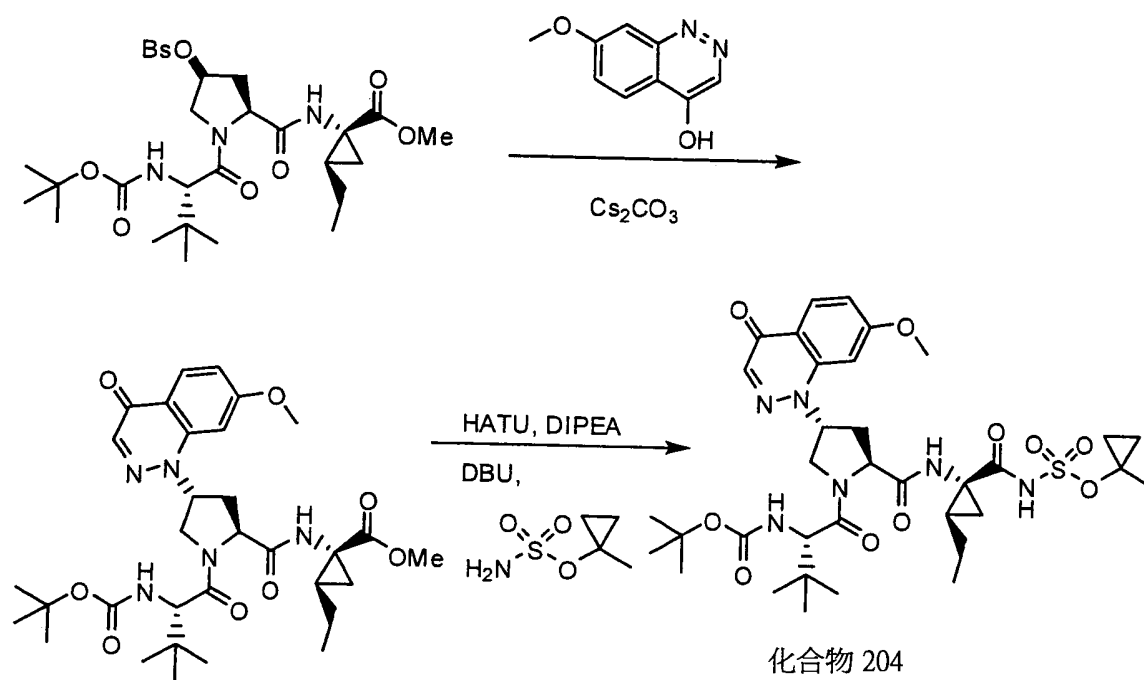
3.87 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.76-1.18 (m, 18H), 1.10 (m, 3H), 0.95 (m, 6H)。LCMS 發現值 945 $[M+H]^+$ 。

實例 203



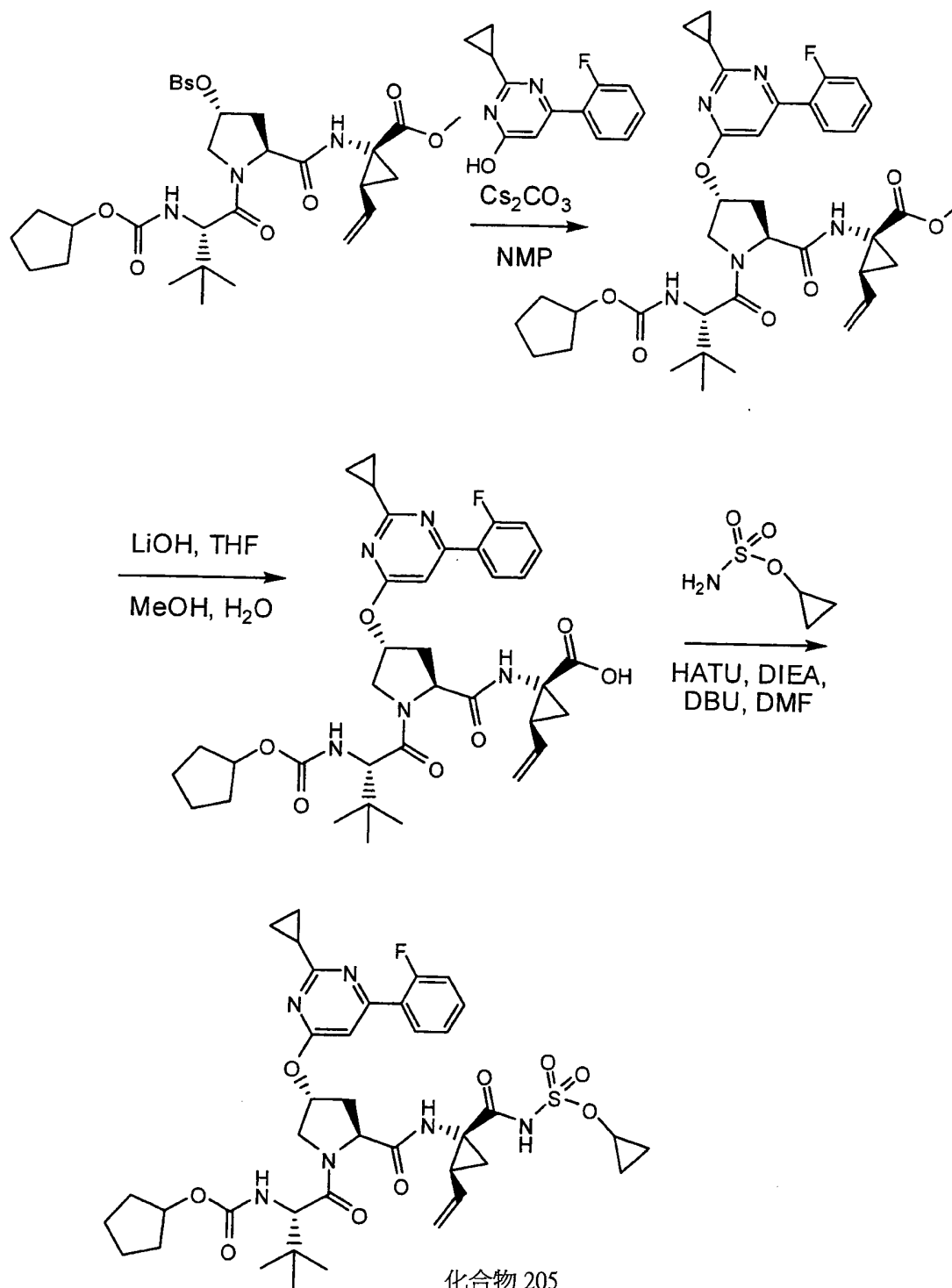
依據實例 29 所呈現之方法製備化合物 203，係以胺磺酸 1-丙基-環丙酯代替胺磺酸 1-甲基-環丙酯，和適當地調整比例。化合物使用逆相 HPLC 純化，得到 142.9 mg (57%) 化合物 203，其為白色非晶形固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.94 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.20 (m, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.68 (m, 1H); 5.37 (s, 1H); 5.26 (d, 1H); 5.09 (d, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.18 (s, 1H); 4.02 (m, 1H); 2.57 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.79 (m, 2H); 1.54 (m, 1H); 1.41 (m, 5H); 1.21 (m, 11H); 0.99 (s, 9H); 0.92 (m, 5H); 0.64 (s, 2H)。LCMS 發現值 820.0 $[M+H]^+$ 。

實例 204



依據實例 14 所呈現之方法製備化合物 204。1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯(800 mg, 1.16 mmol)的處理，係在相同條件下，調整比例，和除了利用 7-甲氧基-,2-二氮萘-4-醇(229 mg, 1.30 mmol)、胺磺酸 1-甲基-環丙酯(50 mg, 0.33 mmol)，和在 40℃ 進行甲酯的水解 3 小時之外，提供化合物 204(50 mg, 8%); ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.50-1.62 (m, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.67 (m, 2H)。

實例 205



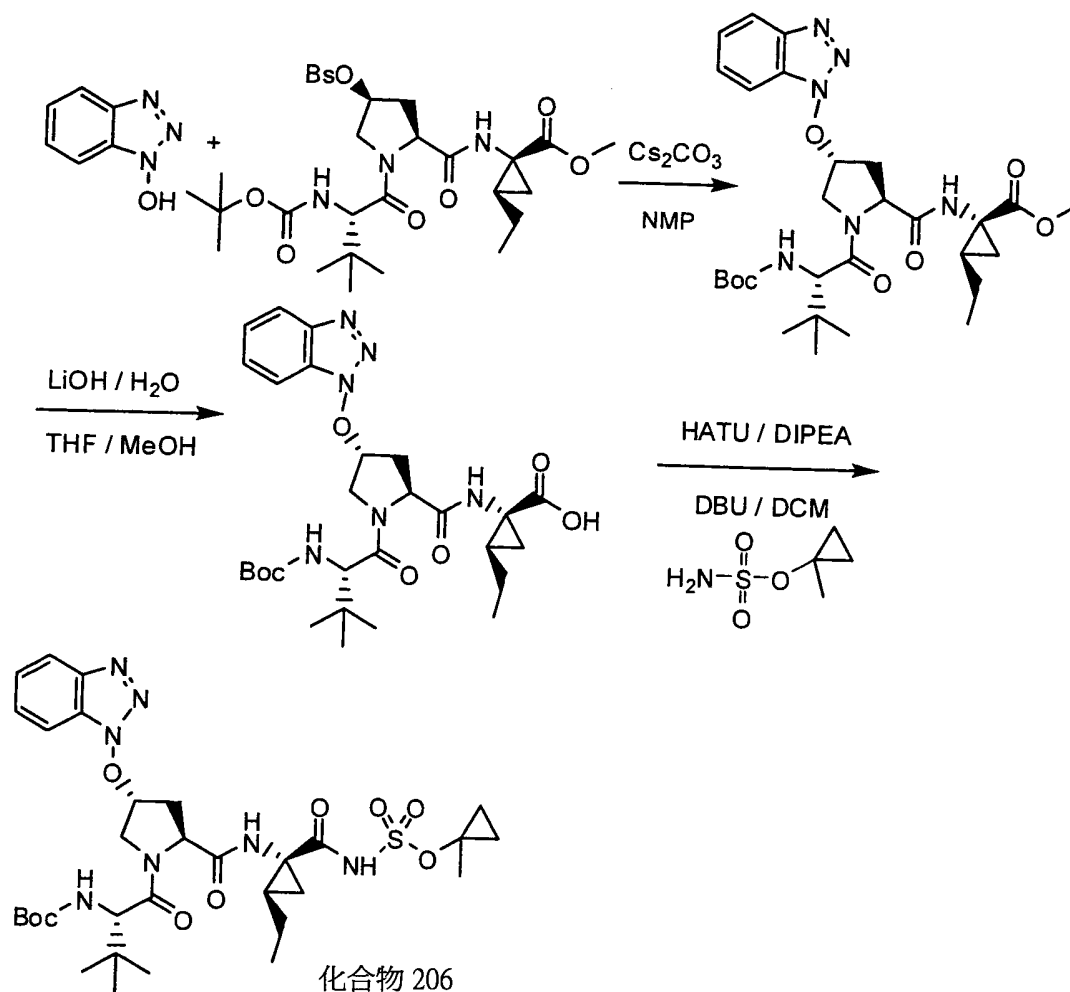
圓底燒瓶中置入 1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-環戊基氧基羰基氨基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啶-2-羰基]-胺基}-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (150 mg, 0.21 mmol)、1.5 ml NMP、2-環丙基-6-(2-氟-苯基)-嘓啶-4-醇 (48 mg, 0.21

mmol)、 Cs_2CO_3 (102.6 mg, 0.31 mmol)，且攪拌隔夜。反應用水稀釋，和用乙酸乙酯(2X)萃取。有機層用乾燥硫酸鈉，過濾，和濃縮，得到芳基醚，其粗製即用於下一反應。LCMS 發現值 692.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

將氫氧化鋰 (10 mg, 0.41 mmol) 加到 1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-環丙基-6-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸甲酯 (100 mg, 0.14 mmol) 於 5 ml THF、2 ml 甲醇、和 2 ml 水的溶液中。混合物攪拌隔夜，之後用 1N HCl 驟冷，和用乙酸乙酯(2X)萃取。有機層用乾燥硫酸鈉，過濾，和濃縮。混合物用逆相 HPLC 純化，提供所欲之酸 (71.8 mg, 51% 2 步驟)：LCMS 發現值 678.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

依據實例 27 所呈現之方法製備化合物 204。1-({1-(2-環戊基氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[2-環丙基-6-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺基)-2-乙烯基-環丙烷羧酸的處理係在相同條件下，調整比例，提供所欲之產物 (1.5 mg, 2%)： ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, 特徵峰) δ 9.27 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)；LCMS 發現值 797.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 206

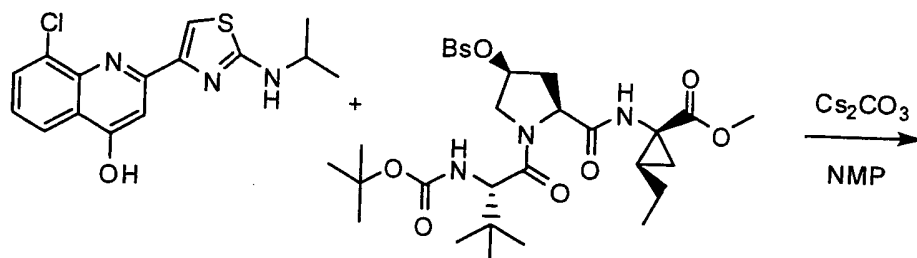


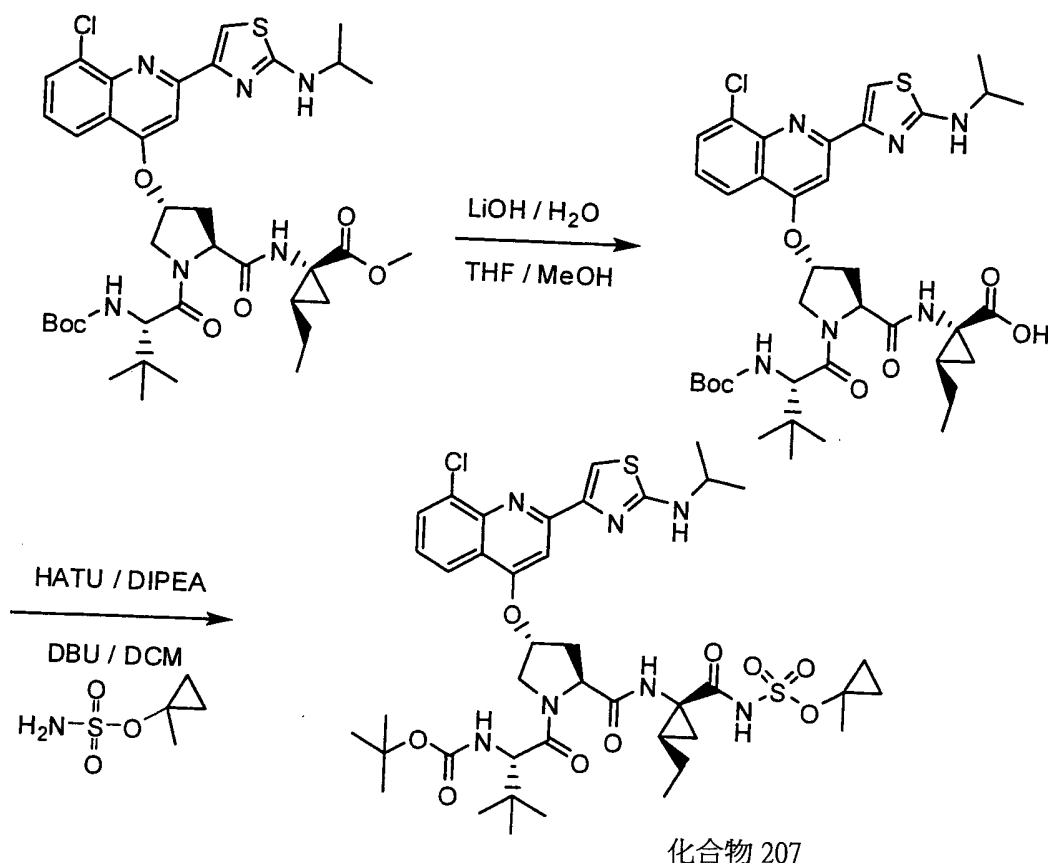
苯並三唑-1-醇 (68 mg, 0.5 mmol) 溶於 NMP (2.5 mL) 中，和用 Cs_2CO_3 (245 mg, 0.75 mmol) 處理，接著加入 1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (345 mg, 0.5 mmol)。反應混合物受熱至 60°C 持續 16 小時，之後，反應冷卻至室溫，和用 5% LiCl 水溶液稀釋。溶液用 EtOAc 萃取，用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物用二氧化矽管柱層析術 (75–95% EtOAc/己烷) 純化，提供芳基醚 (253 mg, 86%)。LCMS 發現值 588 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

依據實例 29 所呈現之方法製備化合物 205。1-{[4-(

苯並三唑-1-基氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯的處理，係在相同條件下，調整比例，且在用逆相 HPLC 純化之後，提供化合物 206 (164 mg, 72%)。 ^1H MNR (300 MHz, CD_3OD) : δ 9.36 (s, 1H), δ 8.01 (d, 1H), δ 7.90 (d, 1H), δ 7.65 (m, 1H), δ 7.50 (m, 1H), δ 5.52 (s, 1H), δ 4.67 (m, 1H), δ 4.48 (m, 1H), δ 4.32 (s, 1H), δ 4.08 (m, 1H), δ 2.63 (m, 1H), δ 2.21 (m, 1H), δ 1.70-0.99 (m, 33H), δ 0.70 (m, 2H)。 LCMS 發現值 707 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 207





8-氯-2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-喹啉-4-醇 (50 mg, 0.16 mmol) 溶於 NMP (1 mL) 中，和用 Cs_2CO_3 (76 mg, 0.23 mmol) 處理，接著加入 1-{[4-(4-溴-苯磺醯氧基)-1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-吡咯啉-2-羰基]-胺基}-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯 (129 mg, 0.23 mmol)。反應混合物受熱至 60°C 持續 16 小時，之後，反應冷卻至室溫，和用 5% LiCl 水溶液稀釋。溶液用 EtOAc 萃取，用飽和的 NaCl 水溶液清洗，和用硫酸鈉乾燥。移除溶劑之後，粗製產物用二氧化矽管柱層析術 (75–95% EtOAc/己烷) 純化，提供芳基醚 (97 mg, 81%)。LCMS 發現值 772 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

依據實例 29 所呈現之方法製備化合物 207。1-({1-(2-第三丁氧基羰基胺基-3,3-二甲基-丁醯基)-4-[8-氯-2-(2-異丙基胺基-噻唑-4-基)-喹啉-4-基氧基]-吡咯啉-2-羰基}-胺

基)-2-乙基-環丙烷羧酸甲酯的處理，係在相同條件下，調整比例，和在用逆相 HPLC 純化之後，提供化合物 207(12 mg, 62%)。LCMS 發現值 892 ($[M+H]^+$). ^1H MNR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.23(s, 1H), δ 7.50 (d, 1H), δ 7.31 (d, 1H), δ 7.21(m, 1H), δ 5.86 (m, 1H), δ 5.47 (m, 2H), δ 4.61-3.84 (m, 5H), δ 2.62 (m, 1H), δ 2.33 (m, 1H), δ 1.69-0.99 (m, 40H), δ 0.69 (m, 2H)。

生物試驗

NS3 酶催化效力：經純化的 NS3 蛋白酶與 NS4A 肽錯合，之後用化合物的系列稀釋液(DMSO 作為溶劑)培養。藉由加入雙標記的肽基質而開始反應，測量得到的螢光動力增加。進行速度數據的非線性迴歸，計算 IC_{50} 。最初測試抵抗基因型 1b 蛋白酶的活性。依據抵抗基因型 1b 所得之效力，可測試額外的基因型(1a、2a、3)和或抵抗酶之蛋白酶抑制劑(D168Y、D168V、或 A156T 突變體)。於所有試驗期間，使用 BILN-2061 作為控制組。於此試驗中，本發明的代表性化合物被評估且典型地發現具有低於約 1 μm 的 IC_{50} 值。

複製子效力和細胞毒性：Huh-luc 細胞(安定地複製 Bartenschlager's I389luc-ubi-neo/NS3-3'/ET 基因型 1b 複製子)用化合物的系列稀釋液(DMSO 作為溶劑)處理 72 小時。複製子複製數目用生物發光測量，和進行非線性迴歸計算 EC_{50} 。使用 Promega CellTiter-Glo 細胞生存能力試

驗，對經相同藥物稀釋液處理的平行板，試驗細胞毒性。依據抵抗 1b 複製子所獲得之能力，可測試化合物抵抗基因型 1a 複製子和/或抵抗編碼 D168Y 或 A156T 突變體之複製子的抑制劑。於所有試驗期間，使用 BILN-2061 作為控制組。於此試驗中，本發明的代表性化合物被評估且典型地發現具有低於約 5 μm 之 EC_{50} 值。

血清蛋白質對複製子效力的影響

在經補充生理濃度的人類血清白蛋白 (40 mg/mL) 或 α -酸醣蛋白 (1 mg/mL) 的一般細胞培養介質 (DMEM + 10% FBS) 中進行複製子試驗。於人類血清蛋白質存在下的 EC_{50} 被比作一般介質中的 EC_{50} 以測量效力的移位摺疊 (fold shift)。

酶催化的選擇性：哺乳動物的蛋白酶 (包括豬的胰臟彈性蛋白酶、人類白血球彈性蛋白酶、蛋白酶 3、和組織蛋白酶 D) 的抑制作用對每一個酶的個別基質在 K_m 測量。每一個酶的 IC_{50} 被比作用 NS3 1b 蛋白酶所得到的 IC_{50} ，以計算選擇性。本發明的代表性化合物已顯示活性。

MT-4 細胞細胞毒性：MT4 細胞用化合物的系列稀釋液處理，持續一個 5 天週期。細胞生存能力是在使用 Promega CellTiter-Glo 試驗處理期間結束時測量，且執行非線性迴歸計算 CC_{50} 。

在 EC_{50} 時與細胞有關的化合物濃度：Huh-luc 培養是用化合物濃度等於 EC_{50} 培養。在多樣時間點(0-72 小時)，細胞用冷介質清洗 2X，和用 85%乙腈萃取；亦將在每一時間點萃取介質的樣品。細胞和介質萃取物用 LC/MS/MS 分析，測定化合物於每一部分中的莫耳濃度。本發明的代表性化合物已顯示活性。

溶解度和安定性：溶解度藉由取用 10 mM DMSO 儲液的等分試樣，和用 1%的總 DMSO 濃度製備於試驗介質溶液(PBS, pH 7.4 和 0.1 N HCl, pH 1.5)中化合物的最後濃度為 100 μ M。試驗介質溶液在室溫培養邊搖動 1 小時。溶液之後被離心，且回收的上澄液在 HPLC/UV 測驗。溶解度將藉由比較於所定義的試驗溶液中所測定的化合物含量，比作於 DMSO 中在相同濃度中所測定的含量。亦將測定在 37°C 用 PBS 培養 1 小時之後化合物的安定性。

於冷凍保存的人類、狗、和大鼠的肝細胞中的安定性：每一化合物在 37°C 於肝細胞懸浮液(100 μ l, 80,000 細胞/井)中培養至多 1 天。冷凍保存的肝細胞在無血清的介質中修復。懸浮液被移至 96-井板(50 μ L/井)中。化合物於培養介質中稀釋至 2 μ M，之後加到肝細胞懸浮液中，以啟動培養。在培養開始之後於 0、10、30 和 60 分鐘取樣，且反應將用 0.3%甲酸於 90%乙腈/10%水中所構成之混合物驟冷。化合物於每一樣品中的濃度用 LC/MS/MS 分析。

化合物於肝細胞懸浮液中的消失半生期藉由符合單相指數方程式之濃度-時間數據而測定。數據亦將按比例增加，以表示固有的肝清除率和/或總肝清除率。

於人類、狗、和大鼠的肝 S9 部分的安定性：每一化合物在 37°C 於 S9 懸浮液 (500 μ l, 3 mg 蛋白質/mL) 中培養至多 1 小時 (n=3)。化合物加到 S9 懸浮液中啟動培養。在培養開始之後於 0、10、30、和 60 分鐘取樣。化合物於每一樣品中的濃度用 LC/MS/MS 分析。化合物於 S9 懸浮液中的消失半生期藉由符合單相指數方程式之濃度-時間數據而測定。

Caco-2 滲透性：藉由服務契約 (Absorption Systems, Exton, PA) 試驗化合物。將化合物以未標示方式提供給承辦者將測量向前 (A-至-B) 和反向 (B-至-A) 滲透性。Caco-2 單層在 12-井 Costar Transwell® 板中於經膠原塗覆、微孔、具碳酸酯膜上生長至匯合處。針對向前的滲透性 (A-至-B)，在頂側提供化合物，和針對反向滲透性 (B-至-A)，在底側提供化合物。細胞在 37°C 用 5% CO₂ 於潮濕的培養器中培養。在開始培養時，和在培養之後 1 小時和 2 小時，200- μ L 等分試樣從接受室取出，和用新鮮試驗緩衝液取代。化合物於每一樣品中的濃度用 LC/MS/MS 分析。計算表觀滲透性 (apparent permeability), P_{app} 。

血漿蛋白質結合：

血漿蛋白質結合用平衡透析測量。每一化合物在最後濃度 2 μM 穿透進入至空白血漿中。被進入的血漿和磷酸鹽緩衝液置於經裝配透析細胞的對面，其之後在 37°C 水浴中緩慢旋轉。在培養結束時，測定化合物於血漿和磷酸鹽緩衝液中的濃度。使用下面方程式計算未結合的百分比：

$$\% \text{ 未結合} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

其中 C_f 和 C_b 分別是於透析後緩衝液和血漿濃度所測定的自由和結合濃度。

CYP450 數據變化：

每一化合物用 5 個重組人類 CYP450 酶 (包括 CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、CYP2D6 和 CYP2C19) 的每一者在 NADPH 存在下，和無 NADPH 存在下培養。在培養開始時和在開始培養之後於 5、15、30、45 和 60 分鐘從混合物連續取樣。用 LC/MS/MS 測量化合物於培養混合物中的濃度。藉由與開始培養的樣品比較，計算培養之後，在每一時間點剩餘的化合物的百分比。

於大鼠、狗、猴子和人類血漿中的安定性：

化合物將在 37°C 於血漿 (大鼠、狗、猴子或人類) 中培養至多 2 小時。將化合物在最後濃度 1 和 10 $\mu\text{g/mL}$ 加到

血漿中。在加入化合物之後於 0、5、15、30、60、和 120 分鐘取出等分樣品。用 LC/MS/MS 測量化合物和主要代謝物在每一時間點的濃度。

所有公開刊物、專利、和專利文件在此藉由引用被併入，如同藉由引用個別併入。本發明已描述各種特定和較佳的具體例和技術。然而，應理解的是，當許多變體和修飾保持在本發明精神和範圍內時仍可被進行。

五、中文發明摘要

發明之名稱：抗病毒性化合物

本發明係關於抗病毒性化合物、含有該化合物之組成物、和包括投予該化合物之治療方法、及用於製備該化合物之方法和中間體。

六、英文發明摘要

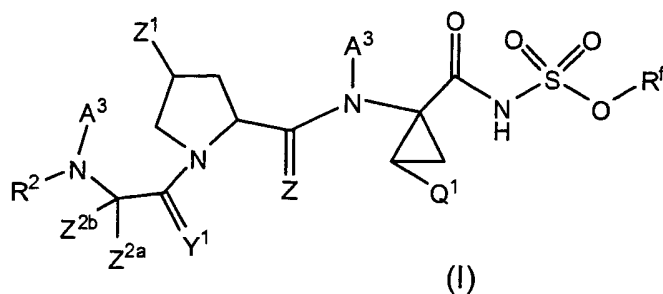
發明之名稱：

ANTIVIRAL COMPOUNDS

The invention is related to anti-viral compounds, compositions containing such compounds, and therapeutic methods that include the administration of such compounds, as well as to processes and intermediates useful for preparing such compounds.

十、申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中：

R^1 係獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、鹵素、鹵烷基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，選擇性地經一或多個 A^3 取代；

R^2 係選自

- a) $-C(Y^1)(A^3)$ ，
- b) (C2-10)烷基、(C3-7)環烷基或(C1-4)烷基-(C3-7)環烷基，其中該環烷基和烷基-環烷基可選擇性地經(C1-3)烷基單-、二-或三-取代，或

其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可選擇性地經選自羥基和 $O-(C1-4)$ 烷基之取代基單-或二-取代，或

其中該烷基-基團的每一者可選擇性地經鹵素單-、二-或三-取代，或

其中該環烷基基團的每一者(其為 5-、6-或 7-員

，一或二個 $-\text{CH}_2-$ 基團不會直接互相連接)可選擇性地經 $-\text{O}-$ 替代，使得 O -原子連接至 N 原子， R^2 經由至少 2 個 C -原子連接至該 N 原子，

c) 苯基、(C1-3)烷基-苯基、雜芳基或(C1-3)烷基-雜芳基，

其中該雜芳基為具有 1 至 3 個選自 N 、 O 和 S 之雜原子之 5-或 6-員，其中該苯基和雜芳基可選擇性地經選自下面取代基予以單-、二-或三取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、(C1-4)烷基、 $\text{O}-(\text{C1-4})$ 烷基、 $\text{S}-(\text{C1-4})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}((\text{C1-4})\text{烷基})$ 和 $-\text{N}((\text{C1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 和 $-\text{CONH}-(\text{C1-4})\text{烷基}$ ；和其中該(C1-3)烷基可選擇性地經一或多個鹵素取代；

d) $-\text{S}(\text{O})_2(\text{A}^3)$ ；或

e) $-\text{C}(\text{Y}^1)-\text{X}-\text{Y}$ ；

R^3 為 H 或 (C1-6)烷基；

Y^1 獨立地為 O 、 S 、 $\text{N}(\text{A}^3)$ 、 $\text{N}(\text{O})(\text{A}^3)$ 、 $\text{N}(\text{OA}^3)$ 、

$\text{N}(\text{O})(\text{OA}^3)$ 或 $\text{N}(\text{N}(\text{A}^3)(\text{A}^3))$ ；

Z 為 O 、 S 、或 NR^3 ；

Z^1 為具有 3 維形狀之有機基團，其適合 HCV NS3 絲

胺酸蛋白酶功能域的延伸 S2 區域；

Z^{2b} 為 H 、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基

；

Q^1 爲 A^3 ；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環基，該雜環基可選擇性地經一或多個酮基(=O)、 R^4 、或 A^3 取代；

X 各自獨立地爲鍵、O、S、或 NR^3 ；

Y 爲多碳環或多雜環，該多碳環或多雜環選擇性地經一或多個 R^4 、鹵基、羧基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；

R^4 各自獨立地爲 $-P(Y^3)(OA^2)(OA^2)$ 、-

$P(Y^3)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(OA^2)$ 、-

$P(Y^3)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、或 $P(Y^3)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ ；

Y^3 各自獨立地爲 O、S、或 NR^3 ；

R_n 和 R_p 各自獨立地爲 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基，該 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或 (C1-10)烷氧基羰基選擇性地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或 (C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環；

R_r 各自獨立地爲 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、

(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、或(C1-10)烷氧基羰基；

Z^{2a} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、鹵烷基、(C1-10)烷基-S(=O)₂-(C1-10)烷基、或環烷基，其中 Z^{2a} 的任何碳原子可選擇性地以選自 O、S、S(=O)、S(=O)₂、或 N 之雜原子替代，和其中任何環烷基選擇性地經一或多個(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、鹵烷基、F、Cl、Br、或 I 取代；或 Z^{2a} 選擇性地與一或多個 R^1 、 R^2 、 Q^1 、或 A^3 形成雜環；

A^3 係獨立地選自 PRT、H、-OH、-C(O)OH、氰基、烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、亞胺基、鹵素、CF₃、CH₂CF₃、環烷基、硝基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環基、-C(A²)₃、-C(A²)₂-C(O)A²、-C(O)A²、-C(O)OA²、-O(A²)、-N(A²)₂、-S(A²)、-CH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-CH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-

$\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、-
 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、-
 $\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、-
 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、-
 $\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、- $(\text{CH}_2)_m$ -雜環基、-
 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、- $\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 烷基
 、- $\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -烷基、- $(\text{CH}_2)_m\text{O}-$
 $\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 烷基、- $(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 環烷基、-
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$
 、或烷氧基芳基磺醯胺基，

其中 A^3 各自可選擇性地經 1 至 4 個 $-\text{R}^1$ 、-

$\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、- $\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$
 、- $\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、-

$\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、或

$\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{A}^2)_2$)

、鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基、碳
 環、雜環、芳烷基、芳基磺醯胺基、芳
 基烷基磺醯胺基、芳氧基磺醯胺基、芳
 氧基烷基磺醯胺基、芳氧基芳基磺醯胺
 基、烷基磺醯胺基、烷氧基磺醯胺基、
 烷氧基烷基磺醯胺基、芳硫基、-

$(\text{CH}_2)_m$ 雜環基、- $(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基

、- $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 烷基、- $\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$

$\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -烷基、- $(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$

O-烷基、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -環烷基、
 $N(H)C(CH_3)C(O)O$ -烷基、或烷氧基芳
 基磺醯胺基取代，選擇性地經 R^1 取代
 ；

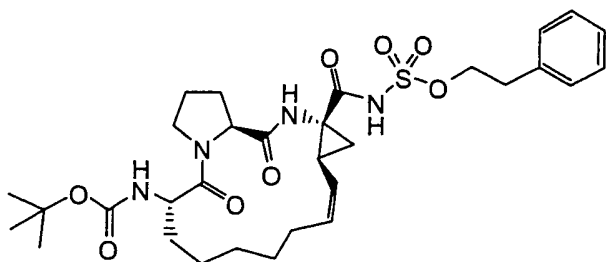
選擇性地， A^3 和 Q^1 的每個獨立案例可一起與一或多
 個 A^3 或 Q^1 基團形成環；和

A^2 係獨立地選自 PRT、H、烷基、烯基、炔基、胺基
 、胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環烷基、芳
 基、雜芳基、雜環基、烷基磺醯胺基、或芳基磺醯胺基，
 其中 A^2 各自選擇性地經 A^3 取代；

R^f 為 A^3 ；和

m 為 0 至 6；

前提是式 I 化合物不為下面化合物：



2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 為具
 有易與一或多個殘留物互相反應的有機基團，該殘留物對
 應至 HCV NS3 絲胺酸蛋白酶功能域的延伸 S2 區域的組胺
 酸 57、天冬胺酸 81、精胺酸 155、和天冬胺酸 168。

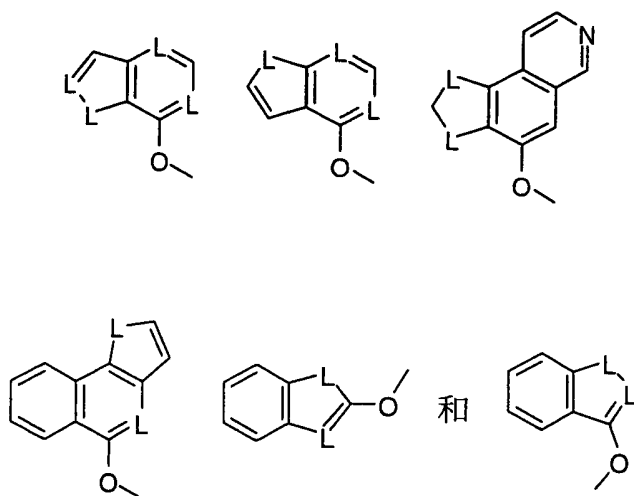
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 為具
 有易與一或多個殘留物互相反應的有機基團，該殘留物對

應至 HCV NS3 絲胺酸蛋白酶功能域的延伸 S2 區域的酪胺酸 56、纈胺酸 78、和天冬胺酸 79。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 為 A^3

。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 係選自：



其中 L 各自獨立地為 CH 或 N；和其中 Z^1 各自選擇性地經一或多個 A^3 取代。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 為基團 $-Z^3-Q$ ，其中： Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、 $S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ ；和 Q 為雙環 [4.4.0] 環系統，其中至少一個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且選擇性地包括一或多個 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-N=$ 、或 $-N(A^5)-$ 於環系統中；其中 A^5 各自獨立地為 A^3 或連接至 Z^3 的點；和其中該環系統選擇性地在一或多個碳原子上經 A^3 取代。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 為基

團 $-Z^3-Q$ ，其中： Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、 $S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ ；和 Q 為雙環 [4.4.0] 環系統，其中至少一個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且選擇性地包括一或多個 $-N=$ 、或 $-N(A^5)-$ 於環系統中，和該環系統選擇性地在一或多個碳原子上經 A^3 取代。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 為基團 $-Z^3-Q$ ，其中： Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、 $S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ ；和 Q 為雙環 [4.4.0] 環系統，其中二個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且選擇性地包括一或多個 $-N=$ 於環系統中，和該環系統選擇性地在一或多個碳原子上經 A^3 取代。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 為基團 $-Z^3-Q$ ，其中： Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、 $S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ ；和 Q 為雙環 [4.4.0] 環系統，其中二個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且包括 1、2、3、或 4 個 $-N=$ 於環系統中，和該環系統選擇性地在一或多個碳原子上經 A^3 取代。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 為基團 $-Z^3-Q$ ，其中： Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、 $S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ ；和 Q 為雙環 [4.4.0] 環系統，其中二個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且包括 1 或 2 個 $-N=$ 於環系統中，和該環系統選擇性地在一或多個碳原子上經 A^3 取代。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 為基

團 $-Z^3-Q$ ，其中： Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、 $S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ ；和 Q 為選擇性地經一或多個 A^3 取代之 1-萘基或 2-萘基環系統。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 為基團 $-Z^3-Q$ ，其中： Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、 $S-$ 、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、或 $-OC(=O)-$ ；和 Q 為雙環 [4.3.0] 環系統，其中至少一個環為芳香族，該環系統包括一或多個碳原子且選擇性地包括一或多個 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-N=$ 、或 $-N(A^5)-$ 於環系統中；其中 A^5 各自獨立地為 A^3 或連接至 Z^3 的點；和其中該環系統選擇性地在一或多個碳原子上經 A^3 取代。

13. 如申請專利範圍第 6-12 項中任一項之化合物，其中 Z^3 為直接鍵、 $-O-$ 、或 $-OC(=O)$ 。

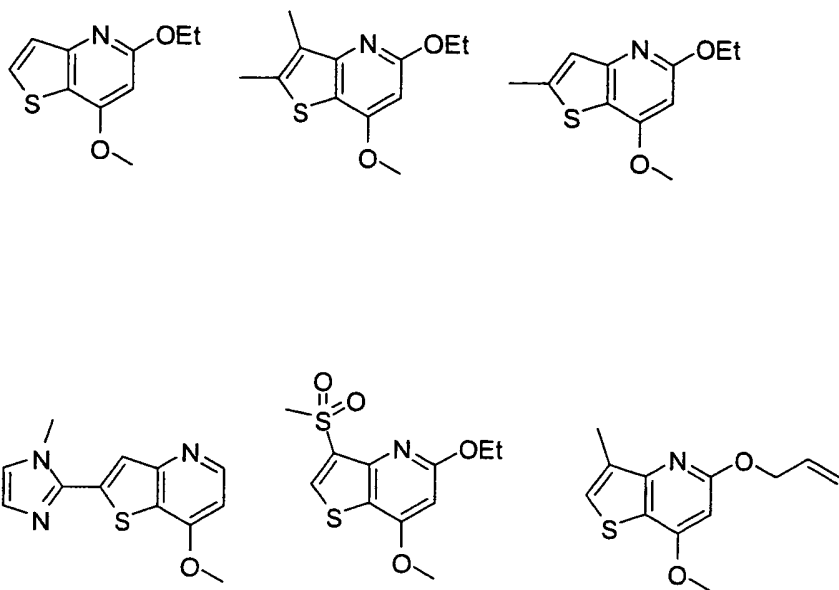
14. 如申請專利範圍第 6-12 項中任一項之化合物，其中 Z^3 為直接鍵。

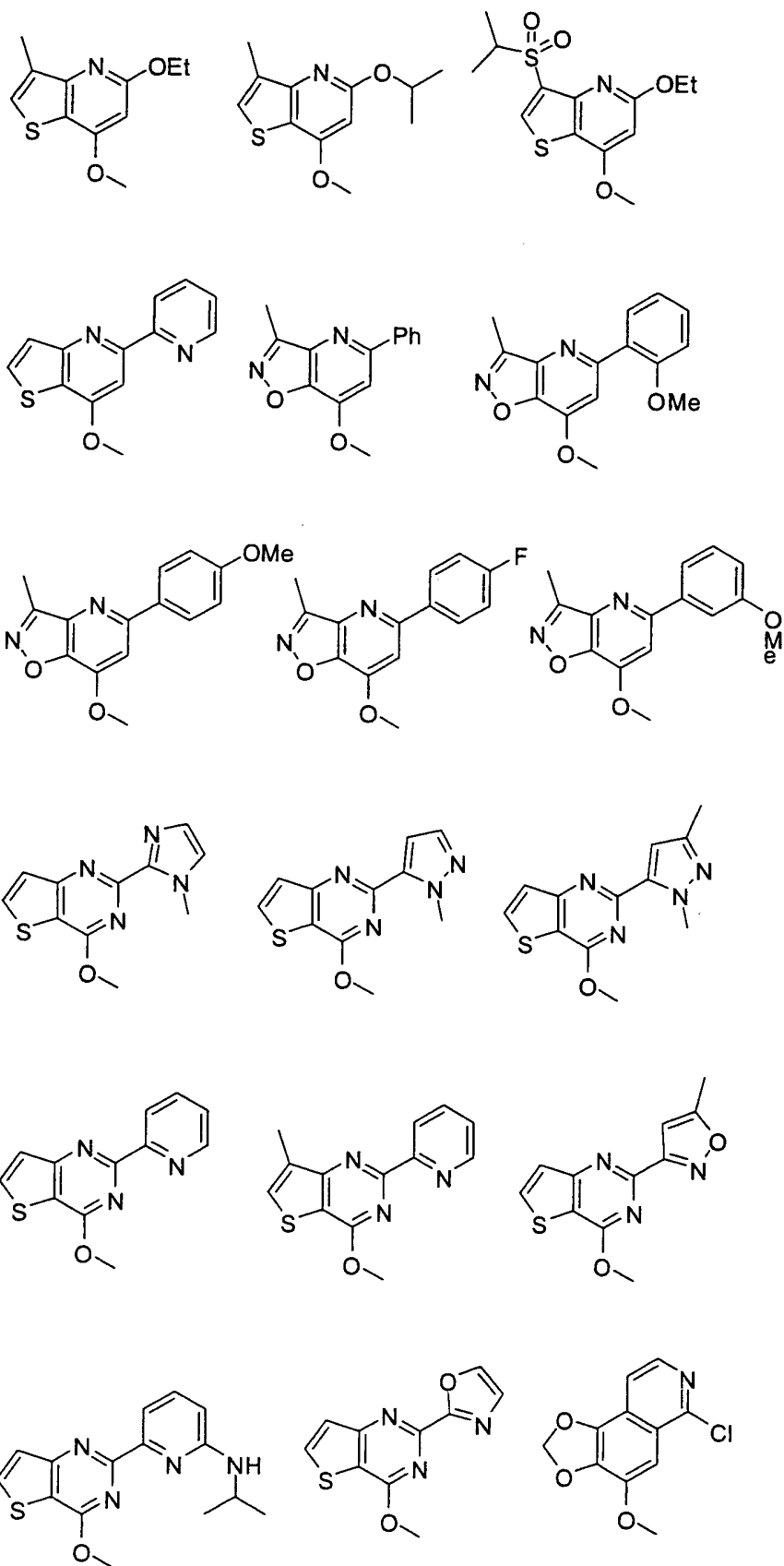
15. 如申請專利範圍第 6-12 項中任一項之化合物，其中 Z^3 為 $-O-$ 。

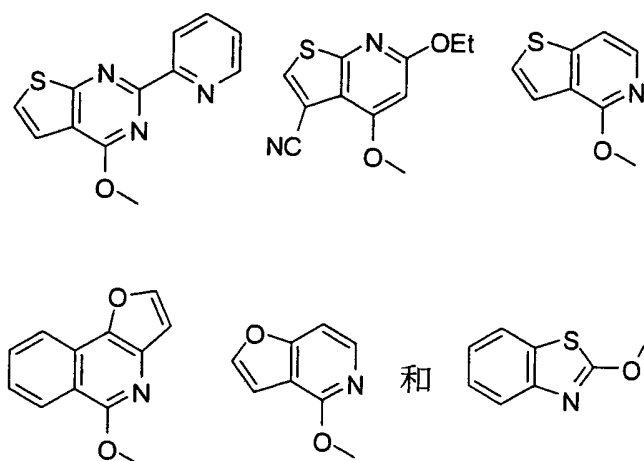
16. 如申請專利範圍第 6-12 項中任一項之化合物，其中 Z^3 為 $-C(=O)O-$ 。

17. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 的化合物或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中 Z^1 係選自：

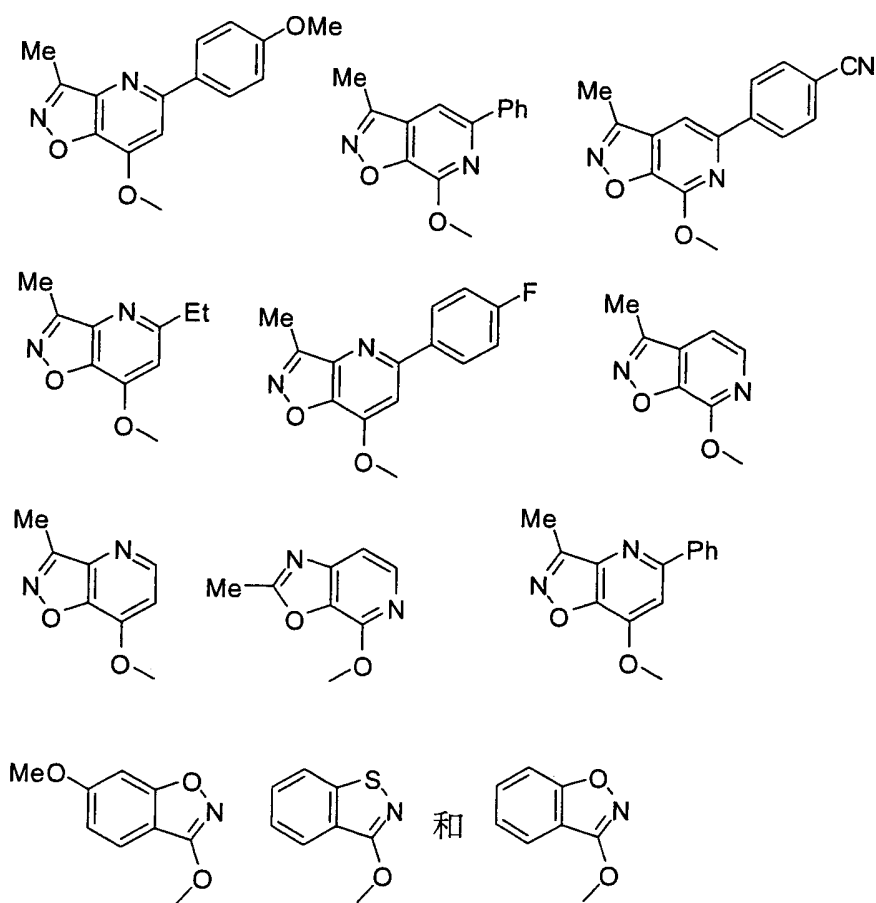
200914013



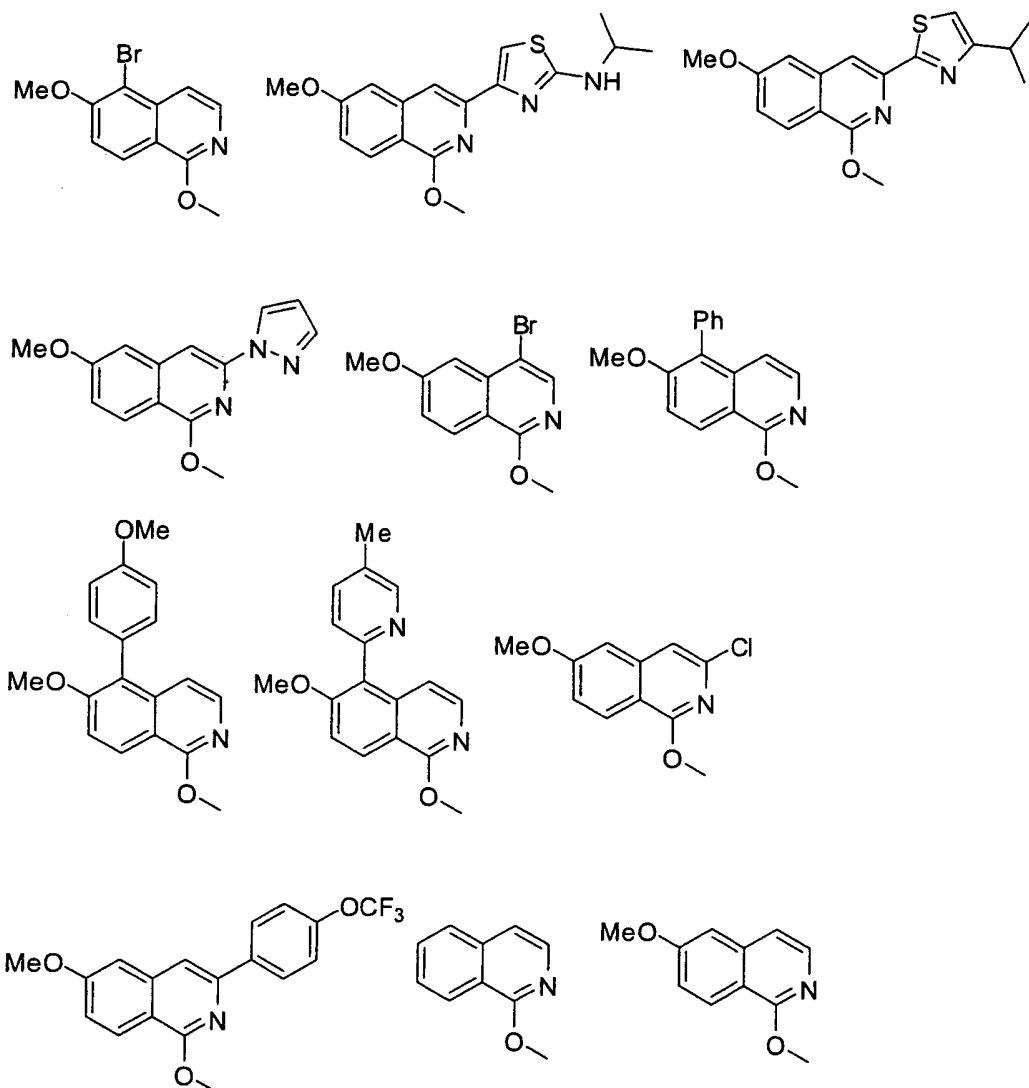


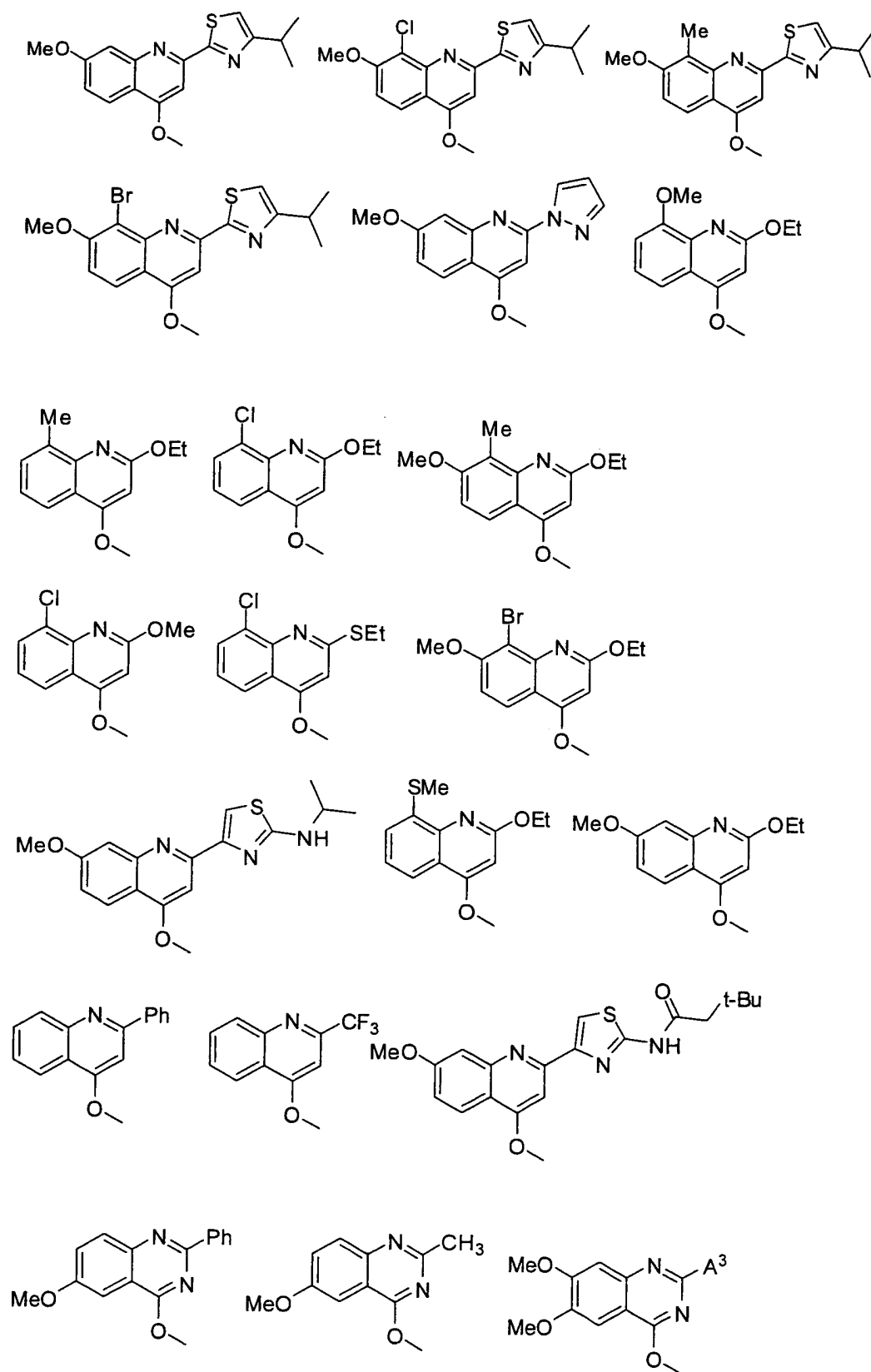


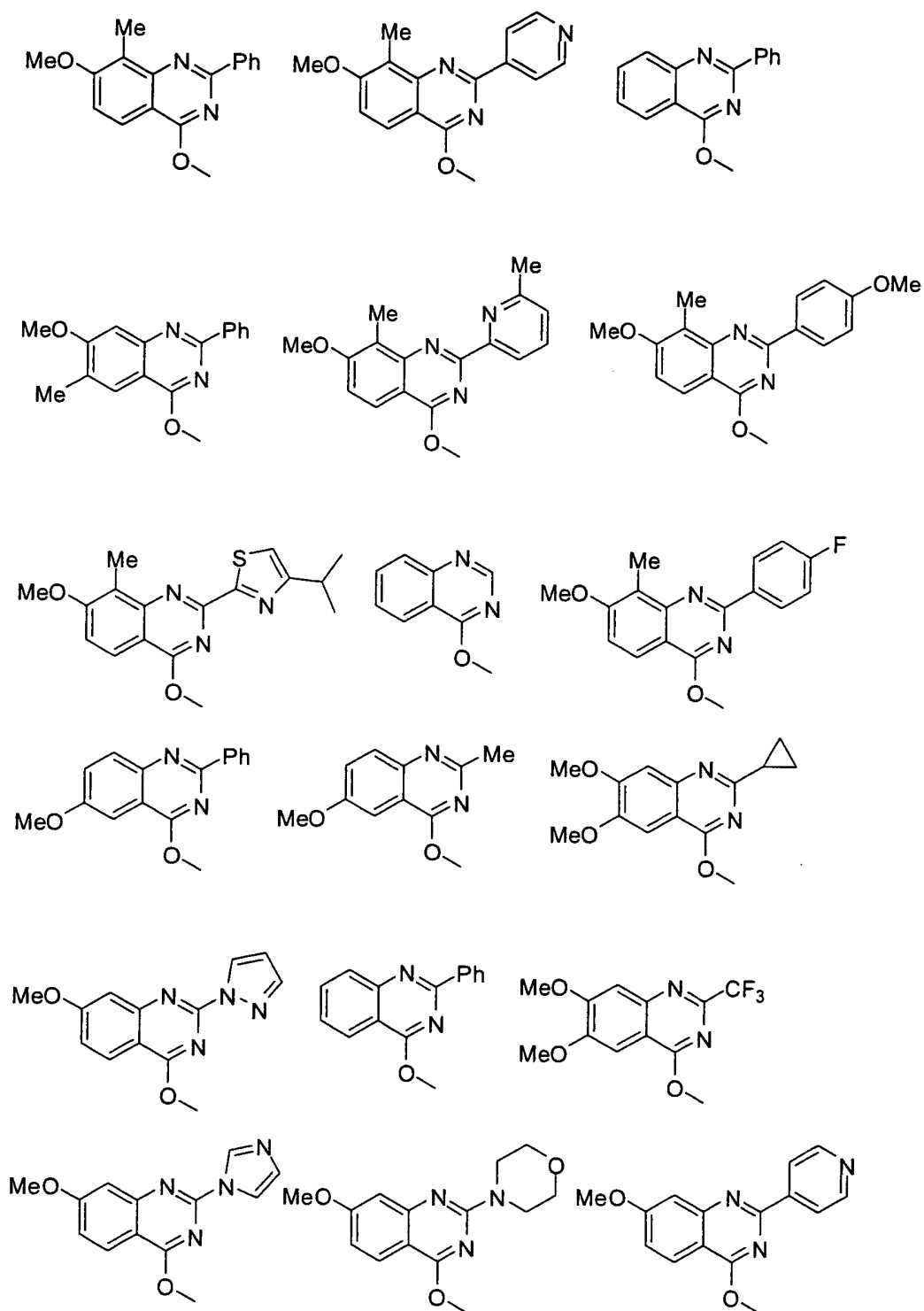
18. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 的化合物或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中 Z^1 係選自：

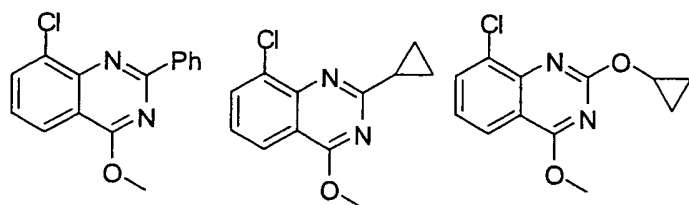
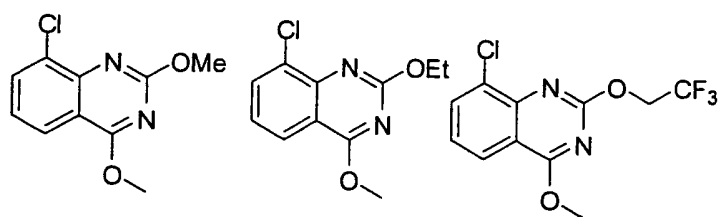
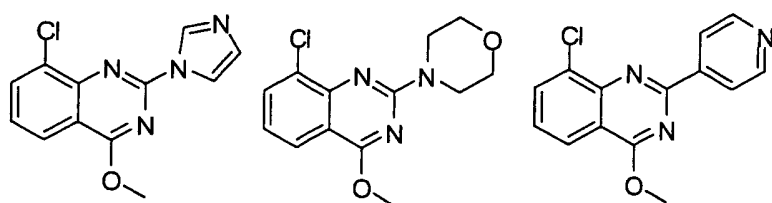
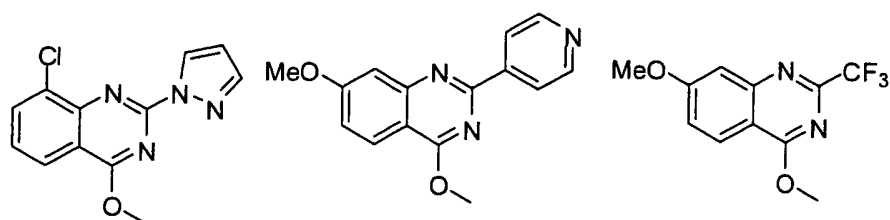
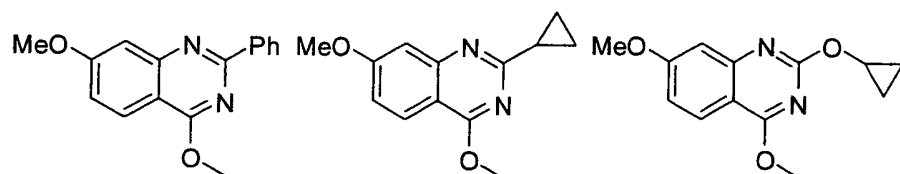
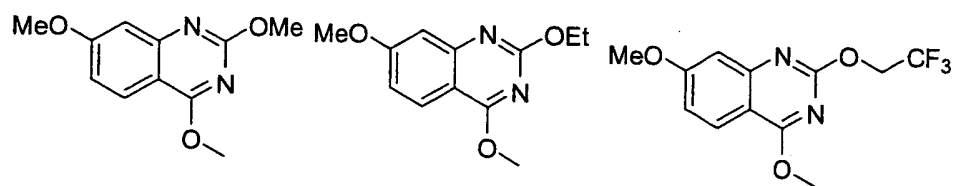


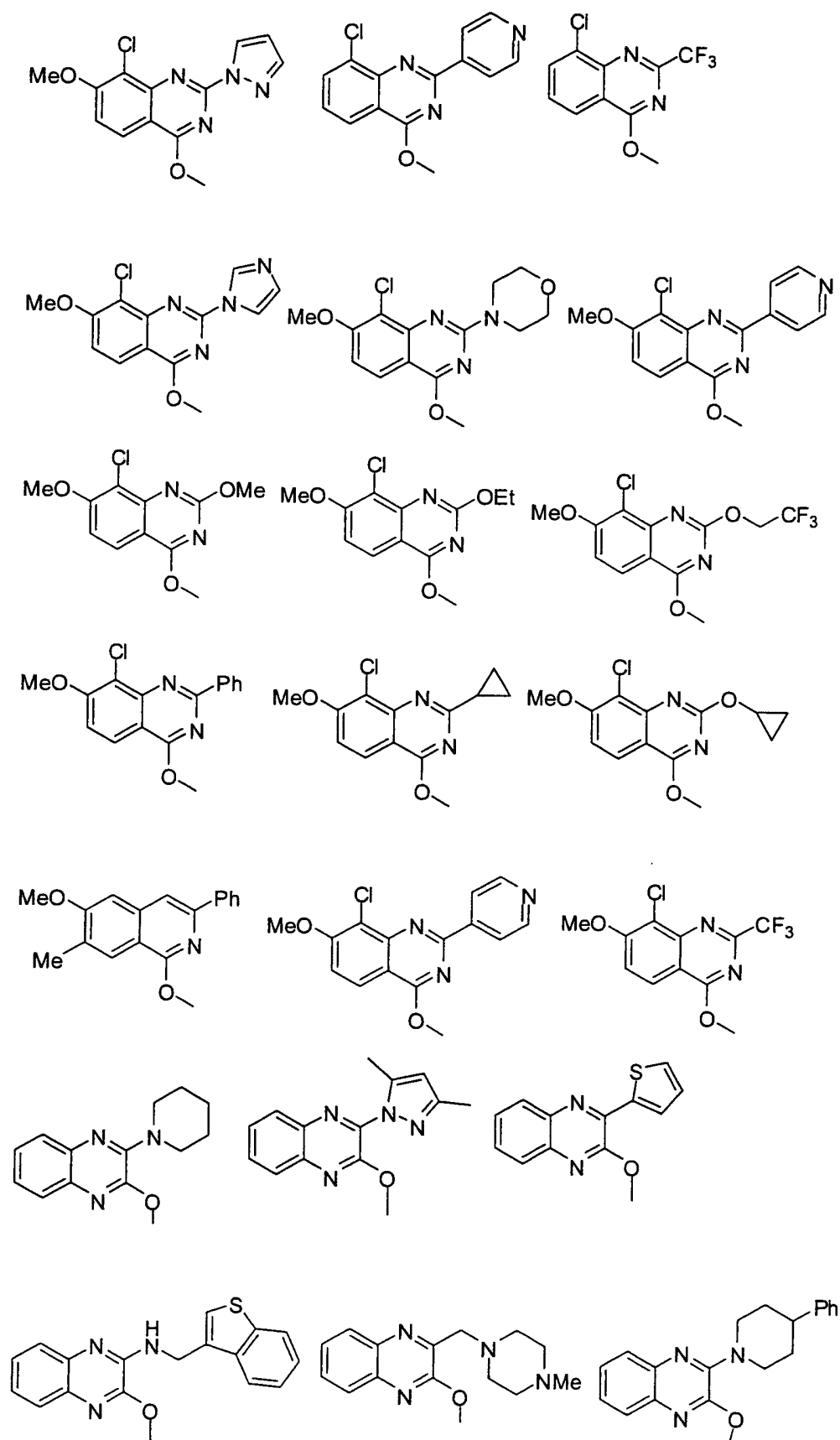
19. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 的化合物或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中 Z^1 係選自：

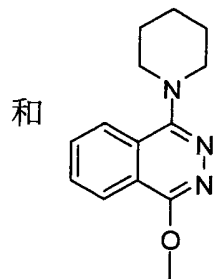
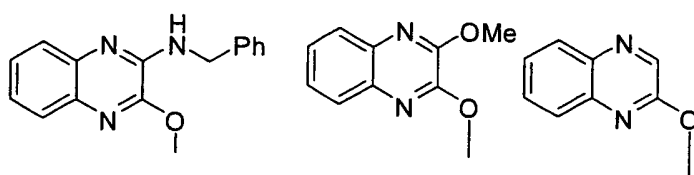




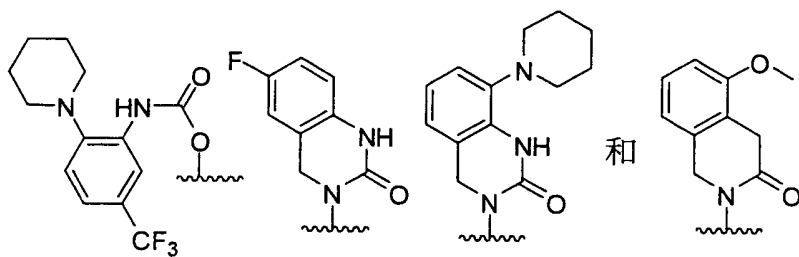
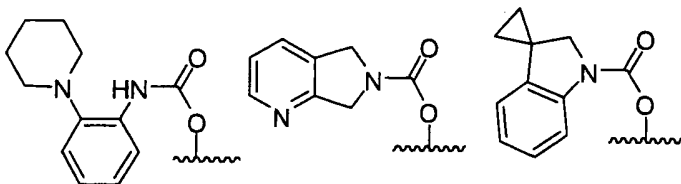
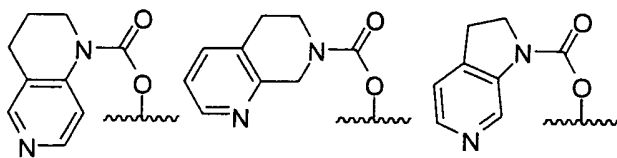




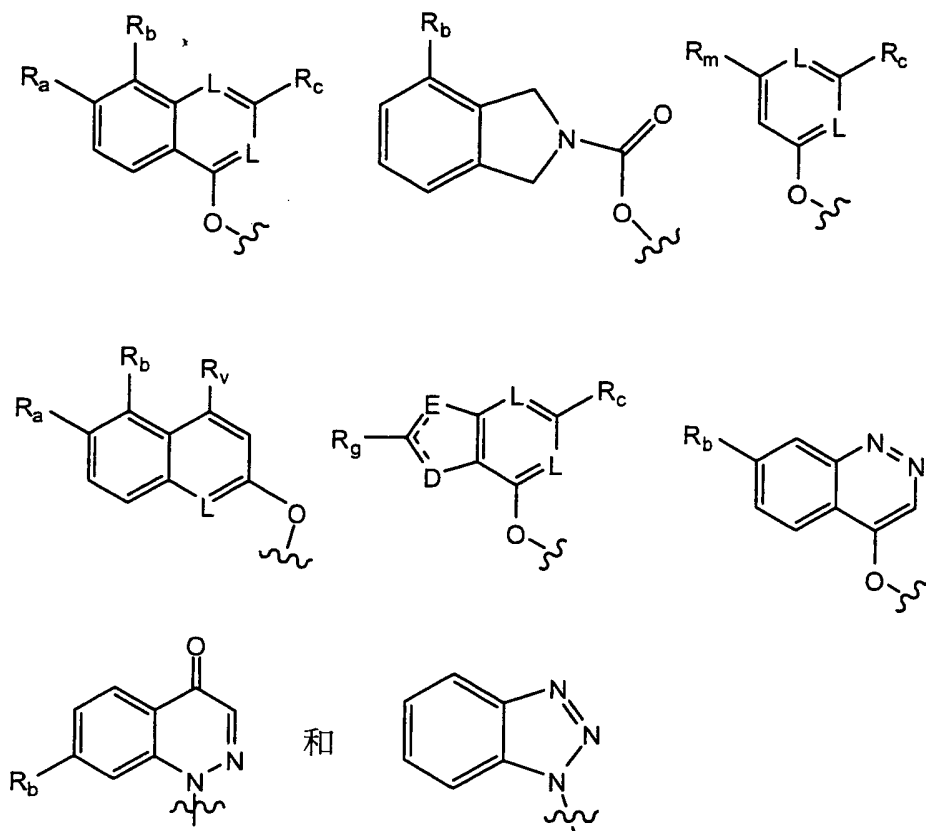




20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 係選自：



21. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 的化合物或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中 Z^1 係選自下面結構：



其中：

R_a 各自為 R^4 、H、鹵基、 $-O(A^2)$ 、三氟甲氧基、

NR_sR_t 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、

$S(=O)_2NR_sR_t$ 或 (C1-10) 烷基，其中該 (C1-10) 烷基的一

或多個碳原子選擇性地經 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$

或 NR_k 替代，且該 (C1-10) 烷基選擇性地經一或

多個羥基、鹵基、氰基、 NR_nR_p 、 $C(=O)NR_nR_p$ 、

(C1-10) 烷氧基、羧基、(C1-10) 烷氧基羰基、芳

基、雜芳基、或雜環基取代；或 R_a 和 R_b 一起

與其所連接的原子形成含有一或多個 O、S、或

NR_k 之 5 或 6 員雜環；

R_b 各自為 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1-10) 烷基

、或 XR^3 ；

R_c 各自為 R^4 、H、氰基、F、Cl、Br、I、-

$C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、
或 $S(O)_2R_r$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C1-10)烷氧基、環
烷基、芳基、或雜芳基，該芳基或雜芳基選擇性
地經一或多個獨立地選自下面基團取代：鹵基、
羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基
、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯
基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p ； SR_r 、
 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；其中 R_c 的任何 (C1-10)烷氧
基選擇性地經一或多個鹵基、(C1-6)烷氧基、或
 NR_wR_x 取代；

R_d 和 R_e 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、或芳基，其
選擇性地經一或多個鹵基取代；

R_y 各自為 H、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、
(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、
(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷
氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；

R_k 各自為 H、 NR_sR_t 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、 A^2
、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯
基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧
基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、
 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；

R_u 各自為 H、 A^3 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、或 $S(=O)_2NR_sR_t$ ；

R_m 各自為 H、氰基、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、-

$C(=O)NR_dR_e$ 、(C1-10)烷氧基、環烷基、或選擇性地經一或多個 F、Cl、Br、I、(C1-10)烷基、或(C1-10)烷氧基取代之苯基；

L 各自獨立地為 CH 或 N；

E 或 D 中之一者為 O、S、或 NR_y 且其它 E 或 D 為 CR_u 或 N；

R_s 和 R_t 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、 $S(=O)_2A^2$ 、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基選擇性地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_s 和 R_t 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環，其中該吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基或硫 N-咪啉基環的一或多個碳原子選擇性地經 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $C(=O)$ 替換；

R_v 各自為 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1-10)烷基、或 XR^3

R_w 和 R_x 各自獨立地為 H 或(C1-10)烷基，或 R_w 和 R_x 一起與其所連接的氮形成氮呔、吡咯啉、哌啉、哌啶、咪啉、或硫咪啉環，該環選擇性地經羥基取代；

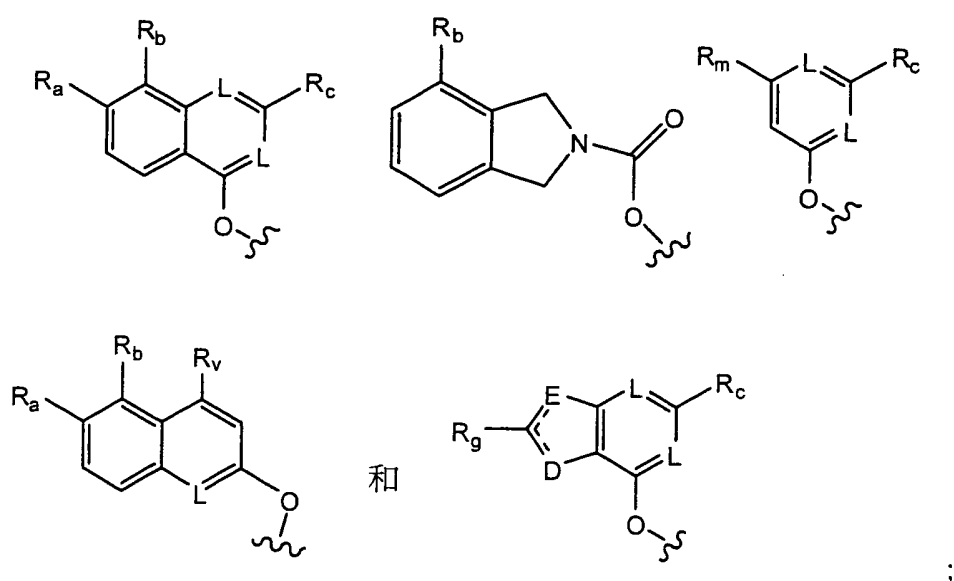
R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 選擇性地經一或多個 R_g 取代；

R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、或 $-C(=O)OR_d$ 、其中芳基和雜芳基各自選擇性地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；其中 R_g 的烷基各自選擇性地經一或多個鹵基、烷氧基、或氰基取代；和

R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基。

22. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 的化合物或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中：

Z^1 係選自下面結構：



R_a 各自為 R^4 、H、鹵基、 $-O(A^2)$ 、三氟甲氧基、 NR_sR_t 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、

$S(=O)_2NR_sR_t$ 或 (C1-10)烷基，其中該 (C1-10)烷基的一或多個碳原子選擇性地經 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 或 NR_k 替代，且該 (C1-10)烷基選擇性地經一或多個羥基、鹵基、氰基、 NR_nR_p 、 $C(=O)NR_nR_p$ 、(C1-10)烷氧基、羧基、(C1-10)烷氧基羰基、芳基、雜芳基、或雜環基取代；或 R_a 和 R_b 一起與其所連接的原子形成含有一或多個 O、S、或 NR_k 之 5 或 6 員雜環；

R_b 各自為 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1-10)烷基、或 XR^3 ；

R_c 各自為 R^4 、H、氰基、F、Cl、Br、I、-

$C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C1-10)烷氧基、環烷基、芳基、或雜芳基，該芳基或雜芳基選擇性地經一或多個選自下面基團取代：鹵基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p ； SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；其中 R_c 的任何 (C1-10)烷氧基選擇性地經一或多個鹵基、(C1-6)烷氧基、或 NR_wR_x 取代；

R_d 和 R_e 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、或芳基，其選擇性地經一或多個鹵基取代；

R_y 各自為 H、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、

(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、
 (C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷
 氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、或 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ ；
 R_k 各自為 H、 NR_sR_t 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 A^2
 、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯
 基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧
 基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、
 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、或 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ ；
 R_u 各自為 H、 A^3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_s\text{R}_t$ 、或 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_s\text{R}_t$ ；
 R_m 各自為 H、氰基、F、Cl、Br、I、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、-
 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、(C1-10)烷氧基、環烷基、或選擇
 性地經一或多個 F、Cl、Br、I、(C1-10)烷基、
 或(C1-10)烷氧基取代之苯基；
 L 各自獨立地為 CH 或 N；
 E 或 D 中之一者為 O、S、或 NR_y ，和其它 E 或 D 為
 CR_u 或 N；
 R_s 和 R_t 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基
 、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{A}^2$ 、
 (C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)
 烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、
 (C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、
 (C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基選擇
 性地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、
 或(C1-10)烷氧基取代；或 R_s 和 R_t 一起與其所連

接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環，其中該吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基或硫 N-咪啉基環的一或多個碳原子選擇性地經 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $C(=O)$ 替代；

R_v 各自為 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1-10)烷基、或 XR^3 ；

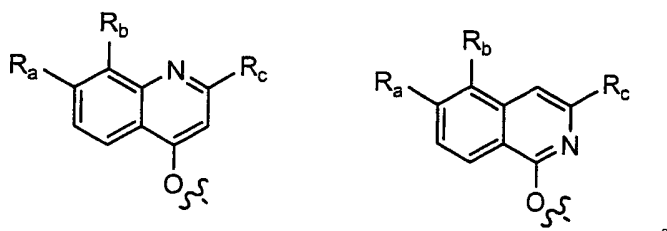
R_w 和 R_x 各自獨立地為 H 或 (C1-10)烷基，或 R_w 和 R_x 一起與其所連接的氮形成氮呔、吡咯啉、哌啉、哌啶、咪啉、或硫咪啉環，該環選擇性地經羰基取代；

R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 選擇性地經一或多個 R_g 取代；

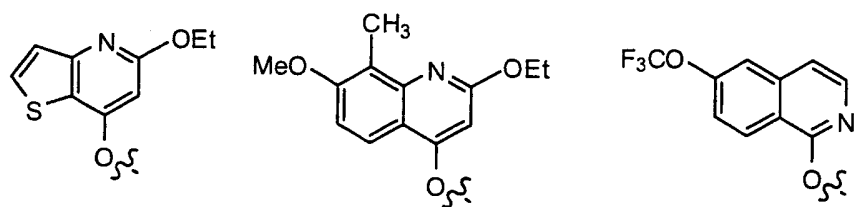
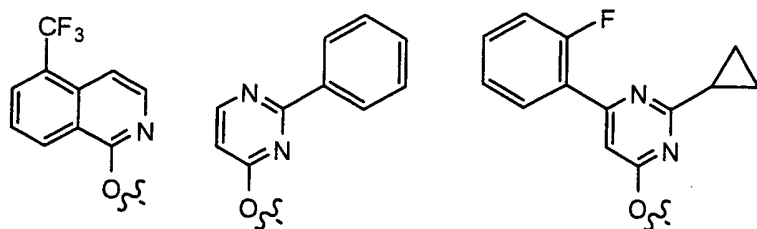
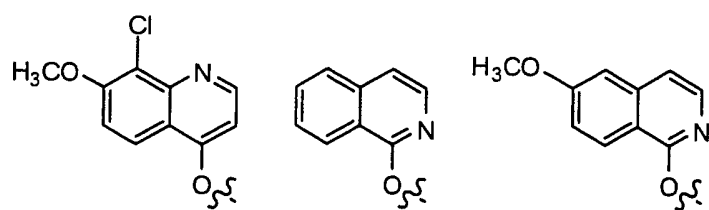
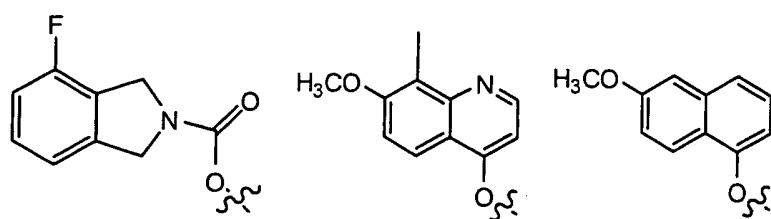
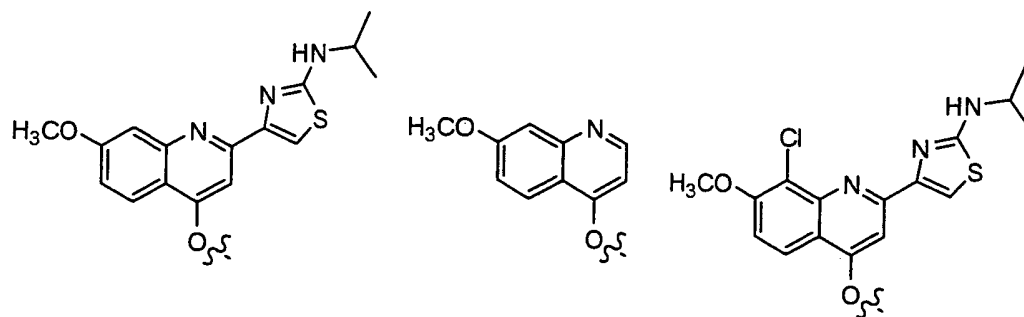
R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、或 $-C(=O)OR_d$ ，其中芳基和雜芳基各自選擇性地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；其中 R_g 的烷基各自選擇性地經一或多個鹵基或氰基取代；和

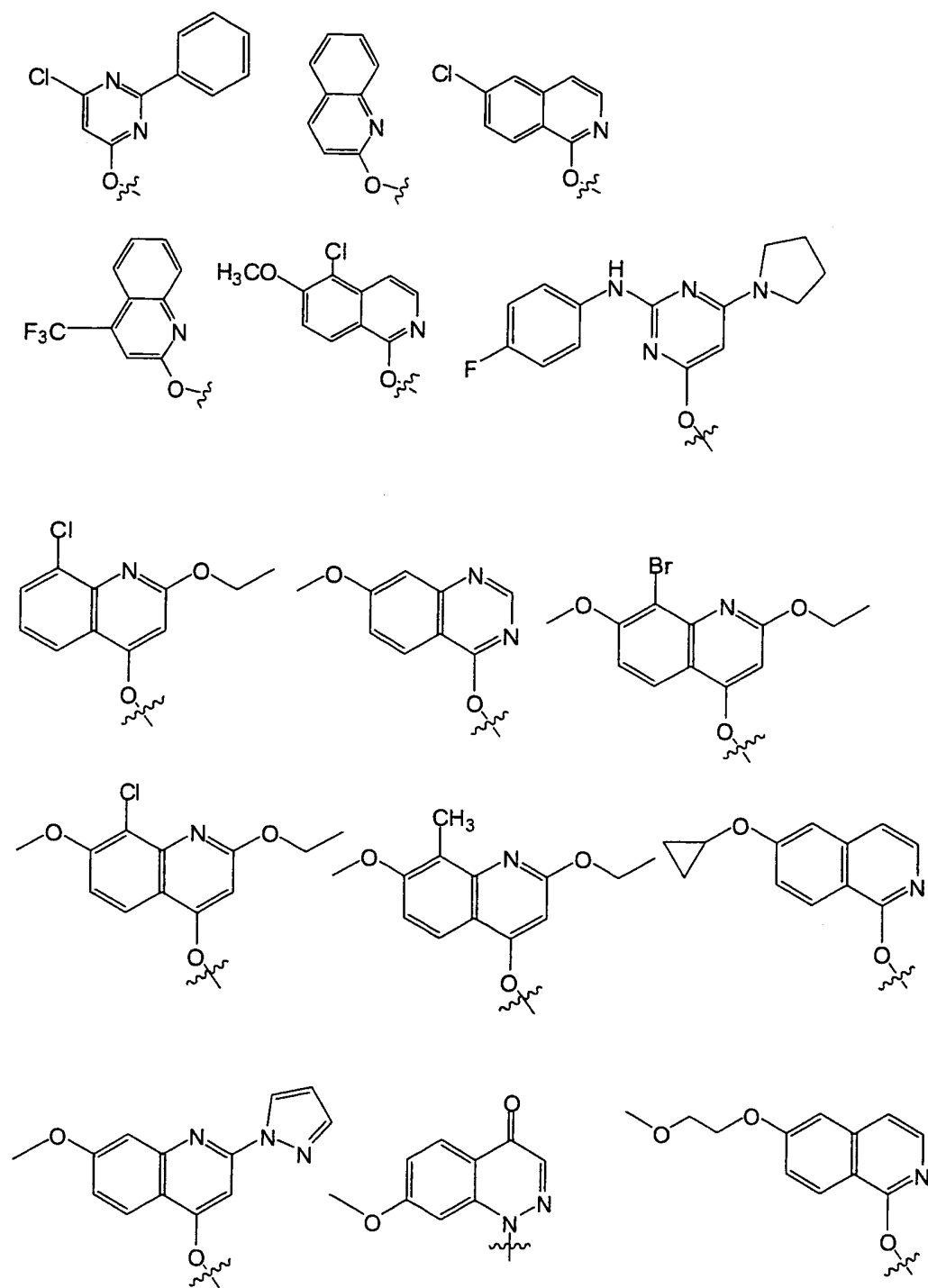
R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基。

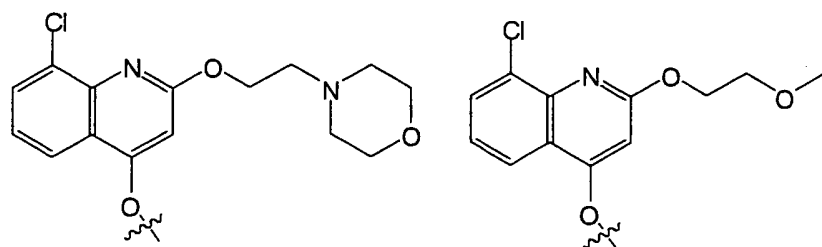
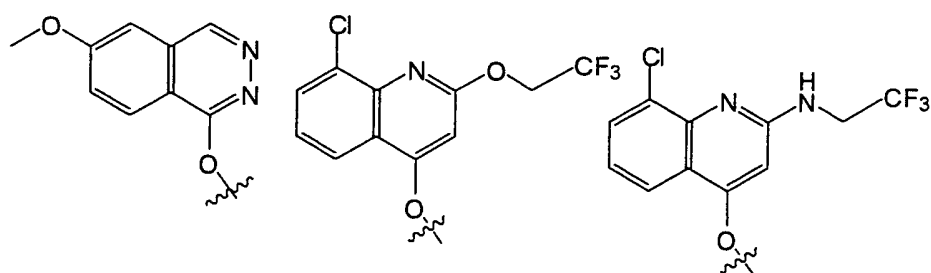
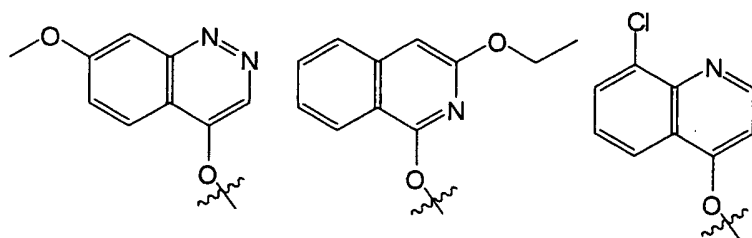
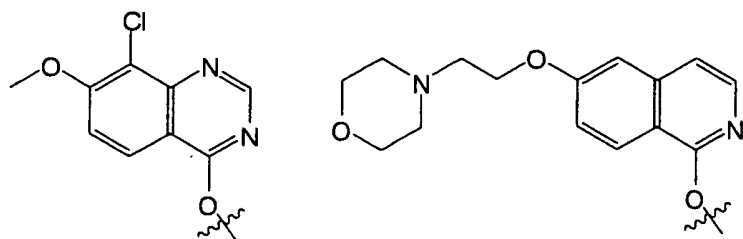
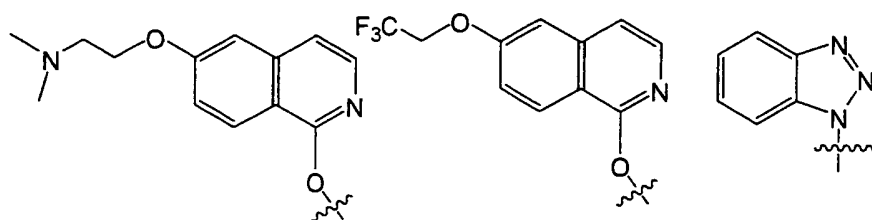
23. 如申請專利範圍第 21 項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中 Z^1 係選自下面結構：

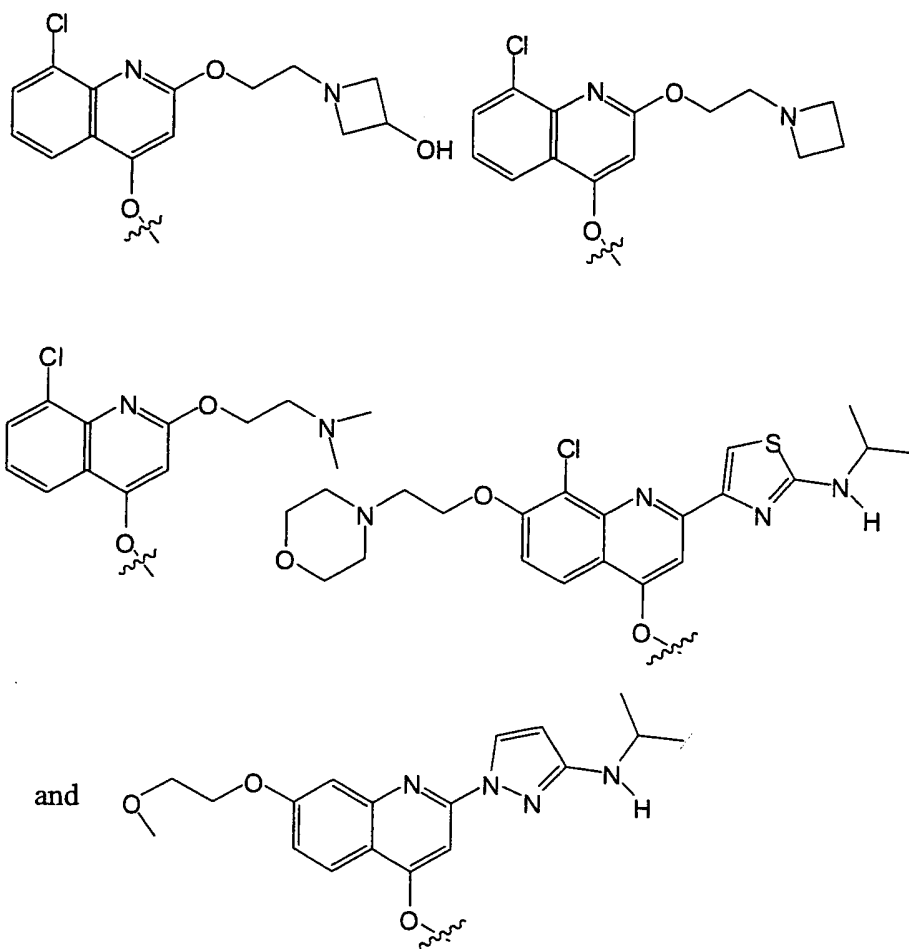


24. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 係選自
下面結構：

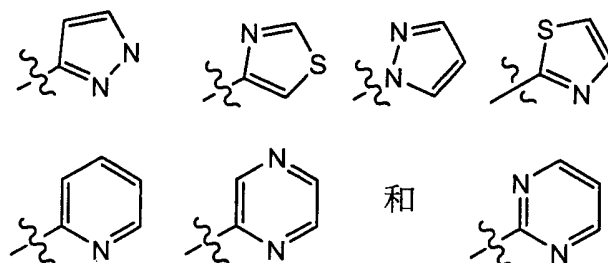








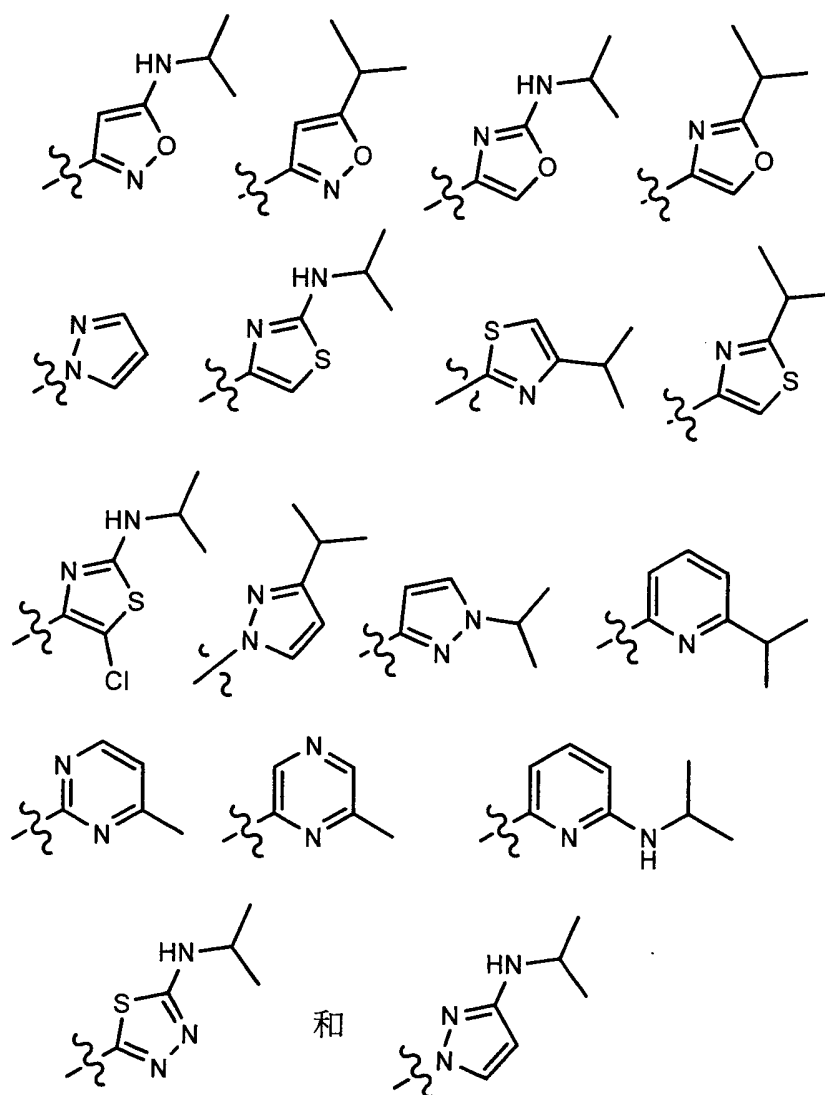
25. 如申請專利範圍第 21-23 項中任一項之化合物，
其中 R_c 為選自下面之雜芳基環：



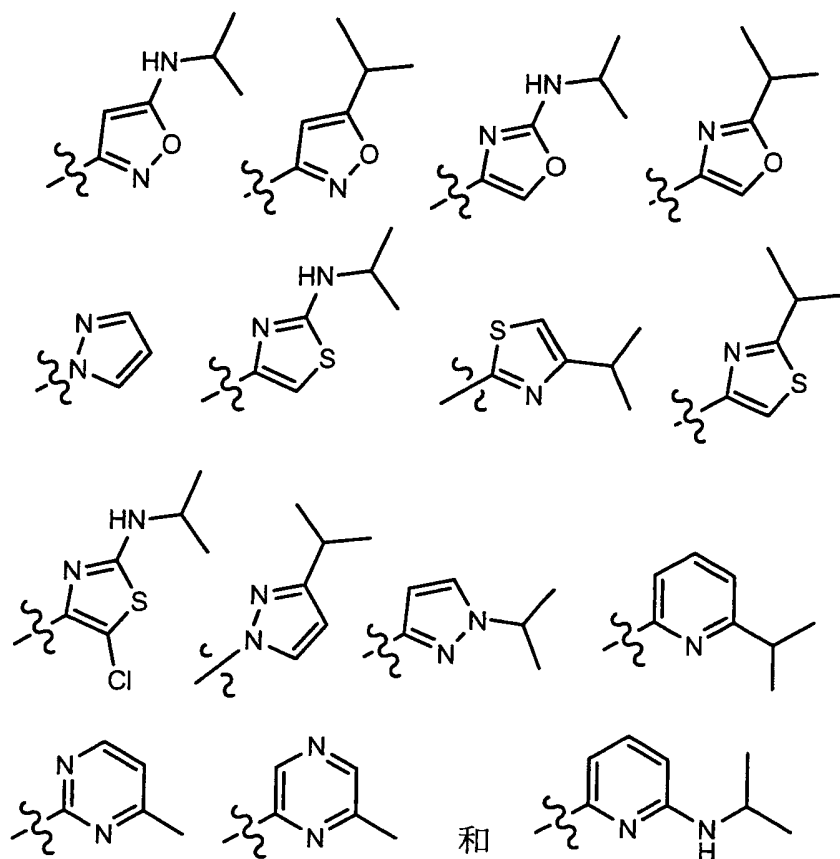
，該雜芳基環選擇性地經一或多個 (C1-10) 烷基、鹵基、
或 NR_nR_p 取代；其中 R_n 和 R_p 各自獨立地為 H 或 (C1-10)

烷基。

26. 如申請專利範圍第 21-23 項中任一項之化合物，
其中 R_c 各自係選自：



27. 如申請專利範圍第 21-23 項中任一項之化合物，
其中 R_c 各自係選自：



28. 如申請專利範圍第 21-23 項中任一項之化合物，其中 R_b 為 H、F、Cl、Br、甲基或三氟甲基。

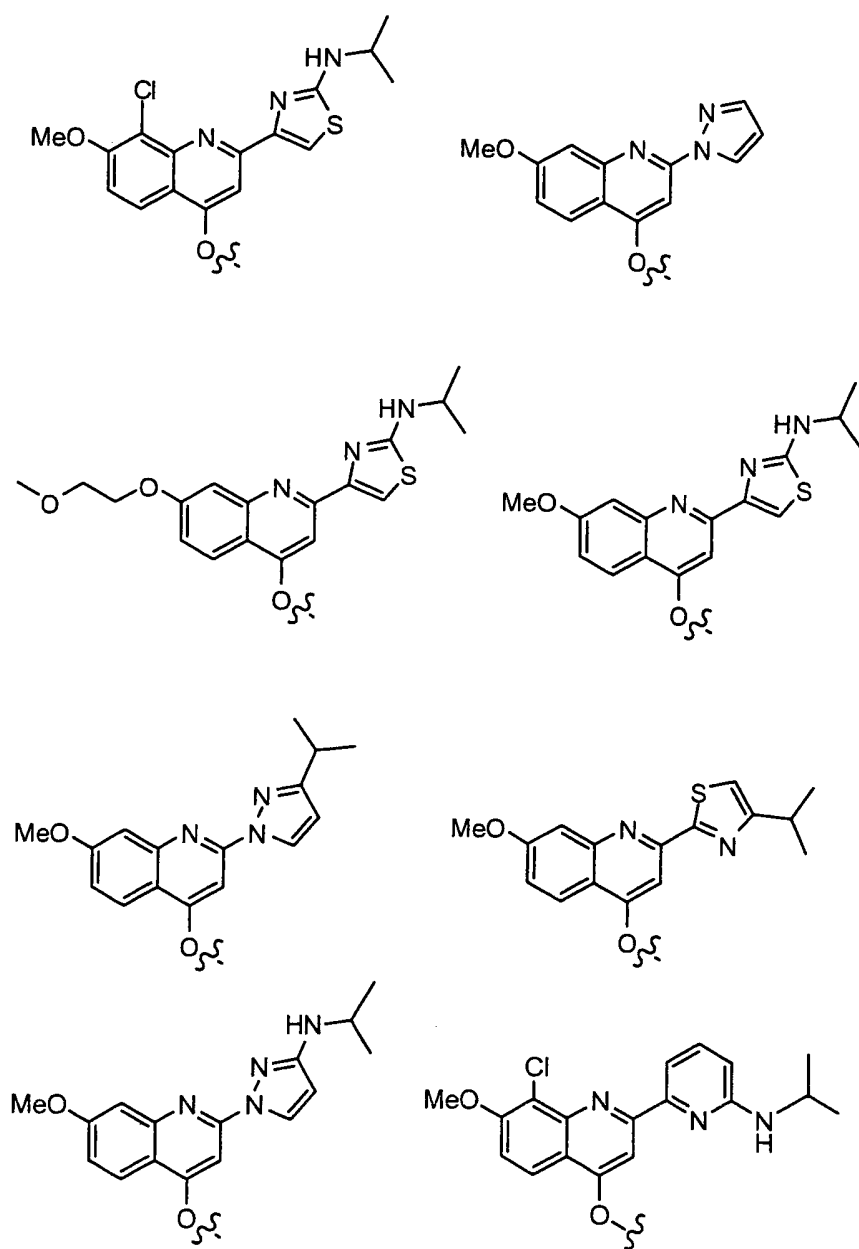
29. 如申請專利範圍第 21-23 項中任一項之化合物，其中 R_b 為 H、F、Cl、甲基或三氟甲基。

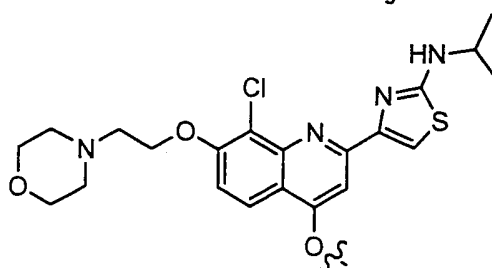
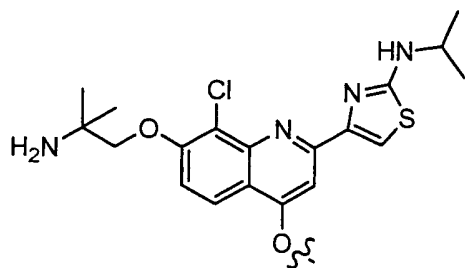
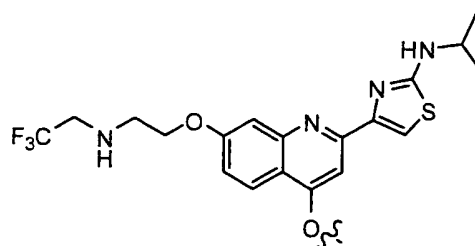
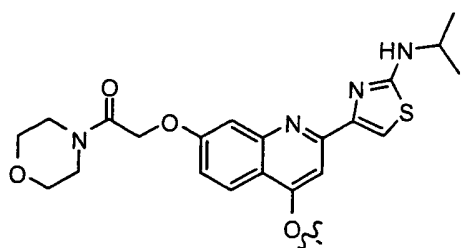
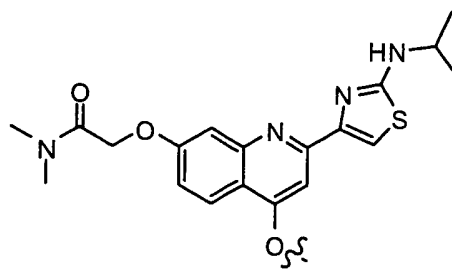
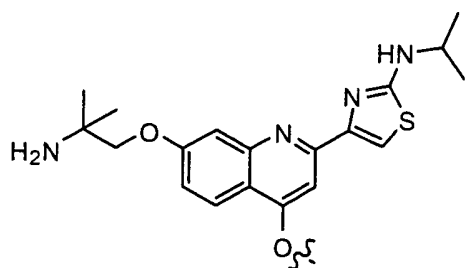
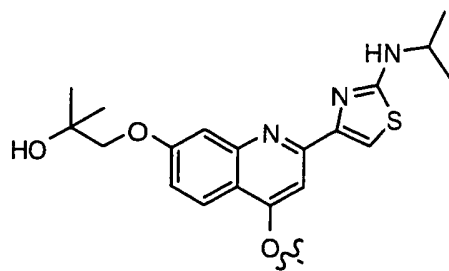
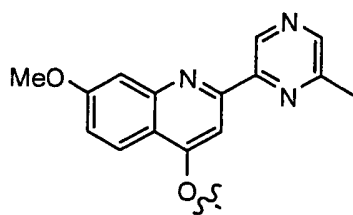
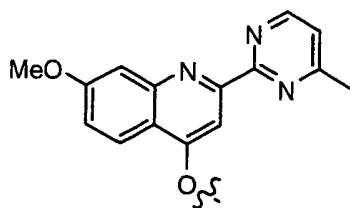
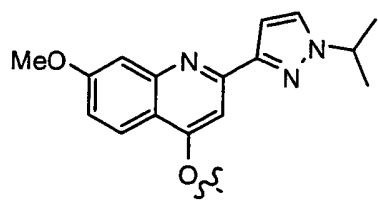
30. 如申請專利範圍第 21-23 項中任一項之化合物，其中 R_a 為 H、甲氧基、三氟甲氧基、氯、N-(2-氰基乙基)胺基、N-(3,3,3-三氟乙基)胺基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、2-羥基-2-甲基丙氧基、2-胺基-2-甲基丙氧基、N,N-二甲基胺基羰基甲氧基、N-咪啉基羰基甲氧基、2-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙氧基、2-N-咪啉基乙氧基、環丙氧基 2,2,2-三氟乙氧基或 2-(N,N-二甲基胺基)乙氧基。

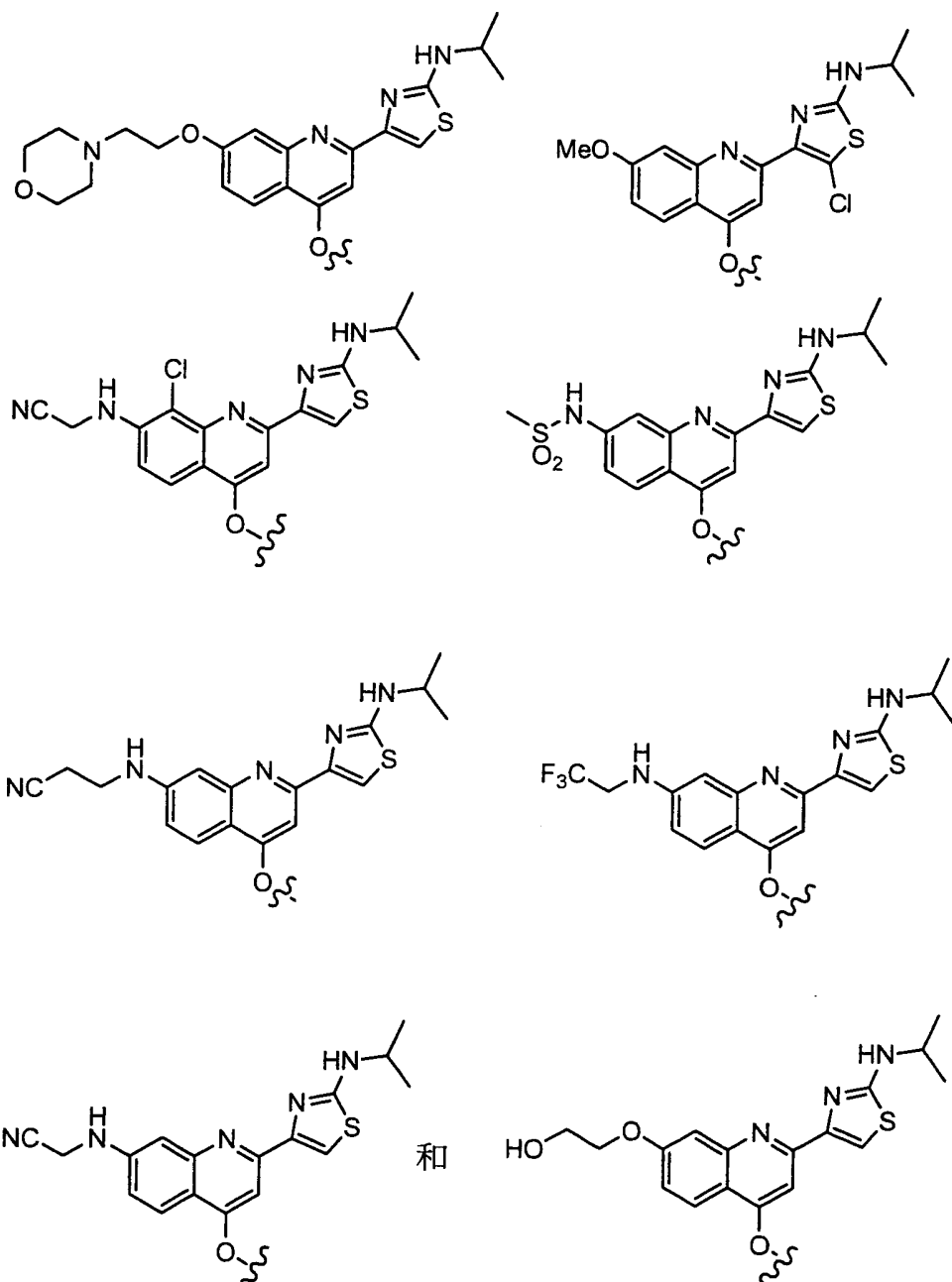
31. 如申請專利範圍第 21-23 項中任一項之化合物，其中 R_a 為 H、甲氧基、三氟甲氧基、氯、N-(2-氰基乙基)

胺基、N-(3,3,3-三氟乙基)胺基、2-甲氧基乙氧基、2-羥基乙氧基、2-羥基-2-甲基丙氧基、2-胺基-2-甲基丙氧基、N,N-二甲基胺基羰基甲氧基、N-咪啉基羰基甲氧基、2-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙氧基、或 2-N-咪啉基乙氧基。

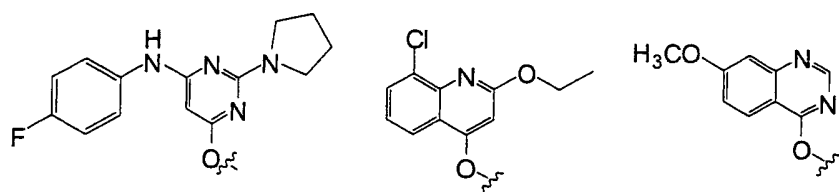
32. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 係選自下面結構：

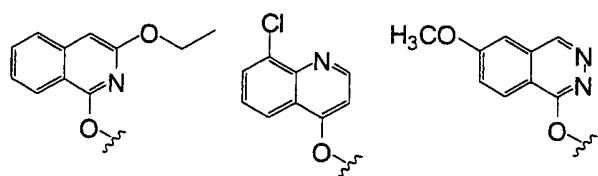
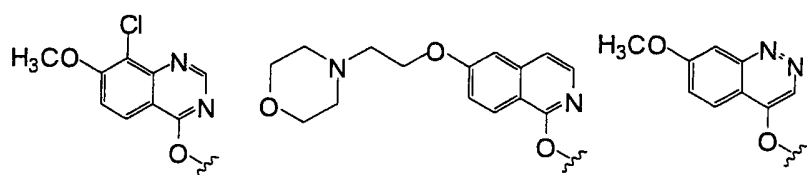
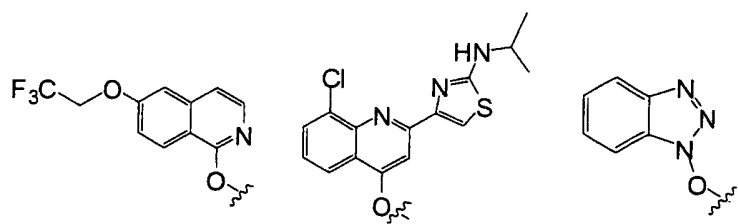
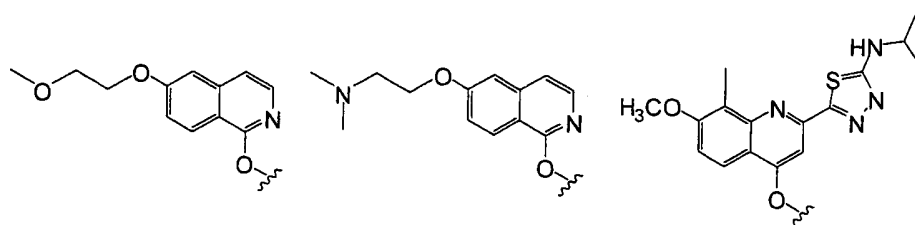
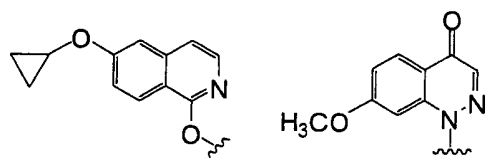
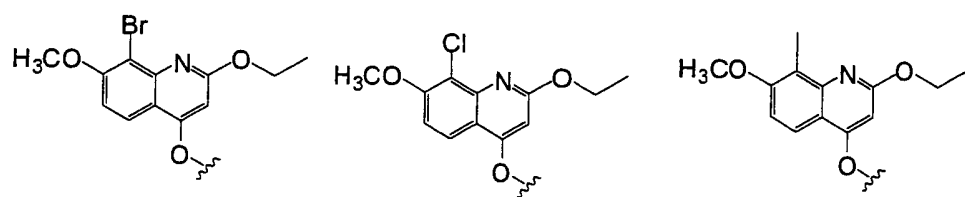


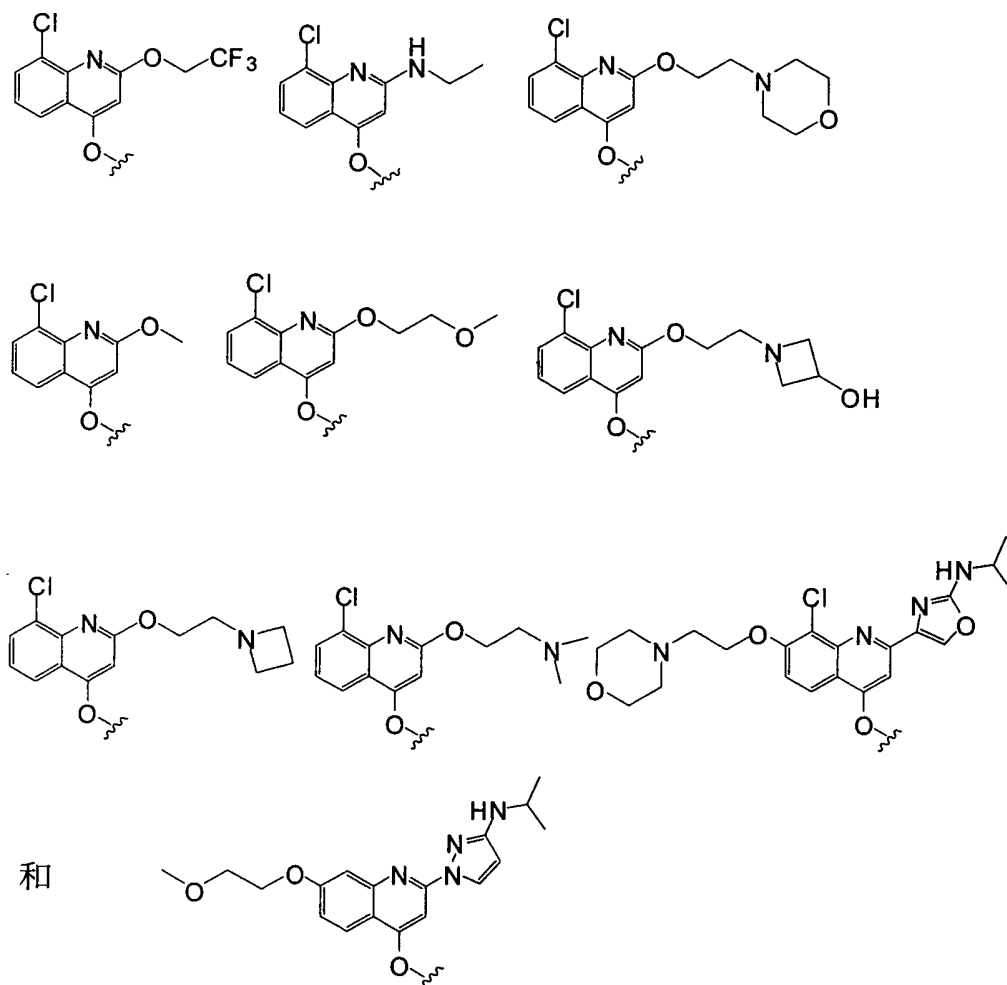




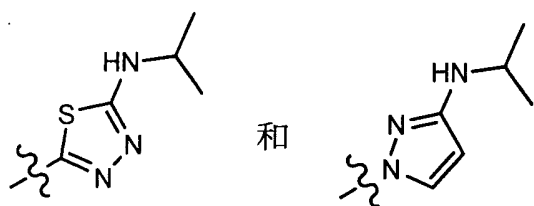
33. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z^1 係選自下面結構：







34. 如申請專利範圍第 21-23 項中任一項之化合物，
其中 R_c 各自係選自：



35. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 R^f 為芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 選擇性地經 1 至 3 個 A3 取代。

36. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 R^f 為環丙基，該 R^f 為選擇性地經至

多 4 個 A3 取代。

37. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 R^f 為環丙基，該 R^f 為選擇性地經 1 個 A3 取代。

38. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 選擇性地經一或多個 R_g 取代；

R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、或 $-C(=O)OR_d$ ，其中芳基和雜芳基各自選擇性地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；其中 R_g 的烷基各自選擇性地經一或多個鹵基或氰基取代；

R_d 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、或芳基，其選擇性地經一或多個鹵基取代；和

R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基。

39. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 選擇性地經一或多個 R_g 取代；

各自 R_g 獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ ，其中芳基和雜芳基

各自選擇性地經一或多個取代烷基、鹵基、羥基、
 氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷
 醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基；和

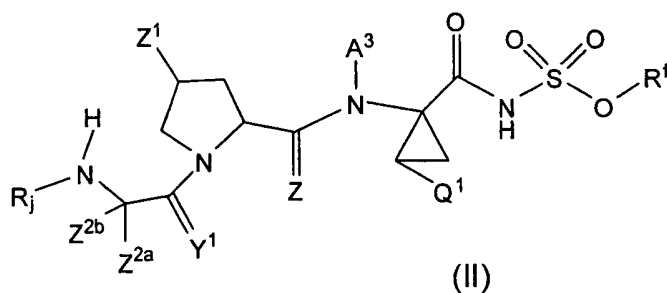
R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基。

40. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任
 一項之化合物，其中 R^f 為苯基、環丙基、2-氟苯基、4-氯
 苯基、2-氯苯基、2,6-二甲基苯基、2-甲基苯基、2,2-二甲
 基丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、或 1-甲基環丙
 基。

41. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任
 一項之化合物，其中 R^f 為環丙基。

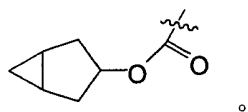
42. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^f 為 1-
 甲基環丙基。

43. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任
 一項之化合物，其為式 (II) 化合物：



或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，其中： R_j 為特-丁氧基
 羰基、環戊氧基羰基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙氧基羰
 基、特-丁基胺基羰基、1-甲基環丙基氧基羰基、2-(N,N-
 二甲基胺基)-1,1-二甲基乙氧基羰基、2-N-咪啉基-1,1-二

甲基乙氧基羰基、四氫呋喃-3-基氧基羰基、或



44. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中：

Q^1 為 (C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、或 (C2-10) 炔基，該 Q^1 選擇性地經 R_c 取代；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環，該雜環可選擇性地經一或多個酮基 (=O)、 R^4 、或 A^3 取代；

R_c 各自為 R^4 、H、氰基、F、Cl、Br、I、-

$C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C1-10) 烷氧基、環烷基、芳基、或雜芳基，該芳基或雜芳基選擇性地經一或多個選自下面基團取代：鹵基、羥基、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基、(C1-10) 烷醯基、(C1-10) 烷氧基、(C1-10) 烷醯基氧基、(C1-10) 烷氧基羰基、 NR_nR_p ； SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ ；其中 R_c 的任何 (C1-10) 烷氧基選擇性地經一或多個鹵基、(C1-6) 烷氧基、或 NR_wR_x 取代；

R_d 和 R_e 各自獨立地為 H、(C1-10) 烷基、或芳基，其選擇性地經一或多個鹵基取代；

R_n 和 R_p 各自獨立地為 H、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯基、(C2-10) 炔基、(C1-10) 烷醯基、(C1-10) 烷氧基

、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基選擇性地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環；

R_r 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、或(C1-10)烷氧基羰基；

R_s 和 R_t 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、 $S(=O)_2A^2$ 、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基選擇性地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_s 和 R_t 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環，其中該吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基或硫 N-咪啉基環的一或多個碳原子選擇性地經 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $C(=O)$ 替代和；

R_w 和 R_x 各自獨立地為 H 或(C1-10)烷基，或 R_w 和 R_x

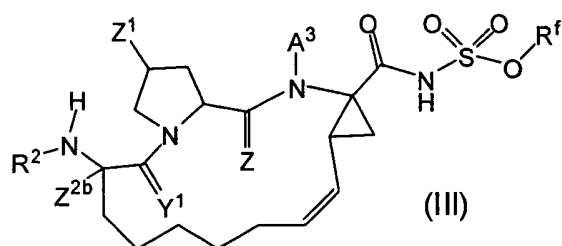
一起與其所連接的氮形成氮呔、吡咯啉、哌啉、哌啉、咪啉、或硫咪啉環，該環選擇性地經羥基取代。

45. 如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中 Z 為 O； Y^1 為 O；和 Z^{2a} 或 Z^{2b} 中之一者為氫。

46. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Q^1 為乙烯基、乙基、氰基甲基、丙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、或 2-氰基乙基。

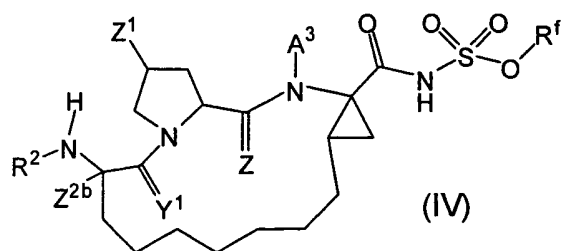
47. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成 12-18 員雜環，該雜環可選擇性地經酮基(=O)或 A^3 取代。

48. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其為式 (III) 化合物：



或其藥學上可接受的鹽、或前驅藥。

49. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其為式 (IV) 化合物：



或其藥學上可接受的鹽、或前驅藥。

50. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Z^{2a} 為特-丁基、1-甲基環己基、四氫吡喃-4-基、1-甲基環己基、4,4-二氟環己基、2,2,2-三氟-1-三氟甲基乙基、或環丙基。

51. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥學上可接受之鹽或前驅藥，

其中：

R^1 係獨立地選自 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環基、鹵素、鹵烷基、烷基磺醯胺、芳基磺醯胺、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、或 $-S(O)_2-$ ，選擇性地經一或多個 A^3 取代；

R^2 係選自

a) $-C(Y^1)(A^3)$,

b) (C2-10)烷基、(C3-7)環烷基或(C1-4)烷基-(C3-7)環烷基，其中該環烷基和烷基-環烷基可選擇性地經(C1-3)烷基單-、二-或三取代，或其中該烷基、環烷基和烷基-環烷基可選擇性地經選自羥基和 O-(C1-4)烷基之取代基單-或二-取代，或

其中每一該烷基-基團可選擇性地經鹵素單-、二-或三取代，或

其中每一該環烷基基團(其為 5-、6-或 7-員，1 或 2 個 $-\text{CH}_2-$ 基團不互相直接連接)可選擇性地經 $-\text{O}-$ 替代，使得 O-原連接至 N 原子， R^2 為經由至少 2 個 C-原子連接至該 N 原子，

c) 苯基、(C1-3)烷基-苯基、雜芳基或(C1-3)烷基-雜芳基，

其中該雜芳基-基團為具有 1 至 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-或 6-員，其中該苯基和雜芳基可選擇性地經選自下面取代基予以單-、二-或三取代鹵素、 $-\text{OH}$ 、(C1-4)烷基、O-(C1-4)烷基、S-(C1-4)烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}((\text{C1-4})\text{烷基})$ 和 $-\text{N}((\text{C1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 和 $-\text{CONH}-(\text{C1-4})\text{烷基}$ ；和其中該(C1-3)烷基可選擇性地經一或多個鹵素取代；

d) $-\text{S}(\text{O})_2(\text{A}^3)$ ；或

e) $-\text{C}(\text{Y}^1)-\text{X}-\text{Y}$ ；

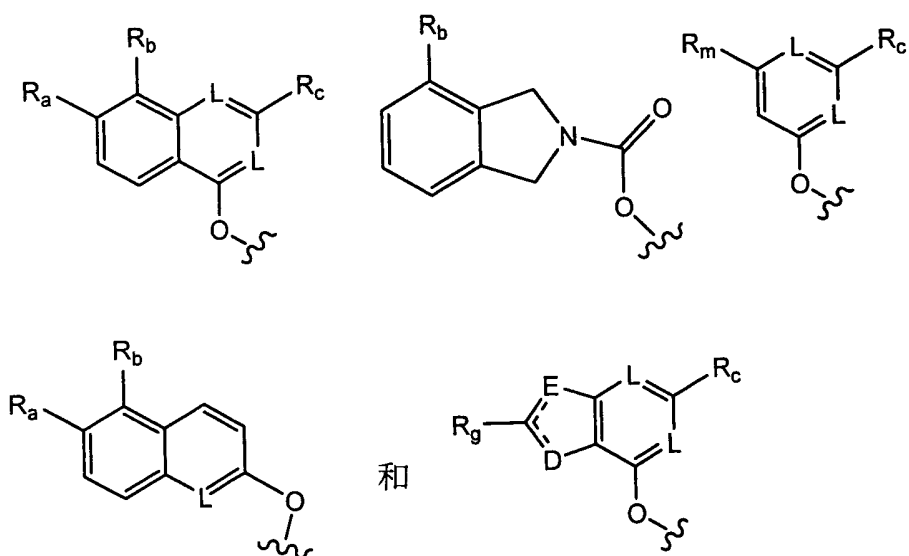
R^3 為 H 或 (C1-6)烷基；

Y^1 獨立地為 O、S、 $\text{N}(\text{A}^3)$ 、 $\text{N}(\text{O})(\text{A}^3)$ 、 $\text{N}(\text{OA}^3)$ 、

$\text{N}(\text{O})(\text{OA}^3)$ 或 $\text{N}(\text{N}(\text{A}^3)(\text{A}^3))$ ；

Z 為 O、S、或 NR^3 ；

Z^1 係選自下面結構：



R_a 各自為 R^4 、H、鹵基、三氟甲氧基、 NR_sR_t 、

$C(=O)NR_sR_t$ 、

$S(=O)_2NR_sR_t$ 或 (C1-10) 烷基，其中該 (C1-10) 烷基的一

或多個碳原子選擇性地經 O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$

或 NR_k 替代，和該 (C1-10) 烷基 選擇性地經一或

多個羥基、鹵基、氰基、 NR_nR_p 、 $C(=O)NR_nR_p$ 、

(C1-10) 烷氧基、羧基、(C1-10) 烷氧基羰基、芳

基、雜芳基、或雜環基取代；或 R_a 和 R_b 一起與

其所連接的原子形成含有一或多個 O、S、或

NR_k 之 5 或 6 員雜環；

R_b 各自為 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1-10) 烷基

、或 XR^3 ；

R_c 各自為 R^4 、H、氰基、F、Cl、Br、I、-

$C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 $S(=O)_2NR_sR_t$

、(C1-10) 烷氧基、環烷基、芳基、或雜芳基，

該芳基或雜芳基選擇性地經一或多個選自下面基

團取代：鹵基、羥基、(C1-10) 烷基、(C2-10) 烯

基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、
 NR_nR_p ； SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；

R_d 和 R_e 各自獨立地為 H 或 (C1-10)烷基；

R_y 各自為 H、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、
 (C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、
 (C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷
 氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；

R_k 各自為 H、 NR_sR_t 、 $\text{C(=O)}\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 A^2
 、羥基、羧基、氰基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯
 基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧
 基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、
 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S(O)}\text{R}_r$ 、或 $\text{S(O)}_2\text{R}_r$ ；

R_u 各自為 H、 A^3 、 $\text{C(=O)}\text{NR}_s\text{R}_t$ 、或 $\text{S(=O)}_2\text{NR}_s\text{R}_t$ ；

R_m 各自為 H、氰基、F、Cl、Br、I、 $-\text{C(=O)}\text{NR}_d\text{R}_e$ 、
 (C1-10)烷氧基、環烷基、或選擇性地經一或多
 個 F、Cl、Br、I、(C1-10)烷基、或 (C1-10)烷氧
 基取代之苯基；

L 各自獨立地為 CH 或 N；

E 或 D 中之一者為 O、S、或 NR_y ，和其它 E 或 D 為
 CR_u 或 N；

Z^{2b} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基
 ；

Q^1 為 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、或 (C2-10)炔基，該

Q^1 選擇性地經 R^4 或 R_c 取代；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環，該雜環可選擇性地經一或多個酮基(=O)、 R^4 、或 A^3 取代；

X 各自獨立地為鍵、O、S、或 NR^3 ；

Y 為多碳環或多雜環，該多碳環或多雜環選擇性地經一或多個 R^4 、鹵基、羧基、羥基、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ 取代；

R^4 各自獨立地為 $-P(Y^3)(OA^2)(OA^2)$ 、-

$P(Y^3)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(OA^2)$ 、-

$P(Y^3)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、或 $P(Y^3)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ ；

Y^3 各自獨立地為 O、S、或 NR^3 ；

R_n 和 R_p 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基選擇性地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環；

R_r 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、
(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、或(C1-10)烷氧基
羰基；

R_s 和 R_t 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基
、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、 $S(=O)_2A^2$ 、
(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)
烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、
(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、
(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基選擇
性地經一或多個 R^4 、鹵基、羥基、羧基、氰基、
或(C1-10)烷氧基取代；或 R_s 和 R_t 一起與其所連
接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或
硫 N-咪啉基環，其中該吡咯啉、哌啉、哌啶、N-
咪啉基或硫 N-咪啉基環的一或多個碳原子選擇性
地經 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $C(=O)$ 替代；

Z^{2a} 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、
鹵烷基、(C1-10)烷基- $S(=O)_2$ -(C1-10)烷基、或
環烷基，其中 Z^{2a} 的任何碳原子可選擇性地以
選自 O、S 或 N 之雜原子替代，和其中任何環
烷基選擇性地經一或多個 (C1-10)烷基、(C2-
10)烯基、(C2-10)炔基、F、Cl、Br、或 I 取代
；或 Z^{2a} 選擇性地與一或多個形成 R^1 、 R^2 、 Q^1
、或 A^3 雜環；

A^3 係獨立地選自 PRT、H、-OH、-C(O)OH、氰基、

烷基、烯基、炔基、胺基、醯胺基、醯亞胺基、
 亞胺基、鹵素、 CF_3 、 CH_2CF_3 、環烷基、硝基、
 芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、雜環基、-
 $\text{C}(\text{A}^2)_3$ 、 $-\text{C}(\text{A}^2)_2-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OA}^2$
 、 $-\text{O}(\text{A}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{A}^2)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$
 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -雜環基
 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 烷
 基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$
 $\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -環烷基、-
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$
 、或烷氧基芳基磺醯胺基，

其中 A^3 各自可選擇性地經 1 至 4 個

$-R^1$ 、 $-P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、
 $P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^1)(A^2)(OA^2)$
 、 $-P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、或
 $P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(=O)N(A^2)_2$
 、鹵素、烷基、烯基、炔基、芳基、碳
 環、雜環基、芳烷基、芳基磺醯胺基、
 芳基烷基磺醯胺基、芳氧基磺醯胺基、
 芳氧基 烷基磺醯胺基、芳氧基芳基磺
 醯胺基、烷基 磺醯胺基、烷氧基磺醯
 胺基、烷氧基烷基磺醯胺基、芳硫基
 、 $-(CH_2)_m$ 雜環基、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -烷
 基、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ 烷基、 $-O-$
 $(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -烷基、 $-(CH_2)_m-$
 $O-C(O)-O$ -烷基、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -環
 烷基、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -烷基、或烷
 氧基芳基磺醯胺基取代，選擇性地經
 R^1 取代；

A^3 和 Q^1 的隨意每一獨立案例可一起與一或多個 A^3 或
 Q^1 基團形成環；

A^2 係獨立地選自 PRT、H、烷基、烯基、炔基、胺基
 、胺基酸、烷氧基、芳氧基、氰基、鹵烷基、環
 烷基、芳基、雜芳基、雜環基、烷基磺醯胺基、
 或芳基磺醯胺基，其中 A^2 各自選擇性地經 A^3 取
 代；

R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 選擇性地經一或多個 R_g 取代；

R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ ，其中芳基和雜芳基各自選擇性地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；

R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基；和 m 為 0 至 6。

52. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 X 為 O、S、或 NR^3 。

53. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 X 為 O。

54. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Y 為多碳環。

55. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Y 為多雜環。

56. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Y 為稠合碳環系統。

57. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Y 為稠合雜環系統。

58. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Y 為含有一或多個雙鍵之稠合碳環系

統。

59. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Y 為含有一或多個雙鍵之稠合雜環系統。

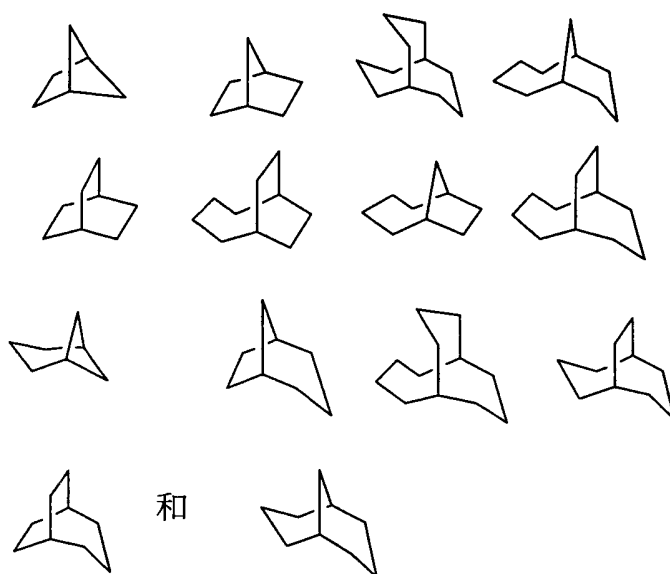
60. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Y 為橋連碳環系統。

61. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Y 為橋連雜環系統。

62. 如申請專利範圍第 1-53 項中任一項之化合物，其中 Y 為含有一或多個雙鍵之橋連碳環系統。

63. 如申請專利範圍第 1-53 項中任一項之化合物，其中 Y 為含有一或多個雙鍵之橋連雜環系統。

64. 如申請專利範圍第 1-53 項中任一項之化合物，其中 Y 包括選自下面之橋連環系統：

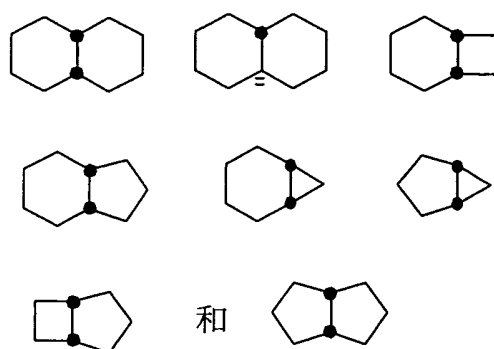


其中於橋環系統中的一或多個碳原子選擇性地經 O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、或 NR_x 替代；其中 R_x 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、或 (C1-10)烷氧基，其中 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、和 (C1-10)烷氧基各自選擇性地經一或多個鹵基取代；和其中該環系統選擇性地包括一或多個雙鍵。

65. 如申請專利範圍第 64 項之化合物，其中該環系統選擇性地包括一或多個雙鍵。

66. 如申請專利範圍第 64 項之化合物，其中於橋環系統中的一或多個碳原子經 O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、或 NR_x 替代；其中 R_x 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、或 (C1-10)烷氧基，其中 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、和 (C1-10)烷氧基各自選擇性地經一或多個鹵基取代。

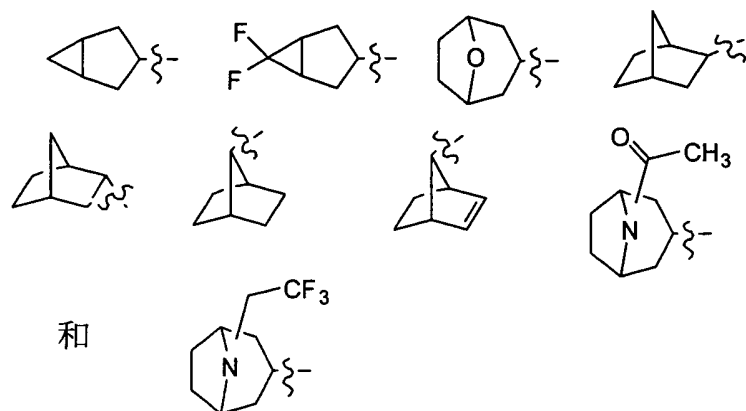
67. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Y 包括選自下面之稠合環系統：



其中於稠合環系統中的一或多個碳原子選擇性地經 O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、或 NR_x 替代；其中各自 R_x 獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、或(C1-10)烷氧基，其中各自(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、和(C1-10)烷氧基選擇性地經一或多個鹵基取代；和其中該環系統選擇性地包括一或多個雙鍵。

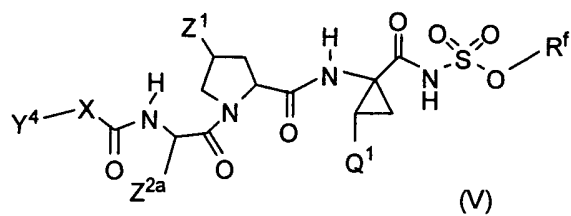
68. 如申請專利範圍第 67 項之化合物，其中於稠合環系統中的一或多個碳原子經 O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、或 NR_x 替代；其中 R_x 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、或 (C1-10)烷氧基，其中 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、和 (C1-10)烷氧基各自選擇性地經一或多個鹵基取代。

69. 如申請專利範圍第 1-12、17-24 和 32-33 項中任一項之化合物，其中 Y 係選自：

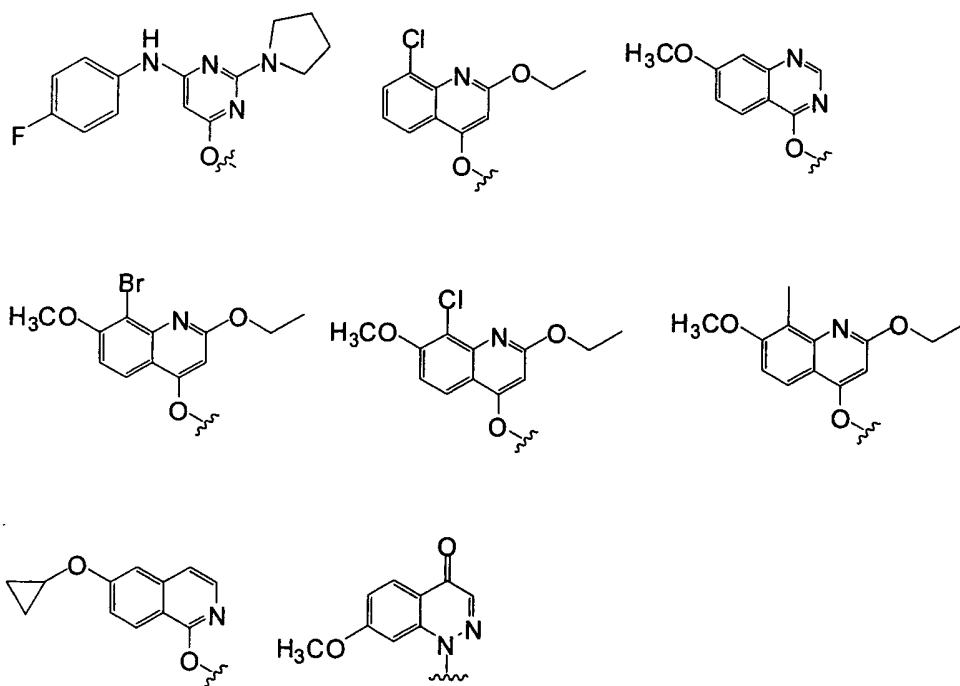


70. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為式 (V) 化

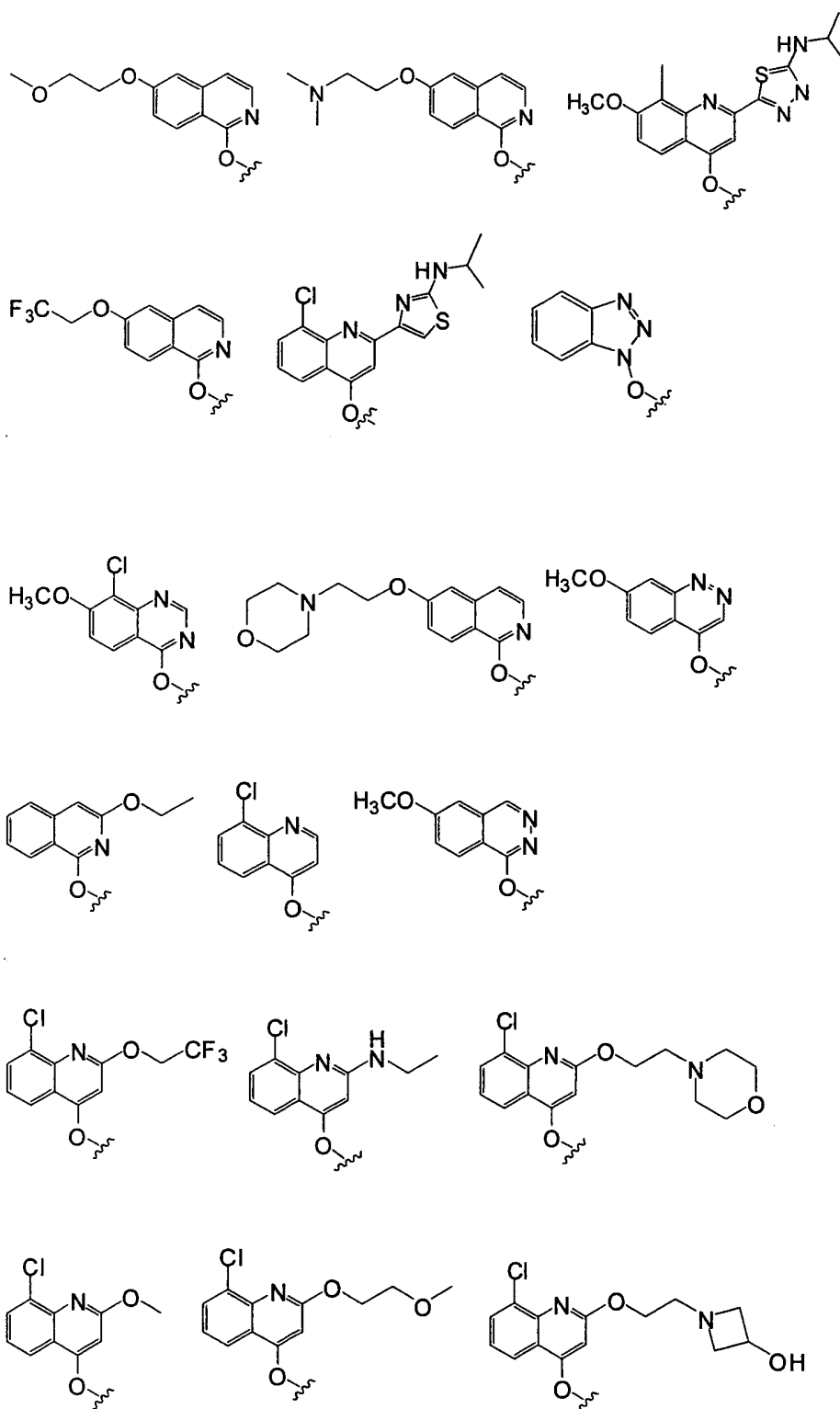
合物：

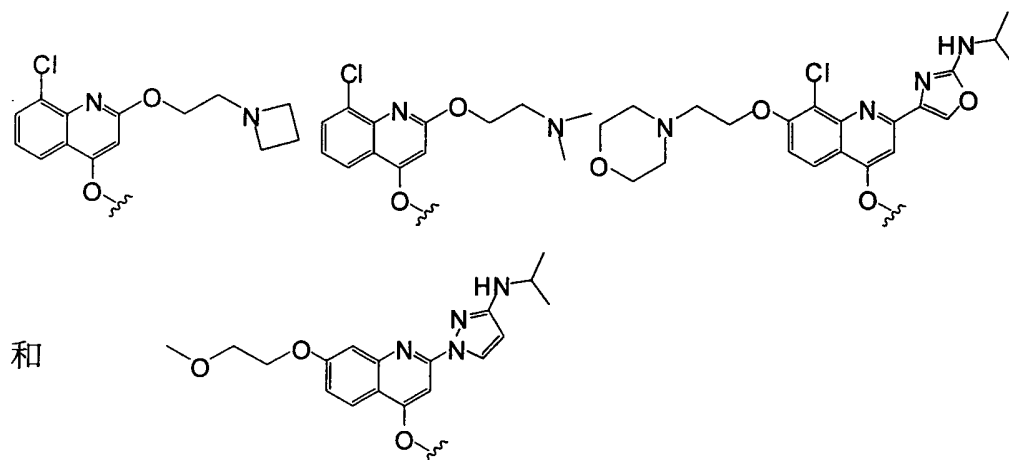


其中 Z^1 係選自下面結構：



;





和

;

R^f 為 H、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、或環烷基，該 R^f 選擇性地經一或多個 R_g 取代；

Q^1 為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、或 (C2-10)炔基，該 (C1-10)烷基、(C2-10)烯基、或 (C2-10)炔基選擇性地經一或多個 R_c 取代；或 Q^1 和 Z^{2a} 一起與其所連接的原子形成雜環，該雜環可選擇性地經一或多個酮基 (=O) 或鹵基取代；

R^2 為 $-C(=O)-X-Y^4$ ；

X 為鍵、O、S、或 NH；

Y^4 為 (C2-10)烷基、(C3-7)環烷基、雜環基、多碳環、或多雜環，該 (C2-10)烷基、(C3-7)環烷基、雜環基、多碳環、或多雜環選擇性地經一或多個 (C1-10)烷基、鹵基、羧基、羥基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、(C1-10)烷氧基羰基、三氟甲基、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、或 $S(O)_2R_r$ 取代；

R_c 各自氰基、F、Cl、Br、 $S(O)_2R_r$ 、(C1-10)烷

氧基、或環烷基；

R_d 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、或芳基，其選擇性地經一或多個鹵基取代；

R_g 各自獨立地為 H、烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、氰基、芳硫基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、或 $-C(=O)OR_d$ ，其中芳基和雜芳基各自選擇性地經一或多個烷基、鹵基、羥基、氰基、硝基、胺基、烷氧基、烷氧基羰基、烷醯基氧基、鹵烷基、或鹵基烷氧基取代；其中的烷基 R_g 各自選擇性地經一或多個鹵基、烷氧基、或氰基取代；

R_h 和 R_i 各自獨立地為 H、烷基、或鹵基烷基；

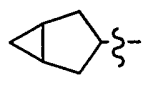
R_n 和 R_p 各自獨立地為 H、(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基，該(C1-10)烷基、(C2-10)烯基、(C2-10)炔基、(C1-10)烷醯基、(C1-10)烷氧基、(C1-10)烷醯基氧基、或(C1-10)烷氧基羰基選擇性地經一或多個鹵基、羥基、羧基、氰基、或(C1-10)烷氧基取代；或 R_n 和 R_p 一起與其所連接的氮形成吡咯啉、哌啉、哌啶、N-咪啉基、或硫 N-咪啉基環；和

R_r 各自獨立地為(C1-10)烷基。

71. 如申請專利範圍第 70 項之化合物，其中：X 為鍵；和 Y^4 為吡咯-1-基、N-咪啉基、或(C2-10)烷基。

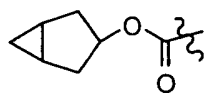
72. 如申請專利範圍第 70 項之化合物，其中 R^2 為吡咯-1-基羰基、N-咪啉基羰基、或 3,3-二甲基丁醯基。

73. 如申請專利範圍第 70 項之化合物，其中：X 為 O；和 Y^4 為特-丁基、環戊基、1,1-二甲基乙基、環丙基、四氫呋喃基、異丙基、2,2-二甲基丙基、環丁基或



，該 Y^4 選擇性地經一或多個 (C1-10) 烷基、鹵基、(C1-10) 烷氧基、三氟甲基、或 NR_nR_p 取代。

74. 如申請專利範圍第 70 項之化合物，其中 R^2 為特-丁氧基羰基、環戊氧基羰基、1,1-二甲基-2,2,2-三氟乙氧基、1-甲基環丙基氧基羰基、2-(N,N-二甲基胺基)-1,1-二甲基乙氧基羰基、2-N-咪啉基-1,1-二甲基乙氧基羰基、3-四氫呋喃基氧基羰基、異丙氧基羰基、2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基羰基、2,2-二甲基丙氧基羰基、1-三氟甲基環丁基氧基羰基、環丁基氧基羰基、1-甲基環戊氧基羰基、1-三氟甲基環戊氧基羰基、1-三氟甲基環丁基氧基羰基、和



75. 如申請專利範圍第 70 項之化合物，其中：X 為 NH；和 Y^4 為選擇性地經一或多個鹵基取代之 (C2-10) 烷基。

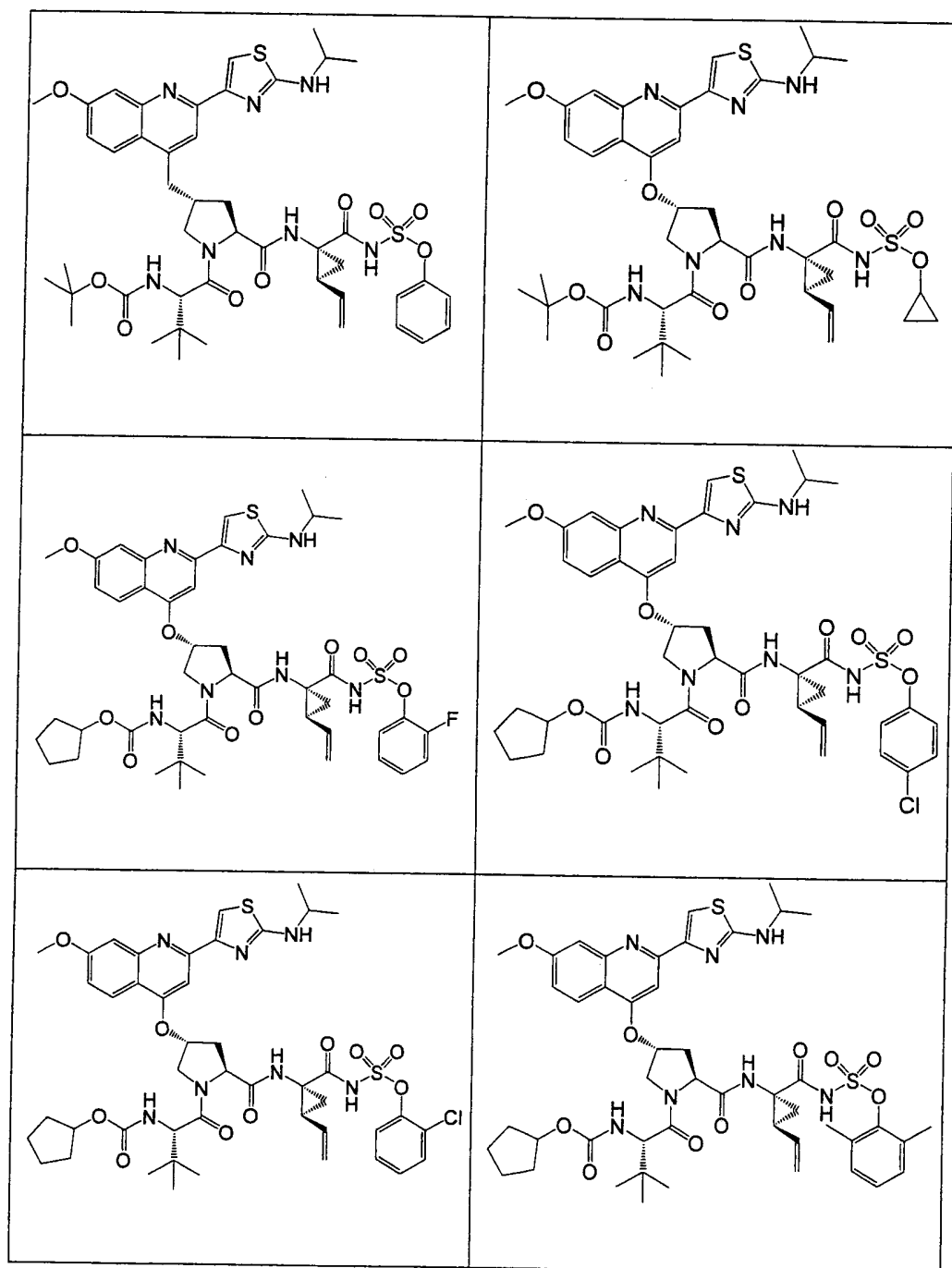
76. 如申請專利範圍第 70 項之化合物，其中 R^2 為特-丁基胺基羰基、或 1,1-二甲基-2,2,2-三氟乙基胺基羰基。

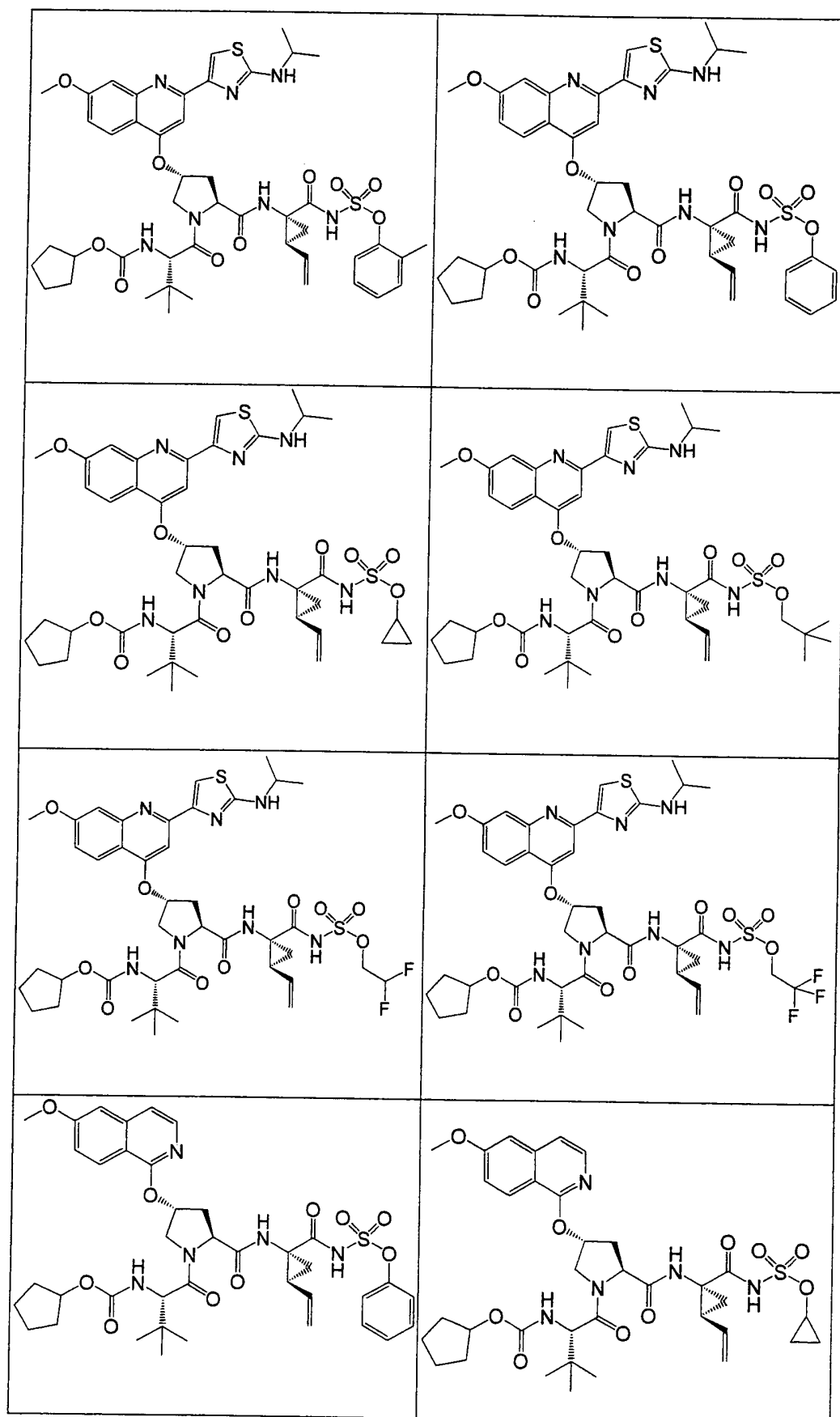
77. 如申請專利範圍第 70-76 項中任一項之化合物，其中： R^f 為烷基、芳基、環烷基，該 R^f 選擇性地經一或多個 R^g 取代，該 R^g 獨立地選自烷基、鹵基、 $-C(=O)OR_d$ 、或三氟甲基、其中 R^g 的烷基各自選擇性地經一或多個鹵基、烷氧基、或氰基取代。

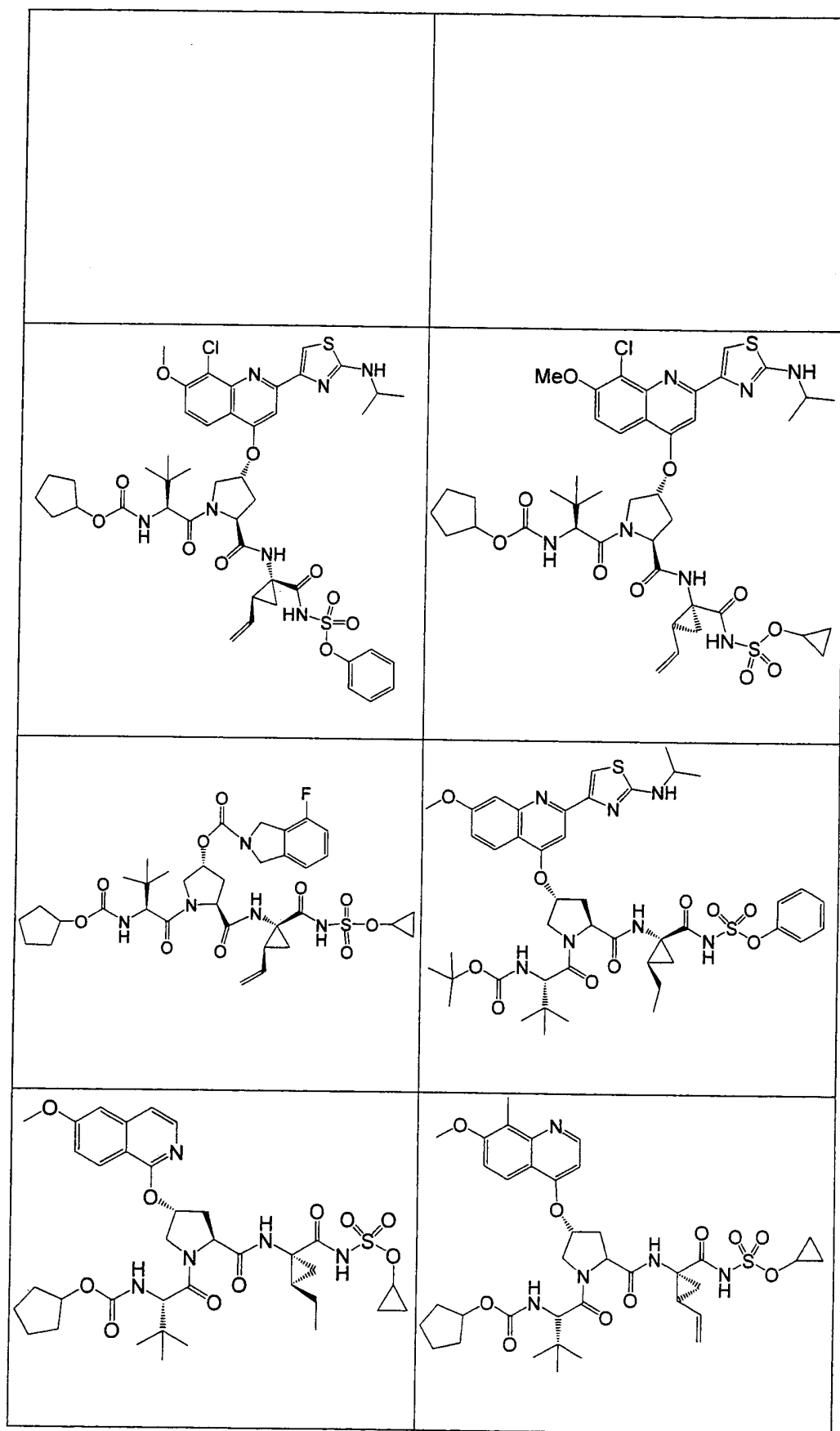
78. 如申請專利範圍第 70-76 項中任一項之化合物，其中： R^f 為苯基、環丙基、2-氟苯基、4-氯苯基、2-氯苯基、2,6-二甲基苯基、2-甲基苯基、2,2-二甲基丙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1-甲基環丙基、1-異丙基環丙基、1-丙基環丙基、2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基、1-(甲氧基羰基)環丙基、1-乙基環丙基、1-三氟甲基環丁基、1-(甲氧基甲基)環丙基、1-(2-氰基乙基)環丙基、或 1-(2,2,2-三氟乙基)環丙基。

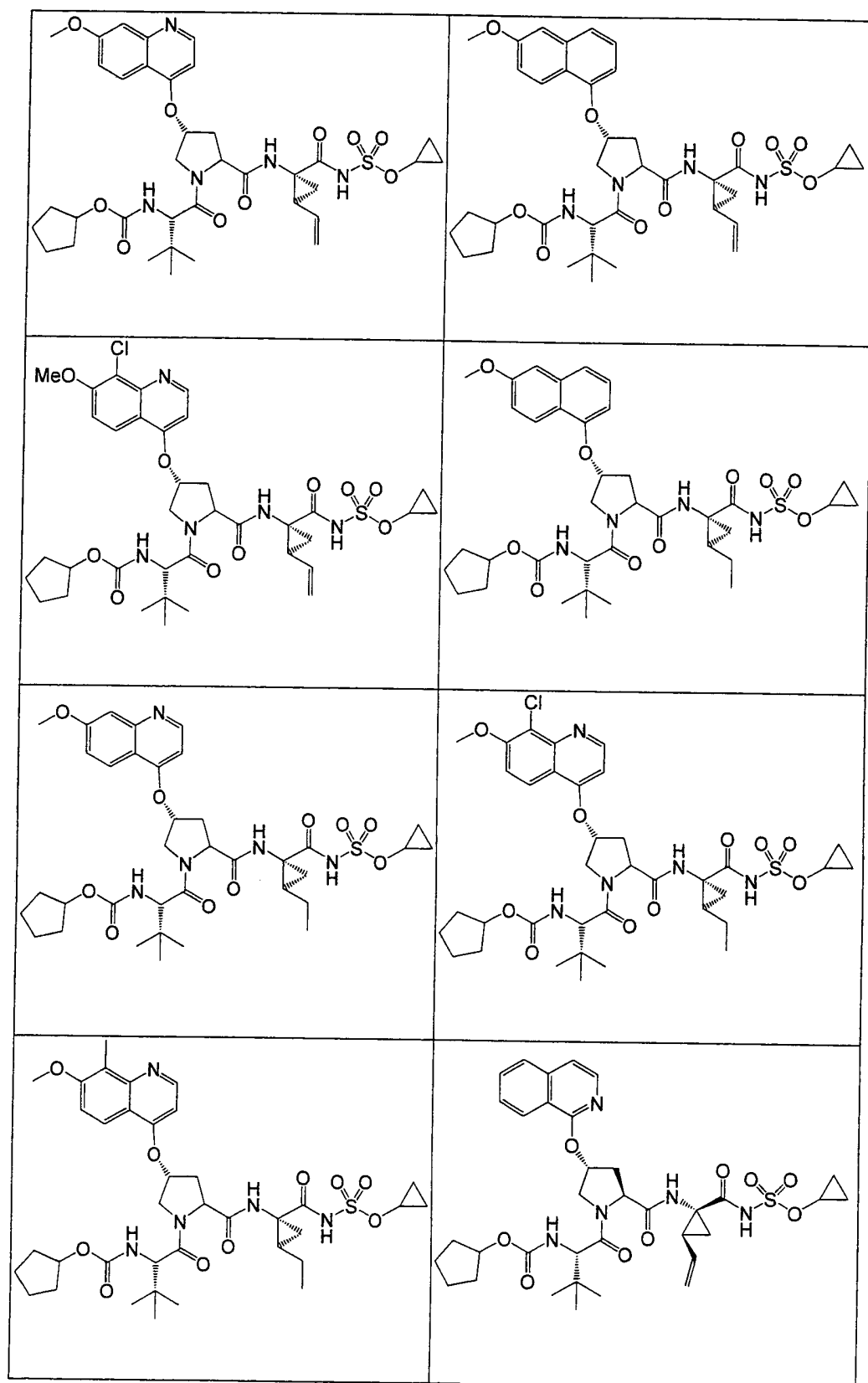
79. 如申請專利範圍第 70-76 項中任一項之化合物，其中： Q^1 為氫、甲基、乙基、乙烯基、氰基甲基、丙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2-氰基乙基、2-甲氧基乙基、2-甲基磺醯基乙基、或環丙基。

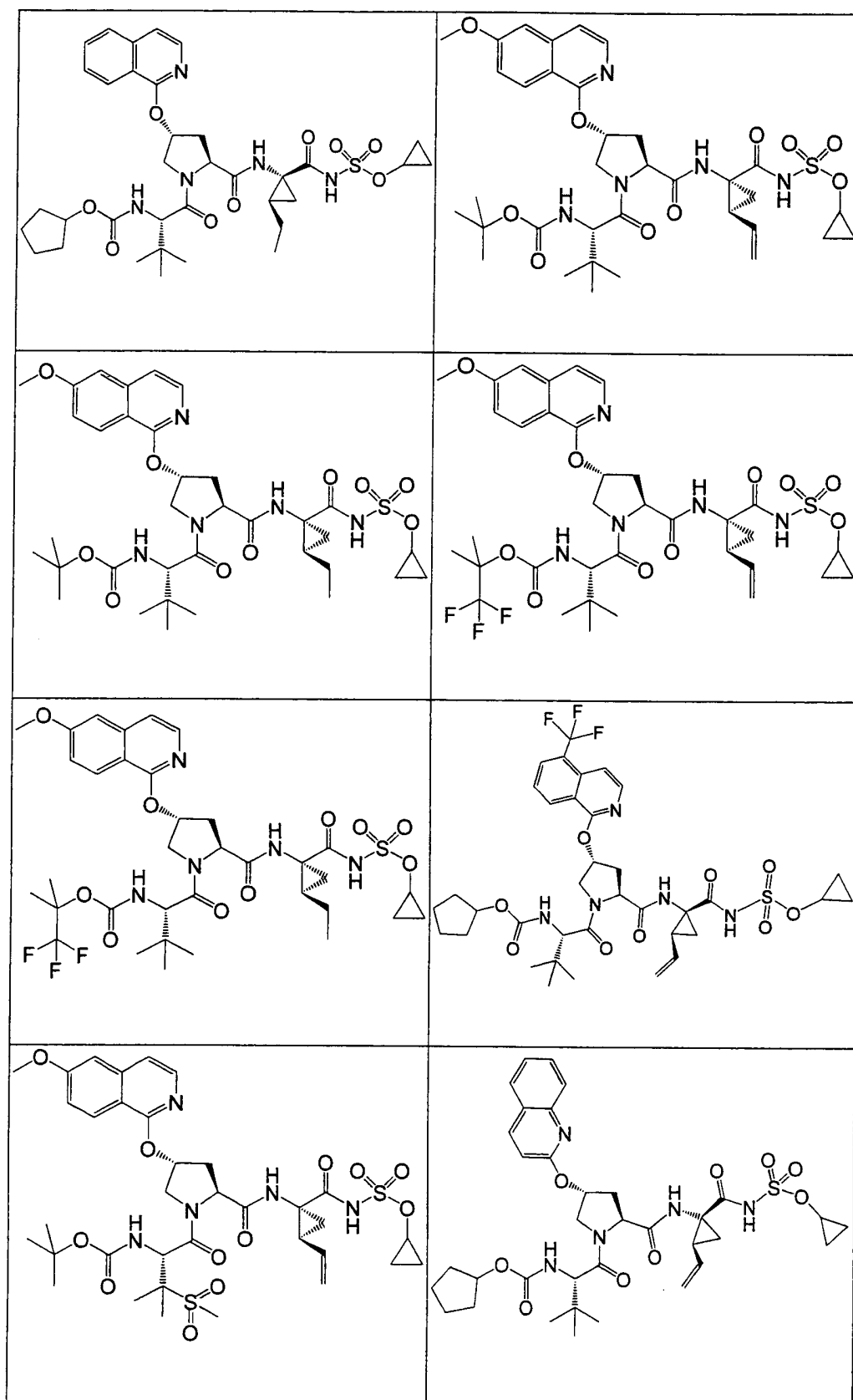
80. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為

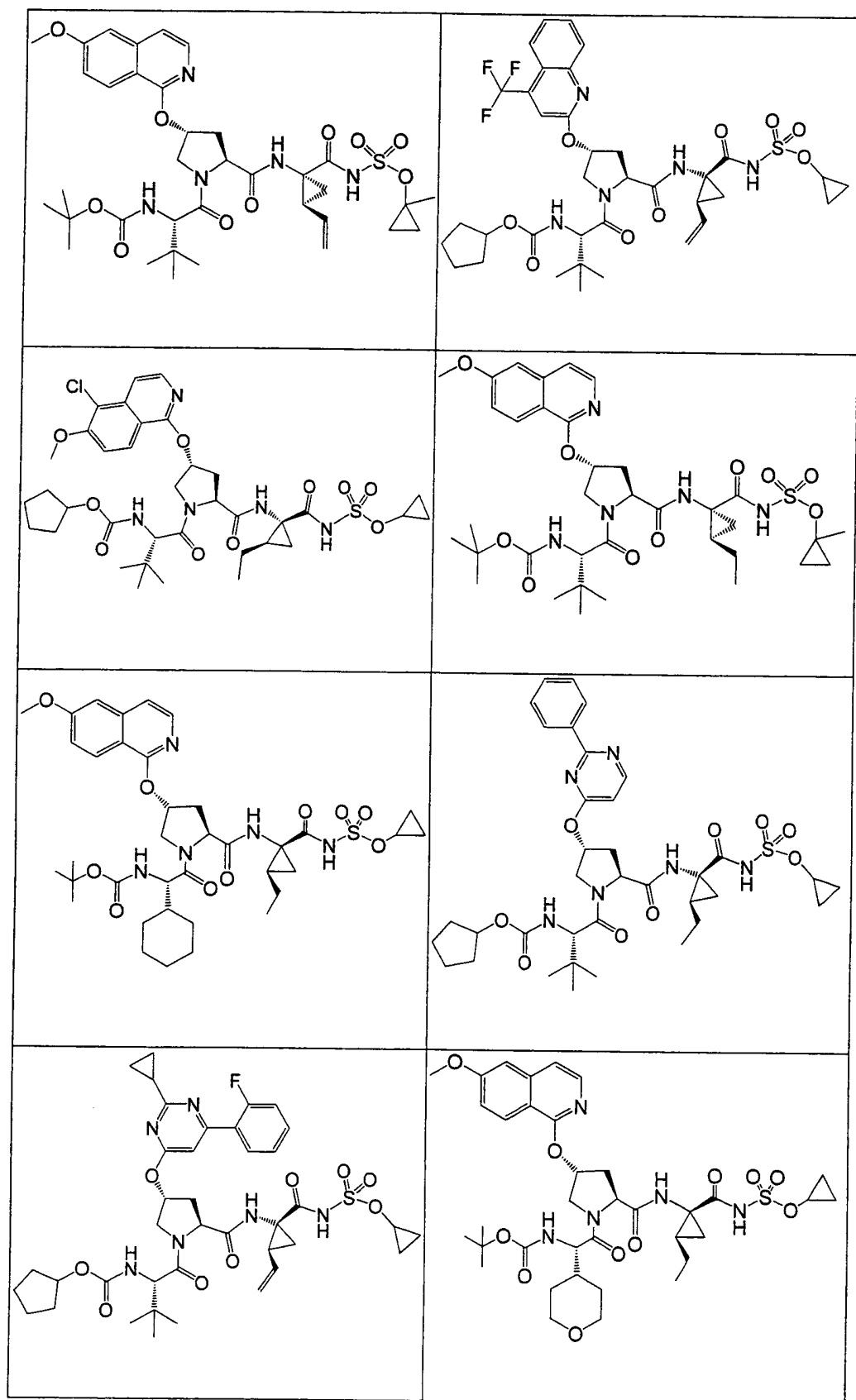


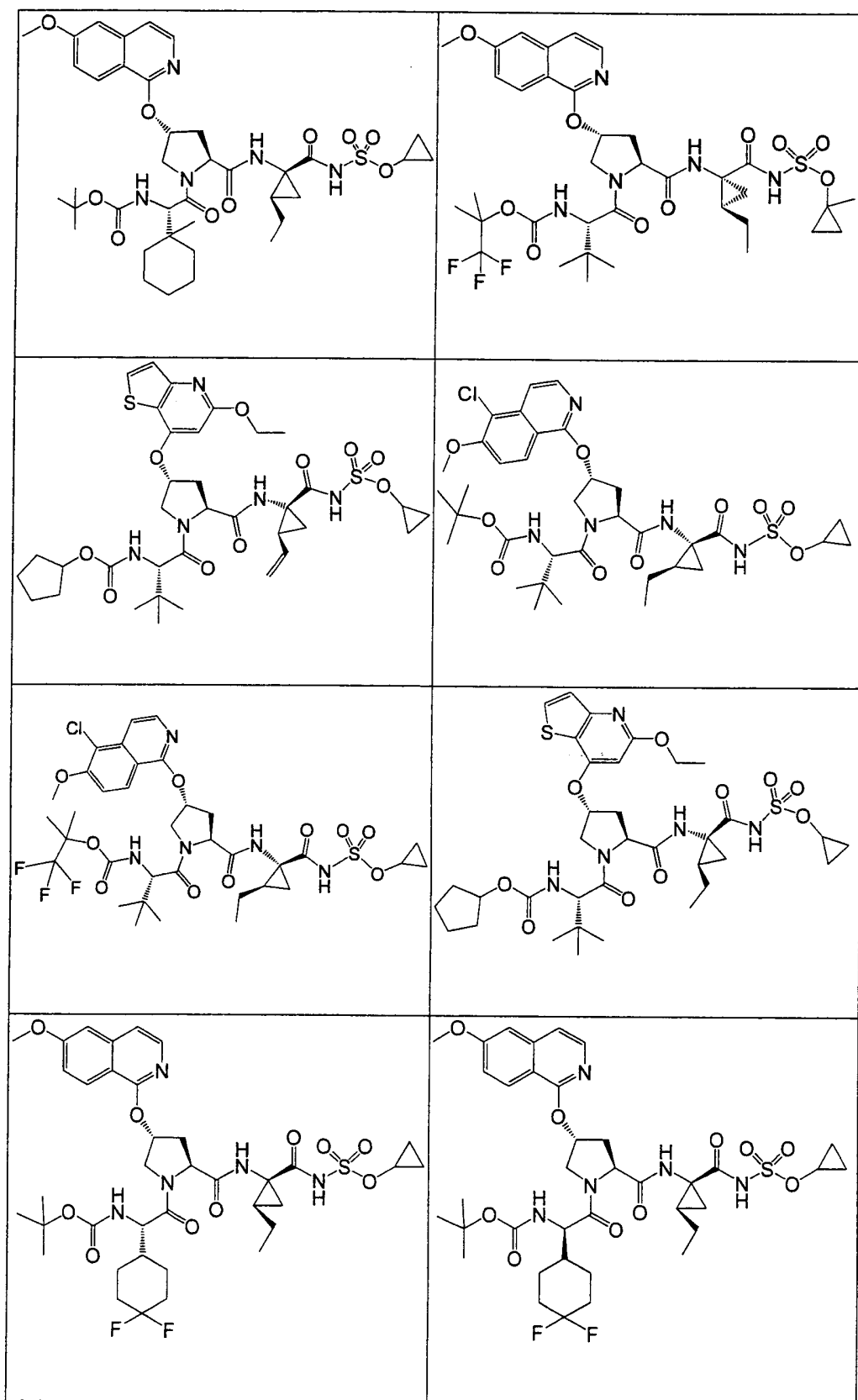


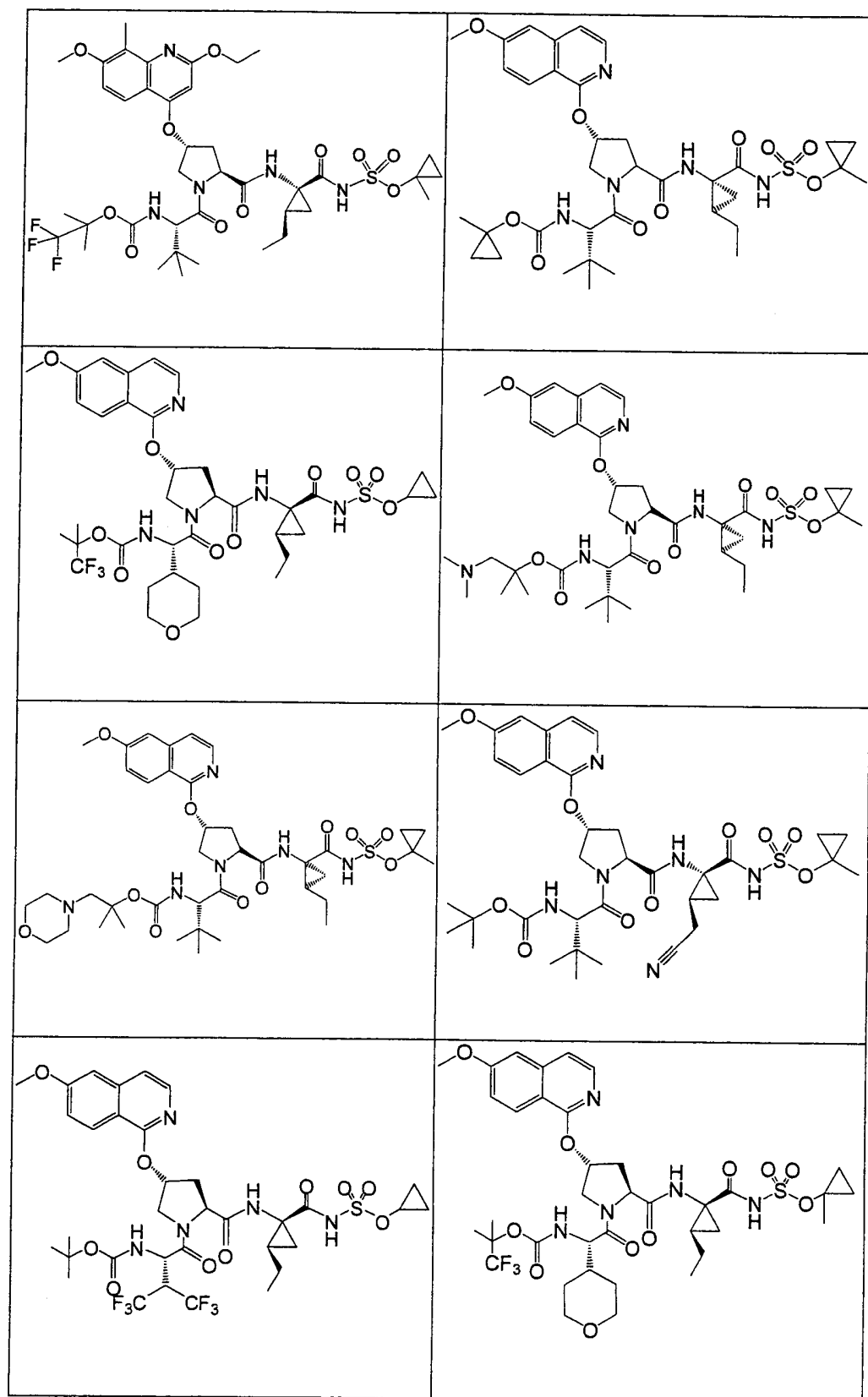


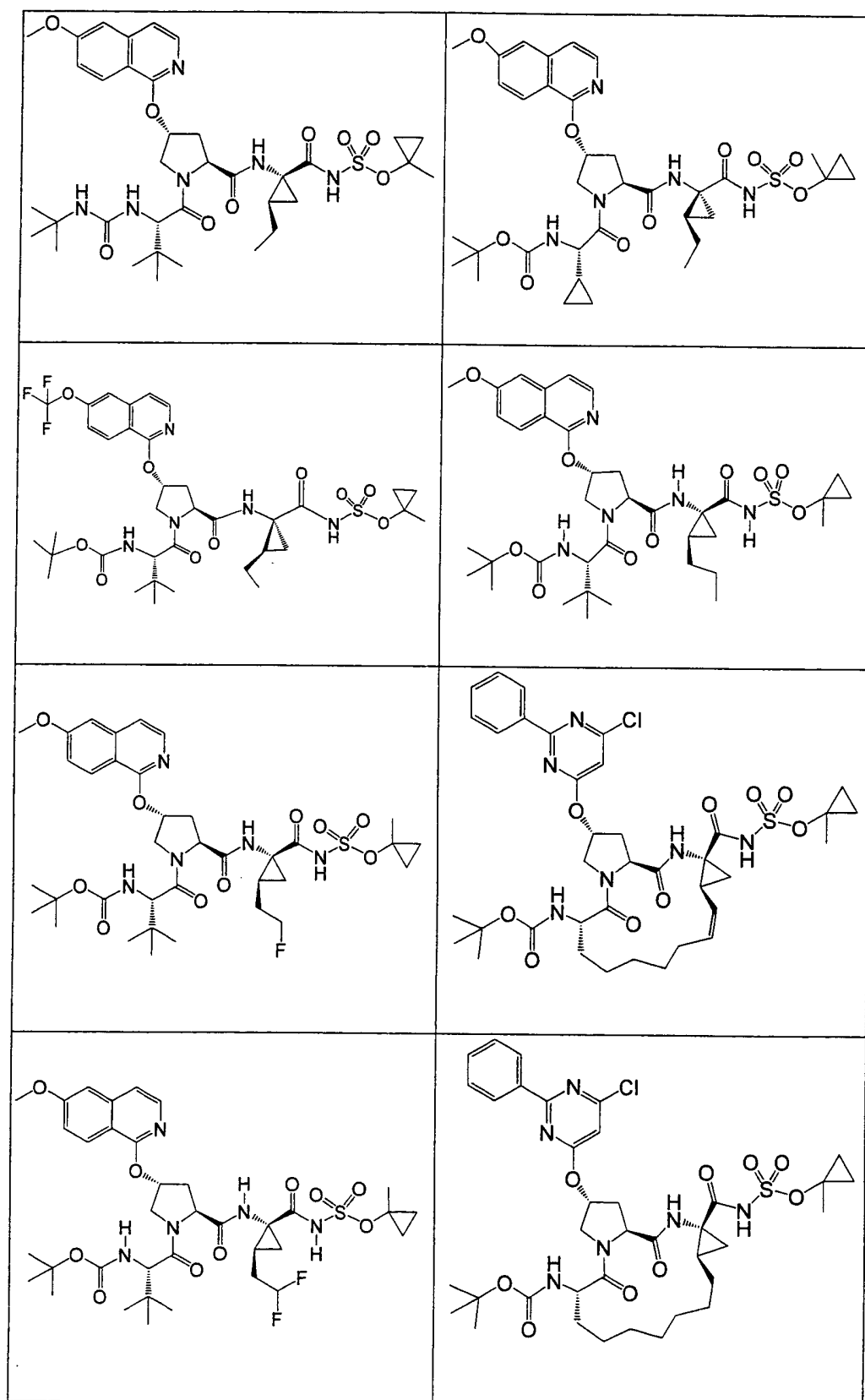


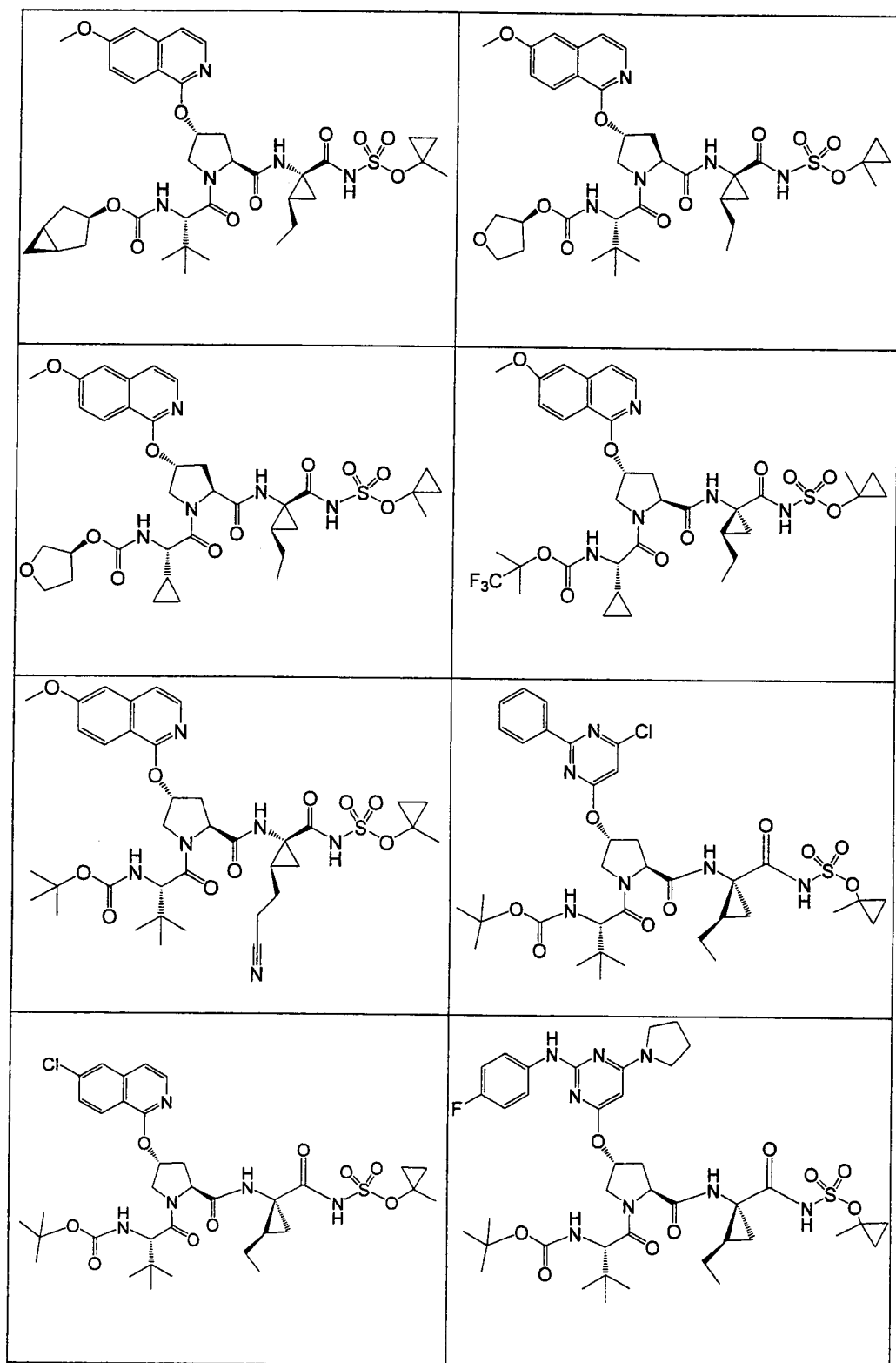


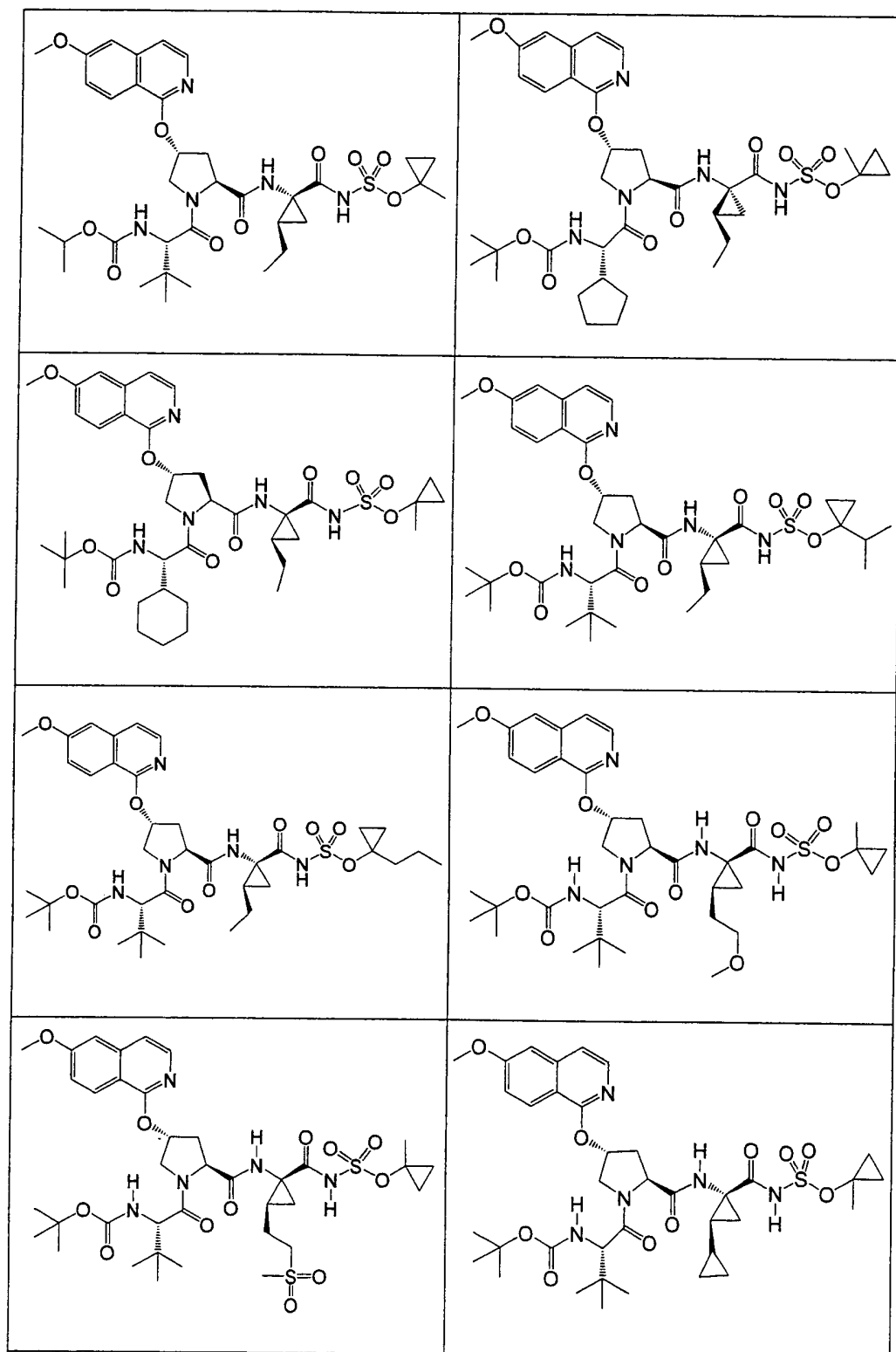


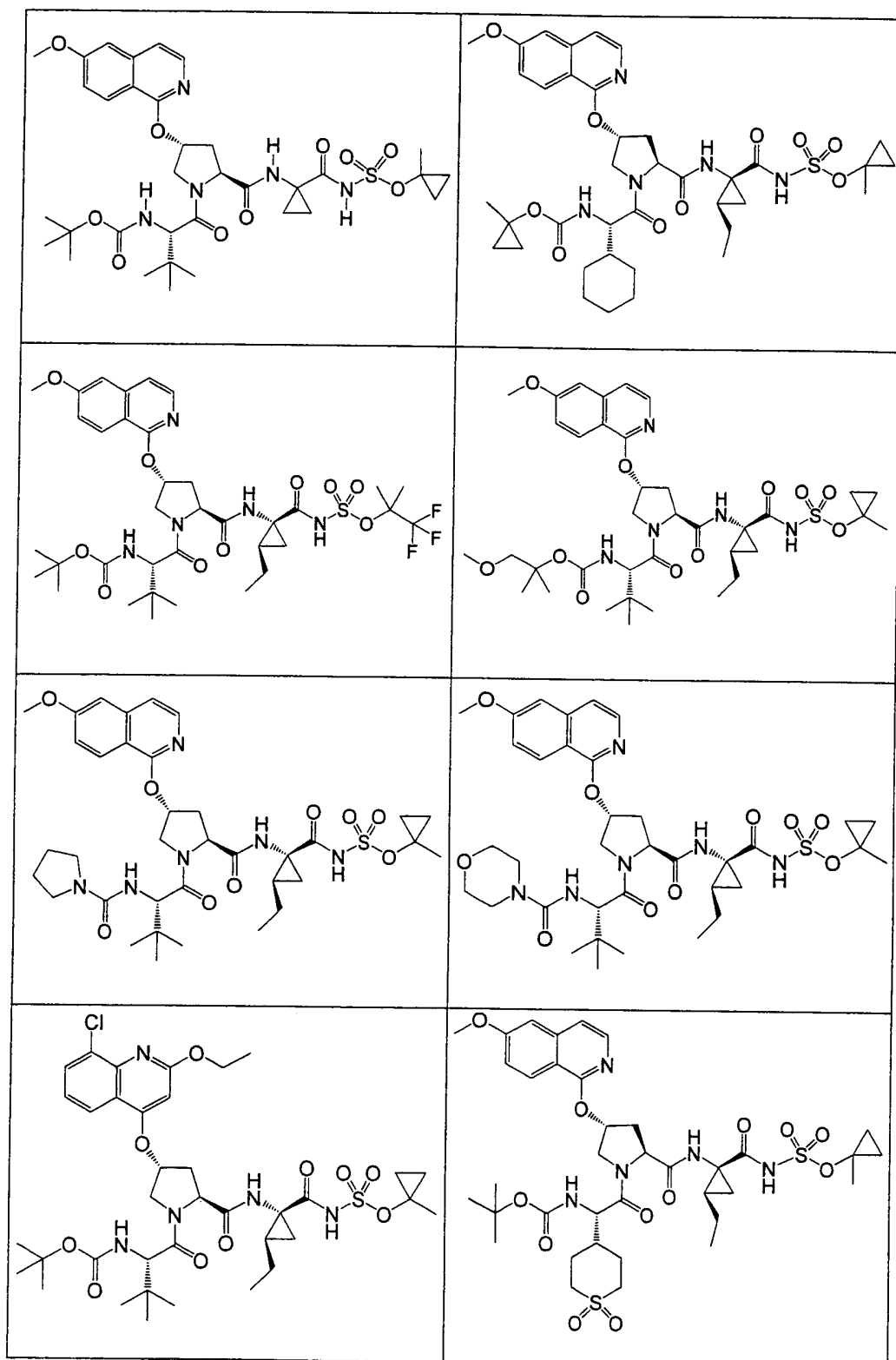


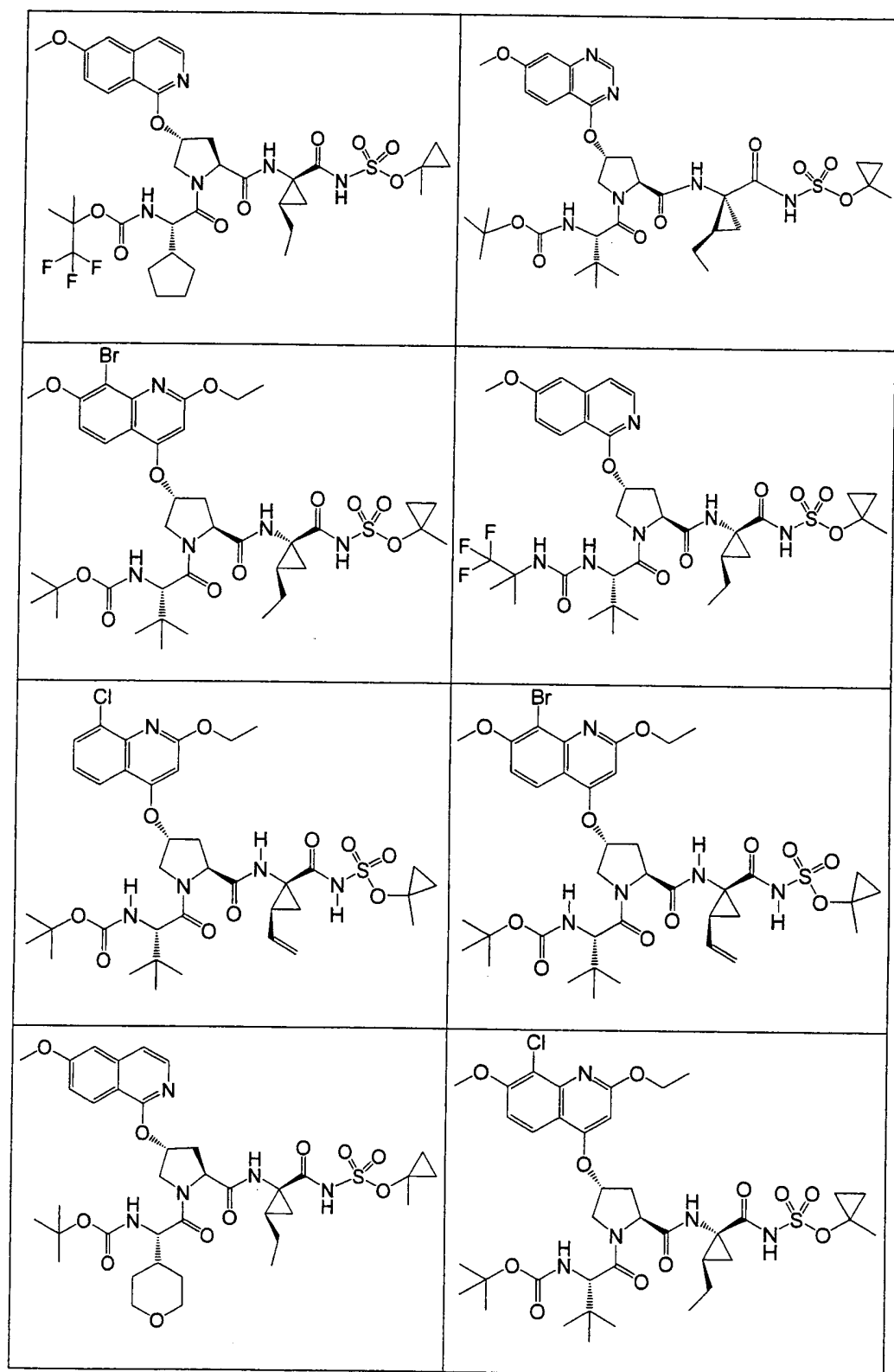


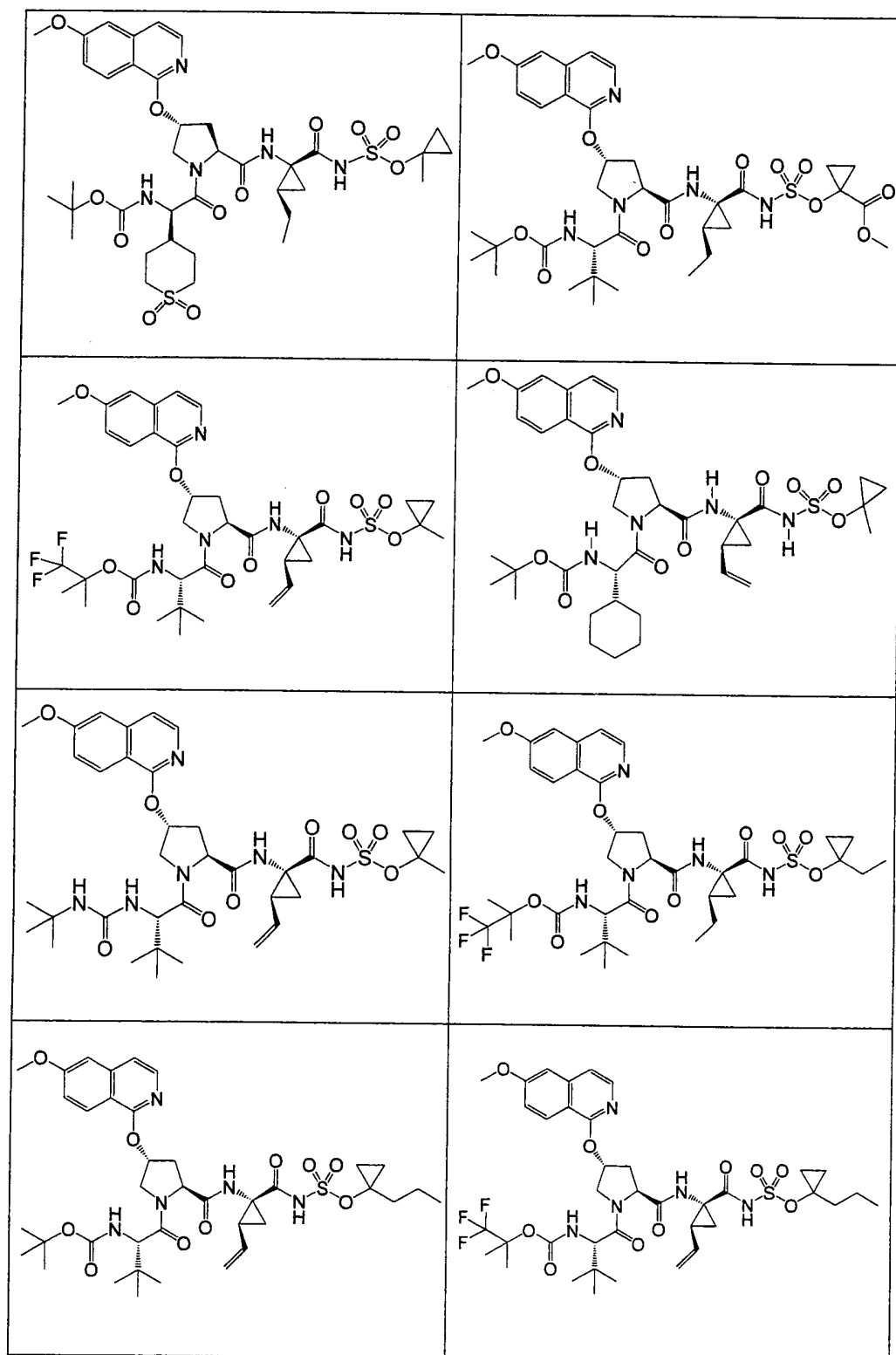


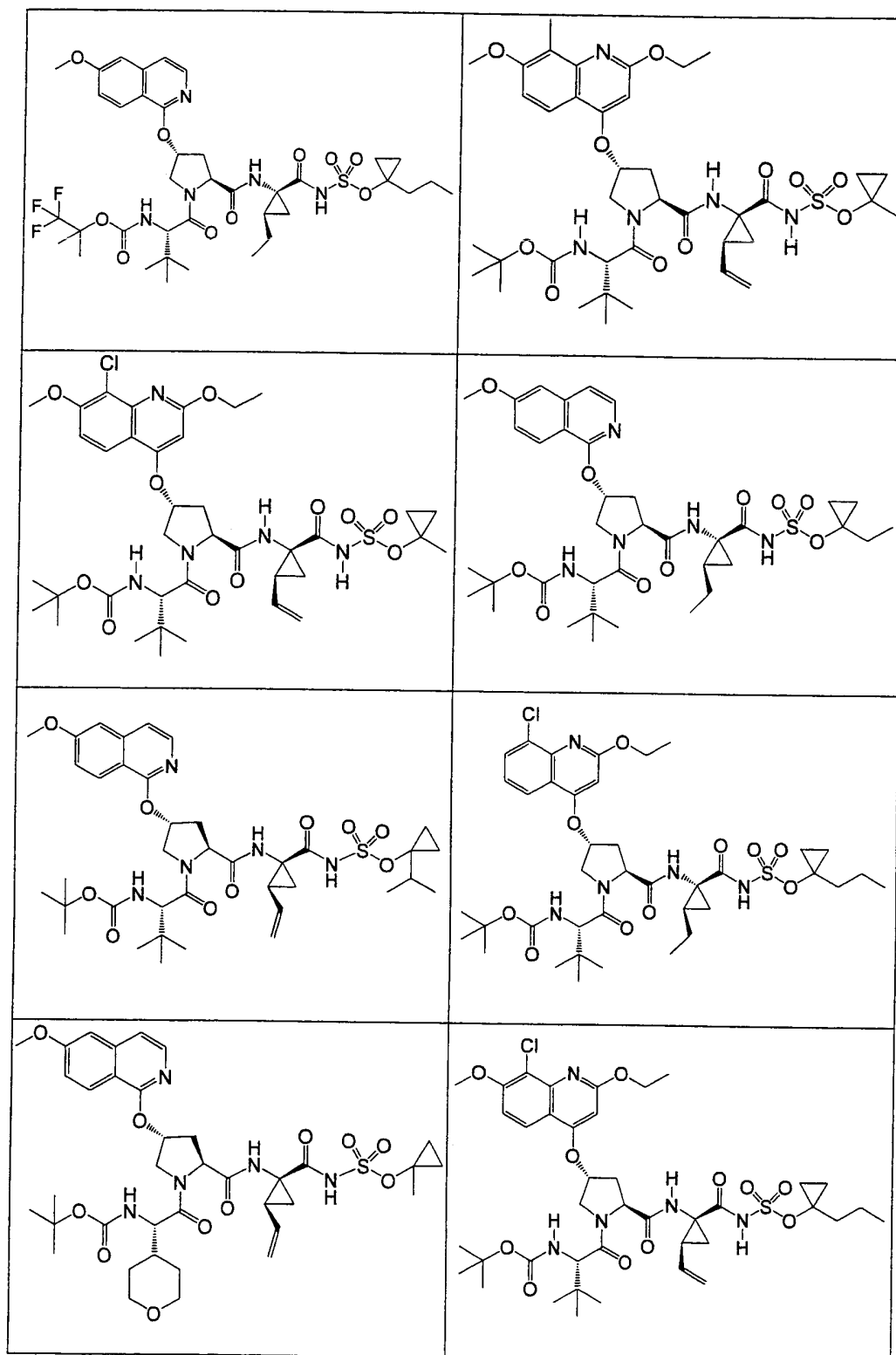


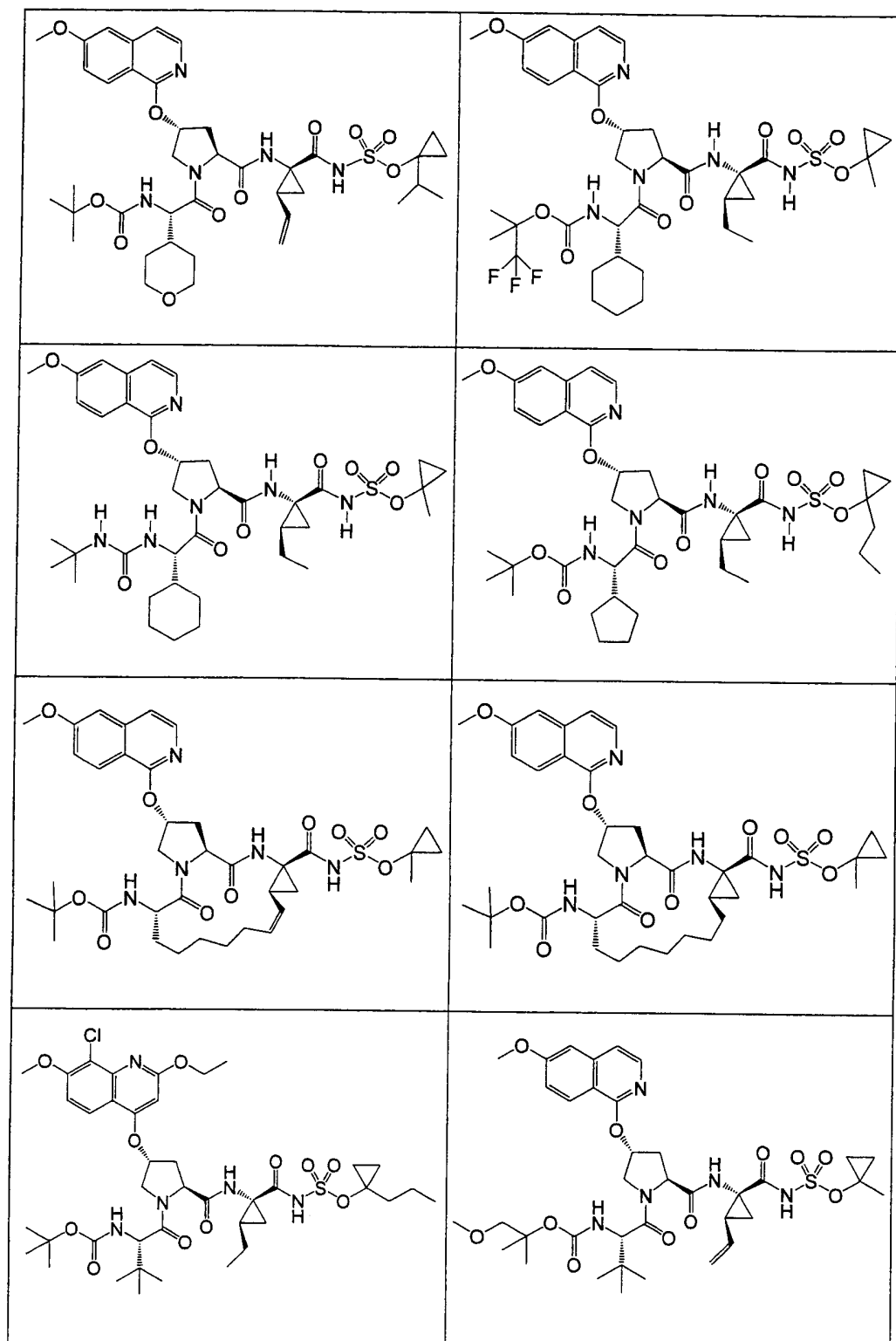


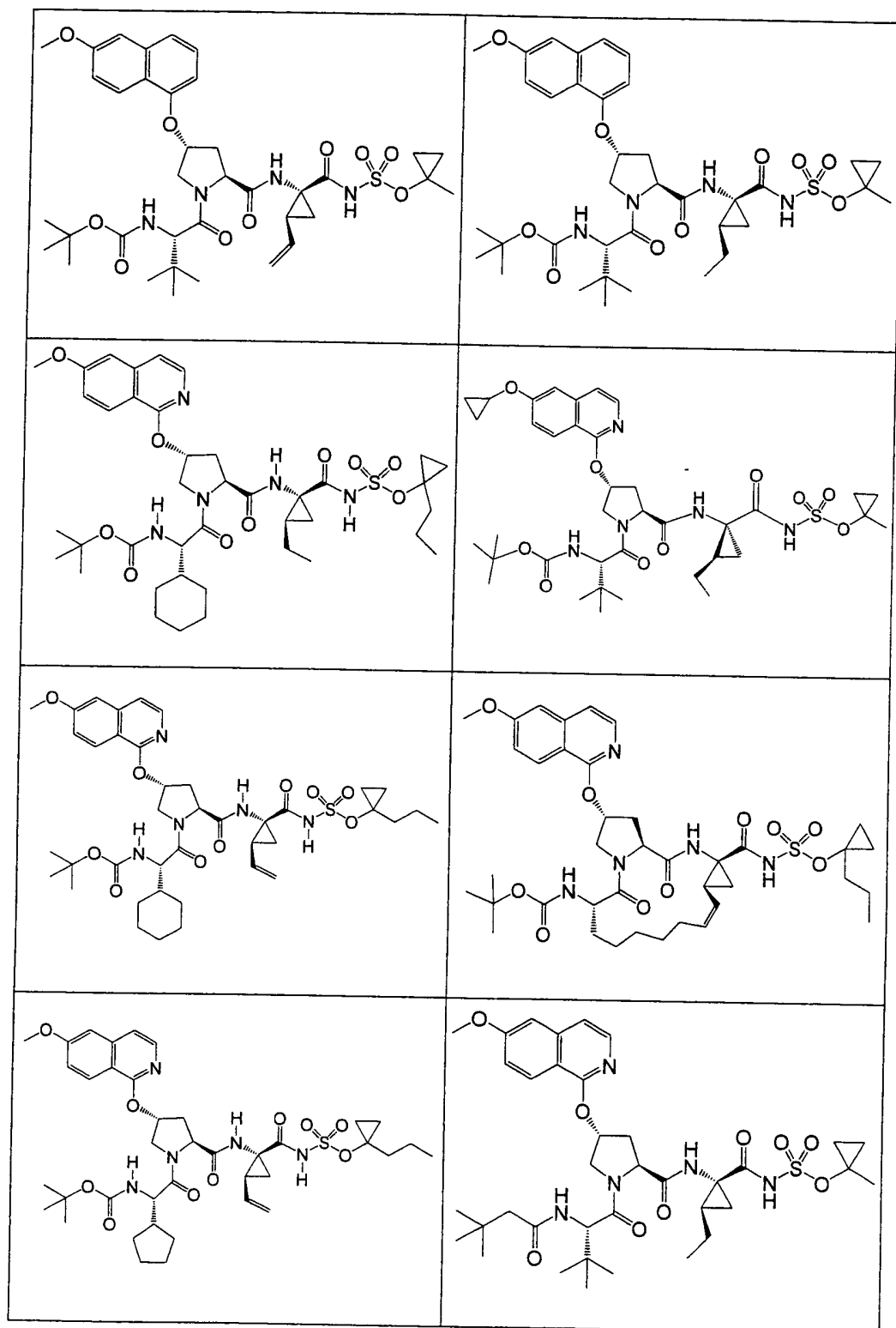


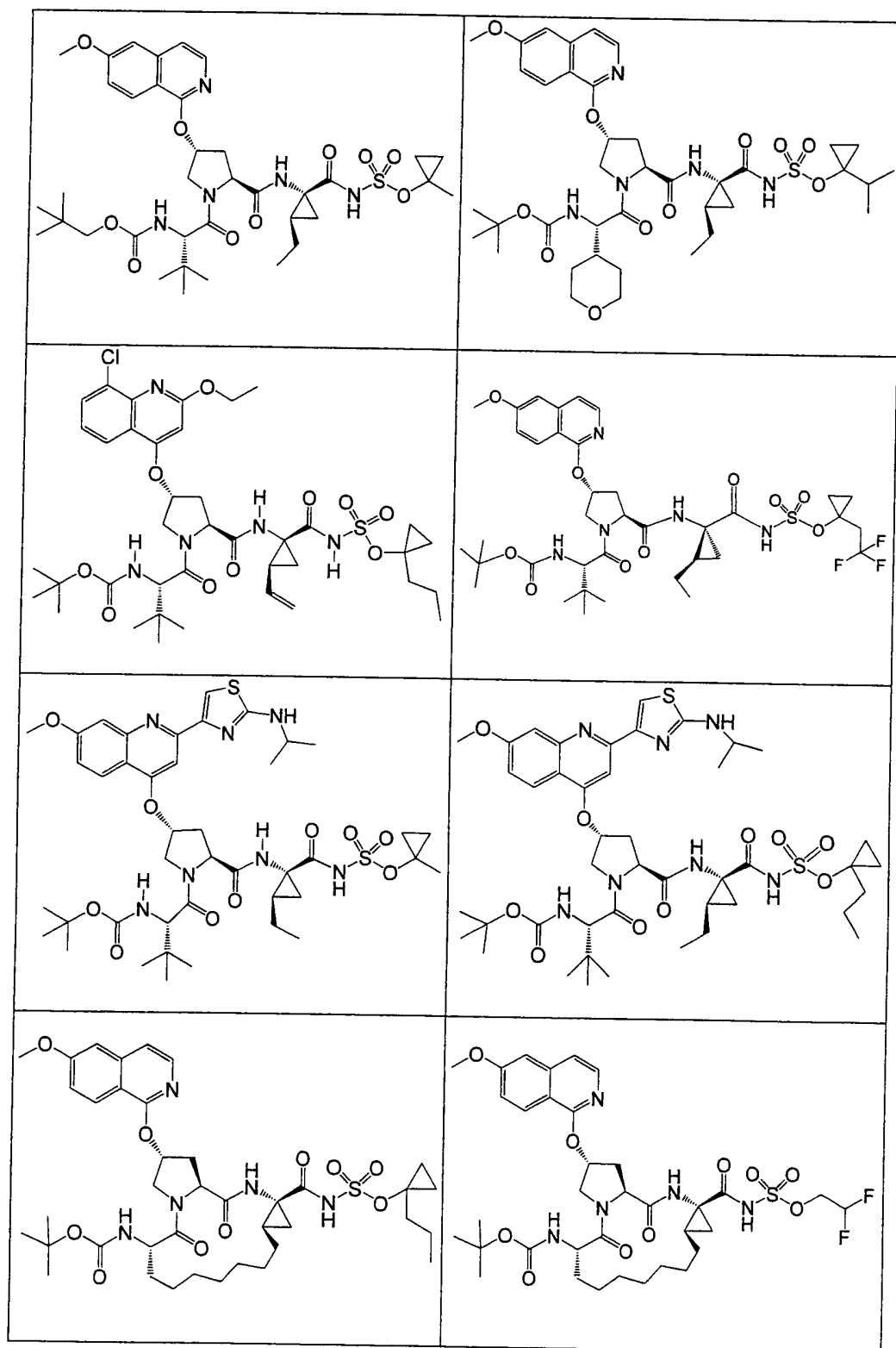


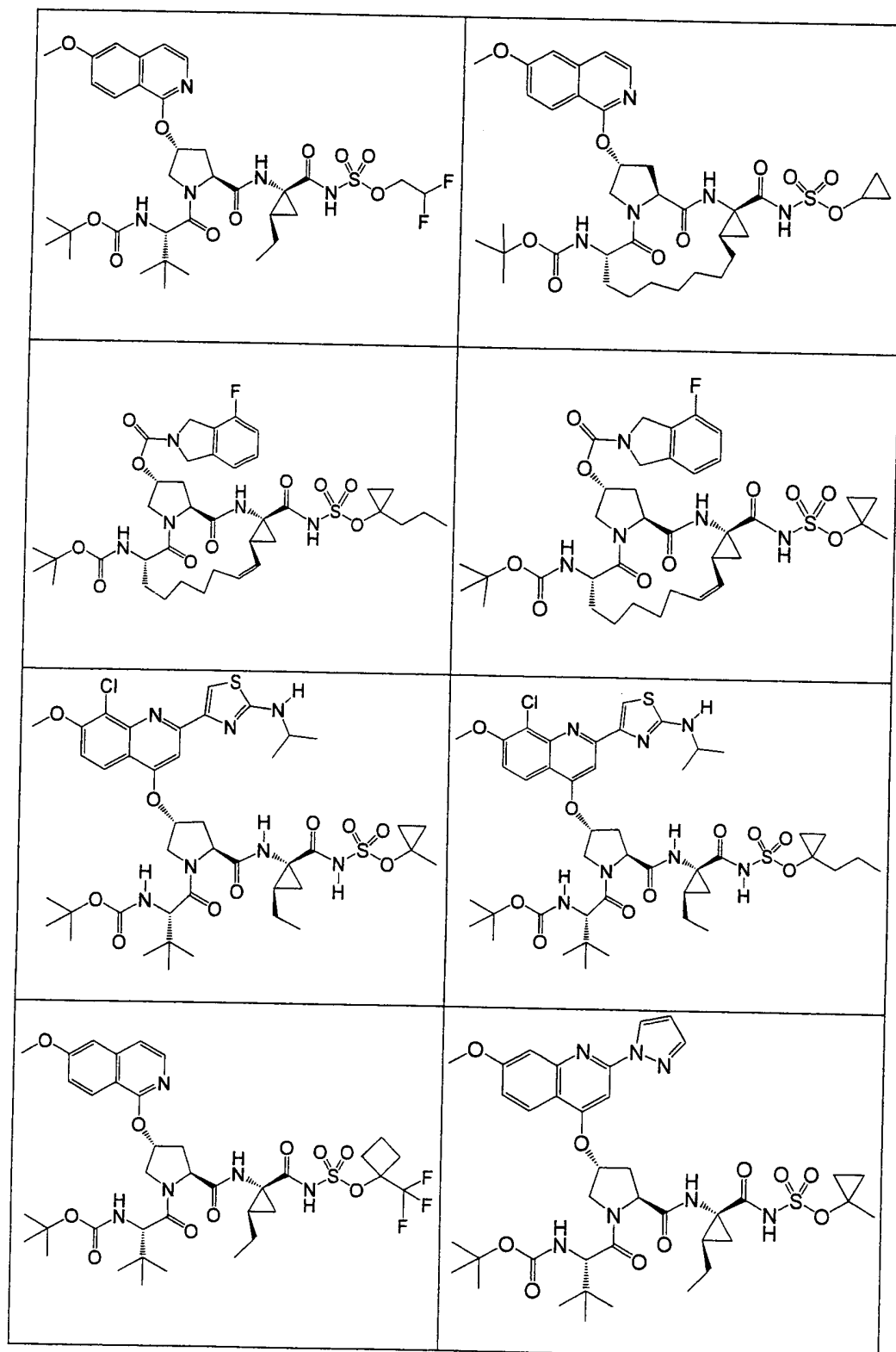


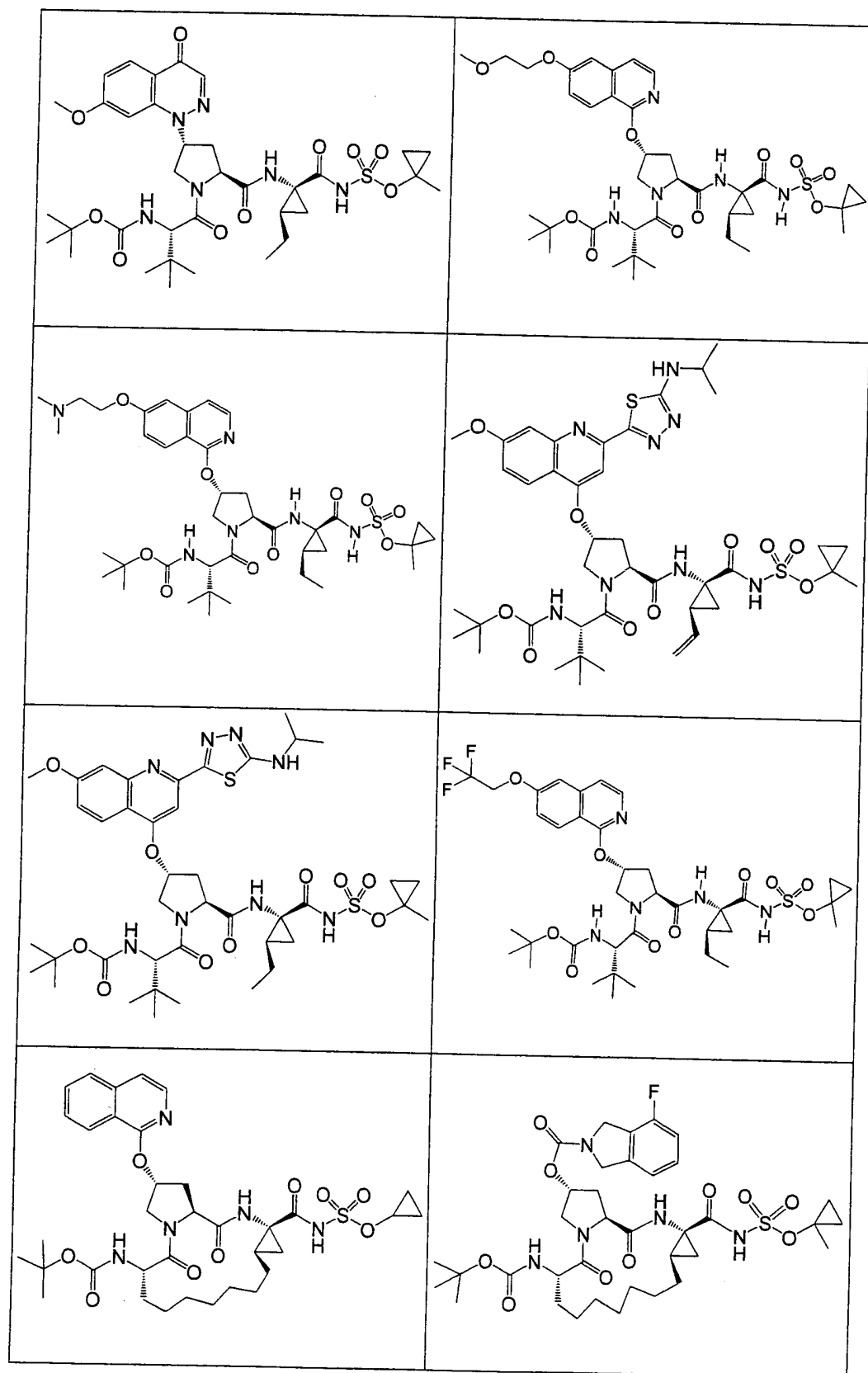


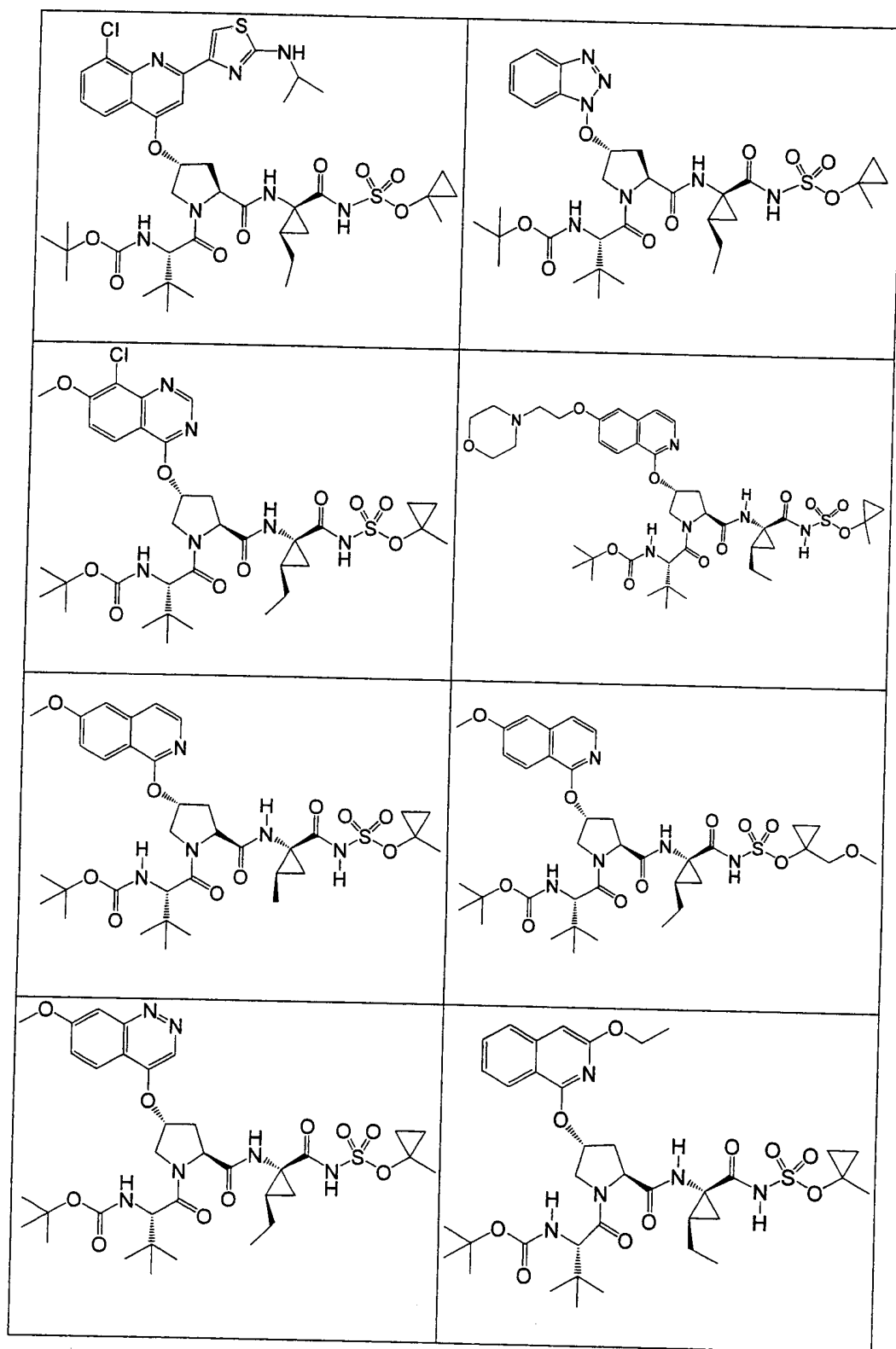


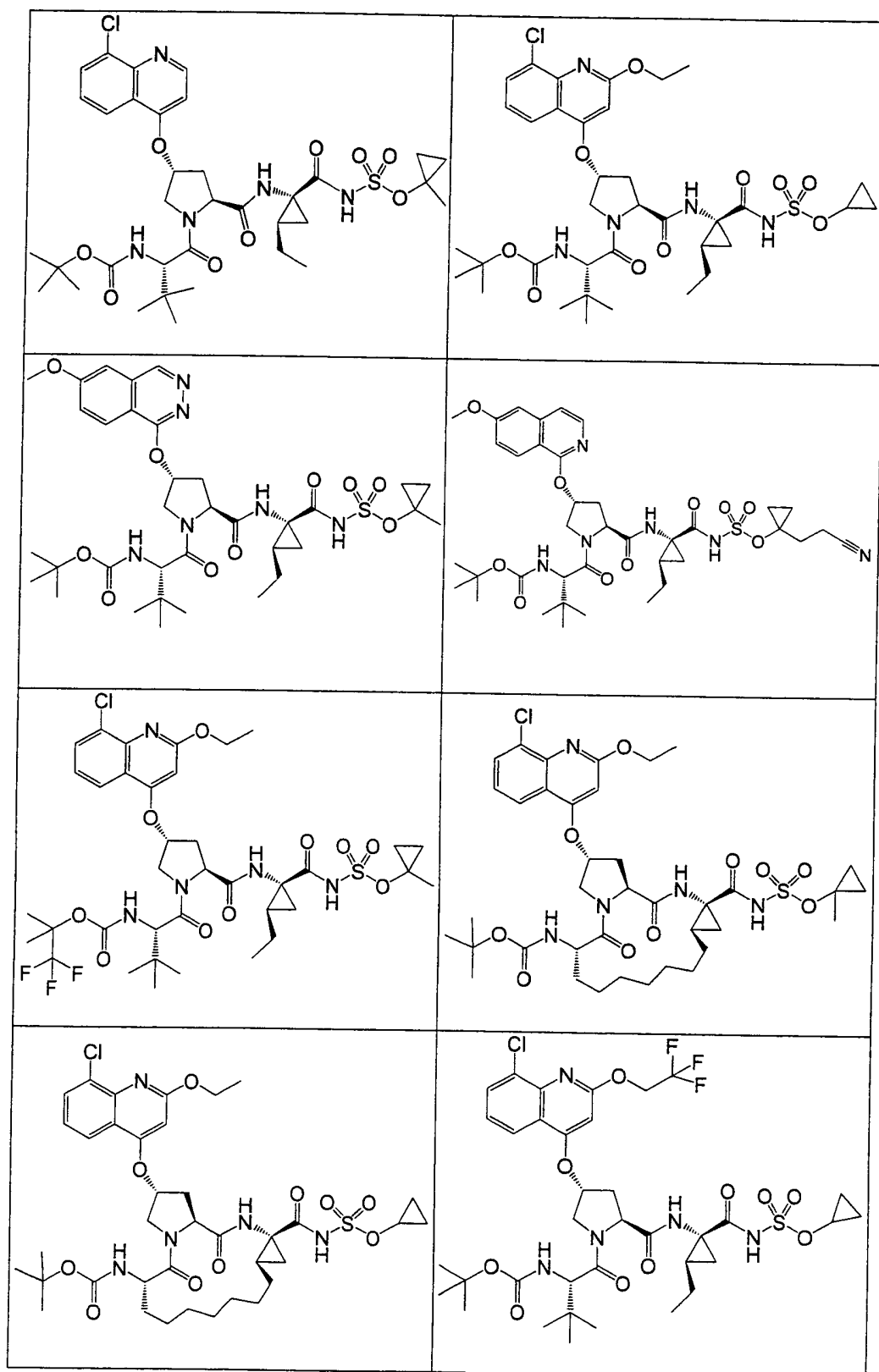


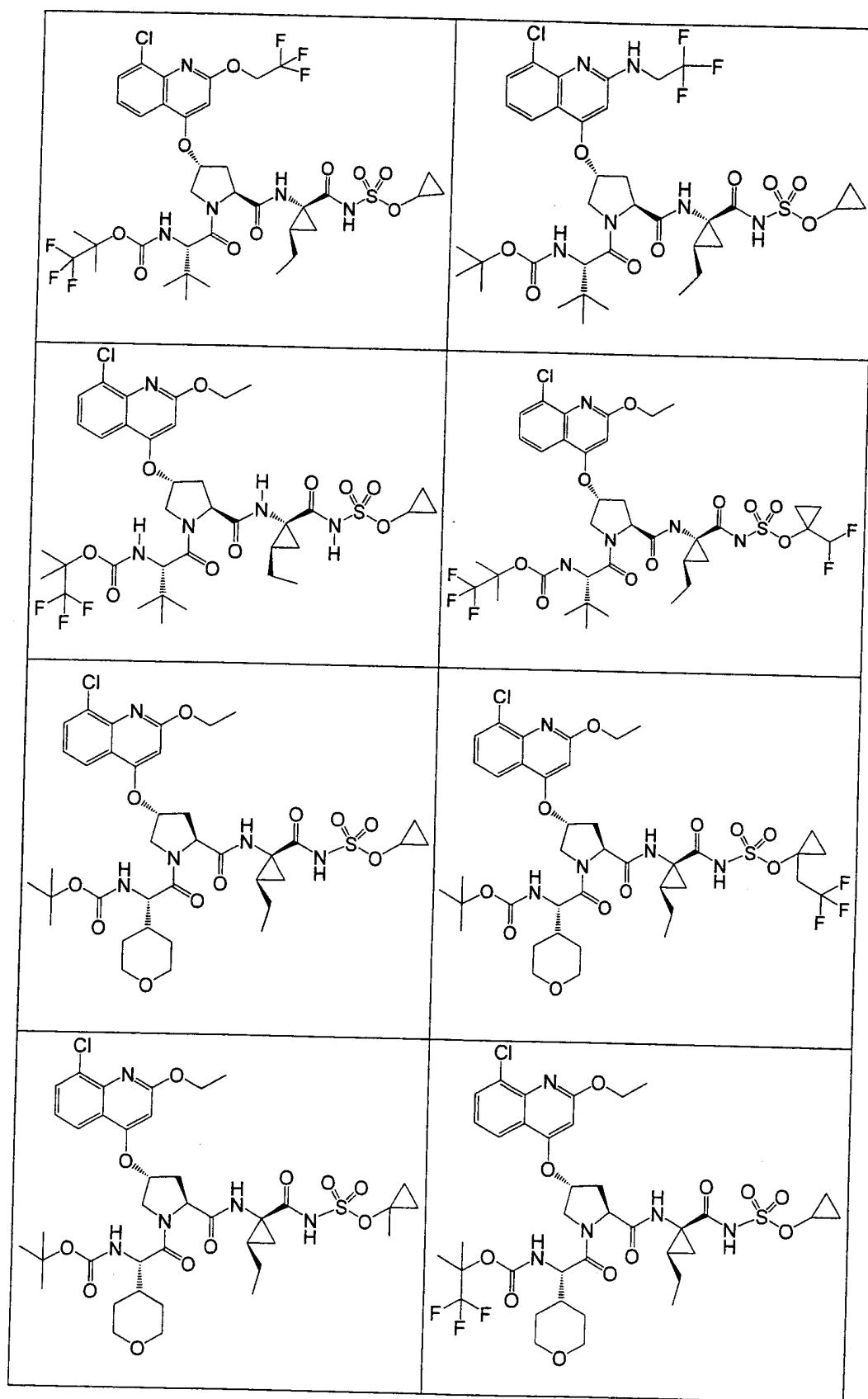


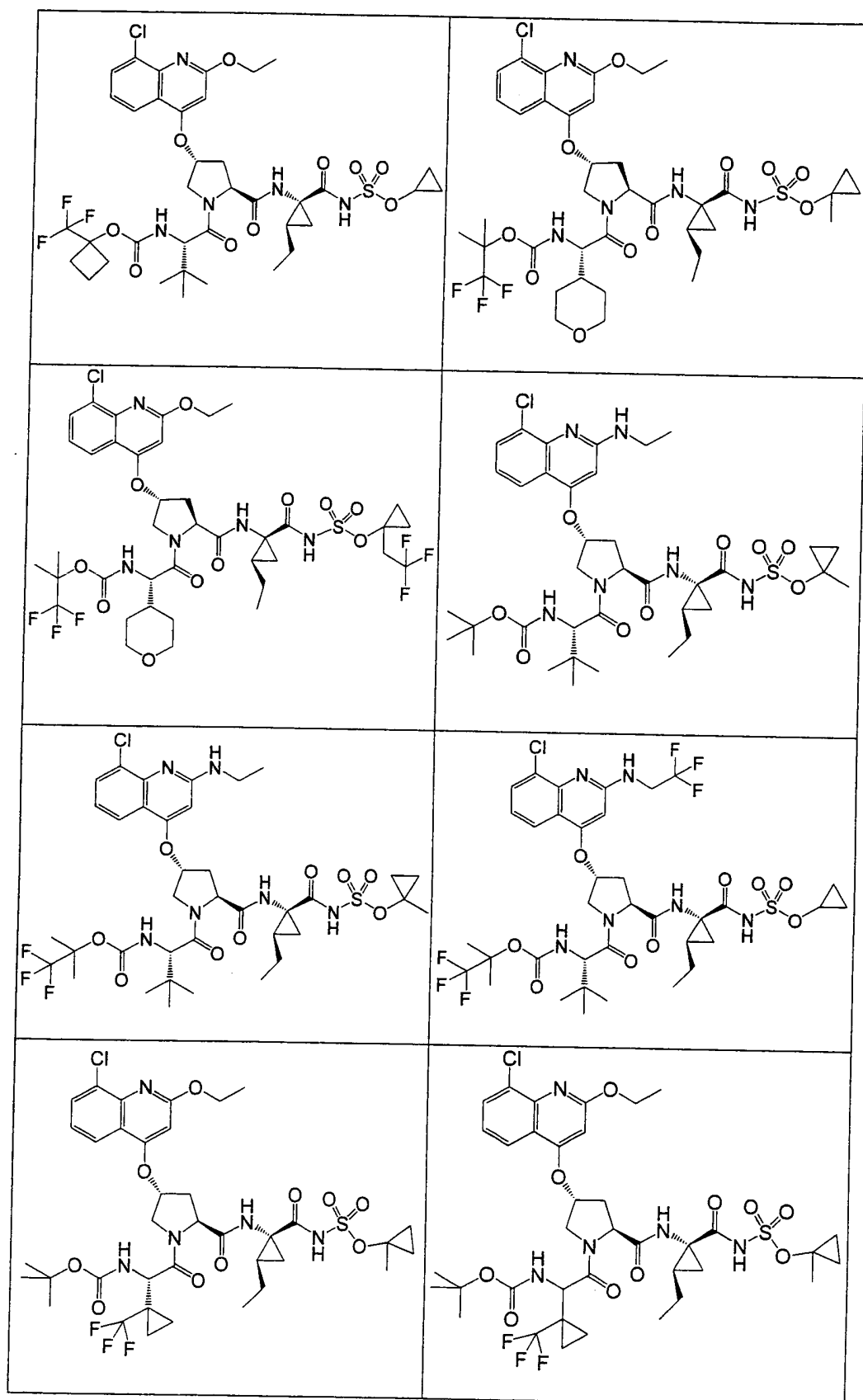


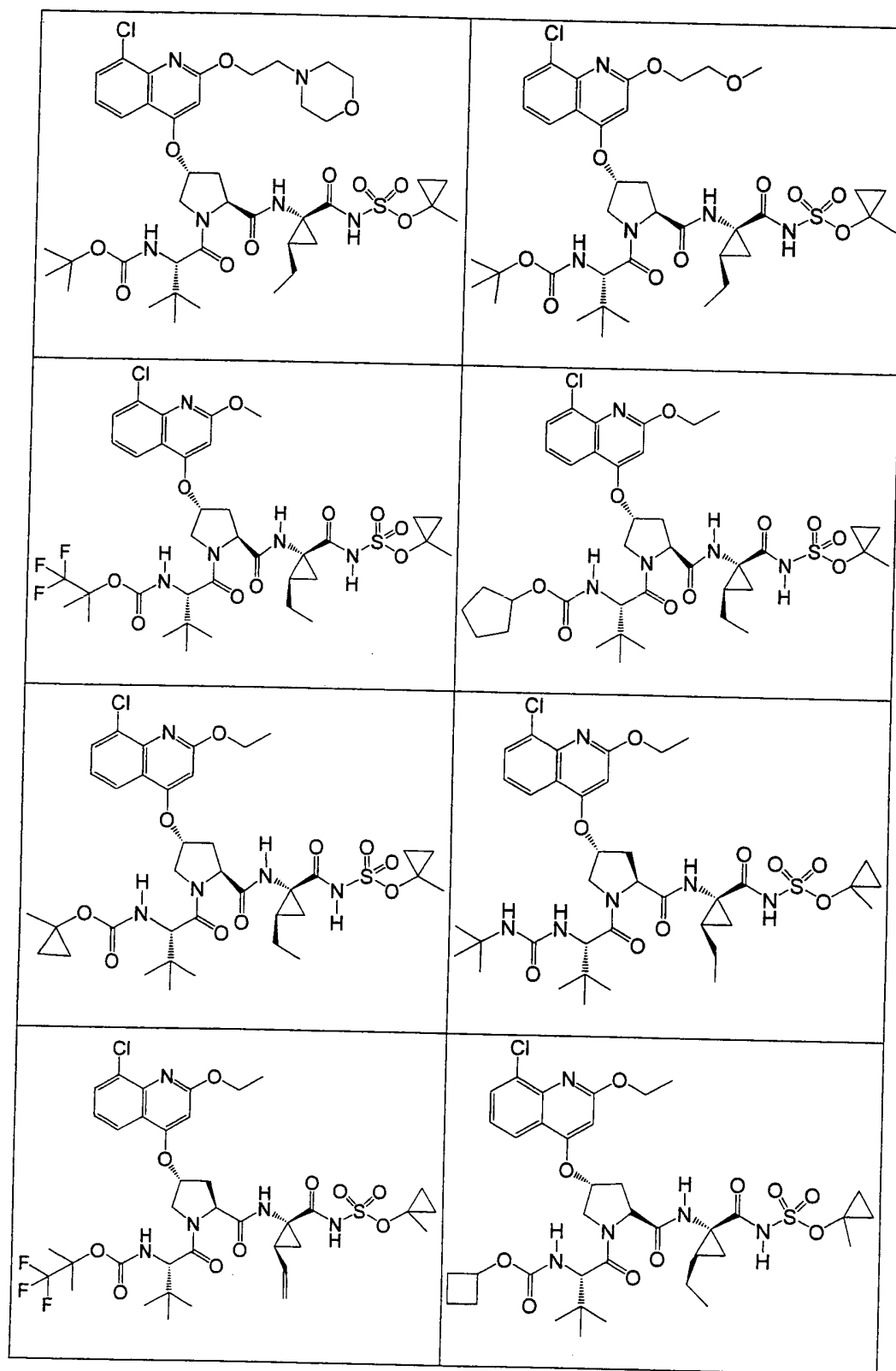


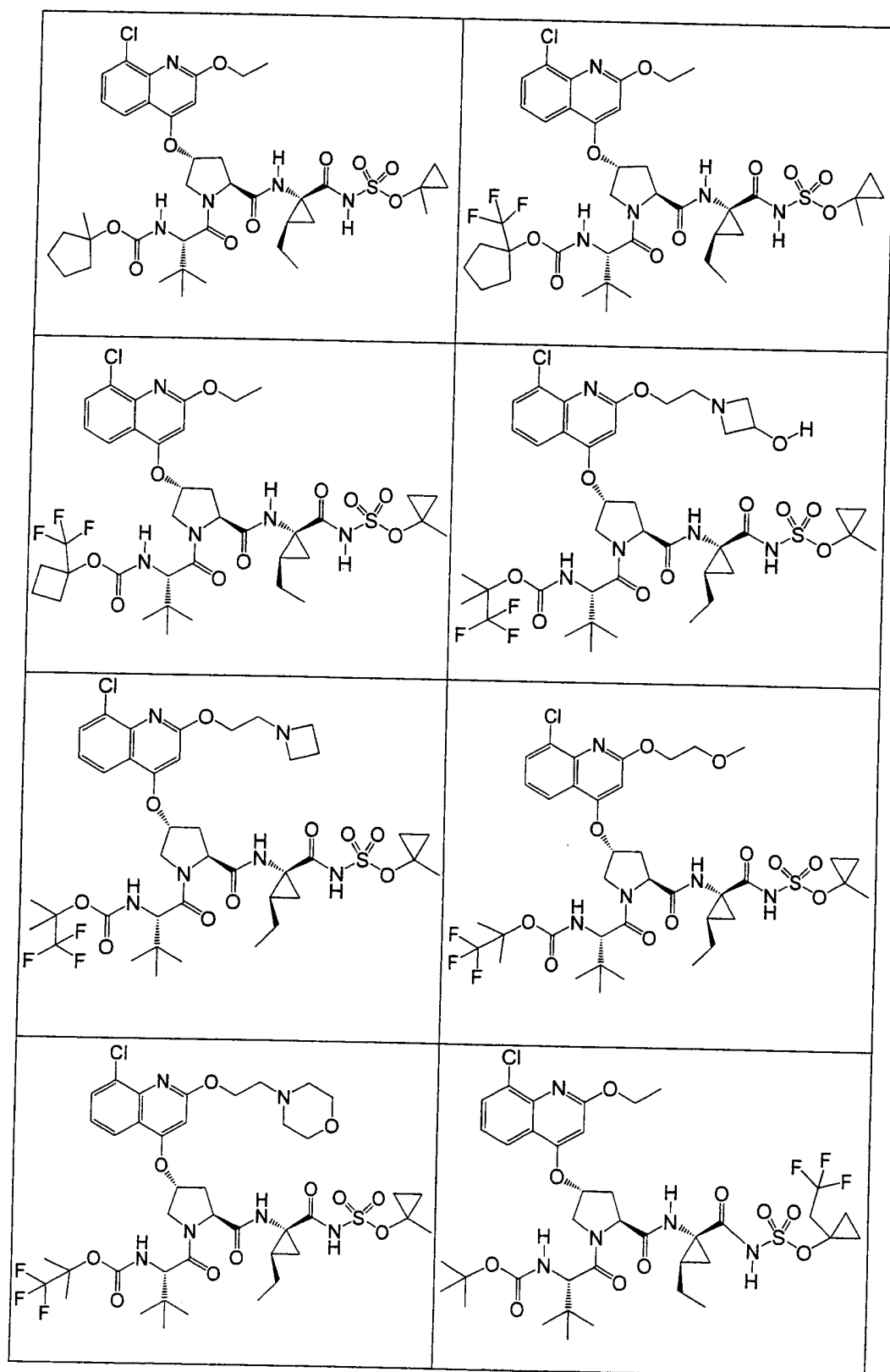


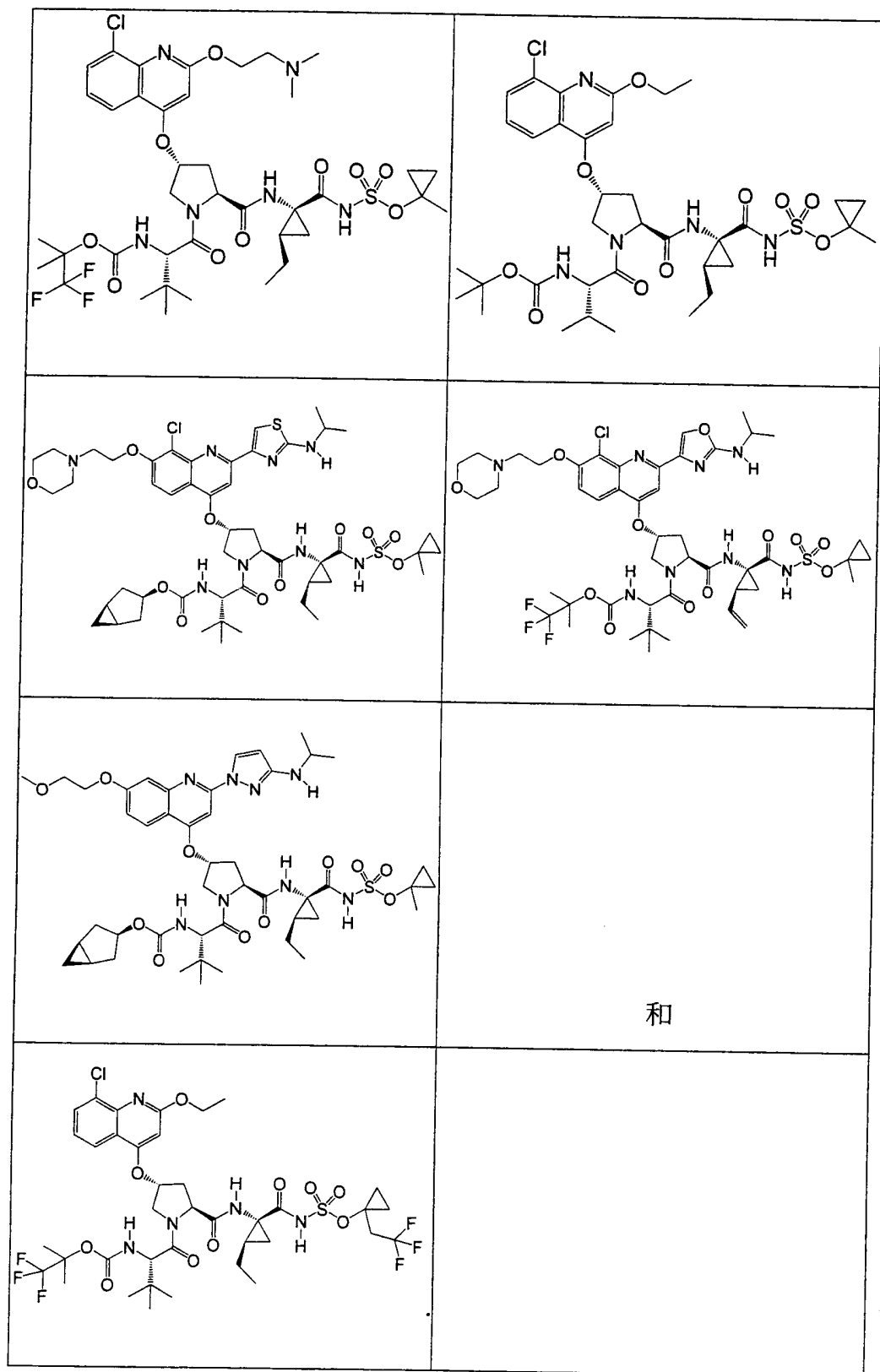












或其藥學上可接受的鹽、或前驅藥。

81. 如申請專利範圍第 1-12、17-24、32-33 和 70-76

項中任一項之化合物，其為該化合物的前驅藥或藥學上可接受的鹽。

82. 一種醫藥組成物，包括申請專利範圍第 1-80 項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽、或前驅藥；和至少一種藥學上可接受的載劑。

83. 如申請專利範圍第 82 項之醫藥組成物，其係用於治療與 HCV 有關的疾病。

84. 如申請專利範圍第 82 項之醫藥組成物，其進一步包括至少一種額外的治療劑。

85. 如申請專利範圍第 84 項之醫藥組成物，其中該額外的治療劑係選自干擾素、利巴韋林(ribavirin)類似物、NS3 蛋白酶抑制劑、NS5b 聚合酶抑制劑、 α -葡萄糖苷酶 1 抑制劑、肝保護劑、HCV 的非核苷抑制劑、和用於治療 HCV 的其它藥劑。

86. 如申請專利範圍第 82 項之醫藥組成物，其進一步包括核苷類似物。

87. 如申請專利範圍第 86 項之醫藥組成物，其進一步包括干擾素或聚乙二醇化的干擾素。

88. 如申請專利範圍第 87 項之醫藥組成物，其中該核苷類似物係選自利巴韋林(ribavirin)、韋拉米啉(viramidine)、左旋韋林(levovirin)、L-核苷、和艾沙托立賓(isatoribine)，和該干擾素為 α -干擾素或聚乙二醇化的干擾素。

89. 如申請專利範圍第 1-12、17-24、32-33 和 70-76

項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽或前驅藥，其係用於醫學治療。

90. 一種如申請專利範圍第 1-80 項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽或前驅藥之用途，其係用於製備用於治療動物 C 型肝炎或與 C 型肝炎有關的疾病之藥物。

91. 如申請專利範圍第 1-12、17-24、32-33 和 70-76 項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽或前驅藥，其係用於預防或治療 C 型肝炎或與 C 型肝炎有關的疾病。

七、指定代表圖

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

