



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200946523 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：098112719

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/4725 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/16

美國

61/045,434

2009/04/06

美國

12/418,677

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：辛尼 SIN, NY (US)；凡納伯 布萊恩 李 VENABLES, BRIAN LEE (US)；史格拉
保羅 麥可 SCOLA, PAUL MICHAEL (US)；王向東 WANG, ALAN
XIANGDONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 254 頁

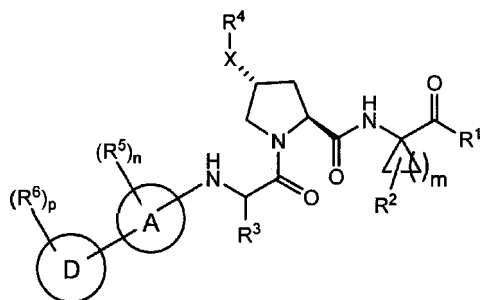
(54)名稱

C 型肝炎病毒抑制劑

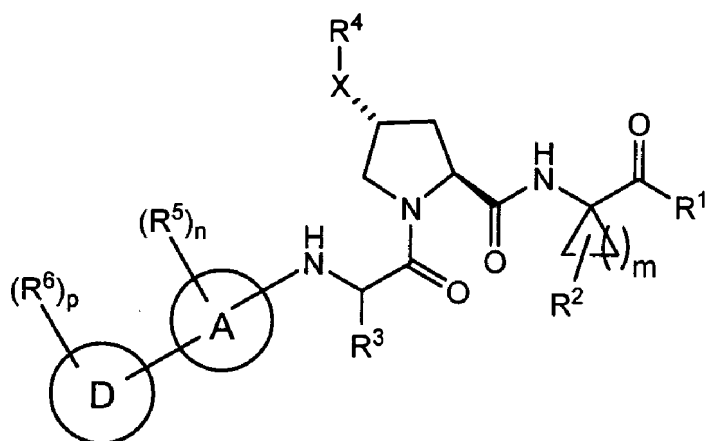
HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示具有以下通式之 C 型肝炎病毒抑制劑：



亦揭示包含該等化合物之組合物及使用該等化合物來抑制 HCV 之方法。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200946523 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：098112719

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/4725 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/16

美國

61/045,434

2009/04/06

美國

12/418,677

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：辛尼 SIN, NY (US)；凡納伯 布萊恩 李 VENABLES, BRIAN LEE (US)；史格拉
保羅 麥可 SCOLA, PAUL MICHAEL (US)；王向東 WANG, ALAN
XIANGDONG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 254 頁

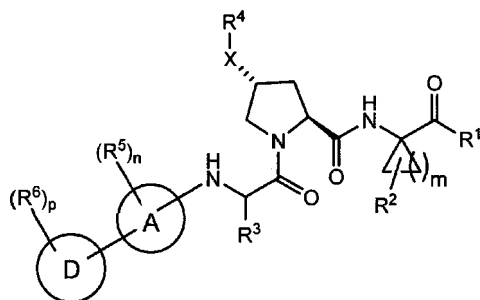
(54)名稱

C 型肝炎病毒抑制劑

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示具有以下通式之 C 型肝炎病毒抑制劑：



亦揭示包含該等化合物之組合物及使用該等化合物來抑制 HCV 之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本揭示案大體上係關於抗病毒化合物，且更特定言之係關於抑制藉由C型肝炎病毒(HCV)編碼之NS3蛋白酶(在本文中亦稱為「絲胺酸蛋白酶」)的功能之化合物、包含該等化合物之組合物，及抑制NS3蛋白酶的功能之方法。

【先前技術】

HCV為主要人類病原體，據估計在世界範圍內感染1.7億人-為1型人類免疫缺乏病毒所感染之數目之約五倍。此等HCV感染個體中相當大部分發展成嚴重進行性肝病，包括肝硬化及肝細胞癌。

目前，最有效HCV療法採用 α -干擾素與病毒唑之組合，在40%之患者中產生持續功效。最近臨床結果證實作為單一療法，聚乙二醇化 α -干擾素優於未經修飾之 α -干擾素。然而，甚至對於涉及聚乙二醇化 α -干擾素與病毒唑之組合之實驗性治療方案，相當大部分之患者亦不具有病毒負荷之持續減少。因此，存在開發用於治療HCV感染之有效治療劑之明顯且未獲滿足之需要。

HCV為正鏈RNA病毒。基於推導胺基酸序列之比較及5'未轉譯區域中之廣泛相似性，已將HCV歸類為黃病毒家族中之獨立屬類。黃病毒家族之所有成員均具有包膜病毒粒子，該等包膜病毒粒子含有經由轉譯單一、未中斷、開放閱讀框架來編碼所有已知的病毒特異性蛋白質之正鏈RNA基因組。

在整個HCV基因組中之核苷酸及編碼胺基酸序列內發現相當大的異質性。已表徵六個主要基因型，且已描述超過50個亞型。HCV之主要基因型在世界範圍內之分布存在差異，且儘管存在基因型對於發病機制及療法之可能效應的許多研究，但HCV之遺傳異質性之臨床意義仍難於定義。

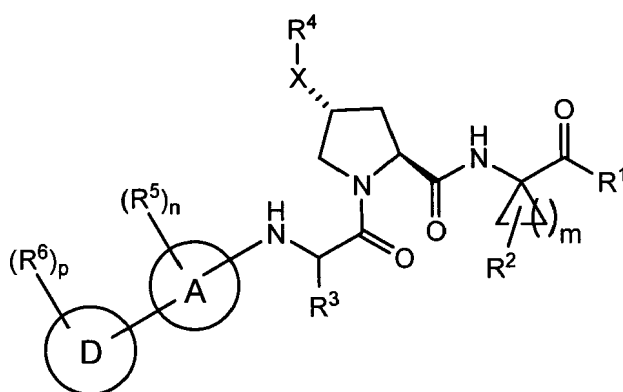
單鏈HCV RNA基因組為約9500個核苷酸長且具有編碼約3000個胺基酸之單一較大聚合蛋白之單一開放閱讀框架(ORF)。在受感染細胞中，此聚合蛋白在多個位點處藉由細胞及病毒蛋白酶分解以產生結構性及非結構性(NS)蛋白質。在HCV之情況下，成熟非結構性蛋白質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B)之產生藉由兩種病毒蛋白酶實現。第一種病毒蛋白酶在NS2-NS3接合處分解；第二種病毒蛋白酶為含於NS3之N末端區域內之絲胺酸蛋白酶且介導NS3下游以順式方式NS3-NS4A分解位點處，及以反式方式剩餘NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B位點處之所有後續分解。NS4A蛋白質似乎提供多種功能，充當NS3蛋白酶之輔因子且可能輔助NS3及其他病毒複製酶組份之膜定位。NS3蛋白質與NS4A之複合物形成對於有效聚合蛋白處理、增強所有位點處之蛋白水解分解為必不可少的。NS3蛋白質亦展現核苷三磷酸酶及RNA解螺旋酶活性。NS5B為與HCV複製有關之RNA依賴性RNA聚合酶。

【發明內容】

本揭示案提供可抑制NS3蛋白酶(例如)與NS4A蛋白酶組合起作用之肽化合物。此外，本揭示案描述將組合療法投

與患者，藉此可將有效抑制HCV NS3蛋白酶之根據本揭示案之化合物與一或兩種具有抗HCV活性之其他化合物一起投藥。

在第一態樣中，本揭示案提供式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

m 為 1、2 或 3；

n 為 0、1、2、3 或 4；

p 為 0、1、2、3、4 或 5；

A 為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子的五或六員飽和或不飽和環；

D 為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五至八員飽和或不飽和環；其中該五至八員環視情況與視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之第二個五至八員飽和或不飽和環稠合；

X 為 O、S、SO、SO₂、OCH₂、CH₂O 或 NH；

R¹ 係選自羥基及 -NHSO₂R⁷；其中 R⁷ 係選自烷基、芳

基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環基及 $-NR^aR^b$ ，其中烷基、環烷基及(環烷基)烷基之環烷基部分視情況經一個、兩個或三個選自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷基、芳基烷基、芳基羰基、氰基、環烯基、(環烷基)烷基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及 (NR^eR^f) 羰基之取代基取代；

R^2 係選自氫、烯基、烷基及環烷基，其中烯基、烷基及環烷基視情況經鹵基取代；

R^3 係選自烯基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基、芳基烷基、羰基烷基、氰基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、(雜環基)烷基、羥烷基、 (NR^cR^d) 烷基及 (NR^eR^f) 羰基烷基；

R^4 係選自芳基、芳基烷基及雜環基；

每一 R^5 獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、芳基、羰基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜環基、羥基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基及側氧基；其限制條件在於當 A 為六員經取代環時，環上的所有 R^5 基團均必須處於相對於環與親本分子部分之連接點之間位及/或對位，但 R^5 為氰基之彼等情況除外；

每一 R^6 獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、烷基磺醯基、芳基、芳氧基、芳基磺醯基、羰基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基及側氧基；

R^a 及 R^b 獨立地選自氫、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基及雜環基烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成四至七員單環雜環；

R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基烷基、芳基羰基、鹵烷氧基烷基、鹵烷氧基羰基、鹵烷基及 (NR^eR^f) 羰基；且

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、芳基、芳基烷基及雜環基；其中芳基、芳基烷基之芳基部分及雜環基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自烷氧基、烷基及鹵基之取代基取代。

在第一態樣之第一實施例中，本揭示案提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為1。

在第一態樣之第二實施例中，本揭示案提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 $-NHSO_2R^7$ 。在第一態樣之第三實施例中， R^7 為環烷基。

在第一態樣之第四實施例中，本揭示案提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為O。

在第一態樣之第五實施例中，本揭示案提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為雜環基。在第一態樣之第六實施例中，雜環基為異喹啉基。

在第一態樣之第七實施例中，本揭示案提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m 為1；

R^1 為 $-\text{NHSO}_2R^7$;

R^7 為環烷基 ;

X 為 O ; 且

R^4 為雜環基。

在第一態樣之第八實施例中，雜環基為異喹啉基。

在第一態樣之第九實施例中，本揭示案提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m 為 1 ;

R^1 為 $-\text{NHSO}_2R^7$;

R^7 為環烷基 ;

X 為 O ; 且

R^4 為雜環基，其中該雜環基係選自視情況經取代之異喹啉基及喹啉基。

在第一態樣之第十實施例中，本揭示案提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m 為 1、2 或 3 ;

n 為 0、1、2、3 或 4 ;

p 為 1、2、3、4 或 5 ;

A 為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子的五或六員飽和或不飽和環；

D 為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五至八員飽和或不飽和環；其中該五至八員環視情況與視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之第二個五至八員飽和或不飽和環稠合；

X為O、S、SO、SO₂、OCH₂、CH₂O或NH；

R¹係選自羥基及-NHSO₂R⁷；其中R⁷係選自烷基、芳基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環基及-NR^aR^b，其中烷基、環烷基及(環烷基)烷基之環烷基部分視情況經一個、兩個或三個選自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷基、芳基烷基、芳基羰基、氰基、環烯基、(環烷基)烷基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及(NR^eR^f)羰基之取代基取代；

R²係選自氫、烯基、烷基及環烷基，其中烯基、烷基及環烷基視情況經鹵基取代；

R³係選自烯基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基、芳基烷基、羰基烷基、氰基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、(雜環基)烷基、羥烷基、(NR^cR^d)烷基及(NR^eR^f)羰基烷基；

R⁴係選自芳基、芳基烷基及雜環基；

每一R⁵獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、芳基、羰基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜環基、羥基、-NR^cR^d、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基及側氧基；其限制條件在於當A為六員經取代環時，環上的所有R⁵基團均必須處於相對於環與親本分子部分之連接點之間位及/或對位，但R⁵為氰基之彼等情況除外；

一R⁶為芳基或雜環基且當存在其他R⁶時，其獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、烷基磺醯基、芳基、芳氧基、芳基磺醯基、羰基、氰基、環烷

基、環烷氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基及側氧基；

R^a 及 R^b 獨立地選自氫、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基及雜環基烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成四至七員單環雜環；

R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基烷基、芳基羰基、鹵烷氧基烷基、鹵烷氧基羰基、鹵烷基及 (NR^eR^f) 羰基；且

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、芳基、芳基烷基及雜環基；其中芳基、芳基烷基之芳基部分及雜環基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自烷氧基、烷基及鹵基之取代基取代。

在第一態樣之第十一實施例中，本揭示案提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m 為1、2或3；

n 為0、1、2、3或4；

p 為0、1、2、3、4或5；

A 為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子的五或六員飽和或不飽和環；

D 為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五至八員飽和或不飽和環；其中該五至八員環視情況與視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之第二個五至八員飽和或不飽和環稠合；

X為O、S、SO、SO₂、OCH₂、CH₂O或NH；

R¹係選自羥基及-NHSO₂R⁷；其中R⁷係選自烷基、芳基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環基及-NR^aR^b，其中烷基、環烷基及(環烷基)烷基之環烷基部分視情況經一個、兩個或三個選自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷基、芳基烷基、芳基羰基、氰基、環烯基、(環烷基)烷基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及(NR^eR^f)羰基之取代基取代；

R²為經鹵基取代之烷基；

R³係選自烯基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基、芳基烷基、羧基烷基、氰基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、(雜環基)烷基、羥烷基、(NR^eR^d)烷基及(NR^eR^f)羰基烷基；

R⁴係選自芳基、芳基烷基及雜環基；

每一R⁵獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、芳基、羧基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜環基、羥基、-NR^cR^d、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基及側氧基；其限制條件在於當A為六員經取代環時，環上的所有R⁵基團均必須處於相對於環與親本分子部分之連接點之間位及/或對位，但R⁵為氰基之彼等情況除外；

每一R⁶獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、烷基磺醯基、芳基、芳氧基、芳基磺醯基、羧基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、-NR^cR^d、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)

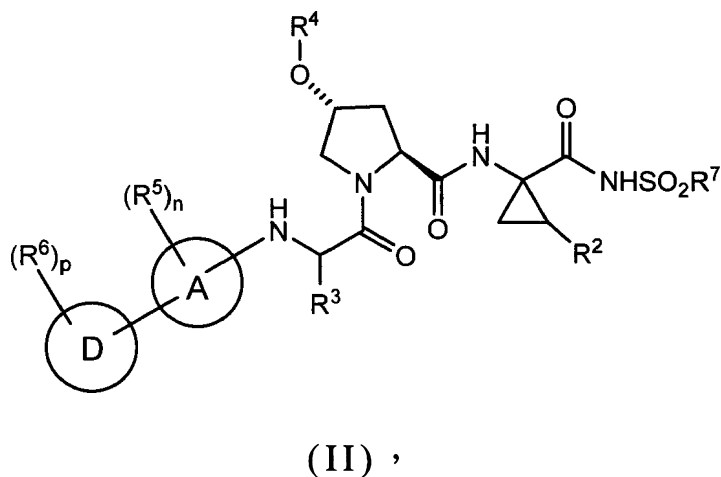
磺醯基及側氧基；

R^a 及 R^b 獨立地選自氫、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基及雜環基烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成四至七員單環雜環；

R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基烷基、芳基羰基、鹵烷氧基烷基、鹵烷氧基羰基、鹵烷基及 (NR^eR^f) 羰基；且

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、芳基、芳基烷基及雜環基；其中芳基、芳基烷基之芳基部分及雜環基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自烷氧基、烷基及鹵基之取代基取代。

在第二態樣中，本揭示案提供式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

n 為0、1、2、3或4；

p 為0、1、2、3、4或5；

A為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五或六員部分或完全不飽和環；

D為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五至八員部分或完全不飽和環；其中該五至八員環視情況與視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之第二個五至八員部分或完全不飽和環稠合；

R^2 係選自氫、烯基、烷基及環烷基，其中烯基、烷基及環烷基視情況經鹵基取代；

R^3 為烷基；

R^4 為雜環基；

每一 R^5 獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、芳基、羧基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜環基、羥基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基及側氧基；其限制條件在於當A為六員經取代環時，環上的所有 R^5 基團均必須處於相對於環與親本分子部分之連接點之間位及/或對位，但 R^5 為氰基之彼等情況除外；

每一 R^6 獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、烷基磺醯基、芳基、芳氧基、羧基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基及側氧基；烷基羰基、烷基硫基，

R^7 為環烷基；

R^a 及 R^b 獨立地選自氫、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基及雜環基烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成四至七員單環雜環；

R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基烷基、鹵烷氧基烷基、鹵烷氧基羰基、鹵烷基及 (NR^eR^f) 羰基；且

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、芳基、芳基烷基及雜環基；其中芳基、芳基烷基之芳基部分及雜環基視情況經一或兩個獨立地選自烷氧基、烷基及鹵基之取代基取代。

在第二態樣之第一實施例中，本揭示案提供式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n 為0或1；

p 為0、1、2、3、4或5；

A 為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五或六員部分或完全不飽和環；

D 為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五至八員部分或完全不飽和環；其中該五至八員環視情況與視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之第二個五至八員部分或完全不飽和環稠合；

R^2 為烯基；

R^3 為烷基；

R^4 為雜環基；

每一 R^5 獨立地選自烷氧基、烷基及芳基；其限制條件在於當 A 為六員經取代環時，環上之所有 R^5 基團均必須處於相對於環與親本分子部分之連接點之間位及/或對位，但其他情況除外；

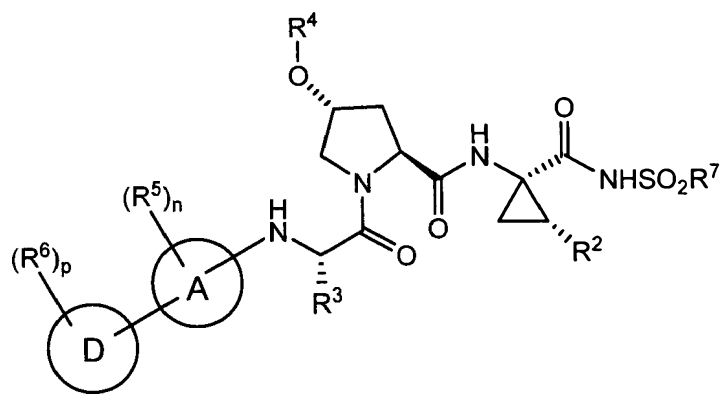
每一 R^6 獨立地選自烷氧基、烷基、烷基磺醯基、芳氧基、羧基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基及 $-NR^cR^d$ ；

R^7 為環烷基；且

R^c 及 R^d 各自為烷基。

在第二態樣之第三實施例中， R^4 為雜環基，其中該雜環基為異喹啉基。

在第二態樣之第四實施例中，本揭示案提供式 (II) 化合物：



(II),

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

n 為 0、1、2、3 或 4；

p 為 0、1、2、3、4 或 5；

A為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五或六員部分或完全不飽和環；

D為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五至八員部分或完全不飽和環；其中該五至八員環視情況與視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之第二個五至八員部分或完全不飽和環稠合；

R^2 係選自氫、烯基、烷基及環烷基，其中烯基、烷基及環烷基視情況經鹵基取代；

R^3 為烷基；

R^4 為雜環基；

每一 R^5 獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、芳基、羧基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜環基、羥基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基及側氧基；其限制條件在於當A為六員經取代環時，環上的所有 R^5 基團均必須處於相對於環與親本分子部分之連接點之間位及/或對位，但 R^5 為氰基之彼等情況除外；

每一 R^6 獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、烷基磺醯基、芳基、芳氧基、羧基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基及側氧基；烷基羰基、烷基硫基，

R^7 為環烷基；

R^a 及 R^b 獨立地選自氫、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基及雜環基烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成四至七員單環雜環；

R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基烷基、鹵烷氧基烷基、鹵烷氧基羰基、鹵烷基及 (NR^eR^f) 羰基；且

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、芳基、芳基烷基及雜環基；其中芳基、芳基烷基之芳基部分及雜環基視情況經一或兩個獨立地選自烷氧基、烷基及鹵基之取代基取代。

在第三態樣中，本揭示案提供包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的組合物。在第三態樣之第一實施例中，該組合物另外包含至少一種具有抗HCV活性之其他化合物。在第三態樣之第二實施例中，其他化合物中之至少一者為干擾素或病毒唑。在第三態樣之第三實施例中，干擾素係選自干擾素 $\alpha 2B$ 、聚乙二醇化干擾素 α 、複合干擾素、干擾素 $\alpha 2A$ 及淋巴母細胞樣干擾素 τ 。

在第三態樣之第四實施例中，本揭示案提供包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之載劑及至少一種具有抗HCV活性之其他化合物的組合物，其中其他化合物中之至少一者係選自介白素2、介白素6、介白素12、增強發展1型輔助性T細胞反應的化合物、干擾RNA、反義RNA、咪奎莫特(Imiqimod)、病毒唑、肌苷5'-單磷酸

脫氫酶抑制劑、金剛烷胺 (amantadine) 及金剛乙胺 (rimantadine)。

在第三態樣之第五實施例中，本揭示案提供包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之載劑及至少一種具有抗HCV活性之其他化合物的組合物，其中其他化合物中之至少一者有效抑制選自以下各者之標靶之功能以便治療HCV感染：HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV入口、HCV組裝體、HCV出口、HCV NS5A蛋白質及IMPDH。

在第四態樣中，本揭示案提供包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一種、兩種、三種、四種或五種具有抗HCV活性之其他化合物及醫藥學上可接受之載劑的組合物。在第四態樣之第一實施例中，該組合物包含三種或四種具有抗HCV活性之其他化合物。在第四態樣之第二實施例中，該組合物包含一或兩種具有抗HCV活性之其他化合物。

在第五態樣中，本揭示案提供治療患者之HCV感染之方法，其包含對患者投與治療有效量的式(I)或其醫藥學上可接受之鹽。在第五態樣之第一實施例中，該方法另外包含在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投與至少一種具有抗HCV活性之其他化合物。在第五態樣之第二實施例中，其他化合物中之至少一者為干擾素或病毒唑。在第五態樣之第三實施例中，干擾素係選自干擾素

α 2B、聚乙二醇化干擾素 α 、複合干擾素、干擾素 α 2A及淋巴瘤細胞樣干擾素 τ 。

在第五態樣之第四實施例中，本揭示案提供治療患者之HCV感染之方法，其包含對患者投與治療有效量的式(I)或其醫藥學上可接受之鹽，且在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投與至少一種具有抗HCV活性之其他化合物，其中其他化合物中之至少一者係選自介白素2、介白素6、介白素12、增強發展1型輔助性T細胞反應之化合物、干擾RNA、反義RNA、咪奎莫特、病毒唑、肌苷5'-單磷酸脫氫酶抑制劑、金剛烷胺及金剛乙胺。

在第五態樣之第五實施例中，本揭示案提供治療患者之HCV感染之方法，其包含對患者投與治療有效量的式(I)或其醫藥學上可接受之鹽，且在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投與至少一種具有抗HCV活性之其他化合物，其中其他化合物中之至少一者有效抑制選自以下各者之標靶之功能以便治療HCV感染：HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV入口、HCV組裝體、HCV出口、HCV NS5A蛋白質及IMPDH。

在第六態樣中，本揭示案提供治療患者之HCV感染之方法，其包含對患者投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽且在式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投與一種、兩種、三種、四種或五種具有抗HCV活性之其他化合物。在第六態樣之第一實施例

中，該方法包含投與三種或四種具有抗HCV活性之其他化合物。在第六態樣之第二實施例中，該方法包含投與一或兩種具有抗HCV活性之其他化合物。

本揭示案之其他態樣可包括本文中所揭示之實施例之合適組合。

其他態樣及實施例可見於本文中所提供之描述中。

本文中，本揭示案之描述應依照化學鍵結之規律及原理加以解釋。在某些情況下，可能需要移除氫原子以便在任何給定位置處容納取代基。

應瞭解，本揭示案所涵蓋之化合物為適當地穩定用作藥劑之彼等化合物。

規定在分子中之特定位置處之任何取代基或變數的定義與其在彼分子中之其他位置處之定義無關。例如，當 n 為2時，兩個 R^5 基團之每一者可相同或不同。

在本揭示案中， R^2 係選自氫、烯基、烷基及環烷基，其中烯基、烷基及環烷基視情況經鹵基取代。應瞭解，當烯基、烷基或環烷基經取代時，其經一個至最大數目之容許鹵素取代基取代。在一實施例中，烯基、烷基及環烷基視情況經一個、兩個或三個鹵基取代。在另一實施例中，烯基、烷基及環烷基視情況經一或兩個鹵基取代。

本說明書中所引用之所有專利、專利申請案及參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。在不一致之情況下，以本揭示案(包括定義)為準。

除非上下文另外清楚地規定，否則如本文中所用之單數

形式「一」及「該」包括複數個指示物。

如本文中所用之術語「烯基」係指具有兩個至六個碳原子、含有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈基團。

如本文中所用之術語「烷氧基」係指經由氧原子連接至親本分子部分之烷基。

如本文中所用之術語「烷氧基烷基」係指經一個、兩個或三個烷氧基取代之烷基。

如本文中所用之術語「烷氧基羰基」係指經由羰基連接至親本分子部分之烷氧基。

如本文中所用之術語「烷氧基羰基烷基」係指經一個、兩個或三個烷氧基羰基取代之烷基。

如本文中所用之術語「烷基」係指自含有一個至十個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴衍生之基團。

如本文中所用之術語「烷基羰基」係指經由羰基連接至親本分子部分之烷基。

如本文中所用之術語「烷基硫基」係指經由硫原子連接至親本分子部分之烷基。

如本文中所用之術語「烷基磺醯基」係指經由磺醯基連接至親本分子部分之烷基。

如本文中所用之術語「芳基」係指苯基，或一個或兩個環為苯基之二環稠環系統。二環稠環系統由與四至六員芳族或非芳族碳環稠合之苯基組成。本揭示案之芳基可經由基團中之任何可取代碳原子連接至親本分子部分。芳基之代表性實例包括(但不限於)二氫茚基、茚基、萘基、苯基

及四氫萘基。本揭示案之芳基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、第二芳基、羧基、環烷基、環烷氧基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、硝基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) 羰基及側氧基之取代基取代；其中第二芳基及雜環基另外視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自烷氧基、烷基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代。

如本文中所用之術語「芳基烷基」係指經一個、兩個或三個芳基取代之烷基。

如本文中所用之術語「芳基羰基」係指經由羰基連接至親本分子部分之芳基。

如本文中所用之術語「芳氧基」係指經由氧原子連接至親本分子部分之芳基。

如本文中所用之術語「芳基磺醯基」係指經由磺醯基連接至親本分子部分之芳基。

如本文中所用之術語「羰基」係指 $-C(O)-$ 。

如本文中所用之術語「羧基」係指 $-CO_2H$ 。

如本文中所用之術語「羧基烷基」係指經一個、兩個或三個羧基取代之烷基。

如本文中所用之術語「氰基」係指 $-CN$ 。

如本文中所用之術語「氰基烷基」係指經一個、兩個或三個氰基取代之烷基。

如本文中所用之術語「環烯基」係指具有三個至十四個

碳原子及零個雜原子之非芳族、部分不飽和單環、二環或三環系統。環烯基之代表性實例包括(但不限於)環己烯基、八氫萘基及降萜烯基。

如本文中所用之術語「環烷基」係指具有三個至十個碳原子及零個雜原子之飽和單環或二環烴環系統。環烷基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環丁基及環戊基。

如本文中所用之術語「(環烷基)烷基」係指經一個、兩個或三個環烷基取代之烷基。

如本文中所用之術語「環烷氧基」係指經由氧原子連接至親本分子部分之環烷基。

如本文中所用之術語「鹵基」及「鹵素」係指F、Cl、Br及I。

如本文中所用之術語「鹵烷氧基」係指經由氧原子連接至親本分子部分之鹵烷基。

如本文中所用之術語「鹵烷基」係指經一個、兩個、三個或四個鹵素原子取代之烷基。

如本文中所用之術語「雜環基」係指含有一個、兩個或三個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之五員、六員或七員環。五員環具有零至兩個雙鍵且六員及七員環具有零至三個雙鍵。術語「雜環基」亦包括二環基團，其中雜環基環與四員至六員芳族或非芳族碳環或另一單環雜環基稠合。本揭示案之雜環基可經由基團中之碳原子或氮原子連接至親本分子部分。雜環基之實例包括(但不限於)苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、吡咯基、異噻啉基、異

噻唑基、異噻唑基、嗎啉基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯啶基、吡咯并吡啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、噻唑基、噻吩基及硫代嗎啉基。本揭示案之雜環基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基、羧基、環烷基、環烷氧基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二雜環基、羥基、硝基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) 羰基及側氧基之取代基取代；其中芳基及第二雜環基另外視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自烷氧基、烷基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基之取代基取代。

如本文中所用之術語「雜環基烷基」係指經一個、兩個或三個雜環基取代之烷基。

如本文中所用之術語「羥基」係指 $-OH$ 。

如本文中所用之術語「羥烷基」係指經一個、兩個或三個羥基取代之烷基。

如本文中所用之術語「硝基」係指 $-NO_2$ 。

如本文中所用之術語「 $-NR^aR^b$ 」係指經由氮原子連接至親本分子部分之兩個基團 R^a 及 R^b 。 R^a 及 R^b 獨立地選自氫、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環基及雜環基烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成五或六員單環雜環。

如本文中所用之術語「 $-NR^cR^d$ 」係指經由氮原子連接至親本分子部分之兩個基團 R^c 及 R^d 。 R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烷氧基羰基、烷基及烷基羰基。

如本文中所用之術語「 (NR^cR^d) 烷氧基」係指經由氧原子連接至親本分子部分之 (NR^cR^d) 烷基。

如本文中所用之術語「 (NR^cR^d) 烷基」係指經一個、兩個或三個 $-NR^cR^d$ 基團取代之烷基。

如本文中所用之術語「 (NR^cR^d) 羰基」係指經由羰基連接至親本分子部分之 $-NR^cR^d$ 基團。

如本文中所用之術語「 $-NR^eR^f$ 」係指經由氮原子連接至親本分子部分之兩個基團 R^e 及 R^f 。 R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、芳基及芳基烷基。

如本文中所用之術語「 (NR^eR^f) 羰基」係指經由羰基連接至親本分子部分之 $-NR^eR^f$ 基團。

如本文中所用之術語「 (NR^eR^f) 羰基烷基」係指經由烷基連接至親本分子部分之 (NR^eR^f) 羰基。

如本文中所用之術語「 (NR^eR^f) 磺醯基」係指經由磺醯基連接至親本分子部分之 $-NR^eR^f$ 基團。

如本文中所用之術語「側氧基」係指 $=O$ 。

如本文中所用之術語「磺醯基」係指 $-SO_2-$ 。

如本文中所用之術語「前藥」代表藉由在血液中水解而在活體內迅速轉化為親本化合物之化合物。本揭示案之前藥包括親本分子上之羥基之酯、親本分子上之羧基之酯，及親本分子上的胺之醯胺。

本揭示案之化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式存在。如本文中所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」代表本揭示案之化合物的鹽或兩性離子形式，其具有水或油溶性或可

分散性，其在正確醫學判斷之範疇內與合理益處/風險比相匹配而適用於與患者組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏性反應或其他問題或併發症，且有效用於其預定用途。該等鹽可在化合物之最終分離及純化期間經製備，或藉由使合適鹼性官能基與合適酸反應而獨立地製備。代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽；二葡糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-苯磺酸鹽、草酸鹽、雙羥苯酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。可用於形成醫藥學上可接受之加成鹽之酸的實例包括無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸；及有機酸，諸如草酸、順丁烯二酸、琥珀酸及檸檬酸。

鹼加成鹽可在化合物之最終分離及純化期間藉由使酸基與合適鹼(諸如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，或氨或有機一級、二級或三級胺)反應來製備。醫藥學上可接受之鹽之陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒四級胺陽離子，諸如銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、

吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基嗎啉、二環己胺、普魯卡因(procaine)、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺及N,N'-二苄基乙二胺。適用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

如本文中所用之術語「抗HCV活性」意謂化合物有效處理HCV病毒。

術語「本揭示案之化合物」及等效表述意欲包涵式(I)化合物及其醫藥學上可接受之對映異構體、非對映異構體及鹽。類似地，在上下文允許的情況下，提及中間物意欲包涵其鹽。

術語「患者」包括人類及其他哺乳動物。

術語「醫藥組合物」意謂包含本揭示案之化合物以及(視投藥模式及劑型之性質而定)至少一種其他醫藥載劑的組合物，該其他醫藥載劑亦即佐劑、賦形劑或媒劑，諸如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流量調節劑、崩解劑、濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分配劑。可使用(例如) Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing Company, Easton, PA(1999)中所列舉之成份。

本文中使用片語「醫藥學上可接受」係指在正確醫學判斷之範疇內與合理風險/益處比相匹配而適用於與患者組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏性反應或其他問題或併發症的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

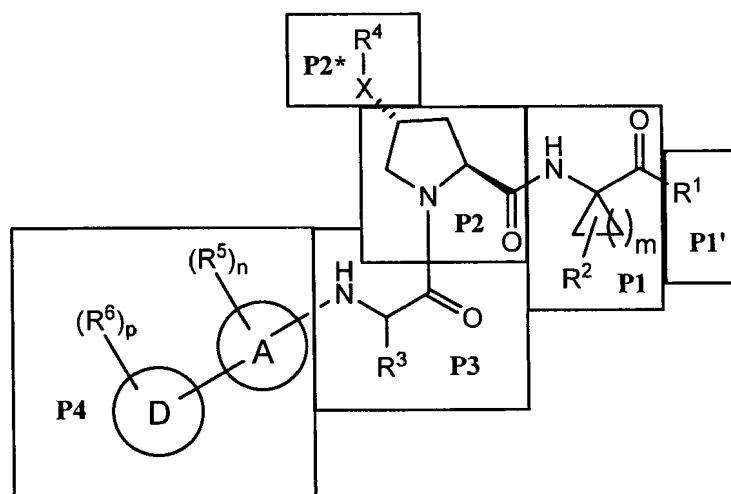
術語「治療有效量」意謂足以展示有意義之患者益處

(例如病毒負荷的持續減少)之每一活性組份之總量。當應用於單獨投與之個別活性成份時，該術語係指單獨彼成份。當應用於組合時，該術語係指無論連續或同時以組合方式投與，產生治療效應之活性成份之組合量。

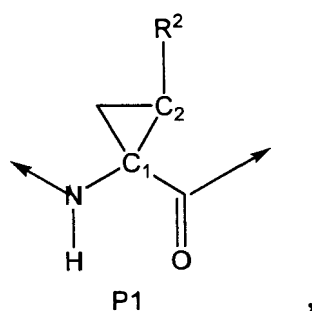
術語「治療」係指：(i)預防可能易感染疾病、病症及/或病狀但尚未診斷為患有該疾病、病症及/或病狀之患者出現該疾病、病症及/或病狀；(ii)抑制該疾病、病症或病狀，亦即阻止其發展；及/或(iii)減輕該疾病、病症或病狀，亦即導致該疾病、病症及/或病狀消退。

在用於命名本揭示案之化合物的情況下，如本文中所用之名稱P1'、P1、P2、P2*、P3及P4將相對於天然肽分解受質之結合，對蛋白酶抑制劑結合之胺基酸殘基之相對位置定位。分解出現於天然受質中P1與P1'之間，其中非主要位置指定自肽天然分解位點之C末端開始、朝向N末端延伸之胺基酸；而主要位置自分解位點名稱之N末端發出且朝向C末端延伸。例如，P1'係指遠離分解位點之C末端的右手端之第一位置(亦即N末端第一位置)；而P1自C末端分解位點之左手側開始編號，P2：自C末端之第二位置開始編號，等等。(參見Berger A.及Schechter I., Transactions of the Royal Society London series (1970), **B257**, 249-264)。

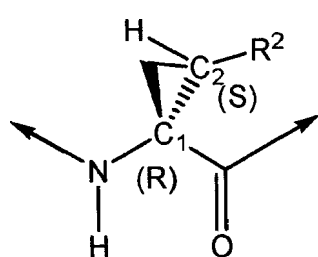
下圖展示本揭示案之化合物之名稱。



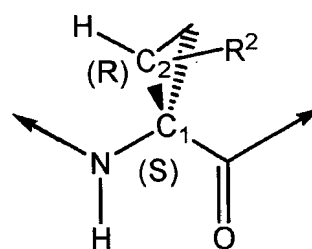
不對稱中心存在於本揭示案之化合物中。例如，該等化合物可包括下式之P1環丙基要素：



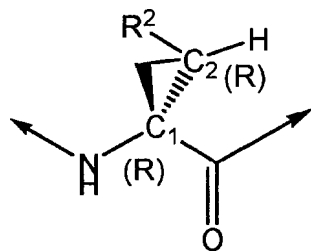
其中C₁及C₂各自代表環丙基環的位置1及2處之不對稱碳原子。



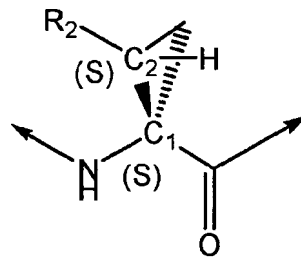
(1R, 2S)
R² 在羰基同側



(1S, 2R)
R² 在羰基同側



(1R, 2R)

 R^2 在醯胺同側

(1S, 2S)

 R^2 在醯胺同側

應瞭解，本揭示案涵蓋具有抑制 HCV 蛋白酶之能力之所有立體化學形式或其混合物。

本揭示案之某些化合物亦可以可分離之不同穩定構形形式存在。歸因於例如由於位阻或環應力而圍繞不對稱單鍵之限制性旋轉之扭轉不對稱性可允許分離不同構象異構體。本揭示案包括此等化合物之每一構形異構體及其混合物。

本揭示案之某些化合物可以兩性離子形式存在且本揭示案包括此等化合物之每一兩性離子形式及其混合物。

當有可能將治療有效量之式(I)化合物以及其醫藥學上可接受之鹽作為化學原料投藥以用於療法中時，有可能以醫藥組合物形式呈遞活性成份。因此，本揭示案進一步提供包括治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物。式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽係如上所述。載劑、稀釋劑或賦形劑必須在與調配物之其他成份相容且對其接受者無害的意義上係可接受的。根據本揭示案之另一態樣，亦提供製備醫藥調配物之方法，其包括混合

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

醫藥調配物可以每單位劑量含有預定量之活性成份的單位劑量形式呈遞。每天每公斤體重約0.01與約250毫克(「mg/kg」)之間、較佳地每天每公斤體重約0.05與約100毫克之間的本揭示案之化合物之劑量水準在預防及治療HCV介導的疾病之單一療法中為典型的。通常，本揭示案之醫藥組合物每天將投與約1至約5次，或者以連續輸注方式投與。該投藥可用作慢性或急性療法。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成份之量將視所治療之病狀、病狀的嚴重程度、投藥時間、投藥途徑、所用化合物之排泄率、治療持續時間及患者之年齡、性別、體重及健康狀況而變化。較佳單位劑量調配物為含有活性成份之如上文所述之日劑量或亞劑量或其合適分劑量的彼等調配物。一般地，治療以實質上少於化合物之最佳劑量的小劑量起始。此後，以小增量增加劑量直至達到該等情況下之最佳效應。一般而言，化合物最合意地以通常將提供抗病毒有效結果而不會導致任何有害或不利副效應之濃度水準投與。

當本揭示案之組合物包含本揭示案之化合物與一或多種其他治療劑或預防劑之組合時，該化合物及其他藥劑通常以一般在單一療法方案中投與的劑量之約10與150%之間，且更佳約10與80%之間之劑量水準存在。

醫藥調配物可適於藉由任何合適途徑投藥，例如藉由經口(包括頰內或舌下)、直腸、經鼻、局部(包括頰內、舌下

或經皮)、陰道或非經腸(包括皮下、皮內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內、靜脈內或皮內注射或輸注)途徑投藥。該等調配物可由藥劑學技術中已知之任何方法(例如,藉由將活性成份與載劑或賦形劑締合)來製備。

適於經口投與之醫藥調配物可以離散單位形式呈遞,諸如膠囊或錠劑;散劑或顆粒;水性或非水性液體中之溶液或懸浮液;可食用發泡體或發泡劑;或水包油型液體乳液或油包水型乳液。

例如,為以錠劑或膠囊之形式經口投與,可將活性藥物組份與經口、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑(諸如乙醇、甘油、水及其類似物)組合。藉由將化合物粉碎至合適之精細尺寸且與同樣經粉碎之醫藥載劑(諸如可食用碳水化合物化合物,例如澱粉或甘露糖醇)混合來製備散劑。亦可存在調味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。

藉由製備如上所述之粉末混合物且填充成形明膠外殼來製造膠囊。在填充操作之前,可將諸如膠狀二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇之助流劑及潤滑劑添加至粉末混合物中。亦可添加諸如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉之崩解劑或增溶劑以改良攝取膠囊時藥物之可用性。

此外,必要時,亦可將合適之黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。合適黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚

乙二醇及其類似物。用於此等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。例如，藉由製備粉末混合物、粒化或乾壓、添加潤滑劑及崩解劑且壓成錠劑來調配錠劑。粉末混合物係藉由將適當粉碎之化合物與如上所述之稀釋劑或基質混合且視情況與黏合劑(諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠或聚乙炔吡咯啉酮)、溶液遲延劑(諸如石蠟)、再吸收加速劑(諸如四級鹽)及/或吸收劑(諸如膨潤土、高嶺土或磷酸氫鈣)混合來製備。可藉由以黏合劑(諸如糖漿、澱粉糊、阿拉伯膠漿(acacia mucilage)或纖維素或聚合物質之溶液)潤濕且迫使其穿過篩網來粒化粉末混合物。作為粒化之替代方法，可使粉末混合物穿過壓錠機且結果為不完全成形之乾壓物裂解為顆粒。可藉助於添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油來潤滑顆粒以防止黏住錠劑成形模具。隨後，將經潤滑之混合物壓縮成錠劑。在不經受粒化或乾壓步驟的情況下，亦可將本揭示案之化合物與自由流動性惰性載劑組合且直接壓縮成錠劑。可提供由蟲膠之密封塗層、糖或聚合物質之塗層及蠟之拋光塗層組成的透明或不透明保護塗層。可將染料添加至該等塗層中以區分不同單位劑量。

可以單位劑量形式製備諸如溶液、糖漿及酏劑之口服液體以使得給定量含有預定量之化合物。糖漿可藉由將化合物溶解於經適當調味之水溶液中來製備，而酏劑係經由使用無毒媒劑來製備。亦可添加增溶劑及乳化劑(諸如乙氧

基化異十八醇及聚氧化乙烯山梨糖醇醚)、防腐劑、調味添加劑(諸如薄荷油或天然甜味劑,或糖精或其他人工甜味料)及其類似物。

適當時,用於經口投與之劑量單位調配物可經微囊封。亦可(例如)藉由塗佈或包埋顆粒物質於聚合物、蠟或其類似物中來製備調配物以延長或持續釋放。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦可以脂質體傳遞系統(諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒)之形式投藥。脂質體可由多種磷脂(諸如膽固醇、十八胺或磷脂醯膽鹼)形成。

式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦可藉由使用單株抗體作為與化合物分子偶合之個別載劑來傳遞。該等化合物亦可與作為靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括聚乙烯吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯酸醯胺、聚羥基乙基天冬醯胺或經棕櫚醯基殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸。此外,該等化合物可與一類適用於達成藥物受控釋放之生物可降解聚合物偶合,該等聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

適於經皮投藥之醫藥調配物可以意欲保持與接受者之表皮緊密接觸較長時段之離散貼片形式呈遞。例如,活性成份可藉由如通常描述於 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318(1986)中之離子導入療法自貼片傳遞。

適於局部投藥之醫藥調配物可經調配為軟膏劑、乳膏、懸浮液、洗劑、散劑、溶液、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣霧劑或油劑。

為治療眼或其他外部組織(例如口腔及皮膚)，較佳地以局部軟膏劑或乳膏形式應用調配物。當調配於軟膏劑中時，活性成份可與石蠟或水混溶性軟膏基質一起使用。或者，可將活性成份與水包油型乳膏基質或油包水型基質一起調配於乳膏中。

適於局部投與眼睛之醫藥調配物包括滴眼劑，其中活性成份係溶解或懸浮於合適載劑、尤其水溶劑中。

適於局部投與口腔中之醫藥調配物包括口含劑、片劑及漱口劑。

適於經直腸投與之醫藥調配物可以栓劑形式或以灌腸劑形式呈遞。

適於經鼻投與之醫藥調配物(其中載劑為固體)包括粒度(例如)介於20至500微米範圍中之粗粉末，其以用鼻吸氣之方式投與，亦即藉由自貼近鼻固持的粉末容器經由鼻孔快速吸入來投與。用於以經鼻噴霧劑或滴鼻劑形式投與之合適調配物(其中載劑為液體)包括活性成份之水溶液或油溶液。

適於藉由吸入投藥之醫藥調配物包括細粒粉劑或霧狀物，其可藉助於多種類型之定劑量加壓氣霧劑、霧化器或吹入器而生成。

適於陰道投與之醫藥調配物可以子宮托、棉塞、乳膏、

凝膠、糊劑、發泡體或噴霧調配物形式呈遞。

適於非經腸投與之醫藥調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使得調配物與預定接受者的血液等滲之溶質之水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。調配物可呈遞於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需要在使用之前即刻添加無菌液體載劑(例如注射用水)。臨時注射溶液及懸浮液可自無菌散劑、顆粒及錠劑製備。

應瞭解，除以上特定提及之成份以外，考慮到所討論調配物之類型，調配物亦可包括此項技術中習知之其他藥劑，例如適於經口投與之彼等調配物可包括調味劑。

下表1列舉可與本揭示案之化合物一起投與的化合物之一些說明性實例。本揭示案之化合物可在組合療法中與其他抗HCV活性化合物一起投與(共同地或獨立地)，或可藉由將該等化合物組合為組合物來投與該等化合物。

表 1

商標名稱	生理分類	抑制劑或標靶之類型	來源公司
NIM811		親環蛋白抑制劑	Novartis
日達仙 (Zadaxin)		免疫調節劑	Sciclone
Suvus		亞甲基藍	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9促效劑	Coley

商標名稱	生理分類	抑制劑或 標靶之類型	來源公司
Batabulin (T67)	抗癌	β -微管蛋白抑制劑	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒	反義	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗病毒	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗病毒	HCV抑制劑	Achillion/Gilead
來自2005年5月26日之WO-2005047288之吡唑并嘧啶化合物及鹽	抗病毒	HCV抑制劑	Arrow Therapeutics Ltd.
左旋韋林 (Levovirin)	抗病毒	IMPDH抑制劑	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
美泊地布 (Merimepodib) (VX-497)	抗病毒	IMPDH抑制劑	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗病毒	單株抗體	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	抗病毒	NS3絲胺酸蛋白酶抑制劑	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Wyeth/Viropharma
NM-283	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Idenix/Novartis
GL-59728	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Gene Labs/Novartis

商標名稱	生理分類	抑制劑或 標靶之類型	來源公司
GL-60667	抗病毒	NS5B複製酶 抑制劑	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	抗病毒	NS5B複製酶 抑制劑	Gilead
PSI 6130	抗病毒	NS5B複製酶 抑制劑	Roche
R1626	抗病毒	NS5B複製酶 抑制劑	Roche
2'C 甲基腺苷	抗病毒	NS5B複製酶 抑制劑	Merck
JTK-003	抗病毒	RdRp抑制劑	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
左旋韋林	抗病毒	病毒唑	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
病毒唑	抗病毒	病毒唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
偉拉咪定 (Viramidine)	抗病毒	病毒唑前藥	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗病毒	核糖酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Schering Plough
Zadazim	免疫調節劑	免疫調節劑	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫調節劑	免疫調節劑	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

商標名稱	生理分類	抑制劑或 標靶之類型	來源公司
CellCept	免疫抑制劑	HCV IgG免疫 抑制劑	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制劑	HCV IgG免疫 抑制劑	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
α -白蛋白干擾素 (Albuferon- α)	干擾素	白蛋白IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
幹複津A (Infergen A)	干擾素	複合干擾素- 1(IFN alfacon- 1)	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ω IFN	干擾素	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β 及 EMZ701	干擾素	IFN- β 及 EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
利比 (Rebif)	干擾素	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
力度伸A (Roferon A)	干擾素	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	干擾素	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A及 日達仙	干擾素	IFN- α 2b/ α 1-胸 腺素	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	干擾素	IFN- α 2b/病毒 唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	干擾素	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
干擾素- β	干擾素	干擾素- β -1a	Serono
Multiferon	干擾素	持久IFN	Viragen/Valentis

商標名稱	生理分類	抑制劑或 標靶之類型	來源公司
惠福仁 (Wellferon)	干擾素	淋巴母細胞樣 IFN- α 1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	干擾素	天然IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
派羅欣 (Pegasys)	干擾素	聚乙二醇化 IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
派羅欣及 Ceplene	干擾素	聚乙二醇化 IFN- α 2a/免疫 調節劑	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
派羅欣及 病毒唑	干擾素	聚乙二醇化 IFN- α 2a/病毒 唑	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干擾素	聚乙二醇化 IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/ 病毒唑	干擾素	聚乙二醇化 IFN- α 2b/病毒 唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝保護	抗纖維化	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝保護	卡斯蛋白酶抑 制劑	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗病毒	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒	NS5B複製酶 抑制劑	Genelabs
ANA-971	抗病毒	TLR-7促效劑	Anadys
TMC-435350	抗病毒	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Tibotec/Medivir

商標名稱	生理分類	抑制劑或 標靶之類型	來源公司
MK-7009	抗病毒	絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Merck

本揭示案之化合物亦可用作實驗室試劑。該等化合物可為有助於提供用於設計病毒複製檢定、驗證動物檢定系統及結構生物學研究之研究工具，以進一步增強對HCV疾病機制的認識。另外，本揭示案之化合物適用於(例如)藉由競爭性抑制來確定或測定其他抗病毒化合物之結合位點。

本揭示案之化合物亦可用以處理或預防物質之病毒污染且因此減少與該等物質接觸的實驗室或醫務人員或患者之病毒感染風險，該等物質例如血液、組織、外科器具及衣服、實驗室器具及衣服，及血液收集或輸血裝置及物質。

本揭示案意欲涵蓋藉由合成過程或藉由包括在人類或動物體內(活體內)進行或在活體外進行之代謝過程製備之具有式(I)之化合物。

用於本申請案(尤其包括以下說明性流程及實例)中之縮寫為熟習此項技術者所熟知。所使用之一些縮寫如下：THF為四氫呋喃；DBU為1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯；CDI為1,1'-羰基二咪唑；Boc或BOC為第三丁氧基羰基；TFA為三氟乙酸；HATU為O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎂磷酸鹽；PyBOP為苯并三唑-1-基-氧基-參-吡咯啶基-磷六氟磷酸鹽；MeI為碘代甲烷；MOtBu為第三丁醇鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鋰；TBME或MTBE為第三丁基甲基醚；DMF為N,N-二甲基甲醯胺；DMSO為

二甲亞碲；DEAD為偶氮二羧酸二乙酯；Ph為苯基；POPd為 $[(t\text{-Bu})_2\text{POH}]_2\text{PdCl}_2$ ；NaOBu為第三丁醇鈉；OAc為乙酸鹽；MeOH為甲醇；DCM為二氯甲烷；*t*-BuOK為第三丁醇鉀；PyBrop為溴-參-吡咯啶鎘六氟磷酸鹽；NMO為N-甲基嗎啉-N-氧化物；NMM為N-甲基嗎啉；HBTU為O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲鎂六氟磷酸鹽；DIEA、DIPEA或*i*Pr₂EtN為二異丙基乙胺；HOBt或HOBT為N-羥基苯并三唑；*n*-BuLi為正丁基鋰；*t*-BuLi或*t*BuLi為第三丁基鋰；DCM為二氯甲烷；4-DMAP或DMAP為4-*N,N*-二甲基胺基吡啶；DCE為1,2-二氯乙烷；HOAt為1-羥基-7-氮雜苯并三唑；Fmoc為9-芴基甲氧基羰基；PVP為聚乙烯吡啶；NBS為N-溴代琥珀醯亞胺；(*i*-PrO)₃B為三異丙氧基硼烷；TMSCHN₂為三甲基矽烷基重氮甲烷；RT或rt為室溫或或滯留時間(上下文將指示)；MeCN為乙腈；且EtOAc為乙酸乙酯。

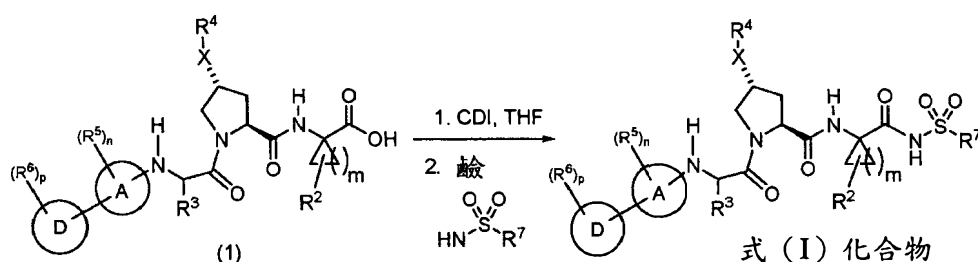
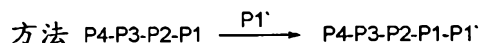
適用於合成本揭示案之化合物之起始物質為熟習此項技術者已知且可易於製造或可購得。

下文闡明之以下方法係為達成說明性目的而提供且並不意欲限制申請專利範圍之範疇。應瞭解，可能需要製備已使用習知保護基來保護官能基之此化合物，隨後移除保護基以提供本揭示案之化合物。與根據本揭示案之保護基之使用有關的細節為熟習此項技術者已知。

流程I展示藉由使三肽羧酸中間物(1)與P1'磺醯胺偶合來建構式(I)化合物之通用方法。該偶合反應需要在溶劑(諸

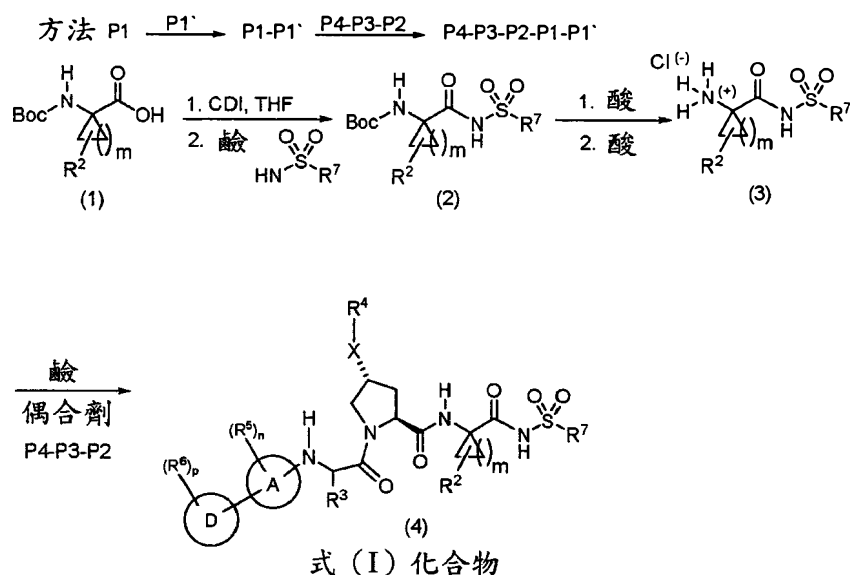
如 THF) 中以偶合試劑(諸如羧基二咪唑)處理羧酸(1)，可將該反應加熱至回流，接著在溶劑(諸如 THF 或二氯甲烷)中在鹼(諸如 DBU)存在下將所形成之(1)衍生物添加至 P1' 磺醯胺中。

流程 I



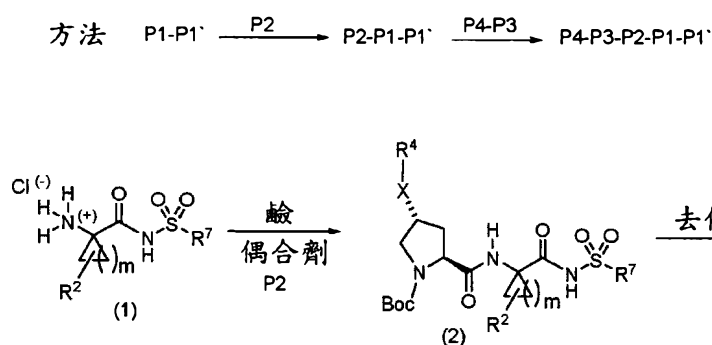
建構式(I)化合物之替代方法展示於流程II中。其中，使用流程I中所用之方法使P1'磺醯胺要素與P1要素偶合。隨後，可在所得P1-P1'部分之胺基末端處使其去保護。在此一般實例中使用Boc保護基，但熟習此項技術者應瞭解若干合適胺基保護基可用於此方法中。可使用酸(諸如三氟乙酸)在溶劑(諸如二氯乙烷)中移除Boc保護基以提供呈TFA鹽形式之經去保護之胺。該TFA胺鹽可直接用於後續偶合反應中或作為替代方案，如流程II中所示，可首先使TFA胺鹽轉化為HCl胺鹽，且將此HCl胺鹽用於該偶合反應中。該HCl胺鹽(3)與P4-P3-P2中間物之羧基末端之偶合可在溶劑(諸如二氯甲烷)中使用偶合試劑(諸如HATU)來達成以提供式(I)化合物(4)。

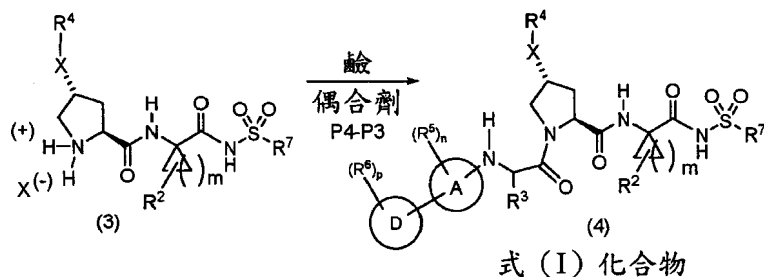
流程 II



建構式(I)化合物之替代方法展示於流程III中。此處，使用偶合劑(諸如PyBOP)，在鹼(諸如二異丙胺)存在下且在溶劑(諸如二氯甲烷)中使P1-P1'末端胺之鹽酸鹽(1)與P2要素之游離羧基偶合。所得P2-P1-P1'中間物可在二步驟方法中轉化為式(I)化合物，其中第一步驟為在溶劑(諸如二氯甲烷)中使用酸(諸如TFA)將P2胺末端去保護。可使用標準偶合劑(諸如PyBop)，在鹼(諸如二異丙胺)存在下且使用溶劑(諸如二氯甲烷)使所得三氯乙酸鹽與P4-P3要素之羧基末端偶合以提供式(I)化合物(4)。

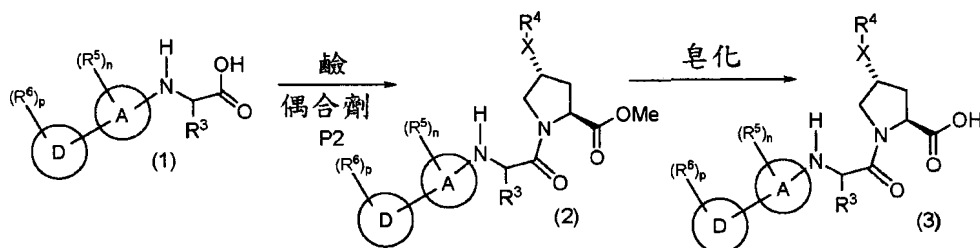
流程 III





用於以上流程中之P4-P3-P2中間物可如先前所述藉由展示於通用流程IV中之此方法之進一步描述來建構。可使P4-P3中間物(1)之游離羧基末端與P2要素之胺基末端偶合以提供P4-P3-P2二肽(2)。可藉由皂化酯基而使P4-P3-P2中間物之羧基末端去保護以提供呈游離羧酸形式之P4-P3-P2(3)。可使用本文中所述之方法將如(3)之中間物轉化為式(I)化合物。

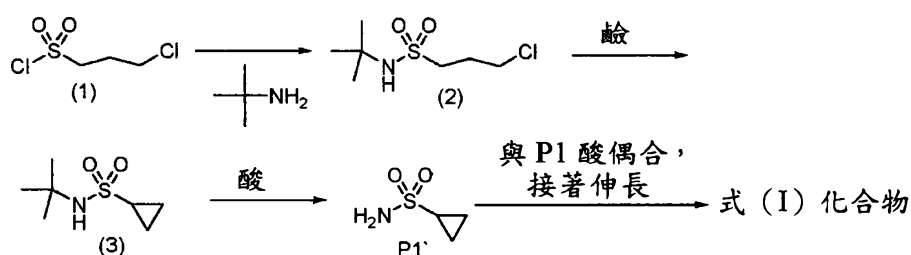
流程 IV



在式(I)化合物之建構中，使用一種在上文中概述且在下文中更詳細描述之通用方法將P1'末端併入分子中。在一些實例中，P1'要素(亦即環烷基或烷基磺醯胺)可購得，或可藉由以氨處理磺醯氯而自相應烷基磺醯氯或環烷基磺醯氯製備。或者，可使用流程V中所概述之通用方法來合成此等磺醯胺。例如，藉由以第三丁基胺處理而將可購得之

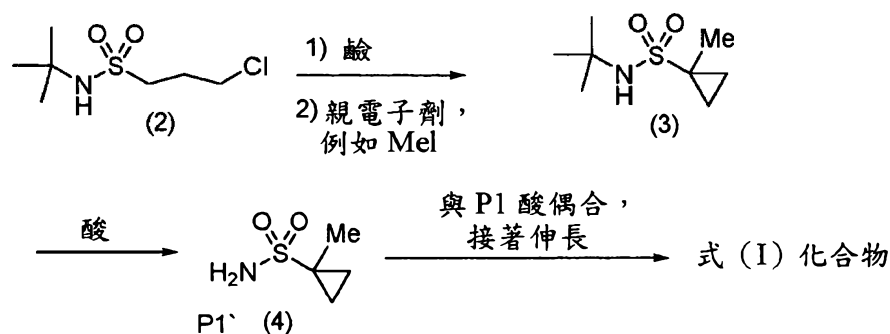
3-氯丙基磺醯氯(1)轉化為經適當保護之磺醯胺。隨後，藉由在低溫下在溶劑(諸如 THF)中以 2 當量之鹼(諸如丁基鋰)處理而將所獲得之磺醯胺(2)轉化為相應環烷基磺醯胺。可藉由以酸處理而使所得環烷基磺醯胺去保護以提供所需未經保護之環烷基磺醯胺。

流程 V



亦可使用上述程序之修改將經取代之環烷基磺醯胺併入式 (I) 化合物中。例如，可用 2 當量之鹼(諸如丁基鋰)處理流程 VI 之中間物 2 且可用親電子劑(諸如碘代甲烷)處理所得反應混合物以提供經取代之環烷基磺醯胺(3)。此中間物(3)可在 N 末端處去保護，且將所得化合物(4)用作製備式 (I) 化合物之中間物。

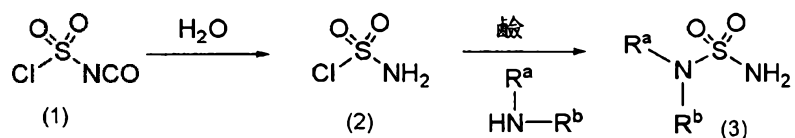
流程 VI



用於產生式 (I) 化合物之 P1' 中間物在一些情況下係衍生自磺醯胺衍生物。在該等情況下，藉由若干合成途徑，例

如藉由流程VII中所概述之途徑獲得磺醯胺中間物。

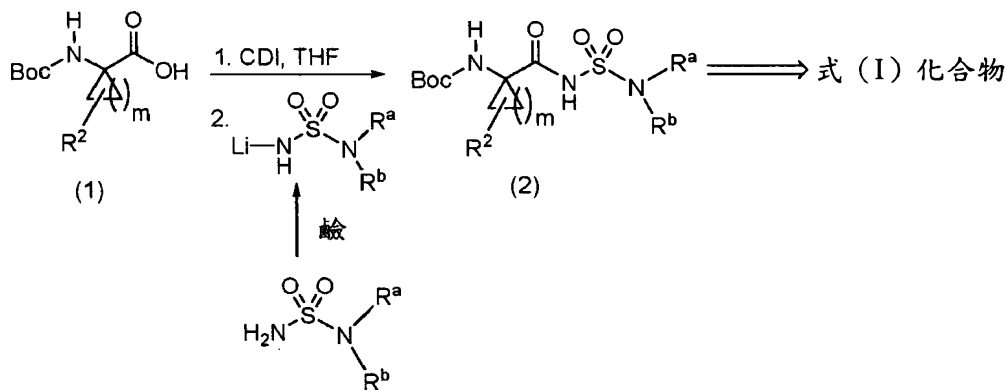
流程 VII



可藉由在維持於低溫(諸如 -20°C)下的同時向溶劑(諸如 THF)中之氯磺醯異氰酸酯 1(例如 1 當量)中添加水(例如 1 當量)來原位製備胺磺醯氯(2)。隨後，使所得溶液溫至 0°C 。向此溶液中添加鹼(諸如無水三乙胺(例如 1 當量))，接著添加胺(例如 1 當量)。隨後，將反應混合物溫至室溫，過濾，且將濾液濃縮以提供所需磺醯胺(3)。

可藉由若干方法，例如藉由遵循流程VIII中所定義之合成途徑而將磺醯胺併入式(I)化合物中。用活化劑(諸如 CDI)處理羧酸 P1 要素(1)。在獨立燒瓶中，將強鹼添加至上述磺醯胺之溶液中且將所得反應混合物攪拌若干小時，之後將此反應混合物添加至含有活化羧酸之燒瓶中，以提供醯基磺醯胺衍生物(2)。可如本文中所述將如 2 之中間物轉化為式(I)化合物。

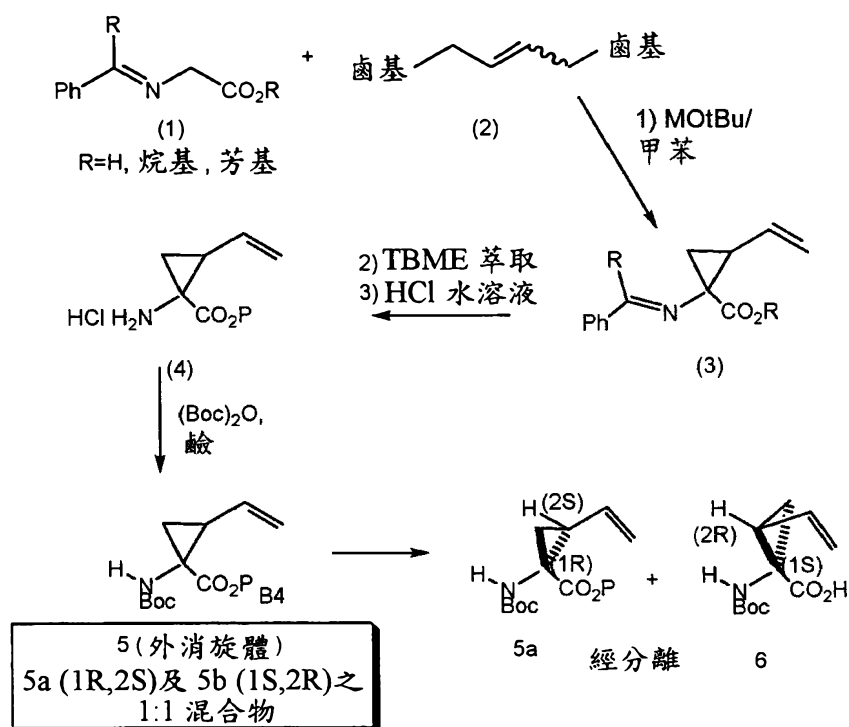
流程 VIII



用於產生式(I)化合物之P1要素在一些情況下可購得，但在其他情況下使用本文中所述之方法來合成且隨後使用本文中所述之方法併入式(I)化合物中。經取代之P1環丙基胺基酸可遵循流程IX中概述之通用方法來合成。

在鹼存在下用1,4-二鹵基丁烯(2)處理可購得或易於合成之亞胺(1)以提供所得亞胺(3)。3之酸水解隨後提供作為主要產物之4，其具有在羧基同側之烯丙基取代基。可使用Boc基團保護4之胺部分以提供完全保護之胺基酸5。此中間物為可藉由酶促方法解析之外消旋體，在該酶促方法中，藉由蛋白酶分解5之酯部分以提供相應羧酸。不受任何特定理論之約束，咸信此反應為選擇性的，此歸因於一種對映異構體以比其鏡像大得多之速率經受反應，從而提供中間物外消旋體之動態解析。在本文中引用之實例中，用於整合於式(I)化合物中之更佳立體異構體為5a，其包含(1R, 2S)立體化學。在酶之存在下，此對映異構體不經受酯分解且由此自反應混合物中回收此對映異構體5a。然而，次佳之對映異構體5b(其包含(1S, 2R)立體化學)經受酯分解(亦即水解)以提供游離酸6。在完成此反應後，酯5a隨即可藉由常規方法(例如水萃取方法或層析)自酸產物6分離。

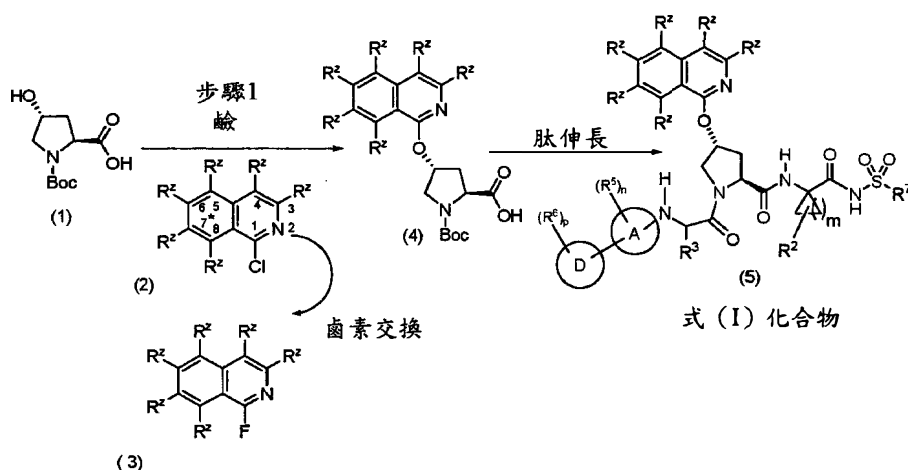
流程 IX



製造 P2 中間物及式 (I) 化合物之程序展示於以下流程中。應注意，在多數情況下僅描述中間物之一位置處之反應。然而，應瞭解此等反應可用於將改質賦予此中間物內之其他位置。另外，特定實例中所給出之該等中間物、反應條件及方法廣泛適用於具有其他取代型式之化合物。一般實例及特定實例皆為非限制性的。

R^z 為氫或如術語「雜環基」之定義中所列舉之取代基。每一 R^z 為獨立的，意謂其在一位置中之識別與其在任何其他位置中之識別無關。

流程 X

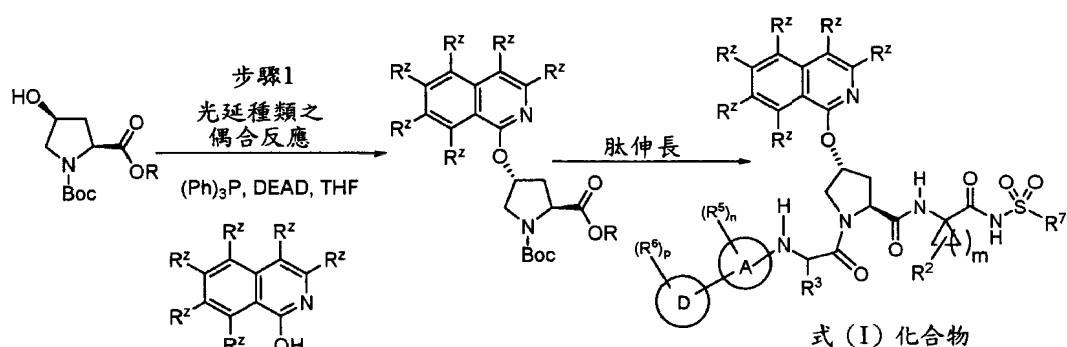


流程 X 展示使 N 保護之 C4 羥脯胺酸部分與雜環偶合以形成中間物 (4) 及隨後藉由如本文中所述之肽伸長方法將該中間物 (4) 改質為式 (I) 化合物。應注意，在第一步驟 (亦即 C4 羥脯胺酸基團與雜芳基要素之偶合) 中，使用鹼。熟習此項技術者應瞭解，此偶合可在溶劑 (諸如 DMF 或 DMSO 或 THF) 中使用鹼 (諸如第三丁醇鉀或氫化鈉) 來進行。此與異喹啉環系統之偶合發生於 C1 位置 (關於展示於流程 XI 之中間物 2 中的異喹啉環系統之編號) 處且藉由在此方法中經置換之氯基來引導。應注意，如該流程中所示，可在此位置處利用替代離去基 (例如氟基)。該等氟基中間物 (3) 可使用本文中所述之文獻程序自相應氯基化合物獲得。

以上關於 C4 羥脯胺酸與異喹啉核之偶合所述之方法的替代方法係提供於如流程 XI 步驟 1 中所描述之光延反應 (Mitsunobu reaction) 中。在此通用反應流程中，使 C4 羥脯胺酸衍生物與異喹啉環系統偶合。此反應在非質子性溶劑 (諸如 THF 或二噁烷) 中利用諸如三苯膦及 DEAD (偶氮二羧

酸二乙酯)之試劑且可用於形成雜芳基醚。注意，在此偶合反應之過程中，C4羥脯胺酸衍生物中之C4對掌性中心的立體化學經逆轉且由此需要使用在C4位置處包含(S)立體化學之C4羥脯胺酸衍生物作為起始物質(如流程XI中所示)。應注意，光延反應之許多修改及改良已描述於文獻中，該文獻之教示併入本文中。

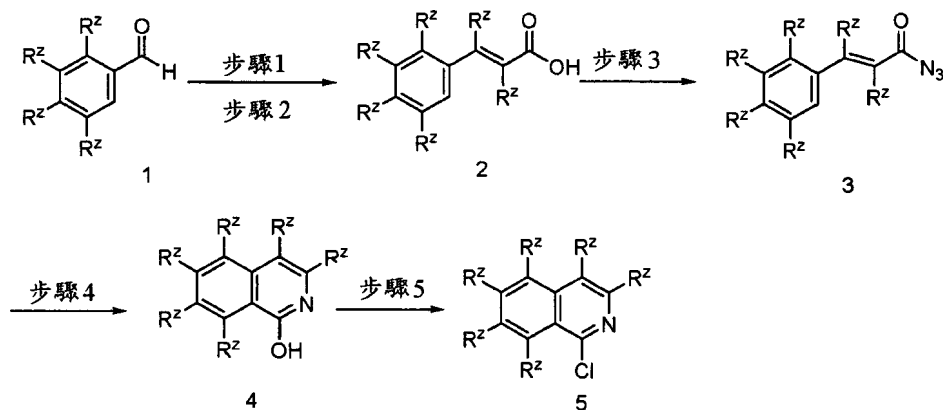
流程 XI



在本文實例中，將異喹啉併入最終化合物中且具體言之將其併入該等化合物之P2區域中。熟習此項技術者應瞭解，許多通用方法可用於合成異喹啉。此外，藉由此等方法產生之異喹啉可易於使用本文中所述之方法而併入最終式(I)化合物中。一種合成異喹啉之通用方法展示於流程XII中，其中以通式形式展示為結構(2)之肉桂酸衍生物以四步驟方法轉化為1-氯異喹啉。氯異喹啉可隨後用於如本文中所述之C4羥脯胺酸衍生物之偶合反應中。由肉桂酸轉化為氯喹啉係以在鹼存在下用烷基氯甲酸酯處理肉桂酸而開始。隨後以疊氮化鈉處理所得酸酐，其如流程中所示導致形成醯基疊氮(3)。替代方法可用於自羧酸形成醯基疊

氮，此係因為(例如)可在鹼存在下在非質子性溶劑(諸如二氯甲烷)中用二苯基磷鹽基疊氮化物(DPPA)處理該羧酸。在反應次序之下一步驟中，在高沸點溶劑(諸如二苯甲烷)中加熱至約190°C之溫度的同時，將鹽基疊氮(3)轉化為相應異喹諾酮(4)。此反應為通用的且自相應肉桂酸衍生物提供中等至良好產率之經取代異喹諾酮。應注意，該等肉桂酸衍生物可購得，或可藉由直接與丙二酸或其衍生物縮合以及藉由採用維蒂希(Wittig)反應而自相應苯甲醛(1)衍生物獲得。流程XII之中間物異喹諾酮(4)可藉由用氧氯化磷處理而轉化為相應1-氯異喹啉。此反應為通用的且可應用於本文中展示之異喹諾酮。

流程 XII

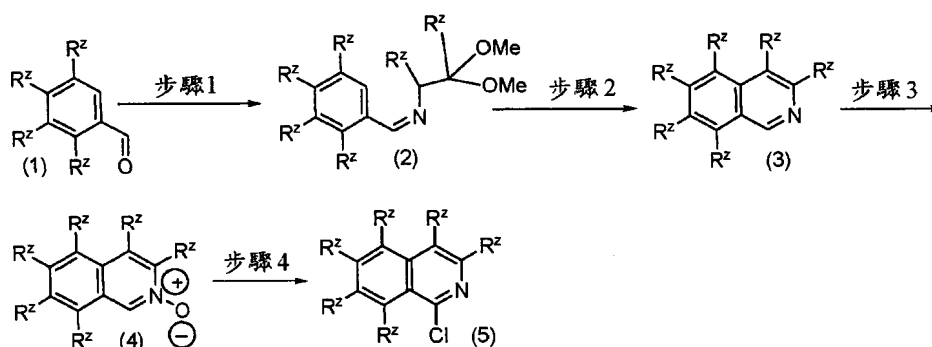


參考文獻：N. Briet 等人，Tetrahedron, 2002, 5761

合成異喹啉環系統之替代方法為波默蘭茨-弗里奇(Pomeranz-Fritsh)程序。此通用方法概述於流程XIII中。該方法以將苯甲醛衍生物(1)轉化為官能化亞胺(2)開始。隨後，藉由在高溫下以酸處理而將亞胺轉化為異喹啉環系統。流程XIII之此異喹啉合成為通用的，且應注意此方法

尤其適用於獲取在C8位置處經取代之異喹啉中間物。中間物異喹啉(3)可以所示之二步驟方法轉化為相應1-氯喹啉(5)。此次序中之第一步驟為藉由在非質子性溶劑(諸如二氯甲烷)中以間氯過苯甲酸處理異喹啉(3)而形成異喹啉N-氧化物(4)。中間物(4)可藉由以回流氯仿中之氧氯化磷處理而轉化為相應1-氯喹啉。注意，此二步驟方法對於自異喹諾酮形成氯異喹啉而言為通用的。

流程 XIII

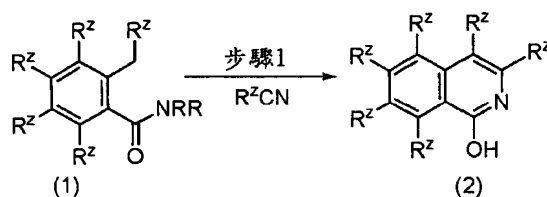


波默蘭茨-弗里奇合成

K. Hirao, R. Tsuchiya, Y. Yano, H. Tsue, Heterocycles 42(1) 1996, 415-422

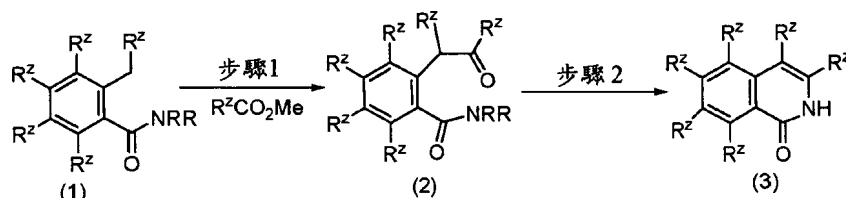
合成異喹啉環系統之另一方法展示於流程 XIV 中。在此方法中，在低溫下在溶劑(諸如 THF)中以強鹼(諸如第三丁基鋰)處理鄰烷基苯甲醯胺衍生物(1)。隨後，向此反應混合物中添加腈衍生物，其經受自(1)之去質子化衍生的陰離子之加成反應，導致形成(2)。此反應為通用的且可用於形成經取代之異喹啉。流程 XIV 之中間物(2)可藉由本文所述之方法轉化為相應1-氯喹啉。

流程 XIV



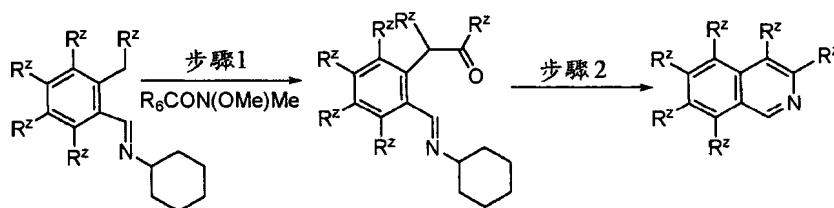
合成異喹啉之其他方法展示於流程 XV 中。以上描述使用第三丁基鋰使中間物(1)去質子化。然而，在本發明方法中，如下文所示，藉由酯捕獲中間物陰離子，導致形成中間物(2)。在後續反應中，酮(2)在高溫下與乙酸銨縮合，從而提供喹諾酮(3)之形成。此反應為通用的且可應用於建構如本文中所述之經取代異喹諾酮，其可隨後轉化為相應 1-氯異喹啉。

流程 XV



建構異喹啉之另一方法見於流程 XVI 中。在此方法之第一步驟中，使諸如(1)之鄰烷基芳基亞胺衍生物經受去質子化條件(第二丁基鋰，THF)且藉由添加活化羧酸衍生物(諸如 Weinreb 醯胺)而中止所得陰離子。所得酮亞胺(2)可藉由在高溫下與乙酸銨縮合而轉化為相應異喹啉。此方法為通用的且可用於合成經取代之異喹啉。異喹啉可藉由本文中所述之方法轉化為相應 1-氯喹啉。

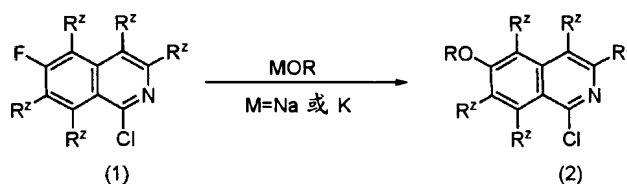
流程 XVI



L. Flippin, J. Muchowski, JOC, 1993, 2631-2632

本文所述且併入式(I)化合物中之異喹啉可進一步經官能化。熟習此項技術者顯而易見，可在將此等官能基併入式(I)化合物中之前或之後進行該等雜環之其他官能化。以下流程說明此點。例如，流程XVII展示藉由在室溫下在衍生出烷醇鹽之醇溶劑中以烷醇鈉或烷醇鉀物質處理(1)而使1-氯-6-氟-異喹啉轉化為相應1-氯-6-烷氧基-異喹啉物質。在一些情況下，可能需要加熱反應以促使其完成。可使用本文所述之技術將氯喹啉併入式(I)化合物中。

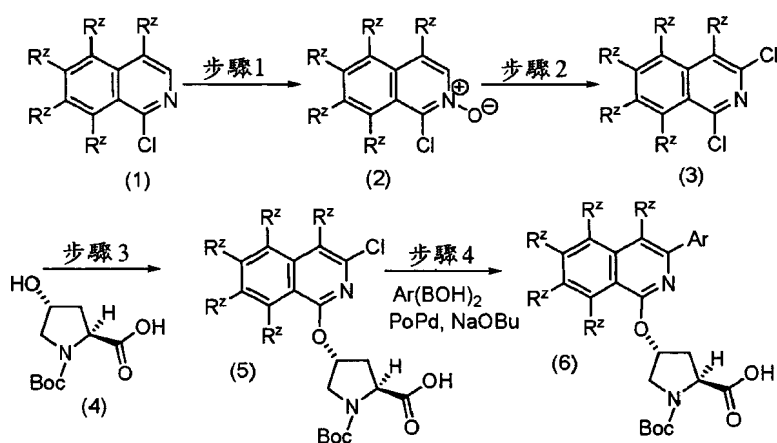
流程 XVII



流程XVIII提供藉由採用鈀介導之偶合反應來改質如本文中所定義之異喹啉之一般實例。偶合可用於使環系統之每一位置處的雜環官能化，其限制條件為(例如)藉由如流程中所示之氯化物使環適當地活化或官能化。此次序以1-氯異喹啉(1)在以間氯過苯甲酸處理後可轉化為相應N-氯化物(2)開始。中間物(2)可藉由以回流氯仿中之氧氯化磷

處理而轉化為相應1,3-二氯異喹啉(3)。可藉由本文中所述之方法使中間物(3)與N-Boc-4-羥脯氨酸偶合以提供如流程中所示之中間物(5)。中間物(5)可在鈀試劑及鹼存在下，且在溶劑(諸如THF或甲苯或DMF)中經受與芳基酮酸之鈴木偶合(Suzuki coupling)以提供C3-芳基異喹啉中間物(6)。雜芳基酮酸亦可用於此鈀介導之偶合方法中以提供C3-雜芳基異喹啉。中間物(6)可藉由本文中所述之方法轉化為最終式(I)化合物。

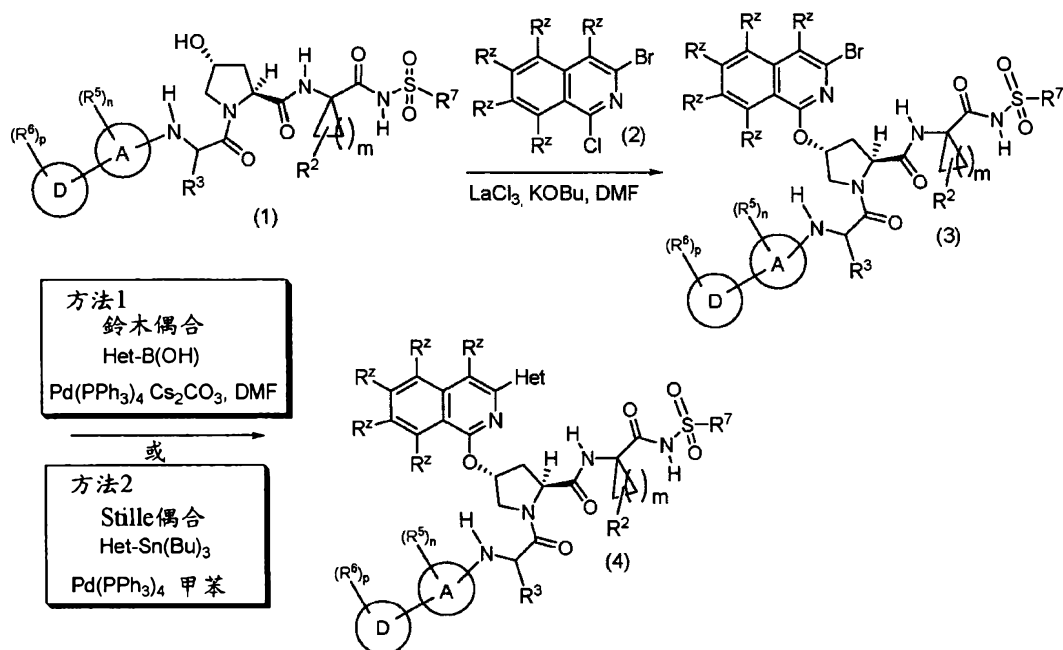
流程 XVIII



如流程 XIX 中所示，異喹啉系統與芳基或雜芳基要素之鈀介導之偶合亦可在稍後合成階段中用於建構式(I)化合物。使用先前描述之方法使三肽鹽基磺醯胺中間物(1)與1-氯-3-溴異喹啉(2)偶合以提供中間物(3)。如本文中所述，(1)與(2)之偶合在催化劑(諸如氯化釧)存在下最有效。中間物(3)之異喹啉環系統可藉由採用鈴木偶合(方法1：使(3)在鈀催化劑(諸如肆三苯膦鈀)及鹼(諸如碳酸鈉)存在下在溶劑(諸如DMF)中經受雜芳基或芳基酮酸)或Stille偶合(方

法2：使(3)在鈀催化劑(諸如肆三苯膦鈀)存在下在溶劑(諸如甲苯)中經受雜芳基或芳基錫衍生物)而進一步經官能化。

流程 XIX



【實施方式】

實例

本揭示案現將結合某些實施例加以描述，該等實施例不意欲限制其範疇。相反地，本揭示案涵蓋可包括於申請專利範圍之範疇內的所有替代、修改及等效物。因此，以下實例(包括特定實施例)將說明本揭示案之一實務，應瞭解該等實例係用於達成說明某些實施例之目的且提出該等實例以提供本發明之程序及概念態樣的據信最為適用且易於理解之描述。

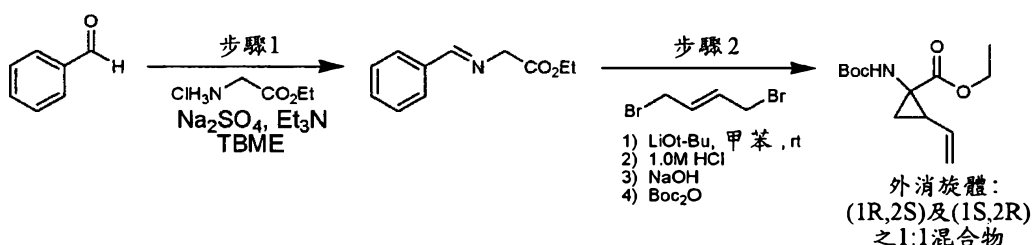
除非另有說明，否則溶液百分比將表達重量與體積之關係，且溶液比率將表達體積與體積之關係。在 Bruker

300、400或500 MHz光譜儀上記錄核磁共振(NMR)光譜；以百萬分率形式報導化學位移(δ)。根據Still急驟層析技術(J. Org. Chem. 1978, 43, 2923)，以矽膠(SiO_2)來進行急驟層析。

製備外消旋(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸

乙酯：

流程 1



步驟 1：

使甘胺酸乙酯鹽酸鹽(304公克，2.16莫耳)懸浮於第三丁基甲基醚(1.6 L)中。添加苯甲醛(231公克，2.16莫耳)及無水硫酸鈉(155公克，1.09莫耳)，且使用冰水浴將混合物冷卻至0℃。經30分鐘逐滴添加三乙胺(455毫升，3.26莫耳)且將混合物在室溫下攪拌48小時。隨後，藉由添加冰冷水(1 L)中止反應且分離有機層。以第三丁基甲基醚(0.5 L)萃取水相且將有機相組合且以飽和 NaHCO_3 水溶液(1 L)及鹽水(1 L)之混合物洗滌。將有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾，且在真空中濃縮以提供392.4 g呈黃色濃稠油狀之N-苄基亞胺產物，其直接用於下一步驟中。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.24 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J=1.1$ Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.78-7.81 (m,

2H), 8.31 (s, 1H)。

步驟2：

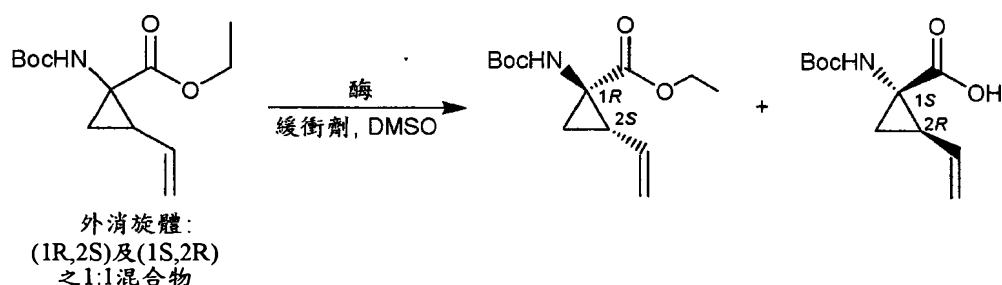
經60分鐘向第三丁醇鋰(84.1 g, 1.05 mol)於無水甲苯(1.2 L)中之懸浮液中逐滴添加甘胺酸乙酯之N-苄基亞胺(100 g, 0.526 mol)及反-1,4-二溴-2-丁烯(107 g, 0.500 mol)於無水甲苯(0.6 L)中之混合物。在完成添加後，藉由添加水(1 L)及第三丁基甲基醚(TBME, 1 L)來中止深紅色混合物。將水相分離且以TBME(1 L)萃取第二次。將有機相組合，添加1.0 M HCl(1 L)且將混合物在室溫下攪拌2小時。將有機相分離且以水(0.8 L)萃取。隨後將水相組合，用鹽(700 g)使其達飽和，且添加TBME(1 L)且使混合物冷卻至0°C。隨後，藉由逐滴添加10.0 M NaOH而使經攪拌之混合物變為鹼性直至pH=14，分離有機層，且以TBME(2×500 mL)萃取水相。將有機萃取物組合，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮至1 L之體積。向游離胺之此溶液中添加Boc₂O或二碳酸二第三丁酯(131 g, 0.600 mol)且將混合物在室溫下攪拌4天。將其他二碳酸二第三丁酯(50 g, 0.23 mol)添加至反應中且將混合物回流3小時且隨後使其冷卻至室溫隔夜。將反應混合物經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮以提供80克之粗物質。藉由急驟層析(2.5 kg之SiO₂，用1%至2% CH₃OH/CH₂Cl₂溶離)純化此殘餘物以提供57 g(53%)呈黃色油狀之外消旋N-Boc-(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯，其在靜置於冰箱中時凝固：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.26 (t, J=7.1 Hz,

3H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.76-1.82 (br m, 1H), 2.14 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.12 (dd $J=10.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.29 (dd, $J=17.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J=17.6, 10.3, 8.9$ Hz, 1H); MS m/z 254.16 (M-1)。

解析 *N*-Boc-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸

乙酯：

流程 2

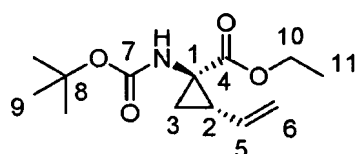
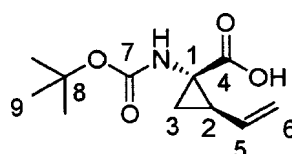


解析 A：

向含於12公升夾套反應器中之維持於39℃下且以300 rpm攪拌的磷酸鈉緩衝劑之水溶液(0.1 M, 4.25公升(「L」), pH 8)中添加511公克鹼性蛋白酶2.4 L(約425 mL)(Novozymes North America Inc.)。當混合物之溫度達到39℃時,藉由添加水中之50%NaOH而將pH值調節至8.0。隨後,經40分鐘之時間添加外消旋 *N*-Boc-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯(85 g)於850 mL DMSO中之溶液。隨後將反應溫度維持於40℃下歷時24.5小時,在此期間,使用水中之50% NaOH於1.5小時及

19.5小時時點處將混合物之pH值調節至8.0。在24.5小時之後，酯之對映體過量經測定為97.2%，且將反應冷卻至室溫(26℃)且攪拌隔夜(16小時)，之後酯之對映體過量經測定為100%。隨後，用50% NaOH將反應混合物之pH值調節至8.5且以MTBE(2×2 L)萃取所得混合物。隨後，將組合之MTBE萃取物以5% NaHCO₃(3×100 mL)、水(3×100 mL)洗滌，且在真空中濃縮以生成呈淡黃色固體狀之對映異構純 *N*-Boc-(1*R*, 2*S*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯(42.55 g；純度：210 nm下97%，不含有酸；100%對映體過量(「ee」))。

隨後，將來自萃取過程之水層用50% H₂SO₄酸化至pH 2且以MTBE萃取(2×2 L)。將MTBE萃取物以水洗滌(3×100 mL)且濃縮以生成呈淡黃色固體狀之酸(42.74 g；純度：210 nm下99%，不含有酯)。

1*R*, 2*S*-酯1*S*, 2*R*-酸

	酯	酸
高解析度質譜分析	(+) ESI, C ₁₃ H ₂₂ NO ₄ , [M+H] ⁺ , 計算值256.1549, 實驗值256.1542	(-) ESI, C ₁₁ H ₁₆ NO ₄ , [M-H] ⁻ , 計算值226.1079, 實驗值226.1089
NMR觀察到之化學位移		
溶劑：CDCl ₃ (質子δ 7.24 ppm, C-13 δ 77.0 ppm)		
Bruker DRX-500C：質子500.032 MHz, 碳125.746 MHz		

位置	質子(型式) ppm	C-13 ppm	質子(型式) ppm	C-13 ppm
1	----	40.9	----	40.7
2	2.10 (q, $J=9.0$ Hz)	34.1	2.17 (q, $J=9.0$ Hz)	35.0
3a	1.76 (br)	23.2	1.79 (br)	23.4
3b	1.46 (br)		1.51, (br)	
4	----	170.8	----	175.8
5	5.74 (ddd, $J=9.0, 10.0, 17.0$ Hz)	133.7	5.75 (m)	133.4
6a	5.25 (d, $J=17.0$ Hz)	117.6	5.28 (d, $J=17.0$ Hz)	118.1
6b	5.08 (dd, $J=10.0, 1.5$ Hz)		5.12 (d, $J=10.5$ Hz)	
7	----	155.8	----	156.2
8	----	80.0	----	80.6
9	1.43 (s)	28.3	1.43 (s)	28.3
10	4.16 (m)	61.3	----	----
11	1.23 (t, $J=7.5$ Hz)	14.2	----	----

解析 B：

向 24 孔板 (容量：10 毫升/孔) 之孔中的 0.5 mL 100 mM Heps·Na 緩衝劑 (pH 8.5) 中添加 0.1 mL 之 Savinase 16.0 L (來自克勞氏芽孢桿菌 (*Bacillus clausii*) 之蛋白酶) (Novozymes North America Inc.) 及外消旋 N-Boc-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯 (10 mg) 於 0.1 mL DMSO 中之溶液。將板密封且在 40°C 下在 250 rpm 下培育。18 小時之後，如下測定酯之對映體過量為 44.3%：移出 0.1 mL 反應混合物且將其與 1 mL 乙醇充分混合；在離心之後，藉由對掌性 HPLC 分析 10 微升 (「 μL 」) 上清液。向剩餘反應混合

物中添加 0.1 mL DMSO，且將板在 40°C 下在 250 rpm 下再培育 3 天，之後將 4 mL 乙醇添加至孔中。在離心之後，藉由對掌性 HPLC 分析 10 μ L 上清液且酯之對映體過量經測定為 100%。

解析 C：

向 24 孔板 (容量：10 毫升/孔) 之孔中的 0.5 mL 100 mM Heps·Na 緩衝劑 (pH 8.5) 中添加 0.1 mL 之 Esperase 8.0 L (來自耐鹽桿菌 (*Bacillus halodurans*) 之蛋白酶) (Novozymes North America Inc.) 及外消旋 N-Boc-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-氨基-2-乙基環丙烷甲酸乙酯 (10 mg) 於 0.1 mL DMSO 中之溶液。將板密封且在 40°C 下在 250 rpm 下培育。18 小時之後，如下測定酯之對映體過量為 39.6%：移出 0.1 mL 反應混合物且將其與 1 mL 乙醇充分混合；在離心之後，藉由對掌性 HPLC 分析 10 μ L 上清液。向剩餘反應混合物中添加 0.1 mL DMSO，且將板在 40°C 下在 250 rpm 下再培育 3 天，之後將 4 mL 乙醇添加至孔中。在離心之後，藉由對掌性 HPLC 分析 10 μ L 上清液且酯之對映體過量經測定為 100%。

以下列方式進行樣品分析：

1) 樣品製備：將約 0.5 mL 反應混合物與 10 體積乙醇充分混合。在離心之後，將 10 μ L 上清液注射至 HPLC 管柱中。

2) 轉化測定：

管柱：YMC ODS A，4.6×50 mm，S-5 μ m

溶劑：A，水中之 1 mM HCl；B，CH₃CN

梯度：30% B 歷時 1 分鐘；30% 至 45% B 歷時 0.5 分鐘；45% B 歷時 10 分鐘

B 歷時 1.5 分鐘；45% 至 30% B 歷時 0.5 分鐘。

流動速率：2 mL/min

UV 偵測：210 nm

滯留時間：酸，1.2 分鐘；酯，2.8 分鐘。

3) 酯之對映體過量測定：

管柱：CHIRACEL OD-RH，4.6×150 mm，S-5 μ m

移動相：水中之 $\text{CH}_3\text{CN}/50 \text{ mM HClO}_4(67/33)$

流動速率：0.75 mL/min

UV 偵測：210 nm

滯留時間：

(1*S*,c2*R*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸，5.2 min；

外消旋體(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯，18.5 分鐘及 20.0 min；

(1*R*, 2*S*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯，18.5 分鐘。

解析 D：

在 20 公升夾套反應器中，將 5 L 0.3 M 磷酸鈉緩衝劑(pH 8)維持於 38°C 下，在 130 rpm 下攪拌。將 4 公升鹼性蛋白酶 2.4 L(Novozymes North America Inc.)及 1 公升 DI 水添加至反應器中。當混合物之溫度接近於 38°C 時，用 10 N NaOH 將 pH 值調節至 7.8。經 1 小時之時間，經由加料漏斗將外消旋 N-Boc-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯(500 公克)於 5 公升 DMSO 中之溶液添加至反應器中。隨後，將反應溫度調節至 48°C。21 小時之後，酯之對映體過量達到 99.3%。在 24 小時之時停止加熱且將反應緩慢冷卻

至室溫(約25℃)且攪拌隔夜。用10 N NaOH將反應混合物之pH值調節至8.5且以MTBE(2×4 L)萃取混合物。將組合之MTBE萃取物以5% NaHCO₃(3×400 mL)及水(3×400 mL)洗滌，且濃縮以生成呈淡黃色晶體狀之對映異構純*N*-Boc-(1*R*, 2*S*)/-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯(259 g；純度：210 nm下96.9%，不含有酸；100% ee)。

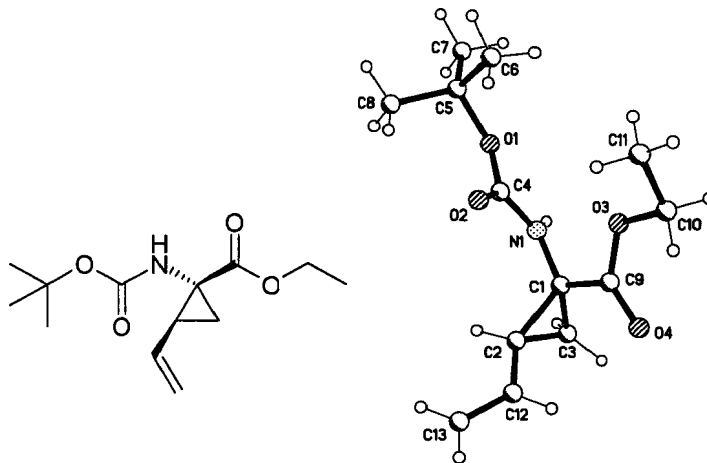
解析E：

在20公升夾套反應器中，將10 L 0.1 M磷酸鈉緩衝劑(pH 8)維持於40℃下，在360 rpm下攪拌。將1.5公升鹼性蛋白酶2.4 L(Novozymes North America Inc.)添加至反應器中。當混合物之溫度接近於38℃時，用10 N NaOH將pH值調節至8.0。經1小時之時間，經由加料漏斗將外消旋*N*-Boc-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯(200公克)於2公升DMSO中之溶液添加至反應器中。隨後，將反應溫度調節至40℃。3小時之後，用10 N NaOH將pH值調節至8.0。21小時之後，將反應冷卻至25℃，用10 N NaOH將反應混合物之pH值調節至8.5且以MTBE(2×5 L)萃取混合物。將組合之MTBE萃取物以5% NaHCO₃(3×500 mL)及水(3×200 mL)洗滌且濃縮以生成110 g黃色油狀物。使油狀物在室溫下在室內真空下凝固且生成呈無色長棒晶體狀之對映異構純*N*-Boc-(1*R*, 2*S*)/-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯(101 g；純度：210 nm下97.9%，不含有酸；100% ee)。

晶體結構對映異構純*N*-Boc-(1*R*, 2*S*)/-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯已藉由單晶分析(X射線NB#：52795-093，參

考碼：634592N1)加以表徵。因缺乏已知之對掌性中心或較重原子而無法確定絕對構型。經由醯胺基與羰基氧原子之間之分子間氫鍵結(N...O 3.159 Å)形成沿結晶學a軸之鏈結構。

N-Boc-(1*R*, 2*S*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯之結構：



晶體資料：

化學式：C₁₃H₂₁N₁O₄

晶系：斜方晶

空間群：*P*2₁2₁2₁

a=5.2902(1) Å *α*=90°

b=13.8946(2) Å *β*=90°

c=19.9768(3) Å *γ*=90°

V=1468.40(4) Å³

Z=4 *d_x*=1.155 g cm⁻³

用於晶格參數之反射之數目：6817

晶格參數之 θ 範圍(°)：2.2-65.2

吸收係數(mm⁻¹)：0.700

實驗：

結晶

晶體結構：MTBE

晶體描述：無色棒狀

晶體尺寸(mm)：0.12×0.26×0.30

資料收集

溫度(K)：293

$\theta_{\max}$ (°)：65.2 (Cu K α)

所量測之反射之數目：7518

獨立反射之數目：2390 (*R_{int}*=0.0776)

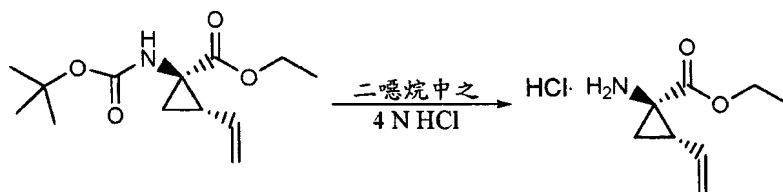
所觀察到之反射之數目：*I*≥2 σ ：2284

吸收修正(*T_{min}*-*T_{max}*)：0.688-1.000

解析 F：

在 20 公升夾套反應器中，將 5 L 0.2 M 硼酸鈉緩衝劑 (pH 9) 維持於 45°C 下，在 400 rpm 下攪拌。將 3 公升 DI 水及 4 公升 EX 型 Savinase 16 L (Novozymes North America Inc.) 添加至反應器中。當混合物之溫度接近於 45°C 時，用 10 N NaOH 將 pH 值調節至 8.5。經 40 分鐘之時間，經由加料漏斗將外消旋 *N*-Boc-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯 (200 公克) 於 2 公升 DMSO 中之溶液添加至反應器中。隨後，將反應溫度調節至 48°C。2 小時之後，用 10 N NaOH 將 pH 值調節至 pH 9.0。在 18 小時之時，酯之對映體過量達到 72%，用 10 N NaOH 將 pH 值調節至 9.0。在 24 小時之時，將溫度降低至 35°C。在 42 小時之時，將溫度升高至 48°C 且用 10 N NaOH 將 pH 值調節至 9.0。在 48 小時之時停止加熱且將反應緩慢冷卻至室溫 (約 25°C) 且攪拌隔夜。在 66 小時之時，反應混合物之 pH 值為 8.6。以 MTBE (2×4 L) 萃取混合物。將組合之 MTBE 萃取物以 5% NaHCO₃ (6×300 mL) 及水 (3×300 mL) 洗滌，且濃縮以生成呈淡黃色晶體狀之對映異構純 *N*-Boc-(1*R*, 2*S*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯 (101A g；純度：210 nm 下 95.9%，不含有酸；98.6% ee)。

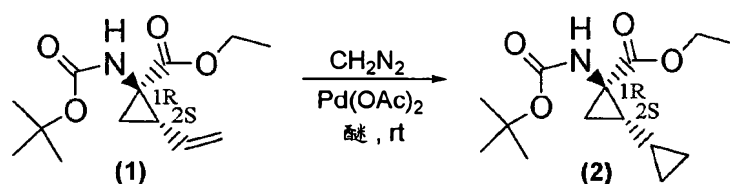
製備對掌性 (1*R*, 2*S*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯鹽酸鹽：



在室溫下，在氮氣氛下將(1*R*, 2*S*) *N*-Boc-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯(8.5 g, 33.3 mmol)與200 mL 4 N HCl/二噁烷(Aldrich)一起攪拌3小時。在減壓下移除溶劑，同時保持溫度低於40°C。此生成6.57 g(約100%)呈淡褐色固體狀之(1*R*, 2*S*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯鹽酸鹽。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.31 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.69-1.82 (m, 2H), 2.38 (q, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.29 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.22 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 5.40 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H)。MS *m/z* 156 (*M*⁺+1)。

製備 *N*-Boc-(1*R*, 2*S*)-1-胺基-2-環丙基環丙烷甲酸乙酯：

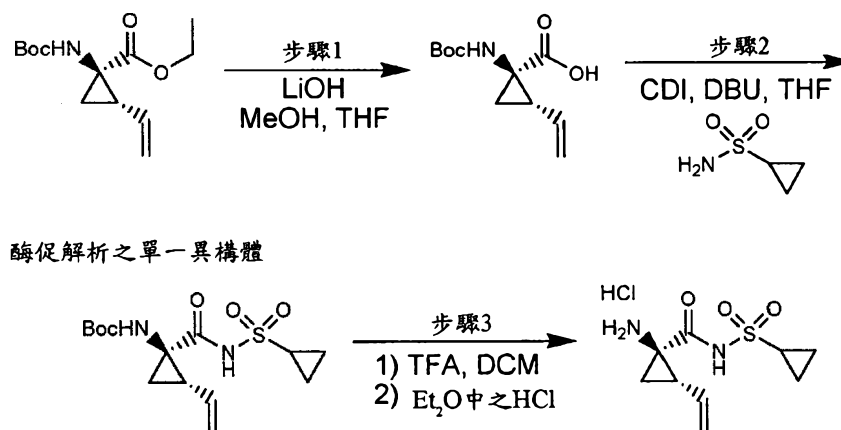


用乙酸鈹(5 mg, 0.022 mmol)處理 *N*-Boc-(1*R*, 2*S*)-1-胺基-2-乙烯基環丙烷甲酸(255 mg, 1.0 mmol)於乙醚(10 mL)中之溶液。將橙色/紅色溶液置於氮氣氛下。在1小時之過程中，逐滴添加乙醚中之過量重氮甲烷。將所得溶液於室溫下攪拌18小時。使用氮氣流移除過量重氮甲烷且藉由旋轉式蒸發濃縮所得溶液以生成粗產物。急驟層析(10%乙酸乙酯/己烷)提供210 mg(78%)呈無色油狀之(1*R*, 2*S*)-*N*-Boc-1-胺基-2-環丙基環丙烷甲酸乙酯。MS *m/z* 270 (*M*⁺+H)。

製備 P1'-P1 中間物：

製備 P1P1'：

流程 1



酶促解析之單一異構體

步驟 1：

向 1(*R*)-第三丁氧基羰基胺基-2(*S*)-乙烯基-環丙烷甲酸乙酯 (3.28 g, 13.2 mmol) 於 THF (7 mL) 及 甲醇 (7 mL) 中之溶液中添加 LiOH (1.27 g, 53.0 mmol) 於水 (14 mL) 中之懸浮液。將混合物在室溫下攪拌隔夜。向混合物中添加 1.0 M NaOH (15 mL)、水 (20 mL) 及 乙酸乙酯 (20 mL)。震盪該混合物，分離各相且再次以 20 mL 0.5 M NaOH 萃取有機相。將組合之水相以 1.0 M HCl 酸化直至 pH=4 且以 乙酸乙酯 萃取 (3×40 mL)。將組合之有機萃取物以鹽水洗滌、乾燥 (MgSO₄)，且過濾以提供呈白色固體狀之所需產物 (2.62 g, 87%)。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 1.22-1.26 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.50-1.52 (m, 1H), 2.05 (q, *J*=9 Hz, 1H), 5.04 (d, *J*=10 Hz, 1H), 5.22 (d, *J*=17 Hz, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 7.18, 7.53 (s, NH (旋轉異構體)), 12.4 (br s, 1H); LC-MS MS *m/z* 228 (M⁺+H)。

步驟 2：

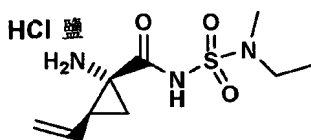
將步驟1之產物(2.62 g, 11.5 mmol)及CDI(2.43 g, 15.0 mmol)於THF(40 mL)中之溶液在氮氣下回流加熱50分鐘。將溶液冷卻至室溫且藉由套管轉移至環丙基磺醯胺(1.82 g, 15.0 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中。向所得溶液中添加DBU(2.40 mL, 16.1 mmol)且持續攪拌20小時。以1.0 M HCl中止混合物直至pH=1, 且在真空中蒸發THF。以乙酸乙酯(2×50 mL)萃取懸浮液且將有機萃取物組合且乾燥(Na_2SO_4)。過濾、濃縮及藉由己烷-乙酸乙酯(1:1)再結晶進行之純化提供呈白色固體狀之所需產物(2.4 g)。藉由急驟管柱層析(SiO_2 , 二氯甲烷中之9%丙酮溶離)純化母液以生成第二批所需產物(1.1 g)。將兩個批次組合(總產率92%)。 ^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.96-1.10 (m, 4H), 1.22 (dd, $J=5.5, 9.5$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.70 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.08 (d, $J=10$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=17$ Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.85, 7.22 (s, NH (旋轉異構體)); LC-MS, MS m/z 331 (M^++H)。

步驟3:

將步驟2之產物(3.5 g, 10.6 mmol)於二氯甲烷(35 mL)及TFA(32 mL)中之溶液在室溫下攪拌1.5小時。在真空中移除揮發物且使殘餘物懸浮於乙醚(20 mL)中之1.0 M HCl中且在真空中濃縮。將此程序重複一次。將所得混合物以戊烷濕磨且過濾以生成呈吸濕性、奶白色固體狀之標題化合物(2.60 g, 92%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.01-1.15 (m, 4H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.38 (q, $J=9$ Hz,

1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 5.20 (d, $J=11$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J=17$ Hz, 1H), 5.52-5.59 (m, 1H), 9.17 (br s, 3H); LC-MS, MS m/z 231 ($M^+ + H$)。

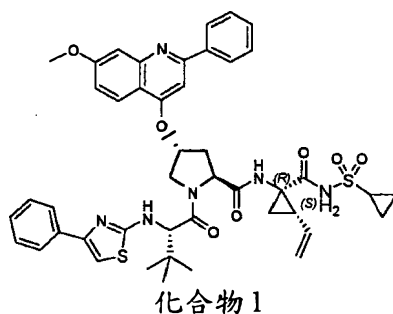
製備 P1-P1'磺醯胺衍生物：



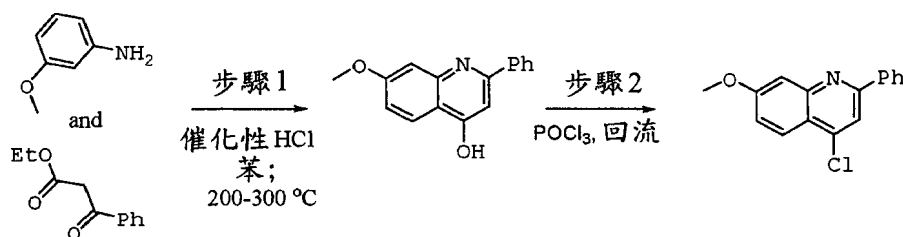
向 (1R, 2S) 1-第三丁氧基羰基胺基-2-乙烯基-環丙烷甲酸 (217 mg, 1.194 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加 CDI (290 mg, 1.791 mmol) 且將反應混合物加熱至回流歷時 45 分鐘。在另一圓底燒瓶中，將 LiHMDS (己烷中之 1.0 M 溶液, 2.4 mL, 2.4 mmol) 添加至 N-乙基甲基磺醯胺 (330 mg, 2.388 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將兩種反應混合物組合且在室溫下攪拌 2 小時。添加水以中止反應且以乙酸乙酯萃取反應溶液。將有機層分離且經 $MgSO_4$ 乾燥。過濾且濃縮生成粗產物，將其藉由製備型 HPLC 純化以提供所需 N-Boc 保護之 N-醯基磺醯胺。隨後，當將化合物溶解於二噁烷 (2 mL) 中之 4 N HCl 溶液中且在室溫下攪拌 4 小時之時，移除 Boc 保護基。濃縮提供呈 HCl 鹽之淡褐色油狀物。(112 mg, 33% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.16 (t, $J=7.21$ Hz, 3H), 1.68 (dd, $J=10.03, 7.83$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 5.31 (d, $J=10.27$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J=17.12$ Hz, 3H), 5.68 (m, 1H)。LC-MS, MS m/z

270 ($M+Na^+$)。

製備化合物1，實例1：



實例 1 之 流程 1



步驟 1：

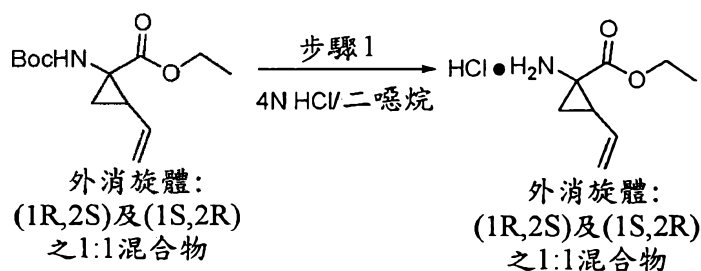
向間茴香胺(300 g, 2.44 mol)及苯甲醯乙酸乙酯(234.2 g, 1.22 mol)於甲苯(2.0 L)中之溶液中添加HCl(二噁烷中之4.0 N, 12.2 mL, 48.8 mmol)。使用迪恩-斯達克裝置(Dean-Stark apparatus)將所得溶液回流6.5小時(收集約56 mL水溶液)。將混合物冷卻至室溫，以HCl水溶液(10%，3×500 mL)、NaOH水溶液(1.0 N, 2×200 mL)、水(3×200 mL)分溶多次，且將有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾，且在真空中濃縮以提供油狀殘餘物(329.5 g)。使用迪恩-斯達克裝置將粗產物於油浴(280°C)中加熱80分鐘(收集約85 mL液體)。將反應混合物冷卻至室溫，以 CH_2Cl_2 (400 mL)濕磨固

體殘餘物，將所得懸浮液過濾，且再以 CH_2Cl_2 ($2 \times 150 \text{ mL}$)洗滌濾餅。將所得固體在真空中乾燥 (50°C ; 1托 ; 1天)，提供呈淺棕色固體狀之分析純產物 (60.7 g ，總共 20%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.86 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.94 (dd, $J=9.0, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.80-7.84 (m, 2H), 8.00 (d, $J=9.0 \text{ Hz}$, 1H), 11.54 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 55.38, 99.69, 107.07, 113.18, 119.22, 126.52, 127.17, 128.97, 130.34, 134.17, 142.27, 149.53, 161.92, 176.48。LC-MS (MS m/z 252 (M^++1))。

步驟 2：

使步驟 1 之產物 (21.7 g ， 86.4 mmol) 懸浮於 POCl_3 (240 mL) 中。將懸浮液回流 2 小時。在真空中移除 POCl_3 之後，將殘餘物在乙酸乙酯 (1 L) 與冷 NaOH 水溶液 (自 1.0 N 200 mL NaOH 及 20 mL 10.0 N NaOH 產生) 之間分溶且攪拌 15 分鐘。將有機層以水 ($2 \times 200 \text{ mL}$)、鹽水 (200 mL) 洗滌，乾燥 (MgSO_4)，過濾，且在真空中濃縮以提供呈淺棕色固體狀之所需產物 (21.0 g ，90%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.97 (s, 3H), 7.36 (dd, $J=9.2, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.49-7.59 (m, 4H), 8.08 (d, $J=9.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 2H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 55.72, 108.00, 116.51, 119.52, 120.48, 124.74, 127.26, 128.81, 130.00, 137.58, 141.98, 150.20, 156.65, 161.30。LC-MS, MS m/z 270 (M^++1)。

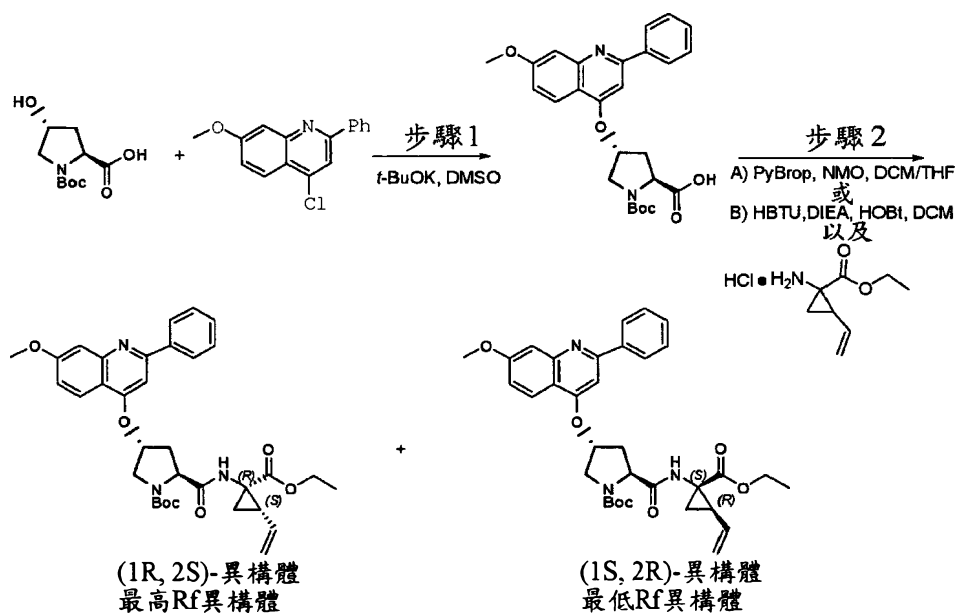
實例 1 之流程 2



步驟 1：

將(1R, 2S)及(1S, 2R) 1-(第三丁氧基羰基氨基)-2-乙烯基環丙烷甲酸酯之外消旋混合物(9.39 g, 36.8 mmol)溶解於4 N HCl/二噁烷(90 mL, 360 mmol)中且在室溫下攪拌2小時。將反應混合物濃縮以提供定量產量之所需產物(7 g, 100%)。¹H NMR (CD₃OD) δ 1.32 (t, *J*=7.1, 3H), 1.72 (dd, *J*=10.2, 6.6 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J*=8.3, 6.6 Hz, 1H), 2.38 (q, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.26-4.34 (m, 2H), 5.24 (dd, 10.3, 1.3 Hz, 1H) 5.40 (d, *J*=17.2, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H)。

實例 1 之流程 3



步驟 1：

在 0°C 下，向 Boc-4R-羥脯胺酸 (16.44 g, 71.1 mmol) 於 DMSO (250 mL) 中之懸浮液中添加 *t*-BuOK (19.93 g, 177.6 mmol)。將產生之混合物攪拌 1.5 小時且隨後經 1 小時分 3 份添加流程 1 步驟 2 之產物 (21.02 g, 77.9 mmol)。將反應攪拌一天，傾入冷水 (1.5 L) 中且以乙醚洗滌 (4×200 mL)。將水溶液酸化至 pH 4.6，過濾以獲得白色固體，且在真空中乾燥以提供產物 (32.5 g, 98%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.32, 1.35 (2s (旋轉異構體) 9H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.33-4.40 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.15 (dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.42-7.56 (m, 4H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.25, 8.28 (2s, 2H), 12.53 (brs, 1H); LC-MS, MS *m/z* 465 (*M*⁺+1)。

步驟 2A：

在 0°C 下，在 10 分鐘內向步驟 1 之產物 (11.0 g, 23.7 mmol)、流程 2 步驟 1 之產物 (5.40 g, 28.2 mmol) 及 NMM (20.8 mL, 18.9 mmol) 於 500 mL 50% CH₂Cl₂/THF 中之溶液中分 3 份添加偶合試劑六氟磷酸溴參吡咯啶鎂 (Pybrop) (16.0 g, 34.3 mmol)。將溶液在室溫下攪拌一天且隨後以 pH 4.0 緩衝劑 (4×50 mL) 洗滌。以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) 洗滌有機層，以乙酸乙酯 (150 mL) 萃取含水洗滌液，且將有機層以 pH 4.0 緩衝劑 (50 mL) 及飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 反洗。將有機溶液乾燥 (MgSO₄)，過濾，濃縮，且藉由急驟管柱層析 (SiO₂，以 50% 乙酸乙酯 /

己烷溶離)純化以提供超過7.5 g之所需產物之(1*R*, 2*S*)及(1*S*, 2*R*)P1異構體之1:1混合物(總共50%)，或者以己烷中之15%至60%乙酸乙酯梯度緩慢溶離以提供3.54 g(25%)高R_f溶離(1*R*, 2*S*) P1異構體，及3.54 g(25%)低R_f溶離(1*S*, 2*R*) P1異構體。

(1*R*, 2*S*) P1異構體之資料：¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (t, *J*=7 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.71-3.98 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.04-4.24 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 5.13 (d, *J*=10 Hz, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 5.29 (d, *J*=17 Hz, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H), 7.02 (brs, 1H), 7.09 (dd, *J*=9, 2 Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.95 (d, *J*=9 Hz, 1H), 8.03, 8.05 (2s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 14.22; 22.83, 28.25, 33.14, 33.58, 39.92, 51.84, 55.47, 58.32, 61.30, 75.86, 81.27, 98.14, 107.42, 115.00, 117.84, 118.27, 122.63, 123.03, 127.50, 128.72, 129.26, 133.39, 140.06, 151.23, 159.16, 160.34, 161.35, 169.78, 171.68。LC-MS, MS *m/z* 602 (M⁺+1)。

(1*S*, 2*R*) P1異構體之資料：¹H NMR δ 1.25 (t, *J*=7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.05-4.17 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.15 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 5.33 (d, *J*=17 Hz, 1H), 5.30-5.43 (m, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13 (dd, *J*=9, 2 Hz, 1H),

7.46-7.60 (m, 4H), 7.98 (d, $J=9$, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H)。

LC-MS MS m/z 602 (M^++1)。

步驟 2B：

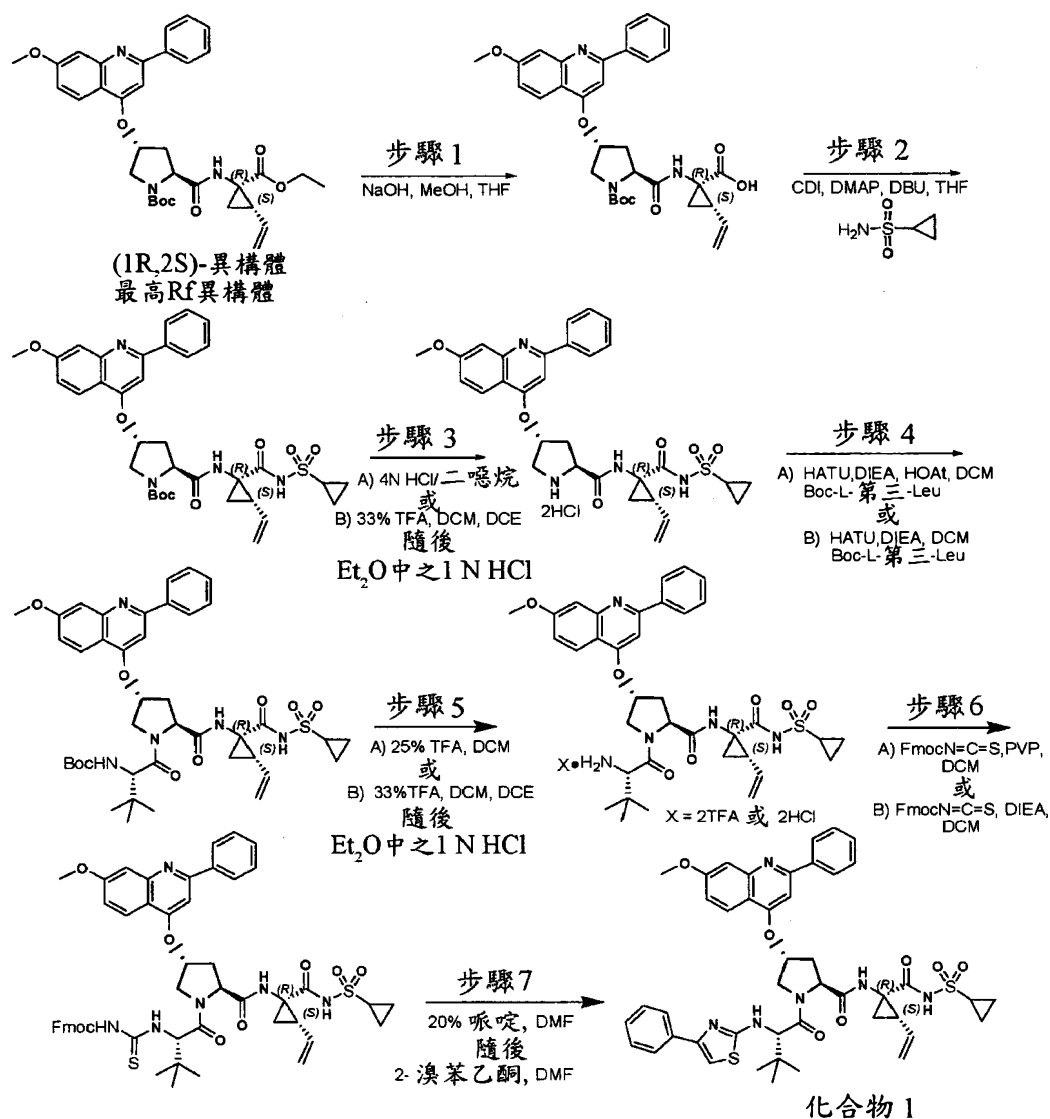
將流程 2 步驟 1 之產物 (7.5 g, 39.1 mmol) 與二氯甲烷 (150 mL) 中之二異丙基乙胺 (32.5 mL, 186 mmol) 組合。向所得混合物中添加 HOBt 水合物 (6.85 g, 44.7 mmol) 及來自步驟 1 之產物 (17.3 g, 37.3 mmol)，接著添加 HBTU (16.96 g, 44.7 mmol)。立即發生輕微放熱，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後，將混合物在真空中濃縮且再溶解於乙酸乙酯 (600 mL) 中。將溶液以水洗滌 (2×200 mL)，隨後以 10% 碳酸氫鈉水溶液洗滌 (2×200 mL)，隨後以水 (150 mL) 洗滌且最終以鹽水 (150 mL) 洗滌。將有機物經無水硫酸鎂乾燥且過濾，且將濾液在真空中濃縮為米色玻璃狀固體。藉由急驟層析 (SiO_2 ，以 66% 己烷/乙酸乙酯溶離) 以多個批次 (各自 7 g) 進行純化以提供作為初始溶離異構體之 (1*R*, 2*S*) P1 異構體 (總共 9.86 g, 44.0% 產率)，接著溶離作為第二溶離異構體之 (1*S*, 2*R*) P1 異構體 (總共 10.43 g, 46.5% 產率)。回收總共 1.97 g 之混合溶離份以獲得兩種非對映異構體之 99.3% 總轉化率。

(1*R*, 2*S*) P1 異構體之資料： ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.4 (s, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.73 (dd, $J=7.9$, 1.5 Hz, 0.4H), 1.79 (dd, $J=7.8$, 2.4 Hz, 0.6H), 2.21 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 0.4H), 2.73-2.78 (m, 0.6H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.10-

4.17 (m, 2H), 4.44 (q, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J=17.7$ Hz, 0.4H), 5.32 (d, $J=17.4$ Hz, 0.6H), 5.49 (bs, 1H), 5.66-5.82 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=9.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 8.02-8.05 (m, 3H); LC-MS (MS m/z 602 (M^++1)) ;

(1*S*, 2*R*) P1 異構體之資料：¹H NMR (甲醇- d_4) δ 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.40 (s, 3.5H), 1.43 (s, 6.5H), 1.8 (dd, $J=7.2, 5.3$ Hz, 0.4H), 1.87 (dd, $J=7.8, 5.7$ Hz, 0.6H), 2.16 (q, $J=8.9$ Hz, 0.6H), 2.23 (q, $J=8.85$ Hz, 0.4H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.67-2.82 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.07-4.19 (m, 3H), 4.41-4.47 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 5.30 (dd, $J=17.09, 0.92$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.70-5.77 (m, 1H), 7.15 (dd, $J=9.16, 2.44$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.41 (d, $J=2.14$ Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 8.02-8.05 (m, 3H); LC-MS, MS m/z 602 (M^++1) 。

實例 1 之流程 4



步驟 1：

用 THF(150 mL) 及 甲醇 (80 mL) 之 混合物 中之 1 N NaOH(50 mL, 50 mmol) 將 流程 3 步驟 2 之 (1R, 2S) P1 異構體 (9.86 g, 16.4 mmol) 處理 12 小時。將 混合物 在 真 空 中 濃 縮 直 至 僅 保 留 水 相。添 加 水 (100 mL) 且 緩 慢 添 加 1 N HCl 直 至 達 成 pH 3。隨 後，以 乙 酸 乙 酯 (3×200 mL) 萃 取 混 合 物 且 將 經 組 合 之 有 機 萃 取 物 以 鹽 水 洗 滌，經 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥，

且過濾。在真空中濃縮濾液以生成呈白色粉末狀之所需產物(9.2 g, 98%產率)。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.41 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.77 (dd, $J=7.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.16-2.21 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.44 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.79-5.86 (m, 1H), 7.22 (dd, $J=9.16, 2.14$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.14$ Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 3H), 8.04 (dd, $J=7.8, 1.4$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=9.1$ Hz, 1H); LC-MS (MS m/z 574 (M^++1))。

步驟 2：

將步驟 1 之產物(7.54 g, 13.14 mmol)與無水 THF 中之 CDI(3.19 g, 19.7 mmol)及 DMAP(2.41 g, 19.7 mmol)組合，且將所得混合物加熱至回流歷時 45 分鐘。使略微不透明的混合物冷卻至室溫，且向其中添加環丙基磺醯胺(1.91 g, 15.8 mmol)。在添加 DBU(5.9 mL, 39.4 mmol)之後，混合物變得澄清。攪拌棕色溶液隔夜。隨後，將混合物在真空中濃縮為油狀物且再溶解於乙酸乙酯(500 mL)中。以 pH 4 緩衝劑(3 $\times$ 200 mL)洗滌溶液，且以乙酸乙酯(200 mL)反萃取組合之緩衝劑洗滌液。將組合之有機物以鹽水(150 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液以生成米色固體。將粗產物藉由急驟層析(SiO_2 ，以 25% 己烷/乙酸乙酯溶離)純化以生成所需產物(5.85 g, 66%產率)。

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.03-1.09 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 2H),

1.40-1.44 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.87 (dd, $J=8.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.65 (dd, $J=13.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.40 (dd, $J=9.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.73-5.80 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=9.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 8.04-8.05 (m, 2H), 8.15 (d, $J=9.5$ Hz, 1H); LC-MS (MS m/z 677 (M^++1)).

步驟 3A：

用 1,4-二噁烷中之 4.0 M HCl(50 mL, 200 mmol)將步驟 2 之產物(5.78 g, 8.54 mmol)處理隔夜。將反應混合物在真空中濃縮且置於 50°C 下之真空烘箱中歷時數天。獲得呈米色粉末狀之所需產物(5.85 g, 定量)。 ^1H NMR (甲醇- d_4) δ 1.03-1.18 (m, 3H), 1.26-1.30 (m, 1H), 1.36-1.40 (m, 2H), 1.95 (dd, $J=8.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.37 (q, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.94-2.98 (m, 1H), 3.09 (dd, $J=14.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.80 (dd, $J=10.7, 7.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J=10.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.32 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.61-5.69 (m, 1H), 5.99 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.09 (dd, $J=7.0, 1.5$ Hz, 2H), 8.53 (d, $J=9.2$ Hz, 1H); LC-MS (MS m/z 577 (M^++1)).

步驟 3B：

向步驟2之產物(2*S*, 4*R*)-2-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.0 g, 4.43 mmol)於1:1 DCM(25 mL)/DCE(25.00 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(25 mL, 324 mmol)。在25℃下攪拌0.5小時之後，將所得棕色反應混合物濃縮為棕色黏性油狀物，將該油狀物再溶解於DCE(50 mL)中且再濃縮。將殘餘物溶解於DCM(10 mL)中且逐滴添加至1 N HCl於Et₂O中之溶液(50 mL, 50.0 mmol)中。將所得淺棕色沈澱物過濾，以1 N HCl於Et₂O中之溶液(40 mL)洗滌且在50℃真空烘箱中乾燥1小時以提供呈淺棕色固體狀之(2*S*, 4*R*)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽(2.8 g, 4.31 mmol, 97%產率)。¹H-NMR展示產物含有約0.75當量之四甲基脲副產物(在2.83 ppm下呈單峰之信號)，但此物質在未經進一步純化之情況下用於下一步驟中。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.0-1.2 (m, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.4 (dd, *J*=9.5, 5.5 Hz, 2H), 1.9 (dd, *J*=7.9, 5.8 Hz, 2H), 2.4 (q, *J*=8.7 Hz, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.9-2.9 (m, 1H), 3.1 (dd, *J*=14.6, 7.3 Hz, 1H), 4.0-4.0 (m, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.8-4.9 (m, 1H), 5.1 (dd, *J*=10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J*=17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.6-5.7 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 7.5 (dd, *J*=9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.6 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 3H), 8.1 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 8.6 (d, *J*=9.2 Hz, 1H)。LC-MS, MS *m/z* 577.2

($M^+ + H$)。

步驟 4A：

向步驟 3A 之產物 (0.671 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 DIEA (542 μ L, 3.36 mmol)、HATU (354 mg, 1.01 mmol)、HOAt (127 mg, 1.01 mmol) 及 Boc-L-Tle-OH (173 mg, 0.805 mmol)。在室溫下攪拌 16 h 之後，將溶劑濃縮且將所得棕色黏性油狀物藉由急驟管柱層析 (SiO_2 ，以 DCM 中之 95% MeOH 溶離) 純化以生成略微黃色泡沫狀物 (527 mg, 99% 產率)。LC-MS (MS m/z 790 ($M^+ + 1$))。

步驟 4B：

向步驟 3B 之產物 (2*S*, 4*R*)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽 (1.2 g, 1.847 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺 (1.126 mL, 6.47 mmol) 及 Boc-L-Tle-OH (0.513 g, 2.217 mmol) 於 DCM (15 mL) 中之溶液中添加 HATU (1.054 g, 2.77 mmol)。將所得淺棕色反應混合物在室溫下攪拌 13 h，將反應混合物濃縮且再溶解於 EtOAc (50 mL) 中且以 1 N HCl 水溶液 (25 mL) 洗滌。以 EtOAc (50 mL) 萃取酸性水層。將有機層組合且以 10% Na_2CO_3 水溶液 (20 mL)、鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾，且濃縮。將所得黏性棕色油狀物藉由急驟管柱層析 (SiO_2 ，以 95:5 DCM:MeOH 溶離) 純化以生成 (*S*)-1-((2*S*, 4*R*)-2-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啉-1-基)-3,3-二甲基-1-

側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯，其為具有足以用於下一步驟之純度之淺棕色泡沫狀物。然而，對於藉由NMR表徵之分析樣品，進一步藉由使用以下溶劑系統及條件之逆相HPLC來純化85 mg此產物：溶劑A=H₂O，溶劑B=MeOH，兩者均含有0.1% TFA；50% B至100% B，20 min，於100% B下保持4 min。將組合之HPLC溶離份以1 N NaOH水溶液中和且濃縮直至主要保留水。以EtOAc(2×25 mL)萃取所得白色乳油狀混合物。將有機層組合，以鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮且在真空中乾燥以提供分析純白色粉末產物。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0.9-1.0 (m, 2H), 1.0 (s, 9H), 1.1-1.2 (m, 1H), 1.2-1.2 (m, 3H), 1.3 (s, 9H), 1.4-1.4 (m, 1H), 1.9 (dd, *J*=7.9, 5.5 Hz, 1H), 2.2 (q, *J*=8.7 Hz, 1H), 2.3-2.3 (m, 1H), 2.6 (dd, *J*=13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.2 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.5-4.5 (m, 2H), 5.1 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 5.3 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 5.5 (s, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 6.6 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.1 (dd, *J*=9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.5-7.5 (m, 3H), 8.0 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 17.6, 22.6, 26.1, 27.6, 31.2, 34.7, 35.0, 35.2, 41.7, 42.8, 54.4, 55.1, 59.5, 59.9, 77.2, 79.5, 99.2, 106.4, 115.5, 117.6, 117.9, 118.4, 123.3, 128.0, 128.8, 129.7, 133.3, 140.1, 151.0, 151.1, 157.1, 160.2, 161.0, 162.3, 169.8, 172.5, 174.0。LC-MS, MS *m/z* 790.30 (M⁺+H)。

步驟 5A：

用 TFA(25 mL)緩慢處理步驟 4A 之產物(950 mg, 1.20 mmol)於 DCM(75 mL)中之溶液以控制 CO₂ 氣體劇烈起泡。在室溫下攪拌 1.5 小時之後，將溶劑濃縮以生成淺棕色漿液且添加 Et₂O 以實現沈澱。藉由真空過濾獲得淺棕色產物(1.10 g, 99%產率)雙 TFA 鹽，且該產物在未經進一步純化之情況下使用。LC-MS (MS m/z 690 (M⁺+1))。

步驟 5B：

向步驟 4B 之產物 (*S*)-1-((2*S*, 4*R*)-2-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啉-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(1.00 g, 1.266 mmol)於 1:1 DCM(5 mL)及 DCE(5.00 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL, 64.9 mmol)。在 25°C 下攪拌 15 min 之後，濃縮反應混合物。將所得黏性棕色油狀物再溶解於 DCM(3 mL)中且逐滴添加至 1 N HCl(50 mL)於 Et₂O 中之劇烈攪拌溶液中。將所得淺棕色沈澱物過濾，以 Et₂O(25 mL)洗滌且在 50°C 真空烘箱中乾燥 2 h 以提供 (2*S*, 4*R*)-1-((*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽(0.907 g, 1.189 mmol, 94%產率)，其為具有足以用於下一步驟中之純度之淺棕色固體。然而，對於藉由 NMR 表徵之分析樣品，進一步藉由使用以下溶劑系統及條件之逆相 HPLC 來純化 80 mg 產物：溶劑 A=H₂O，溶劑 B=MeOH，

兩者均含有 0.1% TFA；15% B 至 100% B，20 min，於 100% B 下保持 4 min。將組合之 HPLC 溶離份以 1 N HCl 水溶液 (3 mL) 處理，濃縮至乾且在真空中乾燥以提供呈白色粉末狀之雙 HCl 鹽產物。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.0-1.1 (m, 4H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 1H), 1.9 (s, 1H), 2.3 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.4 (s, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.2 (s, 2H), 4.6 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.8 (s, 1H), 5.1 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.3 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.6-5.7 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 7.5 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 3H), 8.1 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 8.5 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)。¹³C NMR (MeOD) δ ppm 5.0 (s), 5.8, 5.8, 22.4, 25.9, 31.3, 34.6, 34.9, 35.0, 41.8, 42.8, 54.7, 56.1, 59.5, 60.5, 80.4, 99.8, 101.5, 115.1, 117.9, 120.9, 125.8, 129.2, 129.8, 132.3, 132.9, 133.1, 142.7, 157.2, 165.6, 166.8, 168.2, 169.4, 173.2。LC-MS, MS m/z 690.2 ($M^+ + H$)。

步驟 6A：

向步驟 5A 之產物 (0.132 g, 0.143 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之溶液中添加聚乙炔吡啶 (PVP) (0.046 g, 0.429 mmol) 及 Fmoc-異硫氰酸酯 (0.042 g, 0.150 mmol)。在室溫下攪拌所得棕色溶液。16 小時之後，移除溶劑且將殘餘物藉由急驟管柱層析 (SiO_2 ，以 95:5 DCM:MeOH 溶離) 純化以生成淺棕色固體產物 (0.126 mg, 91% 產率)。

步驟 6B：

向步驟5B之產物(2*S*, 4*R*)-1-((*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽(0.500 g, 0.656 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.343 mL, 1.967 mmol)於DCM(8 mL)中之溶液中添加Fmoc-異硫氰酸酯(0.240 g, 0.852 mmol)。將所得棕色反應混合物在25°C下攪拌16 h。濃縮反應混合物，將殘餘物溶解於EtOAc(50 mL)中且以0.1 N HCl水溶液(10 mL)洗滌。以EtOAc(25 mL)萃取水層。將有機層組合，以鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，且濃縮為黃色固體粗產物，將其藉由急驟管柱層析(SiO₂，以95:5 DCM:MeOH溶離)純化以提供(2*S*, 4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(((9*H*-第-9-基)甲氧基)羰基)硫脲基)-3,3-二甲基丁醯基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-4-(7-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基氧基)吡咯啉-2-甲醯胺(615.4 mg, 0.634 mmol, 97%產率)，其為具有足以用於下一步驟中之純度之淡黃色固體。然而，進一步藉由使用以下溶劑系統及條件之逆相HPLC來純化45 mg產物：溶劑A=H₂O，溶劑B=MeOH，兩者均含有0.1% TFA；50% B至100% B，20 min，於100% B下保持4 min。注意：使用0.5 mL DMF及1 mL MeOH來溶解HPLC樣品以避免樣品沈澱於HPLC管柱上。在濃縮組合之HPLC溶離份直至主要保留水之後，添加1 N NaOH水溶液以中和白色乳油狀混合物且隨後以EtOAc(2×25 mL)萃取該混合物。將有機層組合，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮以提供呈白色粉

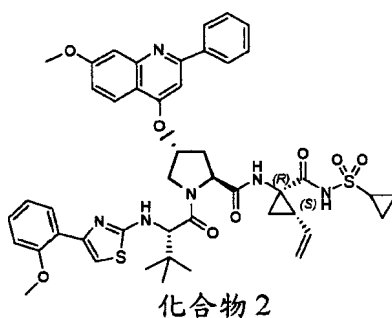
末狀之分析純樣品，將其用於LC/MS及NMR分析。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.0-1.0 (m, 2H), 1.1 (s, 9H), 1.2-1.2 (m, 2H), 1.2 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.3 (s, 1H), 1.4 (dd, $J=9.3, 5.3$ Hz, 1H), 1.9 (dd, $J=8.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.0 (s, 1H), 2.2 (q, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.4-2.4 (m, 1H), 2.7 (dd, $J=14.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.9-2.9 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1-4.1 (m, 1H), 4.2 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 4.6 (dd, $J=10.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.8 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.0 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.1 (dd, $J=10.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.3 (dd, $J=17.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.6-5.7 (m, 1H), 5.8 (s, 1H), 7.3-7.3 (m, 3H), 7.4 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.4 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.8 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.0 (dd, $J=7.6, 1.8$ Hz, 2H), 8.2 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 10.3 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)。¹³C NMR (MeOD) δ ppm 5.6, 5.6, 13.5, 22.0, 26.3, 31.2, 34.7, 34.8, 35.4, 42.0, 42.8, 47.0, 54.2, 55.8, 60.0, 60.5, 64.3, 64.4, 68.1, 79.8, 100.9, 101.3, 115.3, 117.7, 120.0, 120.2, 125.1, 125.2, 127.3, 128.0, 128.7, 129.6, 132.1, 133.2, 141.6, 143.6, 143.8, 144.7, 154.1, 157.9, 164.8, 165.5, 169.4, 170.6, 172.0, 174.1, 180.8, 180.9, 188.0。LC-MS, MS m/z 971.18 ($M^+ + H$)。

步驟7：

向步驟6之產物(0.342 mg, 0.352 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液中添加哌啶(0.805 mL)。將所得棕色溶液混合物在室溫下攪拌隔夜。使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑及過

量哌啶以生成所需產物以及1當量之1-((9H-芴-9-基)甲基)哌啶副產物。所得粗產物混合物無需進一步純化而用於下一步驟中。LC-MS, MS m/z 749 ($M^+ + H$)。向來自上述步驟之殘餘物(15.2 mg, 0.015 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中添加2-溴苯乙酮(6.0 mg, 0.30 mmol)。在室溫下攪拌24小時之後,濃縮反應混合物且將產物藉由管柱層析純化以生成呈淺綠色固體狀之化合物1之單TFA鹽(1.7 mg, 12%產率,在第二步驟中)。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOH*) δ ppm 1.1 (dd, $J=8.5, 4.6$ Hz, 2H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.9 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.2 (q, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.4-2.4 (m, 1H), 2.6 (dd, $J=14.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (dd, $J=12.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.6 (dd, $J=10.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.9 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 5.1 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 5.1-5.2 (m, 1H), 5.3 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.8 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.9 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.1 (dd, $J=9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.5 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.6 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.7 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.8 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J=7.0$ Hz, 1H); LC-MS, MS m/z 849 ($M^+ + H$)。

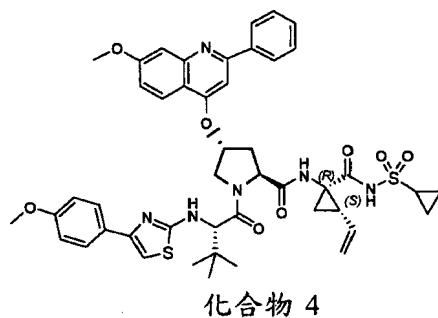
製備化合物2, 實例2:





序以 26.9% 產率製備化合物 3。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOH*) δ ppm 1.1-1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.9 (dd, $J=8.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.2 (q, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.4-2.4 (m, 1H), 2.6 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.5 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (dd, $J=12.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.6 (dd, $J=10.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.1 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 5.3 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.4 (dd, $J=8.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.8 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.0-7.0 (m, 2H), 7.1 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.6 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.8 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.0-8.0 (m, 2H); LC-MS, MS m/z 879 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

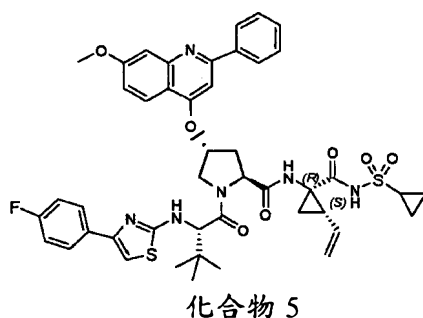
製備化合物 4，實例 4：



除在步驟 7 中使用 4-甲氧基苯甲醯甲基溴化物代替 2-溴-苯乙酮之外，遵循如關於化合物 1 之製備所描述之相同程序以 29.5% 產率製備化合物 4。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOH*) δ ppm 1.0 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.1-1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 1H), 1.9 (dd, $J=8.1, 5.6$ Hz,

1H), 2.2 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.4-2.4 (m, 1H), 2.6-2.6 (m, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.5 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.2 (dd, $J=12.2, 3.1$ Hz, 1H), 4.6 (dd, $J=10.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.1 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 5.1 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.3 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.5 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.1 (dd, $J=9.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.6-7.6 (m, 2H), 7.7-7.7 (m, 2H), 7.8 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.0-8.0 (m, 2H); LC-MS, MS m/z 879 ($M^+ + H$)。

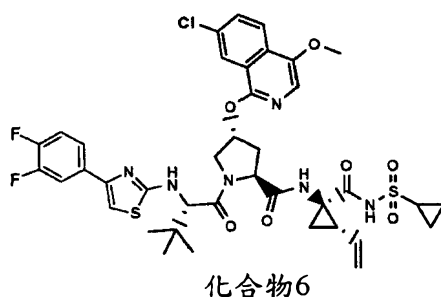
製備化合物5，實例5：



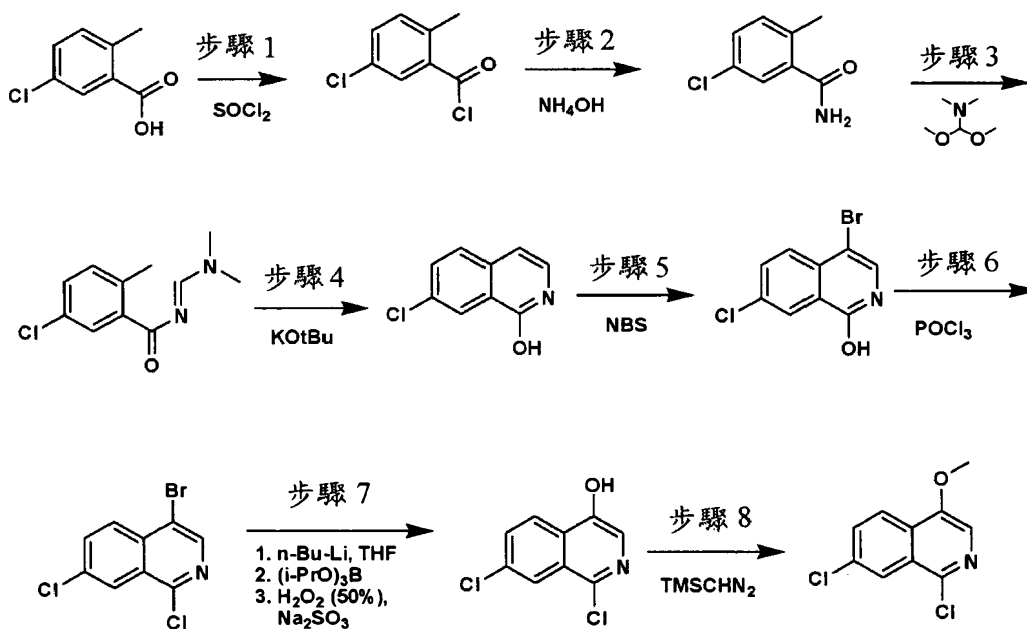
除在步驟7中使用4-氟苯甲醯甲基溴化物代替2-溴-苯乙酮之外，遵循如關於化合物1之製備所描述之相同程序以29.0%產率製備化合物5。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOH*) δ ppm 1.1-1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.9 (dd, $J=8.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.2 (q, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.6-2.6 (m, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (dd, $J=12.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.6 (dd, $J=10.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.0 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.1 (dd, $J=10.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.3 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.7-5.8

(m, 1H), 6.0 (s, 1H), 6.6 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.1 (dd, $J=9.3$, 2.3 Hz, 1H), 7.4 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.5 (dd, $J=8.7$, 5.3 Hz, 2H), 7.6 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.7 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.8 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J=7.3$ Hz, 2H); LC-MS, MS m/z 867 ($M^+ + H$)。

製備化合物6，實例6：



實例6之流程1



步驟1：

將3-氯-6-甲基苯甲酸(17.0 g, 0.10 mol)於亞硫醯氯

(23.5 mL, 0.30 mol)中之漿液緩慢加熱至輕微回流且維持於此溫度下歷時2小時。隨後將反應混合物冷卻至RT且在真空中移除過量亞硫醯氯。將殘餘物溶解於DCM(50 mL)中，且隨後在真空中移除溶劑。(應注意，重複此過程數次以確保移除殘餘亞硫醯氯及HCl)。隨後，將所得產物溶解於THF(80 mL)中，如下所述將其直接用於下一反應中。

步驟2：

向藉由鹽冰浴冷卻(-10°C)之30%氨(58 mL)於水(240 mL)中之溶液中逐滴添加以上步驟1的產物之溶液。在添加完成之後，將所得反應混合物(漿液)在-10°C下攪拌1小時。隨後將反應混合物溫至室溫，且傾析。隨後，以水(50 mL)濕磨反應容器中之剩餘固體。隨後重複此濕磨及傾析之過程。隨後過濾剩餘固體且以水洗滌濾餅。隨後將固體在真空中乾燥隔夜以產生13.8 g(82%)呈白色結晶物質狀之所需產物。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 2.33 (s, 3H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.44 (b, 1H), 7.80 (b, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 18.87, 126.64, 128.86, 129.81, 132.31, 134.19, 138.65, 169.41; LC-MS, MS *m/z* 170 (M⁺+H)。

步驟3：

將步驟2之產物(11.5 g, 68 mmol)、DMF-縮醛(10.9 mL, 82 mmol)及THF(150 mL)之混合物加熱至回流且維持於此溫度下歷時2小時。隨後將反應混合物冷卻至室溫且在真空中移除揮發物。將所得殘餘物自己烷(150 mL)再結

晶以產生 14.7 g(96%)呈白色針狀之所需產物。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.49-2.51 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 7.24, 7.27 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 7.37-7.41 (dd, $J_1=14$ Hz, $J_2=4.5$ Hz, 1H), 7.91, 7.92 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 20.69, 35.09, 40.91, 129.50, 129.72, 132.98, 136.86, 138.87, 160.60, 177.04; LC-MS, MS m/z 225 (M^++H)。

步驟 4：

將步驟 3 之產物及 KOtBu(14.7 g, 131 mmol)於 THF(300 mL)中之混合物加熱至回流且維持於此溫度下歷時 2 小時(反應混合物在加熱後變為深色溶液)。反應混合物之體積隨後藉由蒸餾出約 100 mL 溶劑而減少。隨後，將所得溶液謹慎地傾入水(1 L)中且將所得混合物以 1 M HCl 酸化至 pH=4。隨後將混合物過濾，且以水充分洗滌所收集之固體，隨後在真空中乾燥隔夜以產生 7.0 g(60%)呈奶白色粉末狀之所需產物。 ^1H NMR (400 Hz, CD_3OD) δ ppm 6.66 (d, $J=7.05$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.05$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H) 7.67 (d, $J=2.01$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.27$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 104.05, 125.62, 127.21, 128.54, 129.52, 130.77, 132.43, 136.55, 160.72; LC-MS, MS m/z 180 (M^++H)。

步驟 5：

經約 2 h 之時間將步驟 4 之產物及 NBS(39.747 g, 223.3 mmol)於 MeCN(500 mL, 無水)中之漿液緩慢加熱至輕微回

流且維持於輕微回流下歷時1.5 h(此反應可藉由LC/MS監控)。隨後，經3 h之時間將反應混合物緩慢冷卻至室溫且藉由簡單過濾移除所觀察到之固體。以MeCN(100 mL×3)洗滌所收集之固體以提供47 g所需產物。此物質在未經進一步純化之情況下用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.46(s, 1H), 7.81 (dd, $J=8.40, 2.00$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.27(d, $J=2.00$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ ppm 96.68, 126.34, 127.58, 127.71, 130.73, 132.20, 133.47, 134.46, 159.88; LC-MS, MS m/z 258 (M^++H)。

步驟6：

經1 h之時間將步驟5之產物(47 g, 182 mmol)於 POCl_3 (200 mL, 2.15 mol)中之異質溶液緩慢加熱至回流。將反應混合物維持於回流下歷時4 h。隨後將反應混合物冷卻至室溫且在真空中濃縮以移除過量 POCl_3 。隨後將所得殘餘物溶解於600 mL CH_2Cl_2 中，冷卻至 -35°C ，隨後緩慢以1 N NaOH (400 mL)處理直至混合物略微為鹼性($\text{pH}=8$)。分離所得有機層，以水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將所得殘餘物自EtOAc(約50 mL)結晶以生成32 g所需產物。以10% EtOAc/己烷(3×50 mL)洗滌所收集之固體。

將母液濃縮且藉由急驟管柱層析(SiO_2 ，以己烷中之16% EtOAc溶離)純化以生成4 g呈固體狀之所需產物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.80 (dd, $J=8.81, 2.01$ Hz, 1H),

8.14 (d, $J=9.06$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 118.39, 125.06, 127.59, 128.71, 133.89, 134.14, 134.93, 143.18, 148.98; LC-MS, MS m/z 275 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

步驟 7：

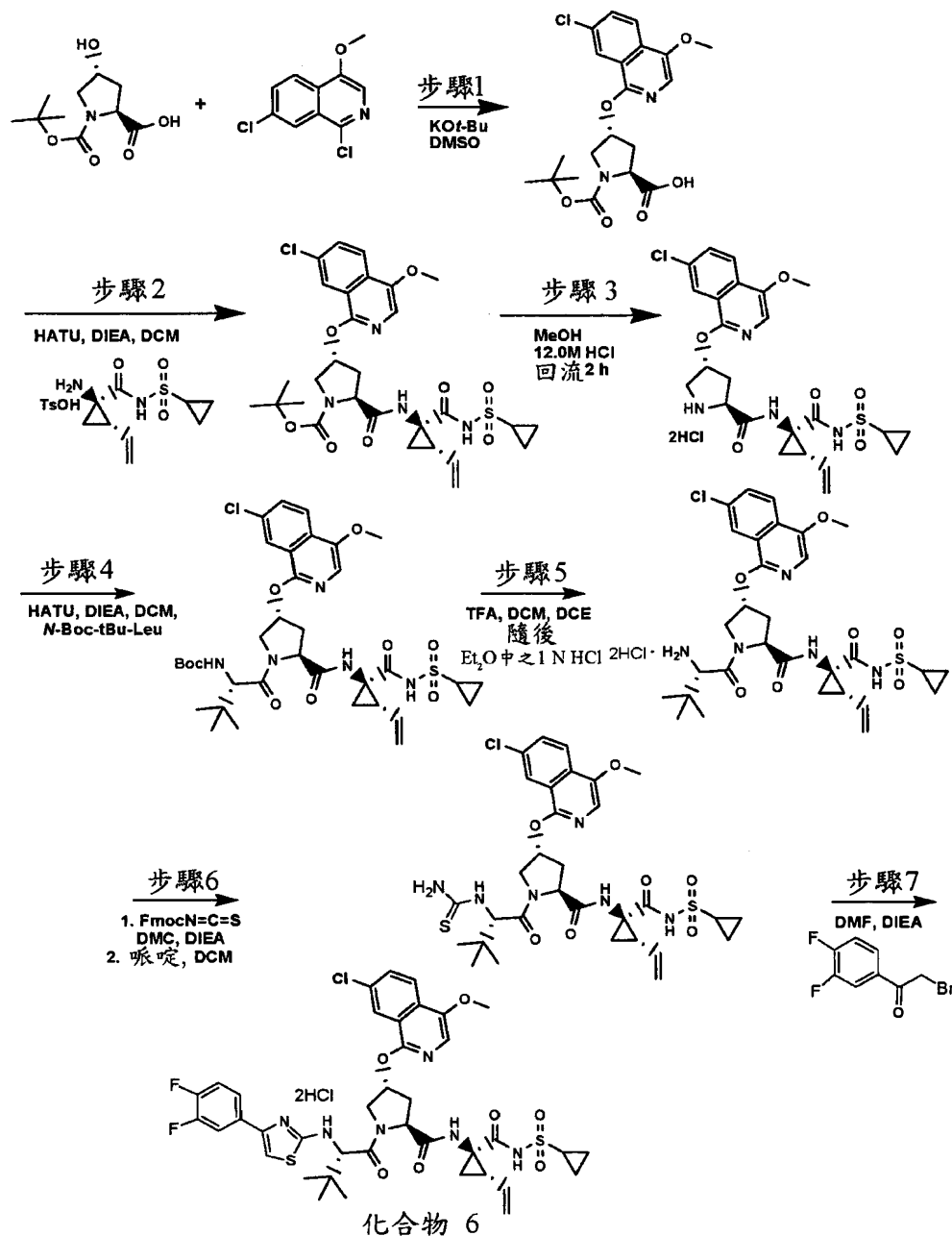
經 15 min，經由套管向步驟 6 之產物 (22.16 g, 80 mmol) 於 -78°C 下的 THF (500 mL) 中之漿液中逐滴添加 100 mL 1.6 M $n\text{-BuLi}$ (於己烷中, 160 mmol) (維持內部溫度 $< -65^\circ\text{C}$)。將所得溶液攪拌 0.5 h，在該時間之後，經 10 min 經由注射器逐滴添加 $(i\text{-PrO})_3\text{B}$ (37 mL, 160 mmol) (維持內部溫度 $< -65^\circ\text{C}$)。將所得反應混合物攪拌 0.5 h。在藉由 LC/MS 檢查反應完成之後，經 10 min 經由加料漏斗逐滴添加 80 mL 30% H_2O_2 (776 mmol) (內部溫度在添加期間上升至 -60°C)，接著添加 80 mL 1 N NaOH (80 mmol)。移除冷卻浴，且使反應混合物溫至室溫且在室溫下再攪拌 1 h。在藉由 LC/MS 確認反應完成之後，隨後將反應混合物冷卻至 -40°C ，且經 30 min 經由加料漏斗逐滴添加 100 g Na_2SO_3 (0.793 莫耳) 於 400 mL 水中之溶液以作為中止過量 H_2O_2 之手段 (維持內部溫度為 $5\text{--}10^\circ\text{C}$)。隨後，在 0°C 下以 6 N HCl (約 50 mL) 中和所得漿液直至 pH 值約為 6，隨後以 500 mL EtOAc 稀釋且將其傾析至 2 L 分液漏斗中。向反應容器中之剩餘固體中添加 500 mL 水及 300 mL EtOAc ，隨後以 6 N HCl (約 20 mL) 中和。將組合之有機層以鹽水 (3×300 mL) 洗滌，隨後以水 (3×200 mL) 洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮以生成粗產

物，以 50 mL EtOAc 濕磨該產物。藉由過濾收集固體，以 EtOAc 沖洗 (3×25 mL) 且乾燥以生成所需產物 (2 次運作：12.0 g, 70% 及 13.8 g, 81%)。將濾液組合，濃縮且藉由急驟管柱層析 (SiO_2 ，以己烷中之 35% EtOAc 溶離) 純化以生成 2.1 g 產物。總共 44.4 g 溴化物生成 27.9 g (81%) 4-OH 產物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.05 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=8.8$, 2, Hz, 1H), 8.16 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 123.78, 124.66, 125.62, 127.03, 127.71, 130.72, 133.80, 137.63; 148.88; LC-MS, MS m/z 213 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

步驟 8：

向步驟 7 之產物 (16 g, 75.5 mmol) 於 0°C 下的 MeOH-MeCN (30 mL/300 mL) 中之漿液中逐滴添加 60 mL 之 TMSCHN_2 於己烷中之 2 M 溶液 (120 mmol)。使反應混合物溫至室溫；隨後將其攪拌 14 h。隨後濃縮溶液且將所得固體自 EtOAc (約 50 mL) 再結晶以生成 8.1 g 所需產物，以己烷中之 25% EtOAc (3×20 mL) 洗滌該產物。將母液濃縮且藉由急驟管柱層析 (SiO_2 ，以己烷中之 16% EtOAc 溶離) 純化以提供 3.2 g 呈固體狀之所需產物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.05 (s, 3H), 7.67 (dd, $J=9.06$, 2.01 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.81$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.01$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 56.68, 122.70, 123.99, 124.14, 126.67, 127.83, 131.43, 134.10, 139.75, 149.94; LC-MS, MS m/z 229 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

實例 6 之流程 2



步驟 1:

將 DMSO (20 mL) 中之實例 6 流程 1 步驟 8 之產物 (0.452 g, 1.98 mmol)、Boc-HYP-OH (0.508 g, 2.20 mmol) 及第三丁醇鉀 (0.672 g, 6.0 mmol) 在室溫下攪拌 4 小時。將混合物以水中止且以 1.0 M HCl 水溶液中中和。以乙酸乙酯萃取混合物且將有機物以鹽水洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮以生成粗固體 (0.844 g, 定量)，其在未經進一步純化之

情況下用於下一步驟中。

步驟2：

向步驟1之產物(8.36 g, 19.8 mmol)、(1*R*, 2*S*)-1-胺基-*N*-(環丙基磺醯基)-2-乙烯基環丙烷甲磺胺 TsOH鹽(9.64g, 24 mmol)及 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (17.4 mL, 100 mmol)於 CH_2Cl_2 (200 mL)中之溶液中添加 HATU(11.4 g, 31 mmol)。將反應混合物攪拌 16 h, 在真空中濃縮且將殘餘物溶解於 EtOAc(300 mL)中且依序以 1 N HCl(3×50 mL)、水(2×30 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌。將有機物經 MgSO_4 乾燥, 過濾, 濃縮且藉由急驟管柱層析(SiO_2 , 以己烷中之25%丙酮溶離)純化以提供 11.5 g 粗產物。藉由自 MeOH(40 mL)結晶來純化此化合物以提供呈結晶固體狀之所需產物(11 g, 88%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.31 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.88 (dd, $J=8.06, 5.54$ Hz, 1H), 2.17-2.36 (m, 2H), 2.53 (dd, $J=13.72, 6.42$ Hz, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H), 3.72-3.93 (m, 2H), 4.40 (dd, $J=9.69, 6.92$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J=10.32$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J=17.12$ Hz, 1H), 5.65-5.93 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.94, 2.14$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=2.01$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.81$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5.47, 5.57, 5.75, 19.85, 22.38, 27.90, 27.99, 30.65, 30.72, 32.11, 33.81, 35.11, 36.30, 40.86, 41.59, 48.56, 52.39, 52.76, 56.24, 58.76, 59.21, 73.57, 74.06, 79.28, 80.06, 117.80, 119.16, 119.81, 119.88, 122.14, 123.48, 128.52, 131.00, 132.28, 133.38, 145.72,

151.77, 151.86, 154.06, 168.38, 169.13, 172.46, 173.27;
LC-MS, MS m/z 635 ($M^+ + H$)。

步驟 3：

將步驟 2 之產物 (6.34 g, 10 mmol) 於含有 3 mL 濃 HCl 之 50 mL MeOH 中之漿液回流 2 h。將溶液冷卻至室溫且在真空中濃縮。將固體殘餘物溶解於無水 Et₂O (50 ml) 中且在真空中濃縮該溶液。將此過程重複五次以確保完全移除水及溶解之 HCl，從而提供雙鹽酸鹽產物 (6.07 g, 100% 產率)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.96-1.21 (m, 3H), 1.22-1.30 (m, 1H), 1.38 (dd, $J=9.57, 5.54$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J=8.06, 5.79$ Hz, 1H), 2.25-2.46 (m, 2H), 2.83-3.08 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.70 (dd, $J=10.32, 7.81$ Hz, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.33 (d, $J=17.12$ Hz, 1H), 5.58-5.76 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=8.81, 2.01$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=9.06$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=2.01$ Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.52, 6.65, 22.60, 31.99, 34.63, 37.04, 43.18, 52.95, 56.85, 60.56, 76.08, 119.06, 119.10, 121.65, 123.93, 124.63, 130.72, 132.37, 133.78, 134.76, 148.49, 153.02, 170.08, 170.67; LC-MS, MS m/z 535 ($M^+ + H$)。

步驟 4：

向維持於 0°C 下之步驟 3 之產物 (6.07 g, 10 mmol) 於 100 mL CH₂Cl₂ 中之溶液中添加 8.7 mL iPr₂EtN (50 mmol)，接著添加 Boc-L-第三白胺酸 (2.772 g, 12 mmol) 及 HATU (5.7

g, 15 mmol)。將反應混合物溫至RT且攪拌16 h，接著在真空中濃縮，且將殘餘物溶解於EtOAc(300 mL)中。依序以1 N HCl(3×50 mL)、H₂O(2×30 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌EtOAc溶液。將有機相經MgSO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮且所獲得之粗產物在藉由急驟管柱層析(SiO₂，以己烷中之33%丙酮溶離)純化後提供白色固體產物(7 g, 94%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.00-1.06 (m, 11H), 1.16 (s, 9H), 1.14-1.24 (m, 2H), 1.44 (dd, $J=9.32, 5.29$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J=8.06, 5.54$ Hz, 1H), 2.17-2.39 (m, 2H), 2.59 (dd, $J=13.85, 6.80$ Hz, 1H), 2.87-3.02 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.01-4.14 (m, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.43 (d, $J=12.09$ Hz, 1H), 4.52-4.65 (m, 1H), 5.12 (d, $J=10.07$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=16.87$ Hz, 1H), 5.65-5.91 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (d, $J=9.06$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.09 (d, $J=9.06$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 748 ($M^+ + H$)。C₃₅H₄₆ClN₅O₉S之分析計算值：C 55.84, H 6.32, N 9.10, S 4.16。實驗值：C 56.02, H 6.31, N 9.04。

步驟5：

向步驟4之產物(*S*)-1-((2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-2-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(5.08 g, 6.79 mmol)於DCM(20 mL)及DCE(20.0 mL)中之溶液中添加TFA(20 mL, 260 mmol)。將所得淺棕色反應混合物在25℃下攪拌。在室溫

下 20 min 之後，將反應混合物濃縮為淺棕色黏性油狀物，將該油狀物再溶解於 DCE (30 mL) 中且再濃縮為淺棕色固體。將殘餘物溶解於 DCM (10 mL) 中且添加至 1 N HCl 於 Et₂O (100 mL) 中之劇烈攪拌溶液中，藉由真空過濾獲得所得奶白色沈澱物且以 Et₂O (50 mL) 洗滌且在真空烘箱中乾燥以提供呈奶白色固體狀之 (2*S*, 4*R*)-1-((*S*)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽 (4.91 g, 6.81 mmol, 100% 產率)。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.0-1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 3H), 1.4 (dd, *J*=9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.9 (dd, *J*=7.9, 5.5 Hz, 1H), 2.3 (q, *J*=8.9 Hz, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.7 (dd, *J*=14.0, 6.7 Hz, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.3-3.3 (m, 1H), 3.5 (q, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (s, 1H), 4.1 (dd, *J*=12.4, 3.5 Hz, 1H), 4.4 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.7 (dd, *J*=10.4, 6.7 Hz, 1H), 5.1 (dd, *J*=10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J*=17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.7-5.7 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.8 (dd, *J*=8.9, 1.8 Hz, 1H), 8.1 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 8.3 (d, *J*=2.1 Hz, 1H)。¹³C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.8, 5.8, 14.5, 22.4, 25.9, 31.3, 34.6, 34.9, 35.2, 41.8, 54.9, 56.3, 59.5, 60.6, 65.9, 77.8, 114.7, 117.8, 121.0, 123.7, 123.9, 130.4, 133.0, 133.1, 134.7, 147.8, 152.8, 168.1, 169.4, 173.4。LC-MS, MS *m/z* 648 (*M*⁺+H)。

步驟 6：

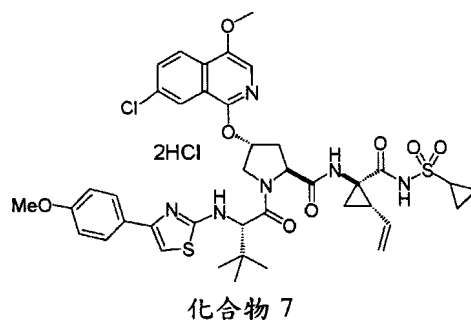
向實例6步驟5之產物(1.53 g, 2.12 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(1.11 mL, 6.37 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加Fmoc-異硫氰酸酯(0.895 g, 3.18 mmol)。將所得棕色反應混合物在25°C下攪拌。53 h之後，將反應混合物以哌啶(2 mL, 20.20 mmol)處理且在25°C下再攪拌6 h。將反應混合物以DCM(50 mL)稀釋且以3×50 mL 0.1 N HCl洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥且濃縮為棕色固體，藉由急驟管柱層析(SiO₂，以95:5 DCM:MeOH溶離)純化該固體以生成呈淺棕色泡沫狀固體產物之(2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-硫脲基丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺(1.38 g, 1.951 mmol, 92%產率)；但此物質仍含有約33%副產物1-((9*H*-芴-9-基)甲基)哌啶且其在未經進一步純化之情況下用於下一步驟中。藉由逆相HPLC獲得少量分析樣品。LC-MS, MS *m/z* 707 (*M*⁺+*H*)。

步驟7：

向步驟6之產物(0.150 g, 0.212 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.111 mL, 0.636 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中添加2-溴-1-(3,4-二氯苯基)乙-1-酮(0.100 g, 0.424 mmol)。將所得反應混合物在25°C下攪動。17.5 h之後，將反應混合物逐滴添加至1.0 N HCl之劇烈攪拌溶液(5 mL)中，將所得米色沈澱物過濾且以H₂O(3 mL)洗滌。藉由使用以下溶劑系統及條件之逆相HPLC來純化粗產物：溶劑A=H₂O，溶劑B=MeOH，兩者均含有0.1% TFA；40% B至100% B，20

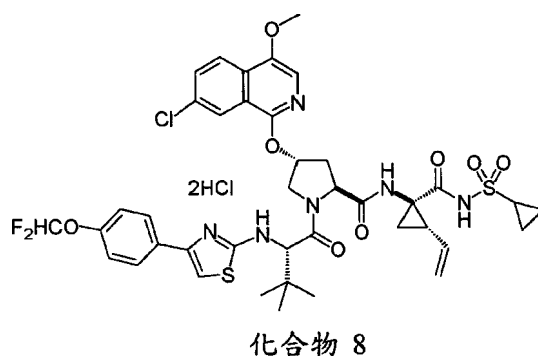
min，於100% B下保持4 min。在濃縮組合之HPLC溶離份之後，將所得殘餘物再溶解於MeOH中且以1 N HCl水溶液(2 mL)處理，隨後將其再濃縮且在50°C真空烘箱中乾燥以生成呈淡黃色固體狀之化合物6 (2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-1-((*S*)-2-(4-(3,4-二氟苯基)噻唑-2-基胺基)-3,3-二甲基丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽(76.9 mg, 0.084 mmol, 39.6% 產率)。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.04-1.14 (m, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.22 (s, 1H), 1.25 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 1.42 (dd, *J*=9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J*=8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.25 (q, *J*=8.9 Hz, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.59 (dd, *J*=13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.12 (dd, *J*=12.1, 3.5 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.64-4.69 (m, 2H), 5.13 (dd, *J*=10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J*=17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.68-5.77 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=9.2 Hz, 1H); LC-MS, MS *m/z* 843 (*M*⁺+H)。

製備化合物7，實例7：



除在步驟7中使用2-溴-4'-甲氧基苯乙酮代替2-溴-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-酮之外，遵循如關於化合物6之製備所描述之相同程序以57.5%產率製備化合物7。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.01-1.13 (m, 4H), 1.17 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.42 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.27 (q, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.65 (dd, $J=13.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.10 (dd, $J=11.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.71 (dd, $J=9.8, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.67-5.78 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.9$ Hz, 1H); LC-MS, MS m/z 837 ($M^+ + H$)。

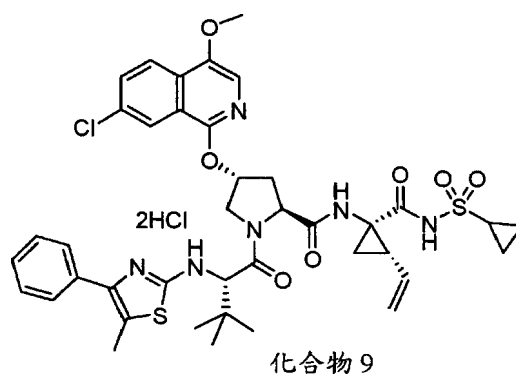
製備化合物8，實例8：



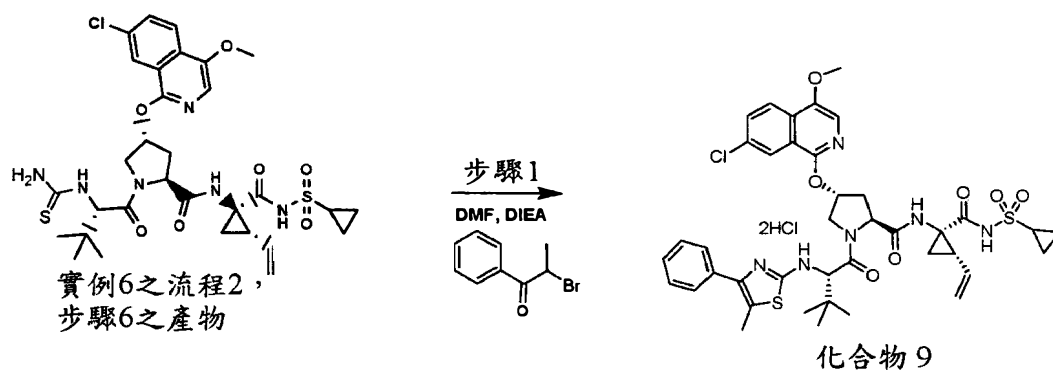
除在步驟7中使用2-溴-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酮代替2-溴-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-酮之外，遵循如關於化合物6之製備所描述之相同程序以28.4%產率製備化合物8。¹H

NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05-1.14 (m, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.21 (s, 1H), 1.23-1.26 (m, 2H), 1.42 (dd, $J=9.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.26 (q, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.62 (dd, $J=13.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.11 (dd, $J=11.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.69 (dd, $J=10.2, 7.2$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.68-5.78 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.87 (t, $J=73.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.63 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.9$ Hz, 1H); LC-MS, MS m/z 873 ($M^+ + H$).

製備化合物9，實例9：



實例9之流程1

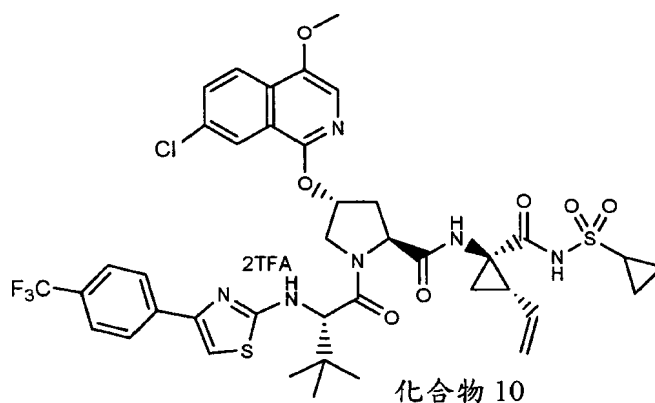


步驟 1.

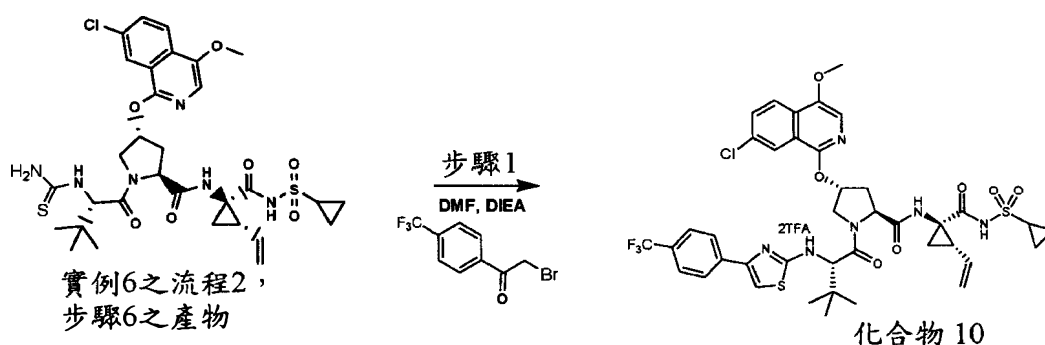
向實例 6 之流程 2 步驟 6 之產物 (2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-硫脲基丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺 (0.112 g, 0.158 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.083 mL, 0.475 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之淺棕色混合物中添加 2-溴苯丙酮 (0.050 mL, 0.317 mmol)。將所得反應混合物在 25°C 下攪拌。15 h 之後，將反應混合物以 MeOH (2 mL) 稀釋且藉由使用以下溶劑系統及條件之逆相 HPLC 純化：溶劑 A=H₂O，溶劑 B=MeOH，兩者均含有 0.1% TFA；20% B 至 100% B，30 min，於 100% B 下保持 4 min。在濃縮組合之 HPLC 溶離份之後，將每一化合物再溶解於 MeOH 中且以 1 N HCl 水溶液 (2 mL) 處理。隨後將樣品濃縮且在 50°C 真空烘箱中乾燥以提供呈白色雙鹽酸鹽固體狀之化合物 9 (2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基胺基)丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽 (73.3 mg, 0.082 mmol, 51.8% 產率)。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.23-1.26 (m, 2H), 1.42 (dd, *J*=9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J*=8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.64 (dd, *J*=13.7, 7.0 Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (dd, *J*=12.2, 3.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.71 (dd, *J*=10.1, 7.0 Hz,

1H), 5.14 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.69-5.78 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 9.24 (s, 1H); ^{13}C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.7, 5.8, 10.5, 22.4, 25.9, 31.2, 34.7, 35.0, 37.6, 41.7, 55.2, 55.9, 60.5, 65.6, 75.1, 115.7, 117.7, 118.9, 120.8, 122.4, 123.8, 128.1, 128.8, 129.2, 129.7, 130.2, 131.2, 133.2, 133.6, 135.0, 147.2, 152.4, 167.8, 168.7, 169.4, 173.8; LC-MS, MS m/z 821 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

製備化合物10，實例10：



實例10之流程1

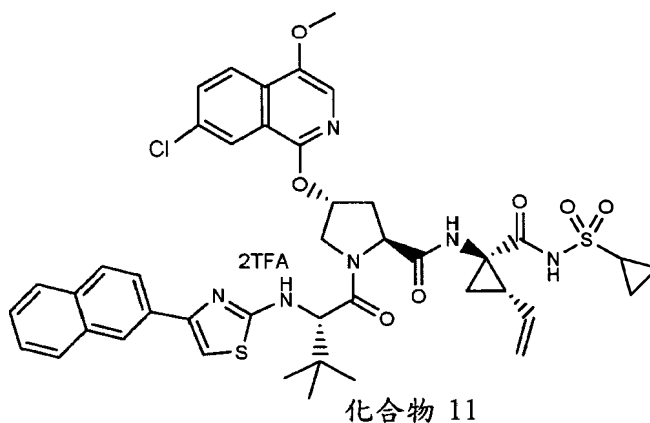


步驟 1.

向實例 6 之流程 2 步驟 6 之產物 (2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-硫脲基丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺 (0.150 g, 0.212 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.111 mL, 0.636 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液混合物中添 加 2-溴-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮 (0.113 g, 0.424 mmol)。將反應小瓶在 25°C 下攪動隔夜。18.0 h 之後，將反應混合物逐滴添加至 1.0 N HCl 之劇烈攪拌溶液 (5 mL) 中，將所得米色沈澱物過濾且以 H₂O (3 mL) 洗滌。藉由使用以下溶劑系統及條件之逆相 HPLC 來純化產物：溶劑 A=H₂O，溶劑 B=MeOH，兩者均含有 0.1% TFA；40% B 至 100% B，20 min，於 100% B 下保持 4 min。在濃縮組合之 HPLC 溶離份之後，隨後在 50°C 真空烘箱中乾燥產物以提供呈黃綠色固體狀之 (2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-(4-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基胺基)丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺，2TFA (97.3 mg, 0.088 mmol, 41.6% 產率)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.05-1.10 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.23-1.29 (m, 2H), 1.38 (dd, *J*=9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J*=8.2, 5.5 Hz, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.40 (dd, *J*=13.7, 6.7 Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (dd, *J*=11.6, 3.7 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J*=10.5, 6.9 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.92

(d, $J=11.9$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J=10.4$, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (dd, $J=17.1$, 1.2 Hz, 1H), 5.66-5.76 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=8.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.3, 31.3, 34.9, 35.4, 35.5, 41.7, 55.2, 55.6, 60.1, 63.2, 74.2, 104.3, 117.6, 118.2, 120.7, 122.6, 123.1, 124.7, 124.7, 125.9, 129.4, 130.7, 133.1, 133.3, 138.1, 146.9, 152.1, 169.3, 169.7, 172.8, 174.3; LC-MS, MS m/z 875 (M^++H)。

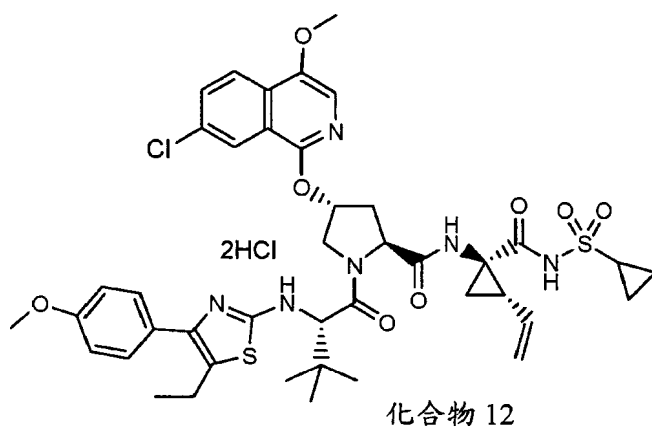
製備化合物 11，實例 11：



除使用 2-溴-2'-萘乙酮代替 2-溴-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙-1-酮之外，遵循如關於化合物 10 之製備所描述之相同程序以 38.5% 產率製備化合物 11。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05-1.10 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.26 (q, $J=4.7$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.39 (dd, $J=9.5$, 5.5 Hz, 1H), 1.86 (dd, $J=7.9$, 5.5 Hz, 1H), 2.18 (q, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.22-

2.29 (m, 1H), 2.39 (dd, $J=13.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.22 (dd, $J=11.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=10.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.66-5.77 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18 (dd, $J=8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.32 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (*MeOD*) δ ppm 22.5, 26.3, 31.3, 34.9, 35.5, 35.6, 41.7, 42.8, 55.2, 55.4, 60.1, 63.5, 74.0, 91.9, 117.6, 117.7, 118.0, 120.5, 122.4, 122.7, 123.6, 124.7, 125.5, 125.8, 127.3, 127.5, 128.0, 129.1, 130.4, 131.4, 132.9, 132.9, 133.3, 133.4, 146.7, 152.0, 169.2, 169.7, 172.7, 174.3; LC-MS, MS m/z 857 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

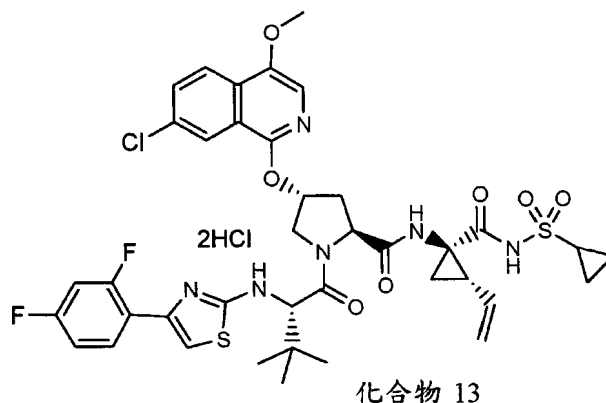
製備化合物12，實例12：



除在步驟1中使用2-溴-1-(4-甲氧基-苯基)-丁-1-酮代替2-

溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以52%產率製備化合物12。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.0 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.0-1.1 (m, 2H), 1.1 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.9 (dd, $J=8.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.2-2.4 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6 (dd, $J=13.7, 7.0$ Hz, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (dd, $J=11.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.3 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.4 (s, 1H), 4.7 (dd, $J=9.8, 7.3$ Hz, 1H), 5.1 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.3 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 7.0 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.2 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.7 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.1 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 9.2 (s, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.7, 5.8, 14.5, 19.5, 22.4, 25.9, 31.2, 34.7, 35.0, 37.6, 41.7, 55.0, 55.3, 55.9, 60.6, 65.7, 75.1, 114.6, 117.7, 118.9, 120.2, 120.8, 122.1, 122.4, 123.8, 129.7, 130.3, 131.2, 133.2, 133.6, 134.3, 147.2, 152.4, 161.6, 167.6, 168.7, 169.4, 173.8。LC-MS, MS m/z 865.3 ($M^+ + H$)。

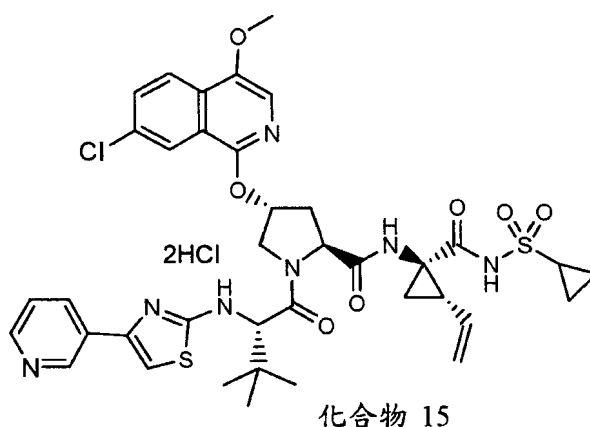
製備化合物13，實例13：



•

除在步驟1中使用2-溴-1-(2-吡啶基)-1-乙酮氫溴酸鹽代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以87%產率製備化合物14。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.1-1.1 (m, 2H), 1.1 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4-1.4 (m, 1H), 1.9 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.4 (dd, $J=13.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (dd, $J=11.9, 3.1$ Hz, 1H), 4.6 (dd, $J=10.5, 7.2$ Hz, 1H), 4.7 (dd, $J=12.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.9 (s, 1H), 5.1 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.3 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 6.1 (t, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.5-7.5 (m, 1H), 7.6 (dd, $J=9.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H), 8.2 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 808.2 ($M^+ + H$)。

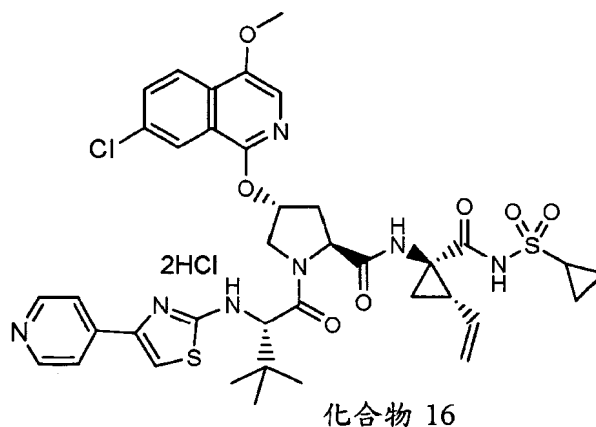
製備化合物15，實例15：



除在步驟1中使用3-(溴乙醯基)吡啶氫溴酸鹽代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序

以 24.4% 產率製備化合物 15。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.1-1.1 (m, 3H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.9 (dd, $J=7.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.4 (dd, $J=13.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.0 (ddd, $J=12.8, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.1 (dd, $J=11.7, 3.2$ Hz, 1H), 4.5 (dd, $J=10.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.9 (s, 1H), 5.1 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.3 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.7 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 6.1 (t, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.3 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.6 (dd, $J=8.2, 5.8$ Hz, 1H), 7.9 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.2 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.7 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.9 (s, 1H)。 ^{13}C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.4, 26.2, 31.2, 34.9, 35.3, 41.7, 55.3, 55.9, 59.9, 63.1, 74.4, 108.9, 117.6, 118.8, 120.5, 122.2, 123.4, 127.0, 129.2, 131.0, 133.2, 133.3, 134.8, 138.2, 138.4, 141.9, 142.9, 146.7, 151.9, 169.6, 170.2, 172.6, 174.3。 LC-MS, MS m/z 808.2 (M^++H)。

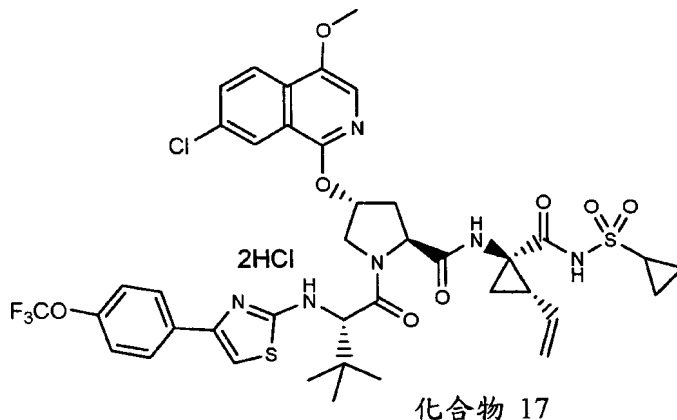
製備化合物 16，實例 16：



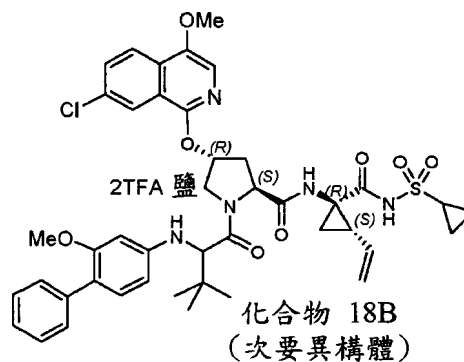
除在步驟 1 中使用 2-溴-1-(4-吡啶基)-1-乙酮氫溴酸鹽代

替 2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物 9 之製備所描述之相同程序以 27.6% 產率製備化合物 16。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.1-1.1 (m, 2H), 1.1 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J=9.5, 5.2$ Hz, 1H), 1.9 (dd, $J=7.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.4 (dd, $J=13.6, 6.9$ Hz, 1H), 3.0 (ddd, $J=12.7, 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.1-4.1 (m, 1H), 4.5 (dd, $J=10.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.9 (s, 1H), 5.1 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.3 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 6.2 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.4 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 8.2 (d, $J=6.7$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.2, 31.2, 34.9, 35.3, 35.3, 41.7, 55.4, 55.9, 60.0, 63.0, 74.3, 115.9, 117.6, 117.8, 118.8, 120.6, 122.4, 123.3, 129.2, 131.0, 133.2, 133.4, 140.7, 144.9, 146.7, 150.3, 152.0, 169.6, 169.9, 172.5, 174.3。 LC-MS, MS m/z 808.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。 LC-MS, MS m/z 806.2 ($\text{M}^+ - \text{H}$)。

製備化合物 17，實例 17：

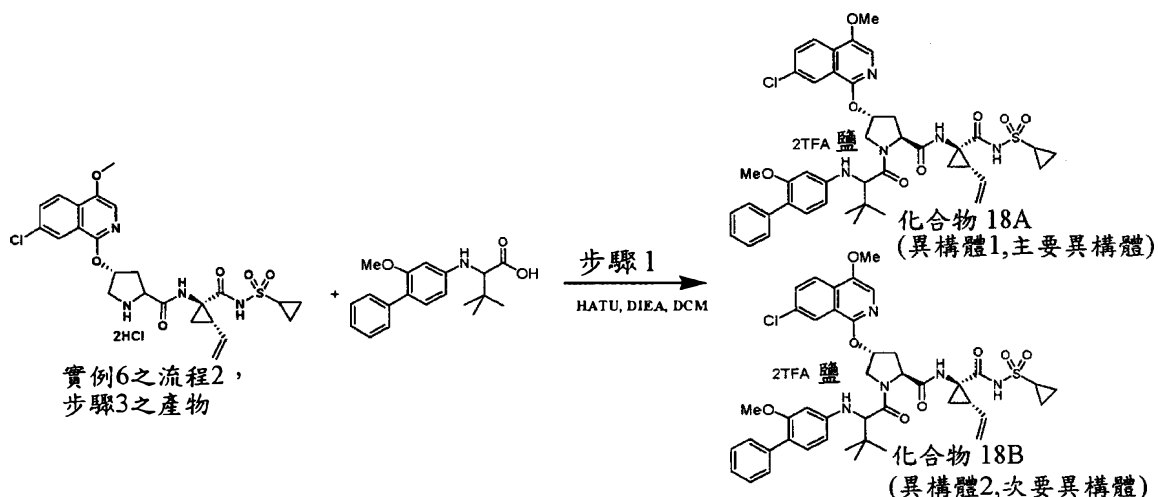


—



步驟 1：

向 2-甲氧基聯苯-4-胺鹽酸鹽 (1.0 g, 4.24 mmol) 及 乙酸钠 (0.348 g, 4.24 mmol) 於 DCE (30 mL) 中之漿液混合物中添加 3,3-二甲基-2-側氧基丁酸 (1.104 g, 8.49 mmol) 及 氰基硼氫化鈉 (0.175 g, 2.79 mmol)。將所得淡黃色反應混合物在 25°C 下攪拌隔夜。LC-MS, MS m/z 314.3 ($M^+ + H$)。



步驟 1：

向 (2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽 (155.0 mg, 0.255 mmol) 及 DIEA (0.178 mL, 1.020 mmol) 於 DCM (2 mL) 中之溶液混合物中添加 2-(2-甲氧基聯苯-4-基胺基)-3,3-二甲基丁酸 (80 mg, 0.255 mmol) 及 HATU (126 mg, 0.331 mmol)。將所得棕色反應混合物在 25°C 下攪拌。6 h 之後，將反應濃縮且藉由使用以下條件之逆相 HPLC 純化：溶劑 A = H₂O，溶劑 B = MeOH，兩者均含有 0.1% TFA；15% B 至 100% B，20 min，於 100% B 下保持 4 min。濃縮組合之 HPLC 溶離份且在 25°C 真空烘箱

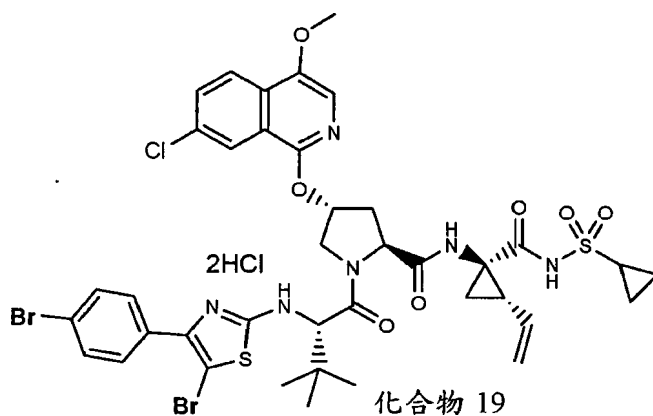
中乾燥以生成18A，呈淡黃色固體狀之(2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-1-(2-(2-甲氧基聯苯-4-基胺基)-3,3-二甲基丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺，2TFA(104.4 mg，0.095 mmol，37.1%產率)(藉由HPLC分析之異構體1)及18B，呈淺綠色-黃色固體狀之(2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-1-(2-(2-甲氧基聯苯-4-基胺基)-3,3-二甲基丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺，2TFA(75.8 mg，0.067 mmol，26.1%產率)(藉由HPLC分析之異構體2)。

18A(異構體1，HPLC)：¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.04-1.11 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.23-1.28 (m, 2H), 1.43 (dd, *J*=9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.88 (dd, *J*=8.1, 5.6 Hz, 1H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.54 (dd, *J*=13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 4.06 (dd, *J*=12.2, 3.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J*=10.5, 6.9 Hz, 1H), 5.12 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.72-5.79 (m, 1H), 5.89 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.07 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.03 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J*=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H); ¹³C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.4, 31.3, 35.0, 35.7, 41.7, 42.8, 54.8, 55.8, 60.5, 63.6, 75.3, 99.7, 104.9, 117.6,

118.6, 120.7, 121.6, 122.4, 123.4), 125.7, 127.5, 129.2, 129.5, 130.6, 130.7, 131.1, 133.3, 133.5, 138.9, 147.1, 148.3, 152.6, 157.6, 169.7, 173.3, 174.5; LC-MS, MS m/z 830.3 ($M^+ + H$)。

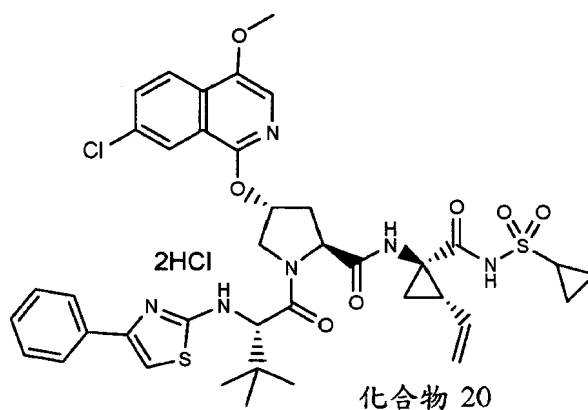
18B(異構體2, HPLC): ^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 0.98 (s, 9H), 1.01 (s, 1H), 1.01-1.05 (m, 1H), 1.20-1.26 (m, 2H), 1.35 (dd, $J=9.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.85 (dd, $J=8.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.22 (q, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.57 (dd, $J=13.9, 7.2$ Hz, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (dd, $J=11.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.44 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=9.9, 7.2$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.74-5.81 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.40 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H); ^{13}C NMR (*MeOD*) δ ppm 5.4, 5.8, 23.6, 26.1, 31.2, 34.4, 34.5, 36.5, 41.5, 54.1, 55.1, 55.8, 60.2, 62.4, 75.2, 98.8, 117.5, 117.8, 118.8, 120.7, 120.8, 122.5, 123.6, 125.7, 127.7, 129.2, 129.6, 131.0, 131.1, 133.3, 133.5, 139.5, 147.1, 149.2, 152.5, 157.8, 169.8, 173.8, 174.8; LC-MS, MS m/z 830.3 ($M^+ + H$)。

製備化合物19, 實例19:



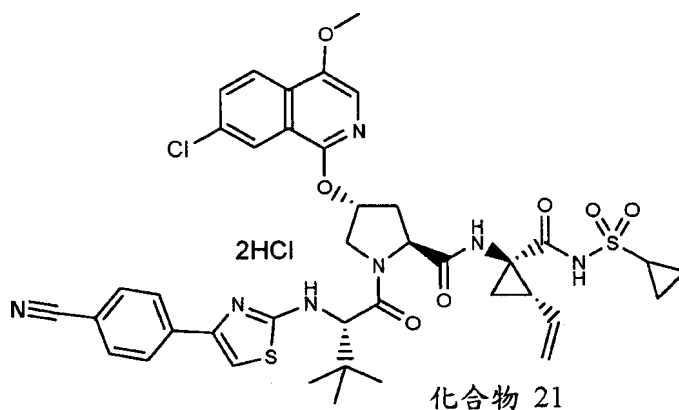
除在步驟1中使用 p,α,α-三溴苯乙酮代替 2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以59%產率製備化合物19。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.1-1.1 (m, 4H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 3H), 1.4 (dd, *J*=9.5, 5.5 Hz, 1H), 1.9 (dd, *J*=8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.5 (dd, *J*=13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.9 (無, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.0 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.1 (dd, *J*=11.7, 3.5 Hz, 1H), 4.6 (dd, *J*=10.4, 7.0 Hz, 1H), 5.1 (dd, *J*=10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, *J*=17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 7.2 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.4 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (dd, *J*=9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.6 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.0 (d, *J*=8.9 Hz, 1H)。

製備化合物20，實例20：



除在步驟1中使用2-溴苯乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以51%產率製備化合物20。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.1-1.1 (m, 2H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.2 (m, 1H), 1.2 (d, $J=3.7$ Hz, 2H), 1.4 (dd, $J=9.3, 5.3$ Hz, 1H), 1.9 (dd, $J=7.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.3-2.3 (m, 2H), 2.6 (dd, $J=13.7, 7.0$ Hz, 1H), 3.0 (dq, $J=8.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (dd, $J=12.2, 3.1$ Hz, 1H), 4.4 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.5 (s, 1H), 4.7 (dd, $J=10.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.1 (dd, $J=10.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.3 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.5-7.5 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.6 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.9 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.1 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 807.2 ($M^+ + H$)。

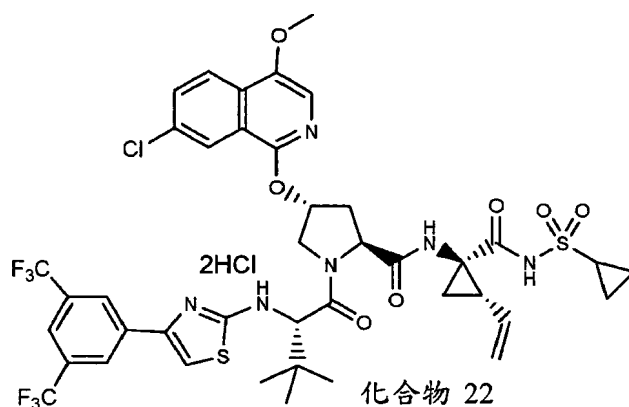
製備化合物21，實例21：



除在步驟1中使用2-溴-4'-氰基苯乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以36%產率製備化合物21。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.1-

1.1 (m, 2H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J=9.5$, 5.5 Hz, 1H), 1.9 (dd, $J=8.2$, 5.5 Hz, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.5 (dd, $J=13.6$, 6.9 Hz, 1H), 2.9-3.0 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.1 (dd, $J=11.9$, 3.7 Hz, 1H), 4.6 (dd, $J=10.5$, 6.9 Hz, 1H), 4.7 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.8 (s, 1H), 5.1 (dd, $J=10.4$, 1.5 Hz, 1H), 5.3 (dd, $J=17.1$, 1.2 Hz, 1H), 5.7 (ddd, $J=17.1$, 10.4, 8.9 Hz, 1H), 6.1 (s, 1H), 7.3 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.6 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.0 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 832.2 ($M^+ + H$)。

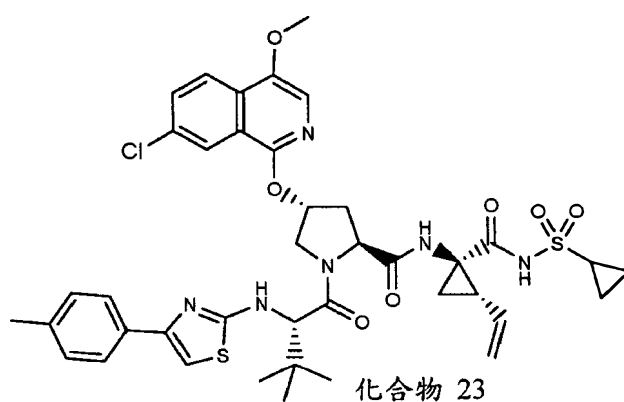
製備化合物 22，實例 22：



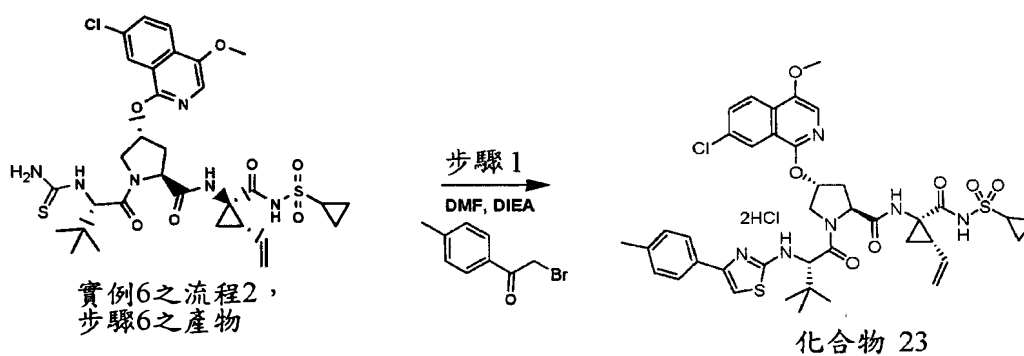
除在步驟 1 中使用 3',5'-雙(三氟甲基)-2-溴苯乙酮代替 2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物 9 之製備所描述之相同程序以 69% 產率製備化合物 22。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.1-1.1 (m, 2H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.3 (m, 2H), 1.4 (dd, $J=9.5$, 5.5 Hz, 1H), 1.9 (dd, $J=8.2$, 5.5 Hz, 1H), 2.2 (q, $J=9.2$ Hz, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.5 (dd, $J=14.0$, 7.0 Hz, 1H), 3.0 (ddd, $J=12.8$, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 4.2 (dd, $J=11.6$, 3.4 Hz, 1H), 4.4 (dd, $J=10.7$, 6.7 Hz, 1H), 4.9

(s, 1H), 5.0 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 5.1 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.2 (dd, $J=17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.7 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 6.0 (t, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.9 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.2 (s, 2H)。LC-MS, MS m/z 943.0 ($M^+ + H$)。

製備化合物23，實例23：



實例23之流程1

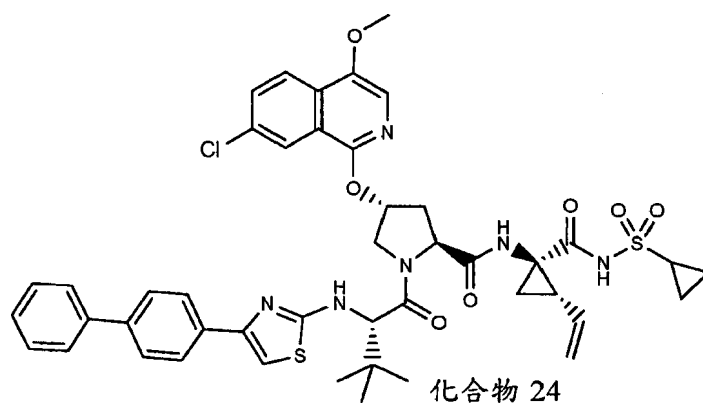


步驟1.

向(2*S*, 4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*, 2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-乙烯基環丙基)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-硫脲基丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺(80 mg, 113 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(43.9 mg, 339 μmol)於DMF(1.2

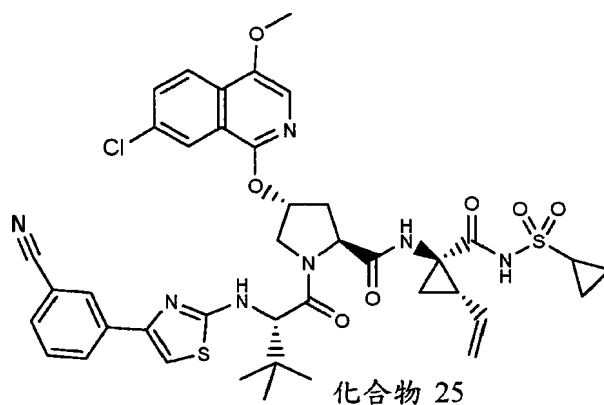
mL)中之溶液中添加2-溴-4'-甲基苯乙酮(226 μmol)。在室溫下攪拌60 h之後，藉由使用以下溶劑系統及條件之逆相HPLC來純化反應混合物：溶劑A=5:95 MeCN:H₂O，溶劑B=95:5 MeCN:H₂O，兩者均含有10 mM NH₄OAc；0% B至100% B，8 min，於100% B下保持1 min。將組合之HPLC溶離份組合，濃縮且在真空中乾燥以提供化合物23。LC-MS, MS m/z 820.9 ($M^+ + H$)。

製備化合物24，實例24：



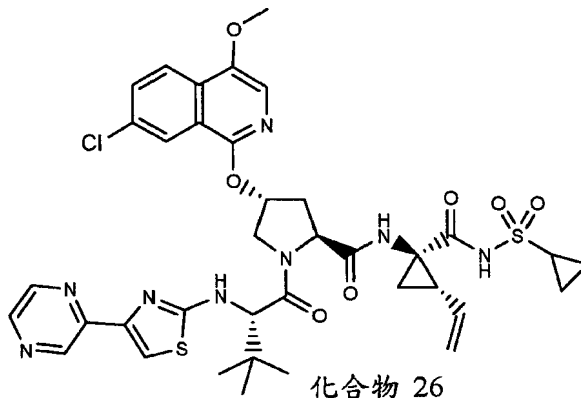
除在步驟1中使用2-溴-4'-苯基苯乙酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物24。LC-MS, MS m/z 882.9 ($M^+ + H$)。

製備化合物25，實例25：



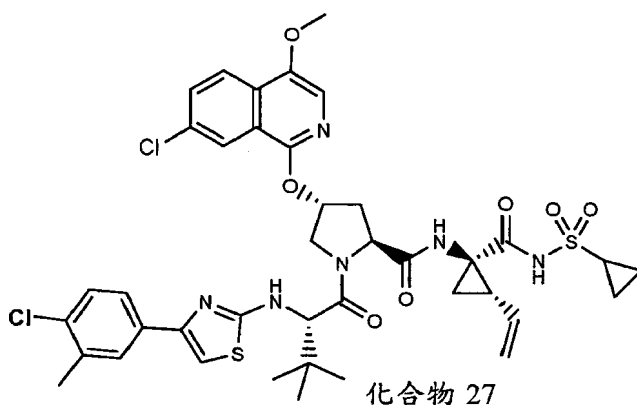
除在步驟1中使用3-(2-溴乙醯基)苯甲腈代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物25。LC-MS, MS m/z 831.8 ($M^+ + H$)。

製備化合物26，實例26：



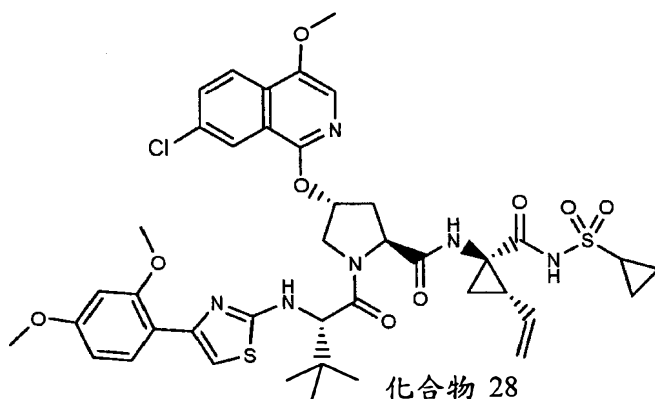
除在步驟1中使用2-溴-1-吡嗪-2-基-乙酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物27。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- CDCl_3) δ ppm 1.03-1.12 (m, 2 H), 1.16 (s, 9 H), 1.38 (t, $J=7.03$ Hz, 1 H), 1.76 (d, $J=6.44$ Hz, 1 H), 2.14-2.30 (m, 2 H), 2.43 (dd, $J=13.48, 6.44$ Hz, 1 H), 2.96-3.05 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.22 (dd, $J=11.42, 3.81$ Hz, 1 H), 4.46 (dd, $J=9.96, 7.03$ Hz, 1 H), 4.76 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 4.83 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J=9.96$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H), 6.03 (br. s., 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.61 (dd, $J=9.08, 2.05$ Hz, 1 H), 7.95 (dd, $J=14.94, 9.08$ Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 8.05 (br. s., 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.87 (br. s., 1 H), 8.92 (s, 1 H), 10.43 (br. s., 1 H)。LC-MS, MS m/z 808.9 ($M^+ + H$)。

製備化合物27，實例27：



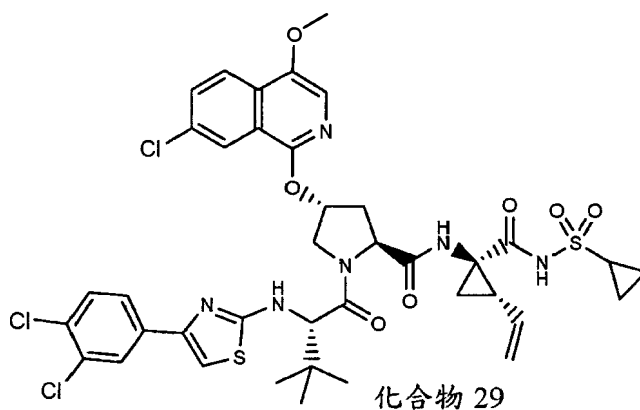
除在步驟1中使用4-氯-3-甲基苯甲醯甲基代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物27。¹H NMR (600 MHz, DMSO-CDCl₃) δ ppm 0.99-1.12 (m, 3 H), 1.17 (s, 9 H), 1.33-1.41 (m, 2 H), 1.75 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 2.13-2.24 (m, 2 H), 2.34 (dd, $J=13.48, 6.44$ Hz, 1 H), 2.96-3.05 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.21 (dd, $J=11.13, 3.52$ Hz, 1 H), 4.41 (dd, $J=10.55, 7.03$ Hz, 1 H), 4.70 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J=16.41$ Hz, 1 H), 5.66 (t, $J=18.16$ Hz, 1 H), 6.10 (br. s., 1 H), 6.76 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.43 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 7.54-7.63 (m, 2 H), 7.79 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), 8.27 (s, 2 H), 8.88 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H)。^{LC-MS}, MS m/z 882.9 ($M^+ + H$)。

製備化合物28，實例28：



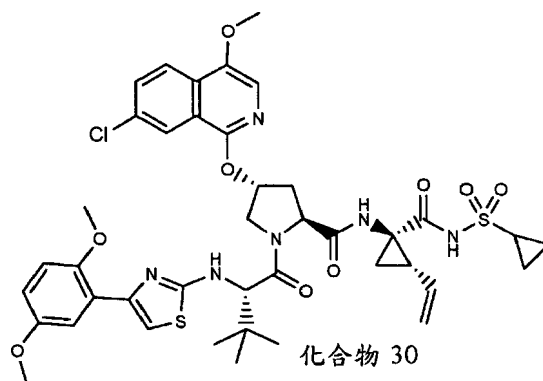
除在步驟1中使用2-溴-2',4'-二甲氧基苯乙酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物28。¹H NMR (600 MHz, DMSO- CDCl_3) δ ppm 1.09 (d, $J=3.52$ Hz, 3 H), 1.15 (s, 8 H), 1.38 (t, $J=4.69$ Hz, 1 H), 1.76 (dd, $J=7.62, 5.27$ Hz, 1 H), 2.21 (ddd, $J=17.87, 9.37, 9.08$ Hz, 2 H), 2.34-2.42 (m, 1 H), 2.61 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H), 2.98 (dd, $J=8.50, 3.81$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.02 (d, $J=4.10$ Hz, 1 H), 4.21 (dd, $J=11.72, 4.10$ Hz, 1 H), 4.48 (dd, $J=9.96, 7.03$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J=16.41$ Hz, 1 H), 5.62-5.72 (m, 1 H), 5.95 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 6.04 (br. s., 1 H), 6.27 (s, 1 H), 6.80 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 2 H), 7.67 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 2 H), 8.27 (s, 2 H), 8.92 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H)。LC-MS, MS m/z 866.9 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

製備化合物29，實例29：



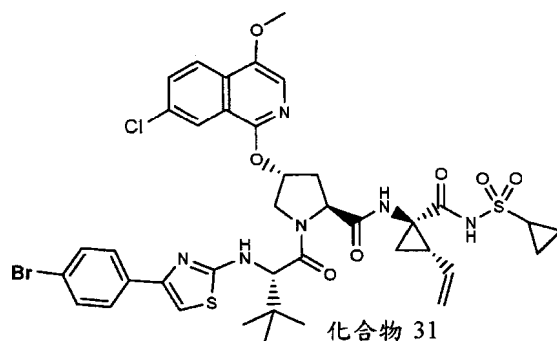
除在步驟1中使用3,4-二氯苯甲醯甲基溴化物代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物29。¹H NMR (600 MHz, DMSO- CDCl_3) δ ppm 1.04-1.12 (m, 3 H), 1.17 (s, 9 H), 1.33-1.45 (m, 2 H), 1.75 (dd, $J=7.62, 5.27$ Hz, 1 H), 2.15-2.25 (m, 2 H), 2.36 (dd, $J=13.18, 6.74$ Hz, 1 H), 2.98 (dd, $J=8.50, 3.81$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.20 (dd, $J=11.72, 3.52$ Hz, 1 H), 4.42 (dd, $J=10.55, 6.44$ Hz, 1 H), 4.71 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 4.89 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J=16.99$ Hz, 1 H), 5.65 (dd, $J=17.28, 9.67$ Hz, 1 H), 6.10 (br. s., 1 H), 6.96 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.55 (d, $J=1.76$ Hz, 2 H), 7.61 (dd, $J=8.79, 1.76$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.89 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.87 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H)。LC-MS, MS m/z 876.8 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

製備化合物30，實例30：



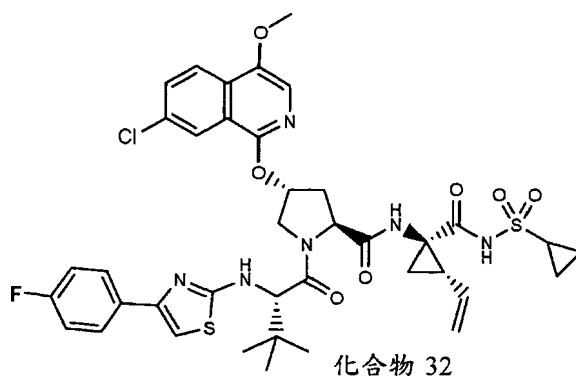
除在步驟1中使用2-溴-1-(2,5-二甲氧基苯基)乙酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物30。¹H NMR (600 MHz, DMSO-CDCl₃) δ ppm 1.09 (dd, *J*=6.15, 2.64 Hz, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.35-1.41 (m, 1 H), 1.75 (dd, *J*=7.91, 5.57 Hz, 1 H), 2.15-2.26 (m, 2 H), 2.42 (dd, *J*=13.77, 6.74 Hz, 1 H), 2.61 (t, *J*=5.57 Hz, 1 H), 2.98 (dd, *J*=8.20, 3.52 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.20 (dd, *J*=11.42, 3.81 Hz, 1 H), 4.45 (dd, *J*=9.96, 7.03 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H), 4.79 (d, *J*=11.13 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J*=11.72 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J*=17.58 Hz, 1 H), 5.62-5.71 (m, 1 H), 5.99 (br. s., 1 H), 6.37 (dd, *J*=8.50, 2.64 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H), 7.02 (s, 0 H), 7.44-7.52 (m, 2 H), 8.27 (s, 2 H), 8.90 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H)。LC-MS, MS *m/z* 866.8 (M⁺+H)。

製備化合物31，實例31：



除在步驟1中使用4-溴-苯甲醯甲基溴化物代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物31。¹H NMR (600 MHz, DMSO-CDCl₃) δ ppm 1.03-1.12 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.38 (dd, J =9.08, 4.98 Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 2.11-2.29 (m, 1 H), 2.33-2.42 (m, 1 H), 2.92-3.02 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.06 (q, J =5.27 Hz, 2 H), 4.22 (dd, J =10.55, 2.93 Hz, 1 H), 4.47 (d, J =16.41 Hz, 1 H), 4.69 (d, J =9.37 Hz, 1 H), 4.78 (d, J =11.13 Hz, 1 H), 5.04-5.16 (m, 1 H), 5.24 (d, J =16.40 Hz, 1 H), 5.67 (dd, J =19.63, 9.08 Hz, 1 H), 6.05 (br. s., 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.96 (d, J =8.20 Hz, 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 7.53 (d, J =8.79 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.65 (dd, J =9.08, 2.05 Hz, 1 H), 7.80 (d, J =9.37 Hz, 1 H), 8.00 (d, J =9.37 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.89 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H)。LC-MS, MS m/z 884.8 (M^+ +H)。

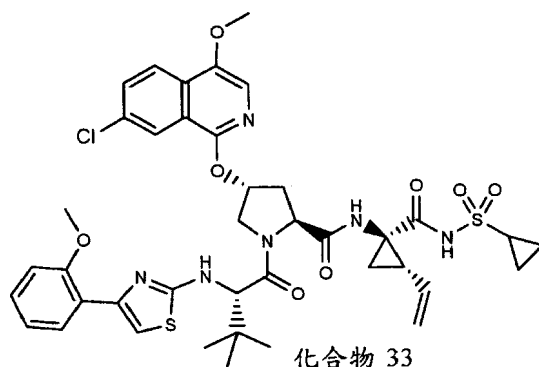
製備化合物32，實例32：



除在步驟1中使用2-氯-4'-氟苯乙酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製

備化合物 32。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO-CDCl_3) δ ppm 1.04-1.12 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.38 (dd, $J=8.79$, 5.27 Hz, 1 H), 1.72-1.79 (m, 1 H), 2.14-2.31 (m, 2 H), 2.40 (dd, $J=13.48$, 6.44 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.06 (q, $J=5.27$ Hz, 1 H), 4.22 (dd, $J=11.13$, 2.93 Hz, 1 H), 4.47 (d, $J=4.46$ Hz, 1 H), 4.70 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 4.73-4.80 (m, 1 H), 5.12 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J=15.82$ Hz, 1 H), 5.62-5.74 (m, 1 H), 6.02 (br. s., 1 H), 6.65 (t, $J=8.50$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, $J=8.50$, 5.57 Hz, 2 H), 7.75 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.89 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H)。 LC-MS, MS m/z 824.9 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

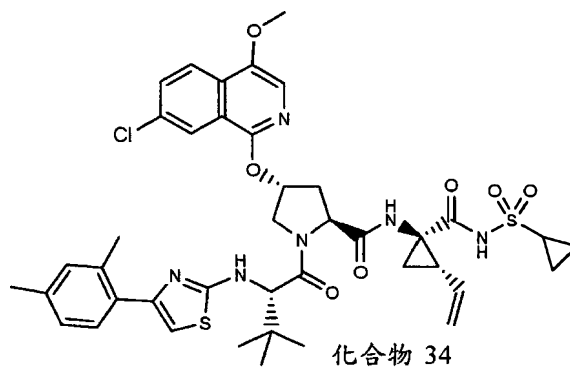
製備化合物 33，實例 33：



除在步驟 1 中使用 2-溴-2'-甲氧基苯乙酮代替 2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物 23 之製備所描述之相同程序製備化合物 33。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO-CDCl_3) δ ppm 1.06-1.13 (m, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.39 (dd, $J=8.50$, 4.98 Hz, 1 H), 1.76 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 2.24 (d, $J=15.82$ Hz, 1 H), 2.41 (dd, $J=13.48$, 7.03 Hz, 1 H), 3.24 (d, $J=4.69$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.06 (q, $J=5.27$ Hz, 1

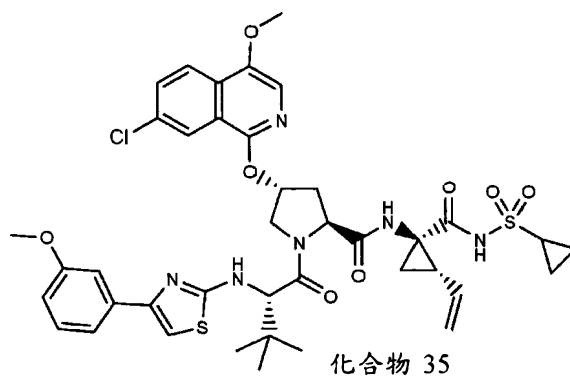
H), 4.23 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 4.48 (d, $J=16.41$ Hz, 01 H), 4.64 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 4.71 (d, $J=6.44$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J=9.96$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H), 5.67 (t, $J=14.35$ Hz, 1 H), 5.97 (br. s., 1 H), 6.47 (t, $J=7.32$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 6.86 (br. s., 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.56 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.99 (t, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.90 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H) 。 LC-MS, MS m/z 836.9 ($M^+ + H$) 。

製備化合物34，實例34：



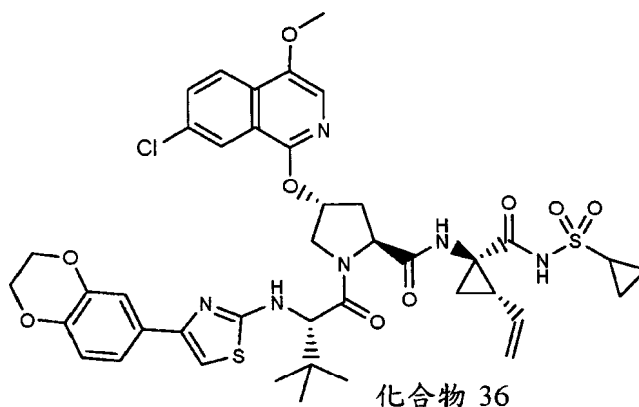
除在步驟1中使用2-溴-1-(2,4-二甲基苯基)乙-1-酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物34。LC-MS, MS m/z 834.9 ($M^+ + H$) 。

製備化合物35，實例35：



除在步驟1中使用2-溴-3'-甲氧基苯乙酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物35。¹H NMR (600 MHz, DMSO- CDCl_3) δ ppm 1.06-1.13 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.39 (dd, $J=8.50$, 4.98 Hz, 1 H), 1.76 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 2.24 (d, $J=15.82$ Hz, 1 H), 2.41 (dd, $J=13.48$, 7.03 Hz, 1 H), 3.24 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.06 (q, $J=5.27$ Hz, 1 H), 4.23 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 4.48 (d, $J=16.41$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 4.71 (d, $J=6.44$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J=9.96$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H), 5.67 (t, $J=14.35$ Hz, 1 H), 5.97 (br. s., 1 H), 6.47 (t, $J=7.32$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 6.86 (br. s., 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.56 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.99 (t, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.90 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H)。LC-MS, MS m/z 837.4 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

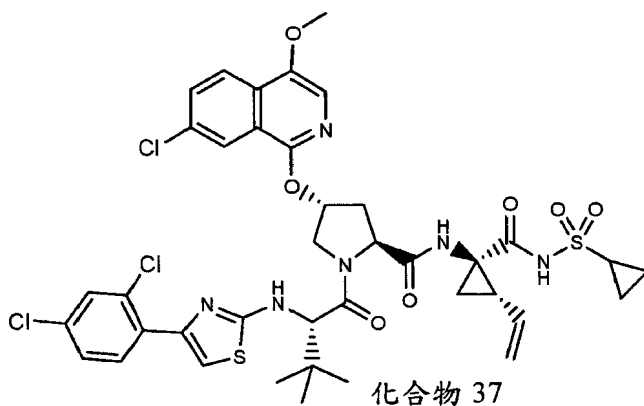
製備化合物36，實例36：



除在步驟1中使用2-溴-1-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)乙-1-酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於

化合物 23 之製備所描述之相同程序製備化合物 36。¹H NMR (600 MHz, DMSO-CDCl₃) δ ppm 1.03-1.12 (m, 3 H), 1.16 (s, 9 H), 1.38 (dd, $J=8.79, 5.27$ Hz, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 2.14-2.27 (m, 2 H), 2.38 (dd, $J=12.89, 6.44$ Hz, 1 H), 3.24 (d, $J=5.27$ Hz, 3 H), 3.72 (br. s., 1 H), 3.86 (d, $J=6.44$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.06 (q, $J=5.08$ Hz, 2 H), 4.22 (dd, $J=11.43, 3.81$ Hz, 1 H), 4.42 (t, $J=8.20$ Hz, 1 H), 4.66 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 4.86 (d, $J=9.96$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J=10.55$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H), 6.03 (br. s., 1 H), 6.34 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 7.12 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.62-7.70 (m, 2 H), 8.00 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.88 (br. s., 1 H), 10.42 (br. s., 1 H)。LC-MS, MS m/z 864.9 ($M^+ + H$)。

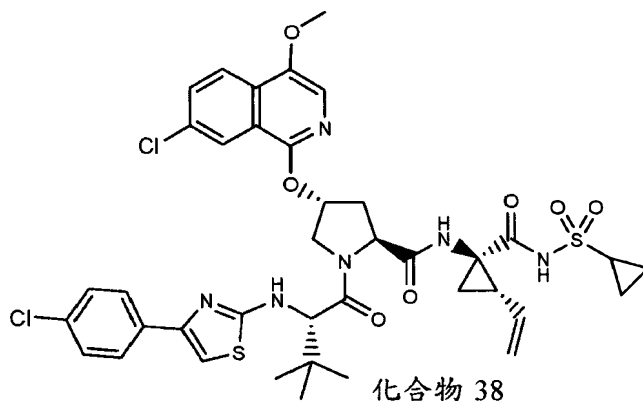
製備化合物 37，實例 37：



除在步驟 1 中使用 2,2',4'-三氯苯乙酮代替 2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物 23 之製備所描述之相同程序製備化合物 37。¹H NMR (600 MHz, DMSO-CDCl₃) δ ppm

1.02-1.12 (m, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.39 (dd, $J=9.37$, 5.27 Hz, 1 H), 1.65-1.81 (m, 1 H), 2.22 (t, $J=16.11$ Hz, 2 H), 2.36 (dd, $J=13.77$, 6.74 Hz, 1 H), 2.92-3.02 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.06 (q, $J=5.27$ Hz, 2 H), 4.19 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 4.50 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H), 4.61 (d, $J=9.37$ Hz, 2 H), 5.12 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 5.26 (d, $J=16.40$ Hz, 1 H), 5.60-5.72 (m, 1 H), 6.03 (br. s., 1 H), 6.78 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.13 (br. s., 1 H), 7.53 (br. s., 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.71 (d, $J=2.34$ Hz, 1 H), 7.82 (t, $J=8.50$ Hz, 2 H), 8.03 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.93 (br. s., 1 H), 10.45 (br. s., 1 H) 。 LC-MS, MS m/z 874.8 ($M^+ + H$) 。

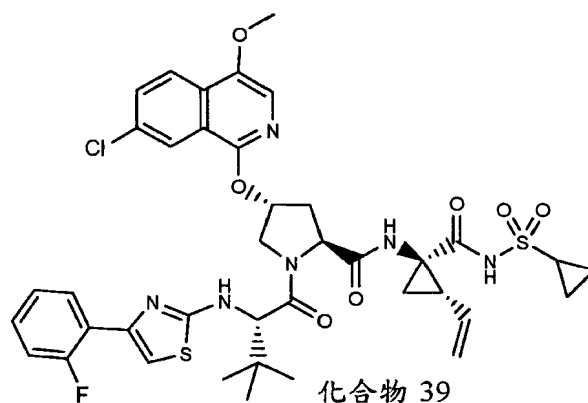
製備化合物38，實例38：



除在步驟1中使用2-溴-4'-氯苯乙酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物38。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.04-1.12 (m, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.38 (dd, $J=9.08$, 4.98 Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 2.13-2.29 (m, 2 H), 2.38 (dd, $J=12.89$, 6.44 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 4.07 (q, $J=5.27$ Hz, 2

H), 4.22 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 4.48 (d, $J=5.86$ Hz, 1 H), 4.69 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 4.73-4.81 (m, 1 H), 5.12 (br. s., 1 H), 5.24 (d, $J=16.99$ Hz, 1 H), 5.68 (br. s., 1 H), 6.05 (br. s., 1 H), 6.84 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 6.87 (br. s., 1 H), 7.54-7.60 (m, 3 H), 7.65 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.89 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H) 。 LC-MS, MS m/z 840.9 ($M^+ + H$) 。

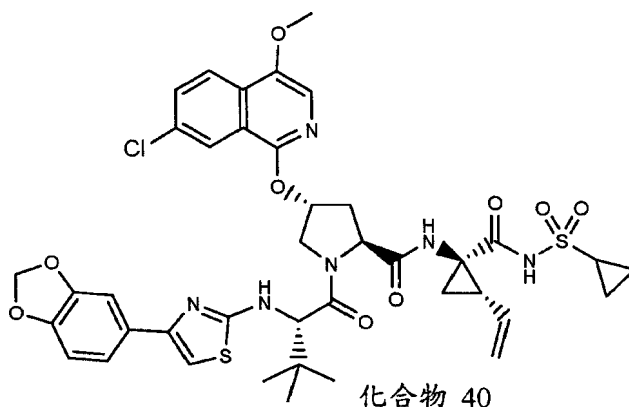
製備化合物39，實例39：



除在步驟1中使用2-氟苯甲醯甲基溴化物代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物39。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.08 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.38 (dd, $J=8.79, 4.69$ Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 2.18-2.29 (m, 1 H), 2.38-2.44 (m, 1 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.07 (q, $J=4.88$ Hz, 2 H), 4.22 (dd, $J=11.43, 3.22$ Hz, 1 H), 4.47 (t, $J=8.50$ Hz, 1 H), 4.70 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J=9.96$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J=9.96$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H), 6.00 (br. s., 1 H), 6.65 (t, $J=7.03$ Hz, 1 H), 6.80

(s, 1 H), 6.84-6.94 (m, 2 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.65 (dd, $J=8.79, 1.76$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.92 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.89 (br. s., 1 H), 10.44 (br. s., 1 H)。LC-MS, MS m/z 824.9 ($M^+ + H$)。

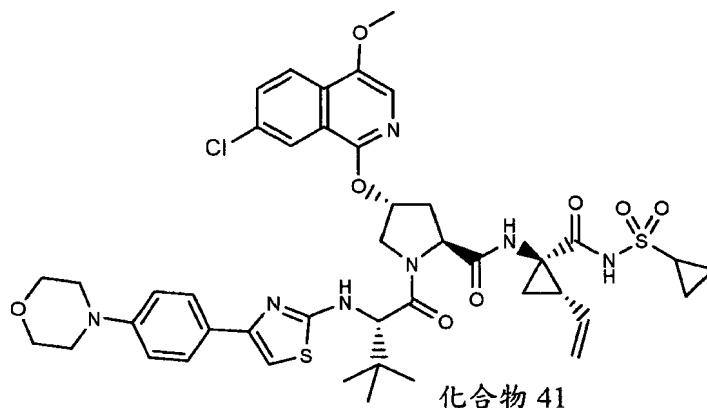
製備化合物40，實例40：



除在步驟1中使用1-(1,3-苯并間二氧雜戊烯-5-基)-2-溴乙-1-酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物40。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{CDCl}_3$) δ ppm 1.06 (t, 3 H), 1.15 (s, 9 H), 1.38 (dd, $J=9.08, 4.98$ Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 2.22 (d, $J=15.23$ Hz, 2 H), 2.32-2.41 (m, 1 H), 2.98 (br. s., 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.06 (q, $J=5.27$ Hz, 2 H), 4.22 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J=16.99$ Hz, 1 H), 4.67 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 4.79 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 5.56 (br. s., 1 H), 5.74 (s, 1 H), 6.06 (br. s., 1 H), 6.33 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 7.09-

7.21 (m, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64-7.71 (m, 2 H), 8.00 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.89 (br. s., 1 H), 10.43 (br. s., 1 H) 。 LC-MS, MS m/z 850.9 ($M^+ + H$) 。

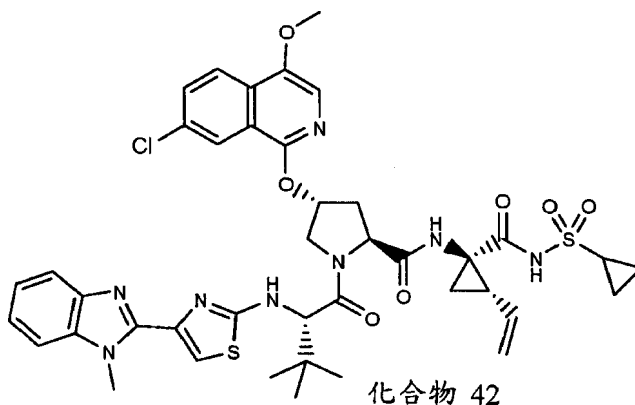
製備化合物41，實例41：



除在步驟1中使用2-溴-1-(4-嗎啉基苯基)-1-乙酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物41。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- CDCl_3) δ ppm 1.04-1.11 (m, 4 H), 1.16 (s, 9 H), 1.38 (dd, $J=9.37, 5.27$ Hz, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 2.15-2.29 (m, 2 H), 2.35 (d, $J=6.44$ Hz, 2 H), 2.65-2.70 (m, 2 H), 2.71-2.78 (m, 2 H), 2.98 (br. s., 2 H), 3.60-3.69 (m, 4 H), 3.79 (br. s., H), 3.99 (s, 3 H), 4.02 (d, $J=5.86$ Hz, 1 H), 4.07 (d, $J=4.69$ Hz, 4 H), 4.27 (dd, $J=11.13, 4.10$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 4.65 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 4.87 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J=16.99$ Hz, 1 H), 5.68 (qt, 1 H), 6.03 (br. s., 1 H), 6.34 (d,

$J=8.20$ Hz, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 7.53 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H), 7.59-7.68 (m, 2 H), 8.00 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.90 (br. s., 1 H), 10.45 (br. s., 1 H) 。 LC-MS, MS m/z 891.9 ($M^+ + H$) 。

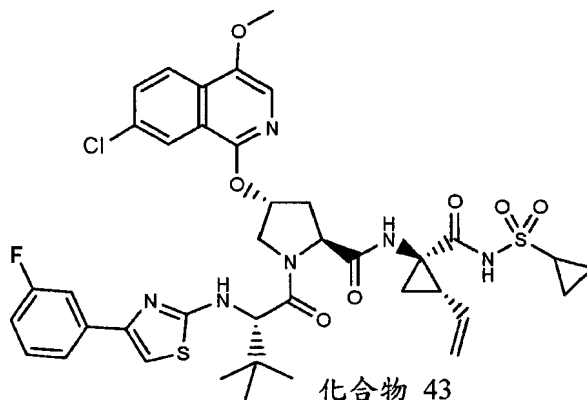
製備化合物 42，實例 42：



除在步驟 1 中使用 2-溴-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1-乙酮代替 2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物 23 之製備所描述之相同程序製備化合物 42。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- CDCl_3) δ ppm 1.09 (br. s., 2 H), 1.13 (s, 9 H), 1.16-1.21 (m, 2 H), 1.42 (dd, $J=8.79$, 5.27 Hz, 1 H), 1.79 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H), 2.18-2.33 (m, 2 H), 2.50 (dd, $J=13.48$, 7.03 Hz, 1 H), 3.00 (br. s., 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.06 (q, $J=4.88$ Hz, 2 H), 4.20 (dd, $J=11.13$, 2.93 Hz, 1 H), 4.43 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 4.59 (t, $J=8.50$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 5.15 (d, $J=9.96$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J=16.99$ Hz, 1 H), 5.70 (br. s., 1 H), 5.86 (br. s., 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.14-7.21 (m, 2 H), 7.25 (d, $J=6.44$ Hz, 1 H), 7.33

(s, 1 H), 7.51 (d, $J=6.44$ Hz, 1 H), 7.63 (dd, $J=8.79$, 2.34 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.89 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.97 (br. s., 1 H), 10.46 (br. s., 1 H)。LC-MS, MS m/z 860.9 ($M^+ + H$)。

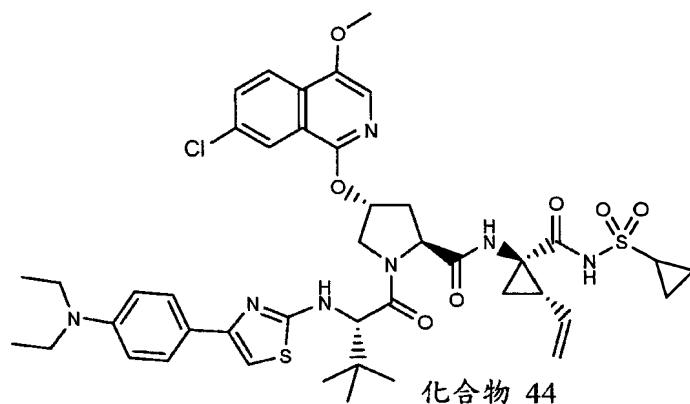
製備化合物43，實例43：



除在步驟1中使用3-氟苯甲醯甲基溴化物代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物43。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- CDCl_3) δ ppm 0.99-1.13 (m, 2 H), 1.16 (s, 9 H), 1.38 (dd, $J=9.37$, 5.27 Hz, 1 H), 1.75 (br. s., 1 H), 2.09-2.28 (m, 1 H), 2.35-2.47 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.06 (d, $J=5.27$ Hz, 2 H), 4.23 (dd, $J=11.13$, 3.52 Hz, 1 H), 4.44 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H), 4.71 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J=12.30$ Hz, 1 H), 5.12 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J=16.40$ Hz, 1 H), 6.02 (br. s., 1 H), 6.93 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 7.43 (d, $J=10.55$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.64 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.88 (br. s., 1 H), 10.42 (br. s., 1 H)。LC-

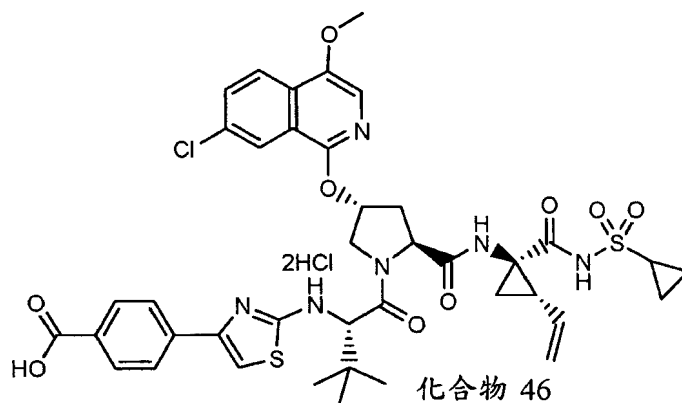
MS, MS m/z 824.9 ($M^+ + H$)。

製備化合物44，實例44：



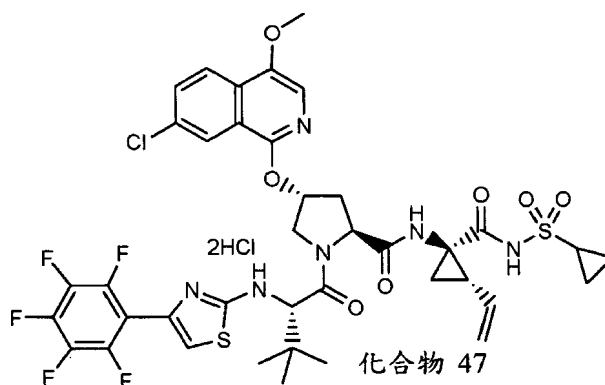
除在步驟1中使用 α -溴-4-(二乙基氨基)苯乙酮代替2-溴-4'-甲基苯乙酮之外，遵循如關於化合物23之製備所描述之相同程序製備化合物44。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- CDCl_3) δ ppm 0.86 (t, $J=6.74$ Hz, 6 H), 1.05-1.11 (m, 4 H), 1.16 (s, 9 H), 1.37 (dd, $J=9.08$, 4.98 Hz, 1 H), 1.74 (d, $J=6.44$ Hz, 1 H), 2.21 (dd, $J=17.58$, 9.37 Hz, 2 H), 2.35 (dd, $J=13.18$, 6.74 Hz, 1 H), 2.93-3.10 (m, 6 H), 3.96 (s, 3 H), 4.07 (d, $J=5.27$ Hz, 3 H), 4.24 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 4.42 (dd, $J=9.37$, 7.03 Hz, 1 H), 4.64 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 4.92 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J=10.55$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H), 5.63-5.72 (m, 1 H), 6.02 (br. s., 1 H), 6.14 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 7.50 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J=9.37$ Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, $J=9.08$, 2.05 Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.88 (br. s., 1 H), 10.43 (br. s., 1 H)。LC-MS, MS m/z 877.9 ($M^+ + H$)。





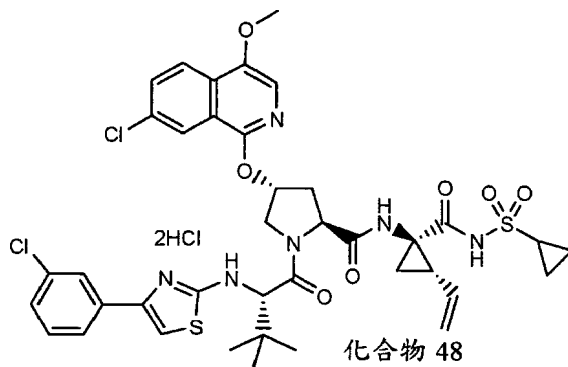
除在步驟1中使用4-(2-溴乙醯基)苯甲酸代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序製備化合物46。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.12-1.19 (m, 9H), 1.22-1.29 (m, 3H), 1.41 (dd, $J=9.3$, 5.3 Hz, 1H), 1.88 (dd, $J=8.2$, 5.5 Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.83-2.87 (m, 1H), 2.95 (tt, $J=8.7$, 4.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (dd, $J=11.4$, 3.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=10.5$, 6.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=10.5$, 1.4 Hz, 1H), 5.28 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.68-5.77 (m, 1H), 6.06-6.11 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (ddd, $J=8.5$, 5.8, 2.4 Hz, 4H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.89 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 851.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物47，實例47：



除在步驟1中使用2,3,4,5,6-五氟苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以41%產率製備化合物47。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.04-1.10 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.21-1.28 (m, 2H), 1.40 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.95 (td, $J=8.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (dd, $J=11.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=10.4, 6.7$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.72 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J=17.1, 10.2, 9.0$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 8.00 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.2, 31.2, 34.9, 35.5, 35.7, 41.7, 42.8, 54.9, 55.8, 60.2, 63.7, 74.4, 117.6, 118.5, 120.6, 122.3, 123.3, 129.3, 130.9, 133.3, 133.5, 146.9, 152.2, 168.7, 169.6, 172.3, 174.2。LC-MS, MS m/z 897.2 ($M^+ + H$)。

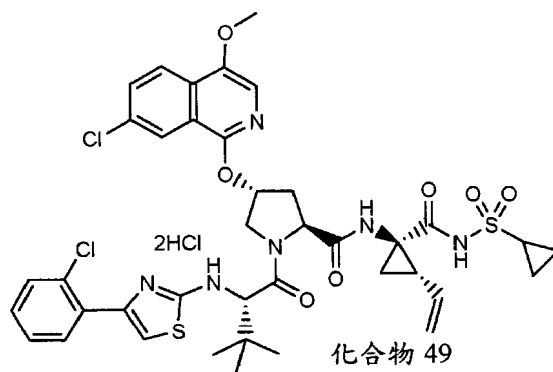
製備化合物48，實例48：



除在步驟1中使用3-氯苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以

31.5%產率製備化合物48。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.24-1.27 (m, 2H), 1.41 (dd, $J=9.5, 5.2$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.51 (dd, $J=13.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J=12.7, 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.15 (dd, $J=11.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=10.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.68-4.72 (m, 2H), 5.11 (dd, $J=10.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2, 10.2, 9.2$ Hz, 1H), 6.00 (t, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.08 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.62 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.1, 31.2, 34.9, 35.3, 36.1, 41.7, 55.1, 55.7, 60.2, 64.1, 74.5, 117.6, 118.4, 120.8, 122.6, 123.3, 124.1, 125.9, 127.8, 129.5, 129.8, 130.9, 133.2, 134.4, 147.0, 148.8, 152.2, 163.2, 169.6, 169.7, 171.6, 174.1, 178.4. LC-MS, MS m/z 841.2 ($M^+ + H$)。

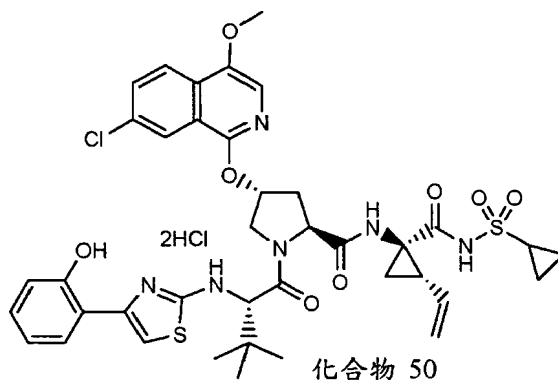
製備化合物49，實例49：



除在步驟1中使用2-氯苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以

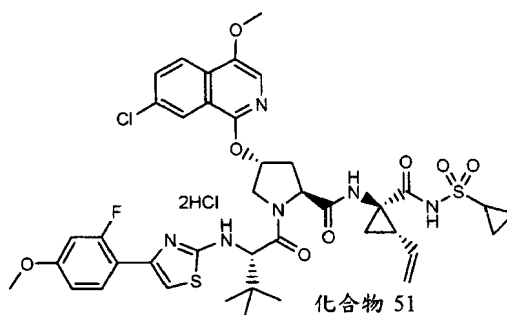
28.9%產率製備化合物49。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.12 (m, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.25 (dd, $J=4.9, 2.7$ Hz, 2H), 1.42 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.56 (dd, $J=13.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J=12.8, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.13 (dd, $J=11.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.63 (dd, $J=10.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.36 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.1, 31.2, 34.8, 35.1, 37.0, 41.7, 55.1, 55.8, 60.4, 64.6, 74.7, 117.6, 118.7, 120.8, 122.6, 123.6, 127.2, 129.6, 130.0, 130.3, 130.6, 131.1, 131.5, 132.7, 133.2, 133.5, 147.1, 152.4, 168.8, 169.5, 170.1, 174.0, 181.3。LC-MS, MS m/z 841.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物50，實例50：



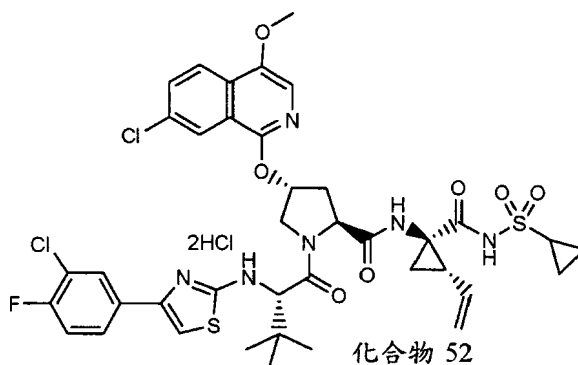
除在步驟1中使用2-溴-2'-羥基苯乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以41.6%產率製備化合物50。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.24 (dd, $J=4.9, 2.7$ Hz, 2H), 1.42 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.63 (dd, $J=13.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.92-2.98 (m, $J=8.2, 8.2, 4.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.07 (dd, $J=12.2, 3.1$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.35 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J=10.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.1, 10.4, 8.9$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.90 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.43 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.4, 25.9, 31.2, 34.8, 34.9, 36.8, 41.7, 55.2, 55.9, 60.4, 66.2, 74.9, 116.7, 117.7, 118.9, 120.4, 120.8, 122.3, 123.8, 127.6, 129.6, 131.0, 131.4, 133.2, 133.6, 147.2, 152.2, 154.6, 159.0, 169.4, 169.5, 169.7, 172.4, 173.9。LC-MS, MS m/z 823.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物51，實例51：



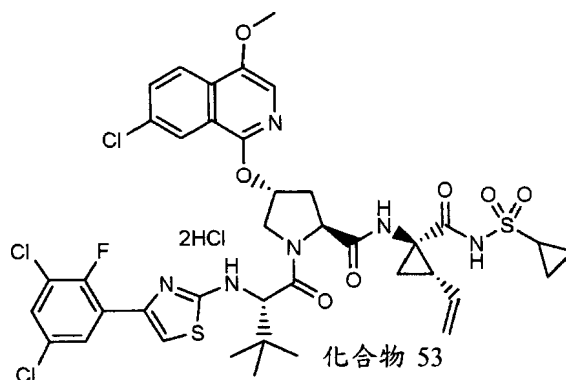
除在步驟1中使用2-氯-4-甲氧基苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以36.2%產率製備化合物51。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.04-1.11 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.41 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.54 (dd, $J=13.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J=12.7, 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.12 (dd, $J=11.7, 3.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.62 (dd, $J=10.4, 7.0$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.73 (dt, $J=17.2, 9.6$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.53-6.63 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.60 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.0, 31.2, 34.8, 35.2, 36.6, 41.7, 42.8, 55.2, 55.3, 55.8, 60.4, 64.8, 74.6, 101.8, 102.0, 110.5, 117.6, 118.6, 120.8, 122.5, 123.5, 129.5, 129.9, 129.9, 131.0, 133.2, 133.4, 147.1, 152.3, 161.8, 169.2, 169.5, 170.5, 174.0。LC-MS, MS m/z 855.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物52，實例52：



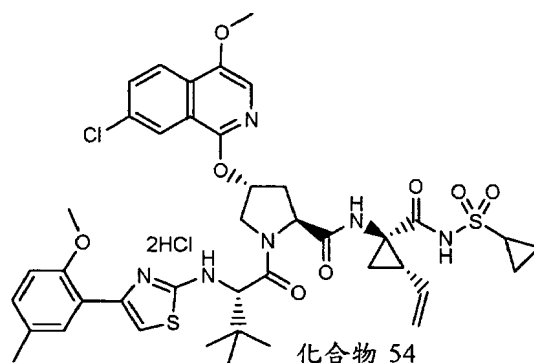
除在步驟1中使用2-溴-1-(3-氯-4-氟苯基)乙酮代替2-
 苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同
 序以21.2%產率製備化合物52。¹H NMR (500 MHz, MeOD)
 δ ppm 1.04-1.11 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.22-1.29 (m, 2H),
 1.41 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H),
 2.18-2.26 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H),
 3.94 (s, 3H), 4.14 (dd, $J=11.7, 3.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=10.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.70-4.76 (m, 2H), 5.11 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=17.1, 10.4, 8.9$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=7.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=9.5$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 26.2, 31.2, 34.1, 35.4, 35.8, 41.7, 55.2, 55.7, 60.2, 63.8, 74.3, 116.2, 117.6, 118.3, 120.5, 120.6, 120.7, 122.5, 123.3, 125.9, 125.9, 128.0, 128.5, 129.4, 130.8, 133.2, 147.0, 152.1, 169.6, 169.6, 172.0, 174.2。LC-MS, MS m/z 859.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物53，實例53：



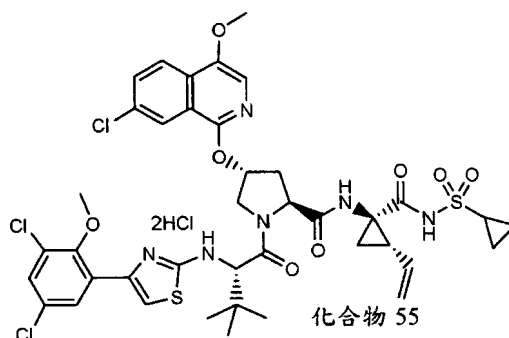
除在步驟1中使用2-溴-1-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以15.3%產率製備化合物53。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.07-1.11 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.42 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.23-2.33 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=13.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 4.16 (dd, $J=11.7, 4.1$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.63 (dd, $J=9.9, 7.2$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.27-5.34 (m, 1H), 5.74 (ddd, $J=17.1, 10.4, 8.9$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 15.1, 22.5, 26.1, 31.2, 34.8, 35.1, 37.1, 41.7, 55.0, 55.8, 60.4, 64.3, 74.8, 105.9, 108.7, 117.6, 117.8, 118.7, 120.8, 122.6, 123.7, 129.1, 129.2, 131.1, 133.2, 133.5, 147.2, 148.1, 148.4, 148.4, 152.5, 165.7, 169.5, 170.2, 173.9, 178.4。LC-MS, MS m/z 895.1 ($M^+ + H$)。

製備化合物54，實例54：



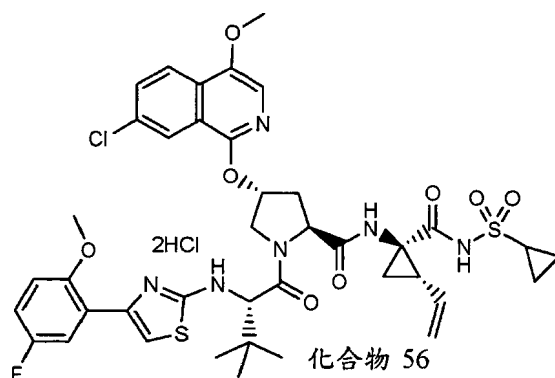
除在步驟1中使用2-溴-1-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以40.2%產率製備化合物54。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.24 (dd, $J=4.6$, 2.4 Hz, 2H), 1.42 (dd, $J=9.5$, 5.5 Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=7.9$, 5.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (ddd, $J=13.9$, 10.1, 4.1 Hz, 2H), 2.61 (dd, $J=13.7$, 7.3 Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J=12.7$, 8.0, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.09 (dd, $J=12.1$, 3.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.44 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J=10.2$, 7.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.2$, 1.7 Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.1$, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2$, 10.3, 8.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=8.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 19.4, 22.5, 25.9, 31.1, 34.8, 35.0, 36.9, 41.6, 55.1, 55.3, 55.8, 60.3, 65.7, 74.8, 111.8, 117.7, 118.7, 120.7, 122.4, 123.7, 129.2, 129.5, 130.7, 131.0, 133.2, 133.4, 147.1, 150.7, 152.2, 154.6, 160.2, 169.5, 173.9, 176.8, 179.5, 185.7, 191.1。LC-MS, MS m/z 851.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物55，實例55：



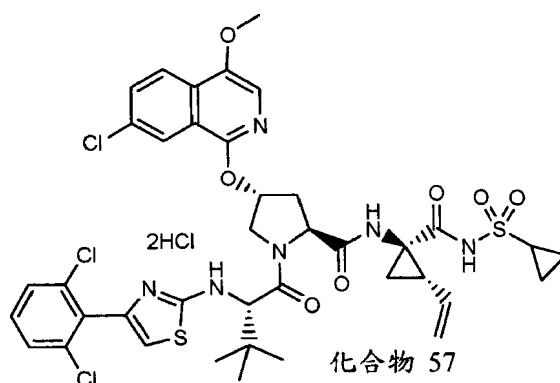
除在步驟1中使用2-溴-1-(3,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以37.9%產率製備化合物55。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.42 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=7.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.55 (dd, $J=13.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J=12.8, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (dd, $J=11.9, 3.7$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=10.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 5.12 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2, 10.2, 9.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.6, 26.1, 31.2, 34.9, 35.2, 36.5, 41.6, 55.1, 55.7, 59.9, 60.3, 64.1, 74.6, 117.6, 118.5, 120.7, 122.5, 123.4, 128.3, 129.4, 129.5, 129.7, 130.9, 133.2, 147.0, 152.1, 152.3, 152.5, 168.6, 169.6, 171.0, 174.0, 175.5, 181.0。LC-MS, MS m/z 907.1 ($M^+ + H$)。LC-MS, MS m/z 905.2 ($M^+ - H$)。

製備化合物56，實例56：



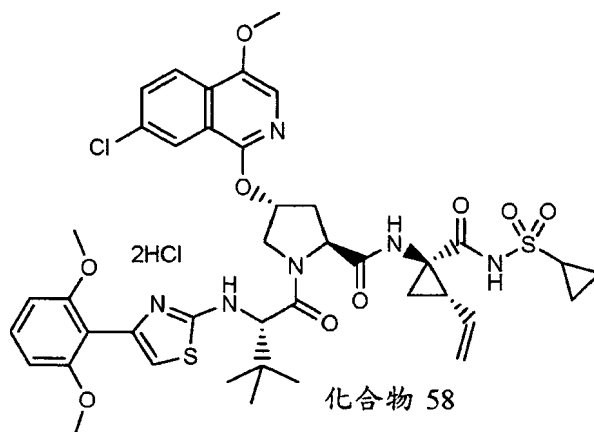
除在步驟1中使用2-溴-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以40.9%產率製備化合物56。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22-1.26 (m, 2H), 1.42 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=8.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.23-2.31 (m, 2H), 2.59 (dd, $J=13.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.95 (td, $J=8.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.10 (dd, $J=11.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.65 (dd, $J=10.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.68-5.77 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.03 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J=9.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 25.9, 31.2, 34.8, 35.0, 36.8, 41.6, 55.1, 55.7, 60.3, 65.4, 74.7, 113.0, 113.1, 115.2, 115.4, 116.9, 117.7, 118.6, 120.7, 122.4, 123.6, 129.5, 130.9, 133.2, 133.4, 147.1, 148.6, 152.2, 153.1, 154.6, 156.2, 158.1, 168.9, 169.5, 169.9, 172.8, 173.9。LC-MS, MS m/z 855.1 ($M^+ + H$)。LC-MS, MS m/z 853.2 ($M^+ - H$)。

製備化合物57，實例57：



除在步驟1中使用2-溴-1-(2,6-二氯苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以8.9%產率製備化合物57。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 3H), 1.12-1.16 (m, 9H), 1.25 (dd, $J=4.6$, 2.7 Hz, 2H), 1.42 (dd, $J=9.6$, 5.3 Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.2$, 5.5 Hz, 1H), 2.25-2.33 (m, 2H), 2.56 (dd, $J=13.6$, 7.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J=12.8$, 8.1, 4.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.15 (dd, $J=11.7$, 4.1 Hz, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.62 (dd, $J=9.8$, 7.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.4$, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.2$, 1.4 Hz, 1H), 5.74 (ddd, $J=17.1$, 10.2, 9.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.28 (dd, $J=15.6$, 8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 877.2 ($M^+ + H$)。LC-MS, MS m/z 875.1 ($M^+ - H$)。

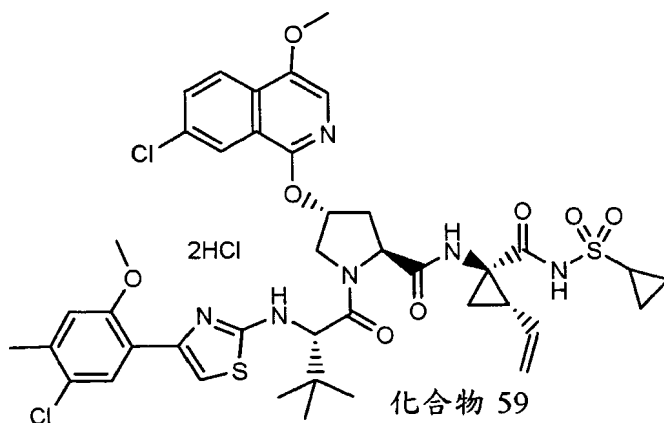
製備化合物58，實例58：



除在步驟1中使用2-溴-1-(2,6-二甲氧基苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同

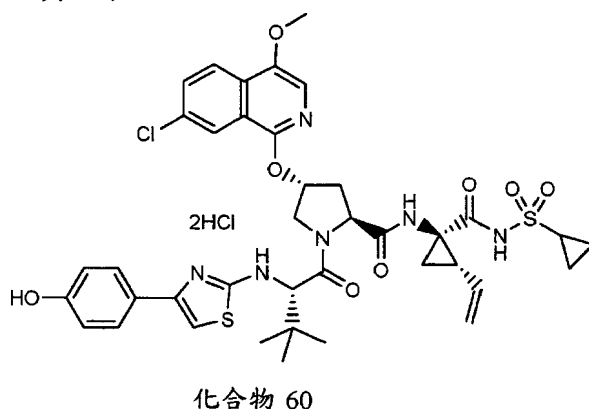
程序以 50.5% 產率製備化合物 58。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.13 (m, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.23 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.43 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.25-2.34 (m, 2H), 2.65 (dd, $J=13.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.95 (tt, $J=8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.08 (dd, $J=12.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H), 4.70 (dd, $J=10.2, 7.2$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2, 10.2, 9.2$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.79 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 25.9, 31.2, 34.8, 34.9, 37.3, 41.7, 55.0, 55.7, 55.8, 60.5, 65.9, 75.0, 104.6, 105.7, 117.7, 118.9, 120.8, 122.4, 123.8, 129.6, 131.1, 132.3, 133.2, 133.5, 147.2, 152.3, 158.6, 168.3, 168.8, 169.4, 173.9, 182.6。 LC-MS, MS m/z 867.2 (M^++H)。 LC-MS, MS m/z 865.2 (M^+-H)。

製備化合物59，實例59：



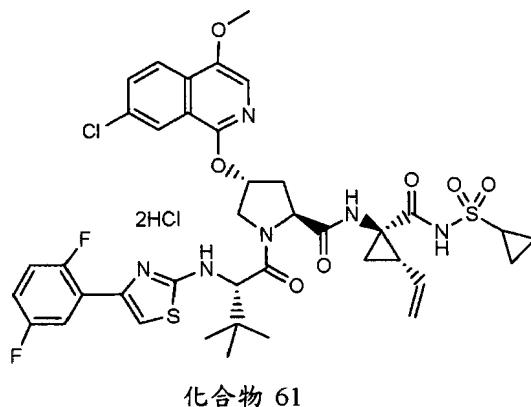
除在步驟1中使用2-溴-1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以45.8%產率製備化合物59。¹H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.24 (dd, $J=4.0, 3.1$ Hz, 2H), 1.41 (dd, $J=9.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=7.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.21 (無, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 1H), 2.56 (dd, $J=13.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.96 (tt, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.11 (dd, $J=12.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.53 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=10.2, 7.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 19.2, 22.5, 26.0, 31.2, 34.8, 35.1, 36.7, 41.6, 55.1, 55.5, 55.8, 60.3, 74.6, 114.1, 117.6, 118.6, 120.7, 122.4, 123.4, 125.9, 128.8, 129.5, 130.9, 133.2, 133.3, 145.7, 147.0, 152.2, 155.3, 161.9, 169.5, 170.2, 173.9。LC-MS, MS m/z 885.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物60，實例60：



除在步驟1中使用2-溴-1-(4-羥基苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以44.3%產率製備化合物60。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.04-1.11 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.42 (dd, $J=9.3, 5.5$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.21-2.33 (m, 2H), 2.62 (dd, $J=13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J=12.8, 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.09 (dd, $J=12.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.67 (dd, $J=10.3, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 823.2 ($M^+ + H$)。

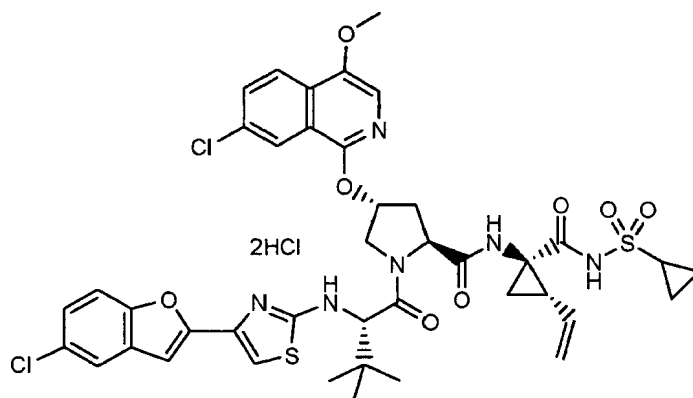
製備化合物61，實例61：



除在步驟1中使用2,5-二氟苯甲酰甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以50.0%產率製備化合物61。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H),

1.41 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.19-2.31 (m, 2H), 2.52 (dd, $J=13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.14 (dd, $J=11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.55-4.62 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 5.11 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.1, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.98 (ddd, $J=10.6, 9.1, 4.4$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=9.3, 5.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=9.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.6, 26.1, 31.2, 34.9, 35.2, 36.3, 41.6, 55.1, 55.7, 60.2, 64.1, 74.6, 108.1, 109.6, 115.3, 117.6, 118.2, 120.7, 122.5, 123.4, 130.9, 133.2, 133.3, 133.4, 144.1, 152.2, 159.4, 160.4, 165.8, 169.6, 174.1, 176.1, 179.3, 183.4, 186.0. LC-MS, MS m/z 843.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

製備化合物62，實例62：

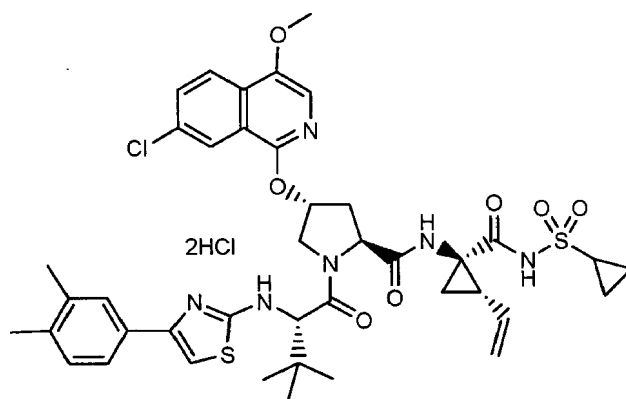


化合物 62

除在步驟1中使用2-溴-1-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之

相同程序以 46.9% 產率製備化合物 62。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.22-1.28 (m, 2H), 1.39 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.86 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (dd, $J=11.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J=10.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.98 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J=10.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J=17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.71 (ddd, $J=17.1, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.19 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.89 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 881.1 ($M^+ + H$)。

製備化合物 63，實例 63：

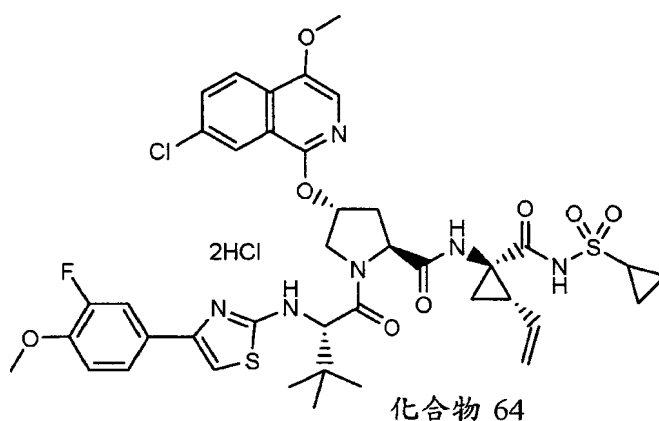


化合物 63

除在步驟 1 中使用 2-溴-1-(3,4-二甲基-苯基)-乙酮代替 2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物 9 之製備所描述之相同程序以 42.7% 產率製備化合物 63。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05-1.12 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22-1.25 (m, 2H), 1.41 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.1, 5.5$

Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.59 (dd, $J=13.8$, 7.3 Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J=12.8$, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.11 (dd, $J=12.1$, 3.5 Hz, 1H), 4.41 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.66 (dd, $J=10.2$, 7.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.3$, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.1$, 1.3 Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2$, 10.3, 9.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=8.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, *MeOD*) δ ppm 2.1, 5.6, 5.8, 18.6, 18.8, 22.5, 25.9, 31.2, 34.8, 35.0, 37.2, 41.6, 55.1, 55.8, 60.4, 62.7, 65.6, 74.5, 74.8, 117.7, 118.7, 120.8, 122.4, 123.6, 127.2, 129.6, 130.2, 131.0, 132.3, 133.2, 133.4, 137.7, 147.1, 152.3, 173.8。LC-MS, MS m/z 835.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

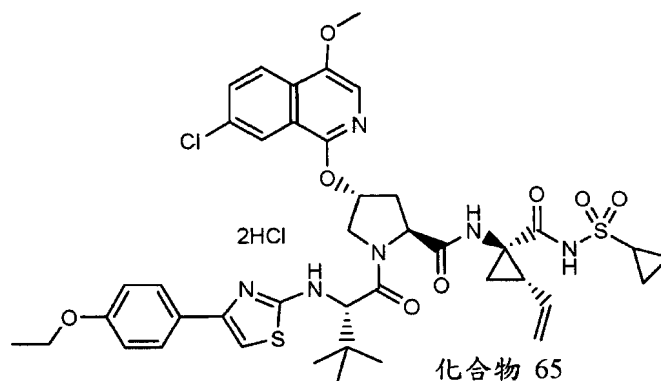
製備化合物64，實例64：



除在步驟1中使用3-氟-4-甲氧基苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以34.1%產率製備化合物64。 ^1H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.24 (ddd, $J=7.5, 5.0, 4.8$ Hz, 2H), 1.41 (dd, $J=9.6, 5.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=13.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.91-2.99 (m, $J=8.6, 4.2, 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.11 (dd, $J=12.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.65 (dd, $J=10.3, 7.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.67-5.78 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.98 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, *MeOD*) δ ppm 5.6, 5.8, 22.5, 23.7, 26.0, 31.2, 34.8, 35.1, 37.0, 41.6, 55.2, 55.8, 60.4, 64.5, 65.2, 67.7, 74.8, 78.5, 113.7, 114.0, 117.7, 118.5, 120.8, 122.4, 122.6, 123.6, 129.5, 131.0, 133.2, 147.1, 152.2, 158.7, 169.5, 169.9, 173.9, 175.3, 180.3。LC-MS, MS m/z 855.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

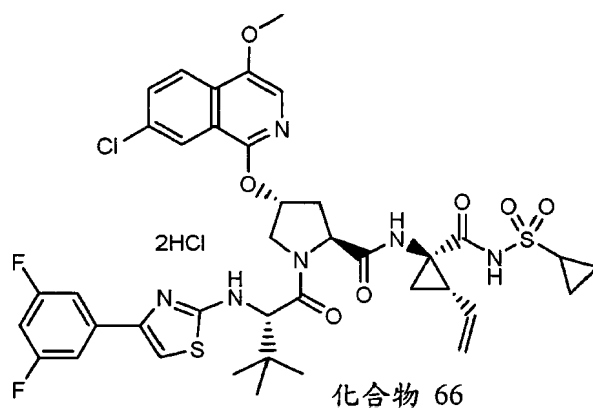
製備化合物65，實例65：



除在步驟1中使用2-溴-1-(4-乙氧基苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序

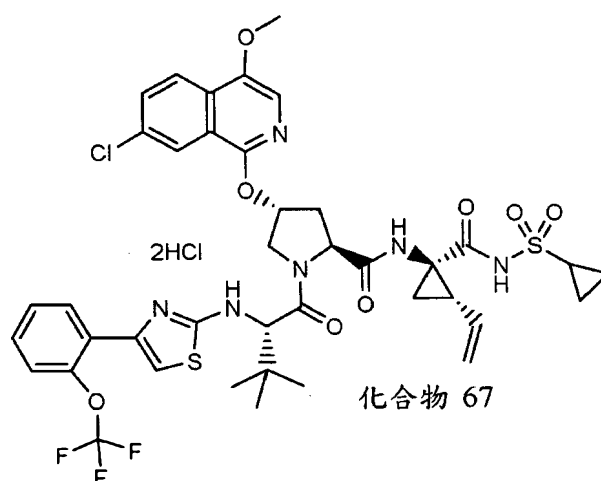
以 49.0% 產率製備化合物 65。 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22-1.26 (m, 2H), 1.37 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.41 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.21-2.33 (m, 2H), 2.59 (dd, $J=13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J=12.7, 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.97-4.04 (m, 2H), 4.10 (dd, $J=12.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.66 (dd, $J=10.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, *MeOD*) δ ppm 4.7, 5.6, 5.8, 14.0, 22.6, 25.9, 31.2, 34.8, 35.0, 37.2, 41.6, 55.1, 55.8, 60.4, 63.8, 65.5, 74.8, 89.5, 96.8, 115.0, 117.7, 118.7, 120.4, 120.8, 121.6, 122.4, 123.7, 124.8, 127.7, 129.6, 131.1, 133.2, 133.5, 160.7, 172.9, 173.9, 190.8。LC-MS, MS m/z 851.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

製備化合物 66，實例 66：



除在步驟1中使用3,5-二氟苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以34.6%產率製備化合物66。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.40 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.50 (dd, $J=13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.14 (dd, $J=11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=10.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.11 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 6.02 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 7.09 (dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 843.2 ($M^+ + H$)。

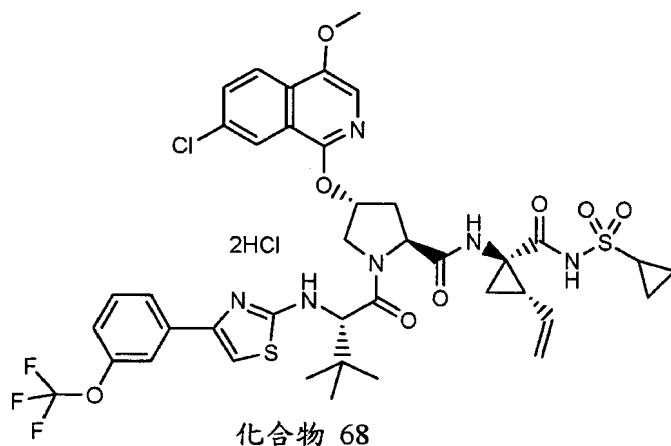
製備化合物67，實例67：



除在步驟1中使用2-(三氟甲氧基)苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相

同程序以 42.7% 產率製備化合物 67。 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.41 (dd, $J=9.6, 5.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J=12.7, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.13 (dd, $J=11.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.64 (dd, $J=10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 891.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

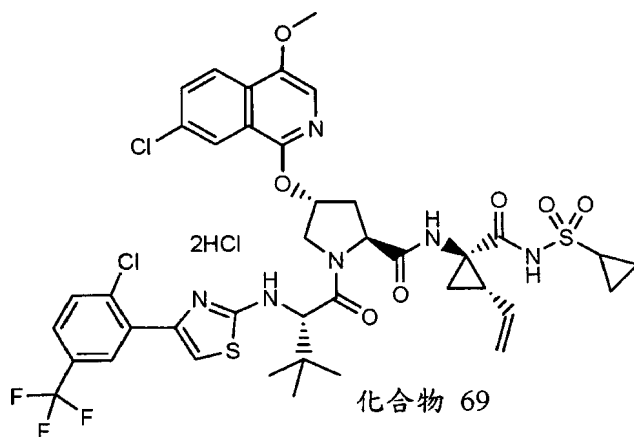
製備化合物 68，實例 68：



除在步驟 1 中使用 3-(三氟甲氧基)苯甲醯甲基溴化物代替 2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物 9 之製備所描述之相同程序以 34.2% 產率製備化合物 68。 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22-1.27

(m, 2H), 1.41 (dd, $J=9.6, 5.5$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.19-2.31 (m, 2H), 2.55 (dd, $J=13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.13 (dd, $J=11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.55-4.62 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 5.11 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J=17.1, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.51 (dd, $J=7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 。 LC-MS, MS m/z 891.2 ($M^+ + H$) 。

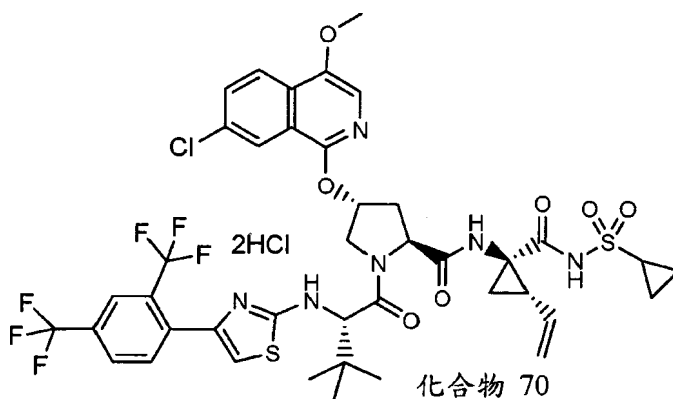
製備化合物69，實例69：



除在步驟1中使用2'-氯-5'-(三氟甲基)苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以54.5%產率製備化合物69。 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.08 (ddd, $J=7.7, 3.4, 3.2$ Hz, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.40 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.55

(dd, $J=13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.13 (dd, $J=11.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=10.3, 7.1$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 5.11 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.67-5.77 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.63 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 909.0 ($M^+ + H$)。

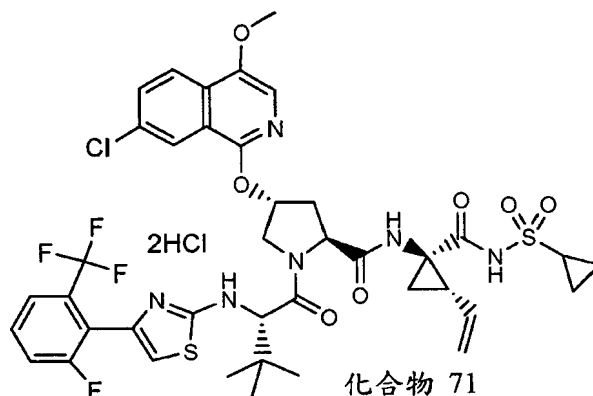
製備化合物70，實例70：



除在步驟1中使用2,4-雙(三氟甲基)苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以53.2%產率製備化合物70。 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.21 (s, 1H), 1.24 (dd, $J=4.7, 2.6$ Hz, 2H), 1.41 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.55 (dd, $J=13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (dd, $J=11.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.63 (dd, $J=10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.3, 1.5$

Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.2$, 1.4 Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2$, 10.3, 8.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=8.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.07 (d, $J=9.1$ Hz, 1H) • LC-MS, MS m/z 943.0 ($M^+ + H$) •

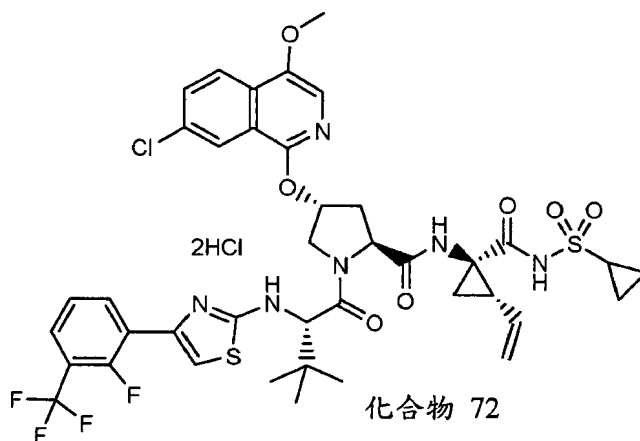
製備化合物71，實例71：



除在步驟1中使用2-氯-6-(三氯甲基)苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以34.0%產率製備化合物71。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.08 (ddd, $J=8.3, 6.3, 3.8$ Hz, 3H), 1.13 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.41 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.60 (dd, $J=13.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J=12.7, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.11-4.22 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.64 (dd, $J=9.8, 7.3$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.47 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.50

(s, 1H), 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.01 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 893.2 ($M^+ + H$)。

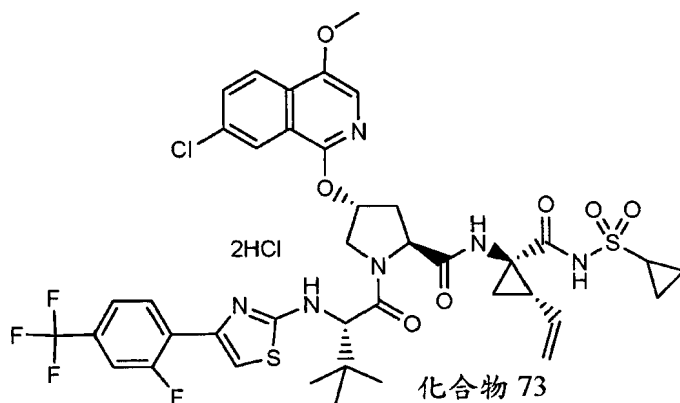
製備化合物72，實例72：



除在步驟1中使用2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以57.3%產率製備化合物72。 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.08 (ddd, $J=10.1, 5.1, 2.9$ Hz, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.40 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J=8.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.49 (dd, $J=13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.13 (dd, $J=11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J=10.3, 7.1$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 5.11 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.01 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.92

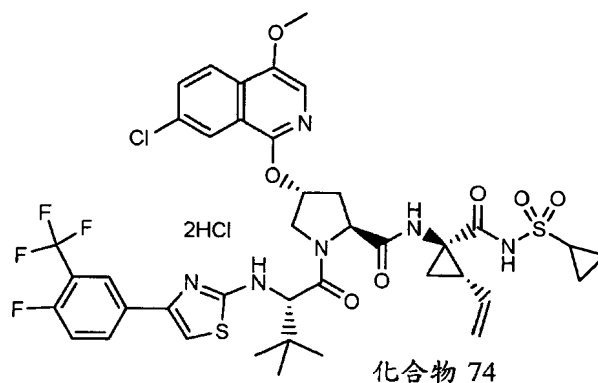
(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H) 。 LC-MS, MS m/z 893.2 ($M^+ + H$) 。

製備化合物73，實例73：



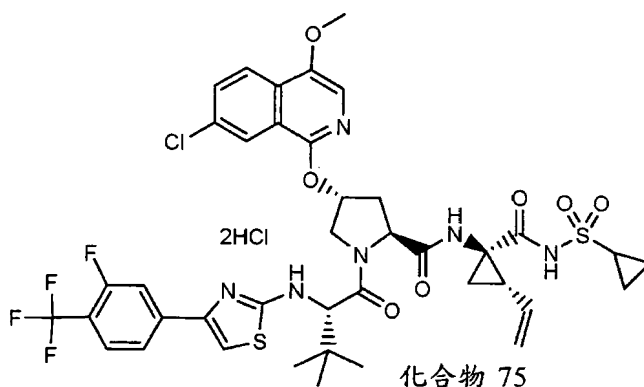
除在步驟1中使用2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以55.6%產率製備化合物73。 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.40 (dd, $J=9.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J=8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.17-2.29 (m, 2H), 2.47 (dd, $J=13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J=12.8, 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.14 (dd, $J=11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=10.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.69-4.76 (m, 2H), 5.10 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.88-7.96 (m, 2H) 。 LC-MS, MS m/z 893.2 ($M^+ + H$) 。

製備化合物74，實例74：



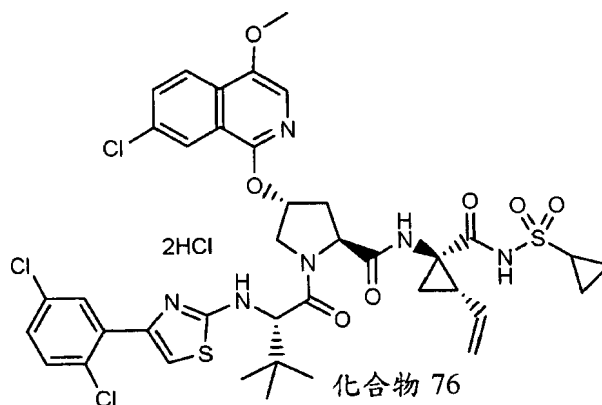
除在步驟1中使用4-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以38.5%產率製備化合物74。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.39 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.17-2.29 (m, 2H), 2.49 (dd, $J=13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.14 (dd, $J=11.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=10.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.72-4.78 (m, 2H), 5.10 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J=17.2, 10.3, 9.1$ Hz, 1H), 5.99 (t, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.87 (dd, $J=6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=9.6$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 893.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物75，實例75：



除在步驟1中使用3-氯-4-(三氟甲基)苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以53.4%產率製備化合物75。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.25 (td, $J=4.9, 2.5$ Hz, 2H), 1.39 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.86 (dd, $J=8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.43 (dd, $J=13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (dd, $J=11.7, 3.4$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=10.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.79-4.83 (m, 2H), 5.10 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.71 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.19 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.52 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 893.2 ($M^+ + H$)。

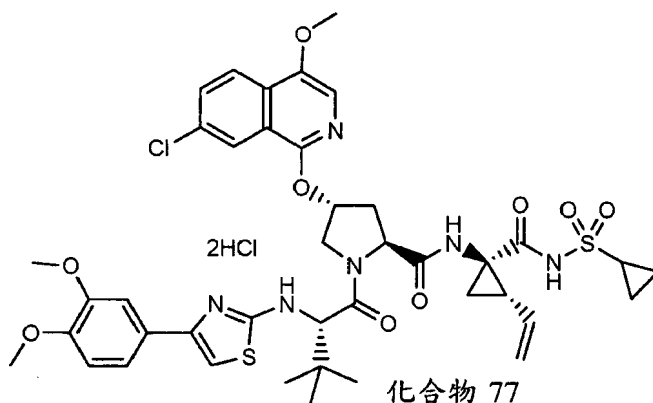
製備化合物76，實例76：



除在步驟1中使用2-溴-1-(2,5-二氯苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以49.3%產率製備化合物76。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.25 (ddd, $J=7.5, 5.0,$

4.8 Hz, 2H), 1.41 (dd, $J=9.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J=12.8, 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.14 (dd, $J=11.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 5.12 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.67-5.77 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.60 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 877.1 ($M^+ + H$)。

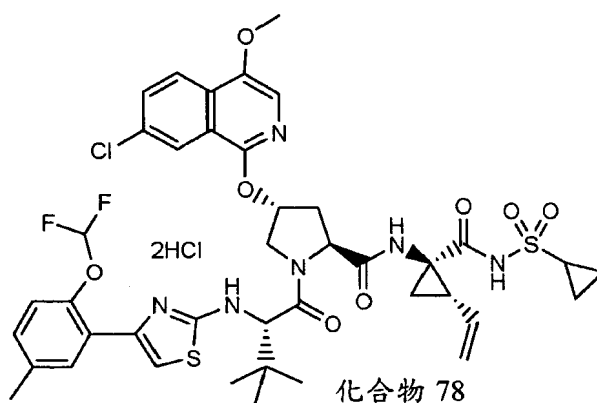
製備化合物 77，實例 77：



除在步驟 1 中使用 2-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙酮代替 2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物 9 之製備所描述之相同程序以 49.2% 產率製備化合物 77。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.04-1.11 (m, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.41 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.21-2.33 (m, 2H), 2.59 (dd, $J=13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J=12.7, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s,

3H), 3.96 (s, 3H), 4.10 (dd, $J=12.0, 3.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.66 (dd, $J=10.2, 7.2$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.25-5.34 (m, 1H), 5.67-5.78 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 867.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物78，實例78：



除在步驟1中使用2-溴-1-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基苯基]乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以54.2%產率製備化合物78。 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.41 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.59 (dd, $J=13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, $J=8.6, 4.2, 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (dd, $J=12.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.64 (dd, $J=10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.29

2

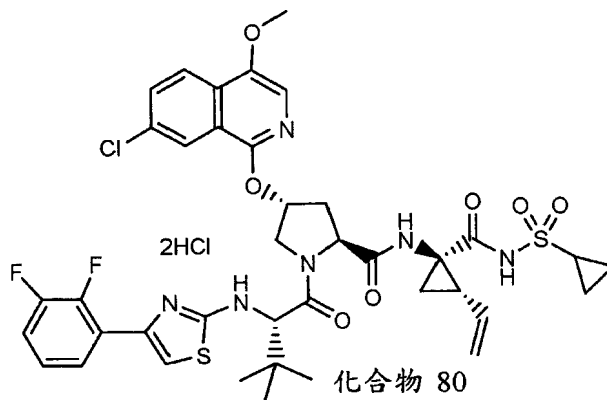
:



2

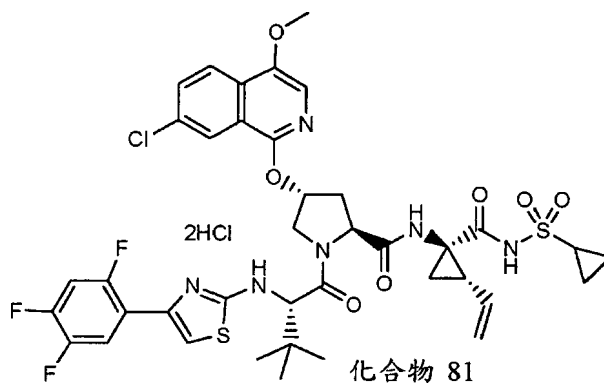
Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.94 (d, $J=9.6$ Hz, 1H). LC-MS, MS m/z 861.2 ($M^+ + H$).

製備化合物80，實例80：



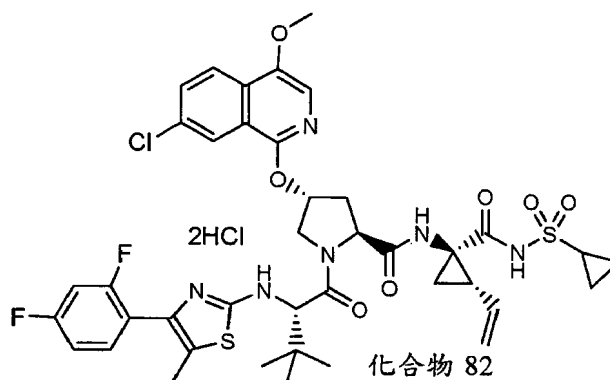
除在步驟1中使用2,3-二氟苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以51.4%產率製備化合物80。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.08 (ddd, $J=7.8, 4.8, 2.5$ Hz, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.25 (dt, $J=6.5, 4.2$ Hz, 2H), 1.41 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J=8.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.53 (dd, $J=13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.12 (dd, $J=11.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=10.3, 7.1$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.11 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J=17.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2, 10.3, 9.1$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 843.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物81，實例81：



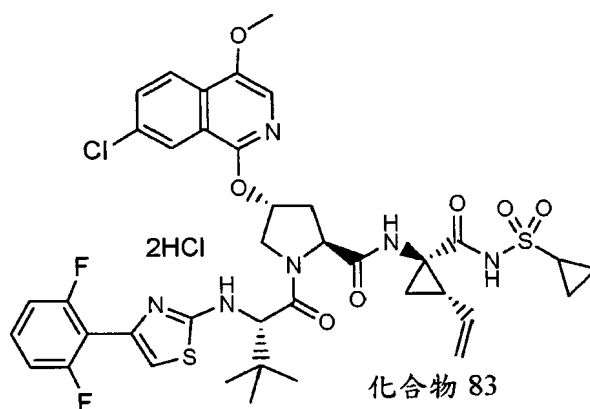
除在步驟1中使用2,4,5-三氟苯甲醯甲基溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以42.0%產率製備化合物81。¹H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.25 (dt, $J=7.3$, 2.1 Hz, 2H), 1.41 (dd, $J=9.4$, 5.4 Hz, 1H), 1.88 (dd, $J=8.1$, 5.5 Hz, 1H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.49 (dd, $J=13.7$, 6.9 Hz, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.13 (dd, $J=11.6$, 3.5 Hz, 1H), 4.56-4.63 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 5.11 (dd, $J=10.3$, 1.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=17.1$, 1.3 Hz, 1H), 5.72 (ddd, $J=17.2$, 10.3, 9.1 Hz, 1H), 6.06 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J=10.6$, 6.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.61 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=9.1$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 861.2 ($M^+ + H$)。

製備化合物82，實例82：



除在步驟1中使用2-溴-1-(2,4-二氟苯基)丙-1-酮溴化物代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以64.4%產率製備化合物82。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.05-1.10 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.42 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J=8.2, 5.4$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.61 (dd, $J=13.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J=12.7, 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.10 (dd, $J=12.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.67 (dd, $J=10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.2, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.02-7.11 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 857.2 ($M^+ + H$)。

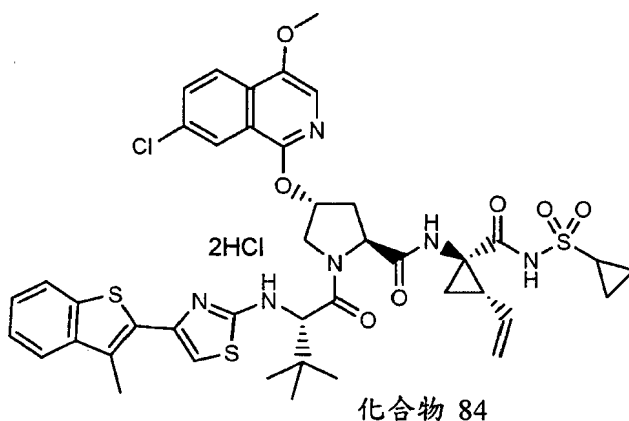
製備化合物83，實例83：



除在步驟1中使用2-溴-2',6'-二氟苯乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之相同程序以

62.9%產率製備化合物83。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.05-1.11 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.41 (dd, $J=9.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J=8.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.59 (dd, $J=13.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J=12.7, 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.12 (dd, $J=12.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.64 (dd, $J=10.1, 7.1$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J=17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J=17.1, 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.01 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.43 (ddd, $J=14.8, 8.4, 6.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。LC-MS, MS m/z 843.2 ($M^+ + H$)。

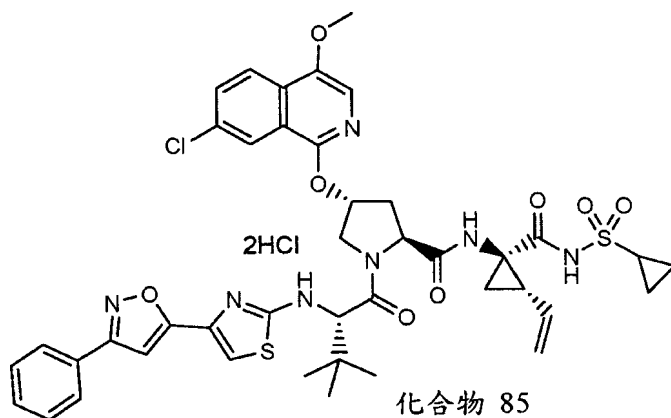
製備化合物84，實例84：



除在步驟1中使用2-溴-1-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)乙-1-酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之類似程序以34.1%產率製備化合物84。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09-1.15 (m, 3 H), 1.18 (s, 9 H), 1.25-

1.33 (m, 3 H), 1.46 (dd, $J=9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.92 (dd, $J=8.24, 5.49$ Hz, 1 H), 2.22-2.30 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.46 (dd, $J=13.43, 7.02$ Hz, 1 H), 2.95-3.04 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.19 (dd, $J=11.60, 3.66$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J=10.38, 7.02$ Hz, 1 H), 4.82 (br. s., 1 H), 5.15 (dd, $J=10.38, 1.53$ Hz, 1 H), 5.32 (dd, $J=17.09, 1.22$ Hz, 1 H), 5.78 (ddd, $J=17.09, 10.22, 9.00$ Hz, 1 H), 7.16-7.23 (m, 2 H), 7.28 (t, $J=7.63$ Hz, 1 H), 7.43-7.49 (m, 1 H), 7.49-7.54 (m, 2 H), 7.64 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。LC-MS, MS m/z 878 ($M+H$)⁺。

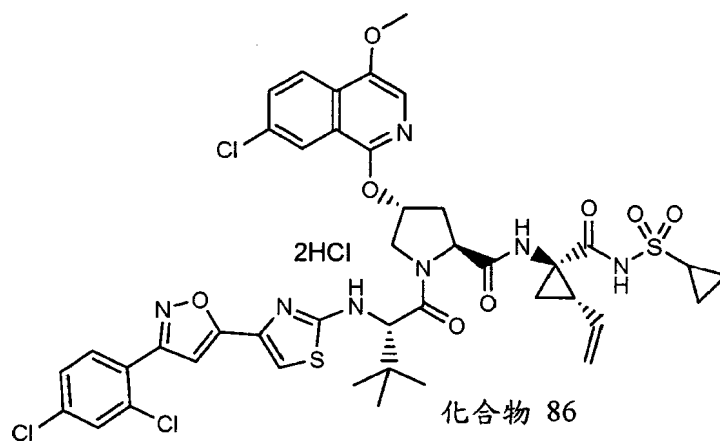
製備化合物85，實例85：



除在步驟1中使用2-溴-1-(3-苯基異噁唑-5-基)乙-1-酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之類似程序以43.1%產率製備化合物85。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.08-1.14 (m, 2 H), 1.21 (s, 9 H), 1.26-1.32 (m, 2 H), 1.42 (dd, $J=9.31, 5.34$ Hz, 1 H), 1.88 (dd, $J=8.24, 5.49$ Hz, 1 H), 2.21 (q, $J=8.85$ Hz, 1 H), 2.24-2.31 (m, 1

H), 2.43 (dd, $J=13.43$, 6.41 Hz, 1 H), 2.96-3.03 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.20 (dd, $J=11.60$, 3.36 Hz, 1 H), 4.53 (dd, $J=10.68$, 6.41 Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 5.09-5.15 (m, 2 H), 5.28 (dd, $J=17.24$, 1.07 Hz, 1 H), 5.74 (ddd, $J=17.17$, 10.15, 9.00 Hz, 1 H), 6.21 (br. s., 1 H), 6.68 (s, 1 H), 7.22-7.39 (m, 5 H), 7.46-7.53 (m, 2 H), 7.78 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H)。LC-MS, MS m/z 875 ($M+H$)⁺。

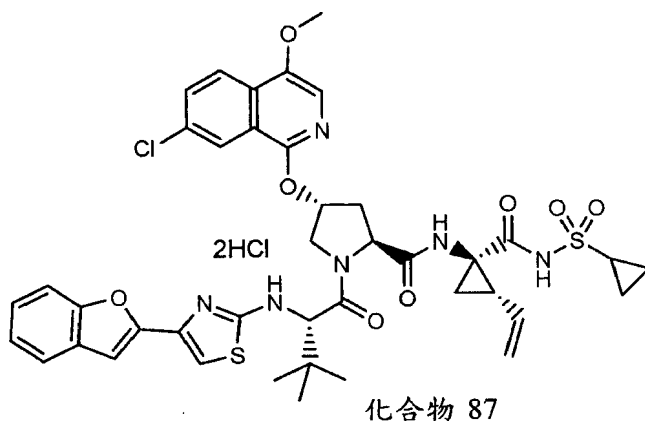
製備化合物86，實例86：



除在步驟1中使用2-溴-1-(3-(2,4-二氯苯基)異噁唑-5-基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之類似程序以61.2%產率製備化合物86。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.06-1.14 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H), 1.25-1.32 (m, 2 H), 1.39 (dd, $J=9.46$, 5.49 Hz, 1 H), 1.86 (dd, $J=8.09$, 5.34 Hz, 1 H), 2.18 (q, $J=8.85$ Hz, 1 H), 2.21-2.29 (m, 1 H), 2.40 (dd, $J=13.28$, 6.56 Hz, 1 H), 2.93-3.02 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.24 (dd, $J=11.29$, 3.66 Hz, 1 H), 4.46 (dd, $J=10.68$, 6.71 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 5.11 (d, $J=10.68$

Hz, 2 H), 5.26 (d, $J=17.09$ Hz, 1 H), 5.73 (dt, $J=17.17$, 9.58 Hz, 1 H), 6.11 (br. s., 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.03 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H), 7.14-7.22 (m, 1 H), 7.31 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.47-7.54 (m, 2 H), 7.85 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H)。LC-MS, MS m/z 944 ($M+H$)⁺。

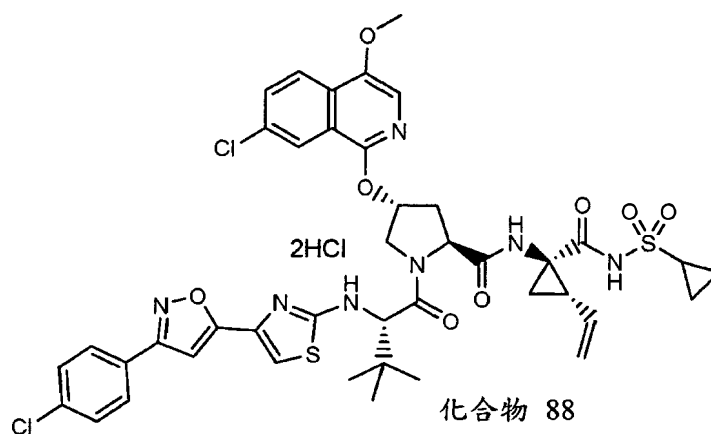
製備化合物87，實例87：



除在步驟1中使用1-(苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之類似程序以40.4%產率製備化合物87。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.06-1.15 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H), 1.26-1.33 (m, 2 H), 1.44 (dd, $J=9.46$, 5.49 Hz, 1 H), 1.90 (dd, $J=7.93$, 5.49 Hz, 1 H), 2.19-2.34 (m, 2 H), 2.46 (dd, $J=13.58$, 6.87 Hz, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.02 (dt, $J=6.49$, 3.32 Hz, 1 H), 4.20 (dd, $J=11.75$, 3.51 Hz, 1 H), 4.58 (dd, $J=10.68$, 6.71 Hz, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 4.99 (d, $J=11.60$ Hz, 1 H), 5.14 (dd, $J=10.38$, 1.53 Hz, 1 H), 5.30 (d, $J=17.09$ Hz, 1 H), 5.70-5.83 (m, 2 H), 6.16 (br. s., 1 H), 6.68 (s, 1 H),

6.97-7.06 (m, 2 H), 7.14 (td, $J=7.63$, 1.22 Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.40 (dd, $J=8.85$, 2.14 Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。LC-MS, MS m/z 848 ($M+H$)⁺。

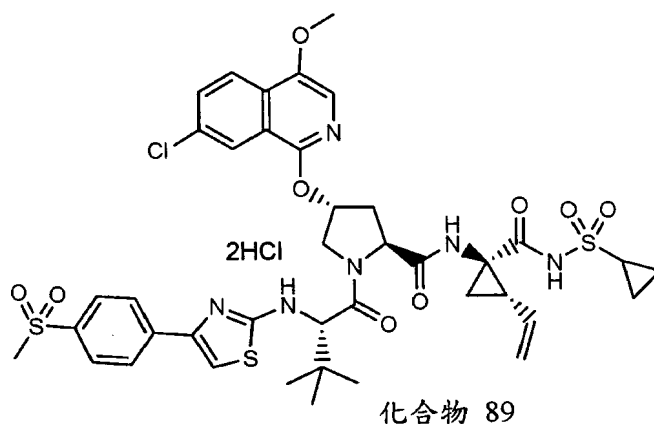
製備化合物88，實例88：



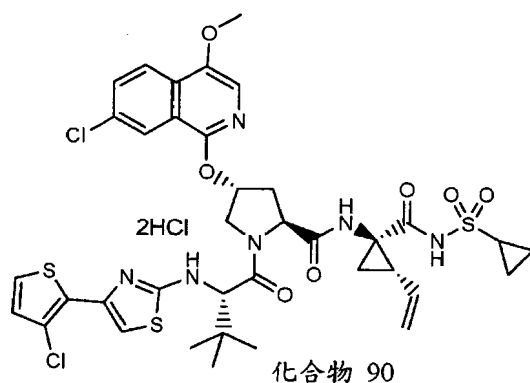
除在步驟1中使用2-溴-1-(3-(4-氯苯基)異噁唑-5-基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之類似程序以59.9%產率製備化合物88。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.08-1.13 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H), 1.26-1.32 (m, 2 H), 1.41 (dd, $J=9.46$, 5.49 Hz, 1 H), 1.87 (dd, $J=8.24$, 5.49 Hz, 1 H), 2.16-2.30 (m, 2 H), 2.35-2.41 (m, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.21 (dd, $J=11.60$, 3.66 Hz, 1 H), 4.50 (dd, $J=10.83$, 6.56 Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 5.09-5.18 (m, 2 H), 5.27 (dd, $J=17.24$, 1.07 Hz, 1 H), 5.74 (ddd, $J=17.09$, 10.07, 9.16 Hz, 1 H), 6.25 (br. s., 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.20-7.29 (m, 5 H), 7.43 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J=8.85$, 2.14 Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H);

LC-MS, MS m/z 909 ($M+H$)⁺。

製備化合物89，實例89：

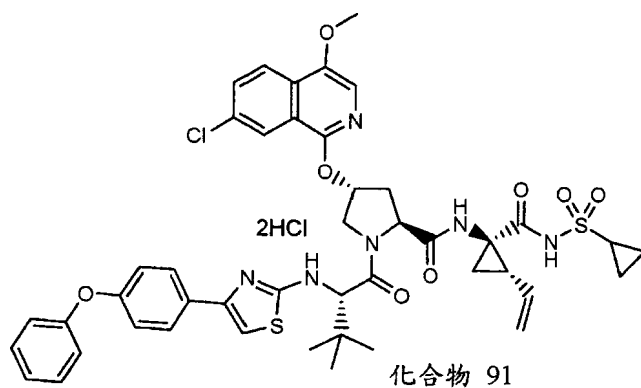


除在步驟1中使用2-溴-1-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之類似程序以14.2%產率製備化合物89。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09-1.15 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H), 1.25-1.33 (m, 2 H), 1.43 (dd, $J=9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.90 (dd, $J=7.93, 5.49$ Hz, 1 H), 2.18-2.30 (m, 2 H), 2.44 (dd, $J=13.73, 6.41$ Hz, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.96-3.03 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.19 (dd, $J=11.60, 3.36$ Hz, 1 H), 4.53 (dd, $J=10.68, 7.02$ Hz, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 5.02 (d, $J=10.99$ Hz, 1 H), 5.13 (dd, $J=10.53, 1.37$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J=17.24, 1.07$ Hz, 1 H), 5.75 (ddd, $J=17.09, 10.22, 9.00$ Hz, 1 H), 6.12 (t, $J=3.05$ Hz, 1 H), 7.39-7.47 (m, 4 H), 7.52 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H), 7.91 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ ppm 15.1, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8, 15.9, 16.0, 16.1, 16.2, 16.3, 16.4, 16.5, 16.6, 16.7, 16.8, 16.9, 17.0, 17.1, 17.2, 17.3, 17.4, 17.5, 17.6, 17.7, 17.8, 17.9, 18.0, 18.1, 18.2, 18.3, 18.4, 18.5, 18.6, 18.7, 18.8, 18.9, 19.0, 19.1, 19.2, 19.3, 19.4, 19.5, 19.6, 19.7, 19.8, 19.9, 20.0, 20.1, 20.2, 20.3, 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 21.0, 21.1, 21.2, 21.3, 21.4, 21.5, 21.6, 21.7, 21.8, 21.9, 22.0, 22.1, 22.2, 22.3, 22.4, 22.5, 22.6, 22.7, 22.8, 22.9, 23.0, 23.1, 23.2, 23.3, 23.4, 23.5, 23.6, 23.7, 23.8, 23.9, 24.0, 24.1, 24.2, 24.3, 24.4, 24.5, 24.6, 24.7, 24.8, 24.9, 25.0, 25.1, 25.2, 25.3, 25.4, 25.5, 25.6, 25.7, 25.8, 25.9, 26.0, 26.1, 26.2, 26.3, 26.4, 26.5, 26.6, 26.7, 26.8, 26.9, 27.0, 27.1, 27.2, 27.3, 27.4, 27.5, 27.6, 27.7, 27.8, 27.9, 28.0, 28.1, 28.2, 28.3, 28.4, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 30.0, 30.1, 30.2, 30.3, 30.4, 30.5, 30.6, 30.7, 30.8, 30.9, 31.0, 31.1, 31.2, 31.3, 31.4, 31.5, 31.6, 31.7, 31.8, 31.9, 32.0, 32.1, 32.2, 32.3, 32.4, 32.5, 32.6, 32.7, 32.8, 32.9, 33.0, 33.1, 33.2, 33.3, 33.4, 33.5, 33.6, 33.7, 33.8, 33.9, 34.0, 34.1, 34.2, 34.3, 34.4, 34.5, 34.6, 34.7, 34.8, 34.9, 35.0, 35.1, 35.2, 35.3, 35.4, 35.5, 35.6, 35.7, 35.8, 35.9, 36.0, 36.1, 36.2, 36.3, 36.4, 36.5, 36.6, 36.7, 36.8, 36.9, 37.0, 37.1, 37.2, 37.3, 37.4, 37.5, 37.6, 37.7, 37.8, 37.9, 38.0, 38.1, 38.2, 38.3, 38.4, 38.5, 38.6, 38.7, 38.8, 38.9, 39.0, 39.1, 39.2, 39.3, 39.4, 39.5, 39.6, 39.7, 39.8, 39.9, 40.0, 40.1, 40.2, 40.3, 40.4, 40.5, 40.6, 40.7, 40.8, 40.9, 41.0, 41.1, 41.2, 41.3, 41.4, 41.5, 41.6, 41.7, 41.8, 41.9, 42.0, 42.1, 42.2, 42.3, 42.4, 42.5, 42.6, 42.7, 42.8, 42.9, 43.0, 43.1, 43.2, 43.3, 43.4, 43.5, 43.6, 43.7, 43.8, 43.9, 44.0, 44.1, 44.2, 44.3, 44.4, 44.5, 44.6, 44.7, 44.8, 44.9, 45.0, 45.1, 45.2, 45.3, 45.4, 45.5, 45.6, 45.7, 45.8, 45.9, 46.0, 46.1, 46.2, 46.3, 46.4, 46.5, 46.6, 46.7, 46.8, 46.9, 47.0, 47.1, 47.2, 47.3, 47.4, 47.5, 47.6, 47.7, 47.8, 47.9, 48.0, 48.1, 48.2, 48.3, 48.4, 48.5, 48.6, 48.7, 48.8, 48.9, 49.0, 49.1, 49.2, 49.3, 49.4, 49.5, 49.6, 49.7, 49.8, 49.9, 50.0, 50.1, 50.2, 50.3, 50.4, 50.5, 50.6, 50.7, 50.8, 50.9, 51.0, 51.1, 51.2, 51.3, 51.4, 51.5, 51.6, 51.7, 51.8, 51.9, 52.0, 52.1, 52.2, 52.3, 52.4, 52.5, 52.6, 52.7, 52.8, 52.9, 53.0, 53.1, 53.2, 53.3, 53.4, 53.5, 53.6, 53.7, 53.8, 53.9, 54.0, 54.1, 54.2, 54.3, 54.4, 54.5, 54.6, 54.7, 54.8, 54.9, 55.0, 55.1, 55.2, 55.3, 55.4, 55.5, 55.6, 55.7, 55.8, 55.9, 56.0, 56.1, 56.2, 56.3, 56.4, 56.5, 56.6, 56.7, 56.8, 56.9, 57.0, 57.1, 57.2, 57.3, 57.4, 57.5, 57.6, 57.7, 57.8, 57.9, 58.0, 58.1, 58.2, 58.3, 58.4, 58.5, 58.6, 58.7, 58.8, 58.9, 59.0, 59.1, 59.2, 59.3, 59.4, 59.5, 59.6, 59.7, 59.8, 59.9, 60.0, 60.1, 60.2, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.7, 60.8, 60.9, 61.0, 61.1, 61.2, 61.3, 61.4, 61.5, 61.6, 61.7, 61.8, 61.9, 62.0, 62.1, 62.2, 62.3, 62.4, 62.5, 62.6, 62.7, 62.8, 62.9, 63.0, 63.1, 63.2, 63.3, 63.4, 63.5, 63.6, 63.7, 63.8, 63.9, 64.0, 64.1, 64.2, 64.3, 64.4, 64.5, 64.6, 64.7, 64.8, 64.9, 65.0, 65.1, 65.2, 65.3, 65.4, 65.5, 65.6, 65.7, 65.8, 65.9, 66.0, 66.1, 66.2, 66.3, 66.4, 66.5, 66.6, 66.7, 66.8, 66.9, 67.0, 67.1, 67.2, 67.3, 67.4, 67.5, 67.6, 67.7, 67.8, 67.9, 68.0, 68.1, 68.2, 68.3, 68.4, 68.5, 68.6, 68.7, 68.8, 68.9, 69.0, 69.1, 69.2, 69.3, 69.4, 69.5, 69.6, 69.7, 69.8, 69.9, 70.0, 70.1, 70.2, 70.3, 70.4, 70.5, 70.6, 70.7, 70.8, 70.9, 71.0, 71.1, 71.2, 71.3, 71.4, 71.5, 71.6, 71.7, 71.8, 71.9, 72.0, 72.1, 72.2, 72.3, 72.4, 72.5, 72.6, 72.7, 72.8, 72.9, 73.0, 73.1, 73.2, 73.3, 73.4, 73.5, 73.6, 73.7, 73.8, 73.9, 74.0, 74.1, 74.2, 74.3, 74.4, 74.5, 74.6, 74.7, 74.8, 74.9, 75.0, 75.1, 75.2, 75.3, 75.4, 75.5, 75.6, 75.7, 75.8, 75.9, 76.0, 76.1, 76.2, 76.3, 76.4, 76.5, 76.6, 76.7, 76.8, 76.9, 77.0, 77.1, 77.2, 77.3, 77.4, 77.5, 77.6, 77.7, 77.8, 77.9, 78.0, 78.1, 78.2, 78.3, 78.4, 78.5, 78.6, 78.7, 78.8, 78.9, 79.0, 79.1, 79.2, 79.3, 79.4, 79.5, 79.6, 79.7, 79.8, 79.9, 80.0, 80.1, 80.2, 80.3, 80.4, 80.5, 80.6, 80.7, 80.8, 80.9, 81.0, 81.1, 81.2, 81.3, 81.4, 81.5, 81.6, 81.7, 81.8, 81.9, 82.0, 82.1, 82.2, 82.3, 82.4, 82.5, 82.6, 82.7, 82.8, 82.9, 83.0, 83.1, 83.2, 83.3, 83.4, 83.5, 83.6, 83.7, 83.8, 83.9, 84.0, 84.1, 84.2, 84.3, 84.4, 84.5, 84.6, 84.7, 84.8, 84.9, 85.0, 85.1, 85.2, 85.3, 85.4, 85.5, 85.6, 85.7, 85.8, 85.9, 86.0, 86.1, 86.2, 86.3, 86.4, 86.5, 86.6, 86.7, 86.8, 86.9, 87.0, 87.1, 87.2, 87.3, 87.4, 87.5, 87.6, 87.7, 87.8, 87.9, 88.0, 88.1, 88.2, 88.3, 88.4, 88.5, 88.6, 88.7, 88.8, 88.9, 89.0, 89.1, 89.2, 89.3, 89.4, 89.5, 89.6, 89.7, 89.8, 89.9, 90.0, 90.1, 90.2, 90.3, 90.4, 90.5, 90.6, 90.7, 90.8, 90.9, 91.0, 91.1, 91.2, 91.3, 91.4, 91.5, 91.6, 91.7, 91.8, 91.9, 92.0, 92.1, 92.2, 92.3, 92.4, 92.5, 92.6, 92.7, 92.8, 92.9, 93.0, 93.1, 93.2, 93.3, 93.4, 93.5, 93.6, 93.7, 93.8, 93.9, 94.0, 94.1, 94.2, 94.3, 94.4, 94.5, 94.6, 94.7, 94.8, 94.9, 95.0, 95.1, 95.2, 95.3, 95.4, 95.5, 95.6, 95.7, 95.8, 95.9, 96.0, 96.1, 96.2, 96.3, 96.4, 96.5, 96.6, 96.7, 96.8, 96.9, 97.0, 97.1, 97.2, 97.3, 97.4, 97.5, 97.6, 97.7, 97.8, 97.9, 98.0, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.7, 98.8, 98.9, 99.0, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 99.9, 100.0, 100.1, 100.2, 100.3, 100.4, 100.5, 100.6, 100.7, 100.8, 100.9, 101.0, 101.1, 101.2, 101.3, 101.4, 101.5, 101.6, 101.7, 101.8, 101.9, 102.0, 102.1, 102.2, 102.3, 102.4, 102.5, 102.6, 102.7, 102.8, 102.9, 103.0, 103.1, 103.2, 103.3, 103.4, 103.5, 103.6, 103.7, 103.8, 103.9, 104.0, 104.1, 104.2, 104.3, 104.4, 104.5, 104.6, 104.7, 104.8, 104.9, 105.0, 105.1, 105.2, 105.3, 105.4, 105.5, 105.6, 105.7, 105.8, 105.9, 106.0, 106.1, 106.2, 106.3, 106.4, 106.5, 106.6, 106.7, 106.8, 106.9, 107.0, 107.1, 107.2, 107.3, 107.4, 107.5, 107.6, 107.7, 107.8, 107.9, 108.0, 108.1, 108.2, 108.3, 108.4, 108.5, 108.6, 108.7, 108.8, 108.9, 109.0, 109.1, 109.2, 109.3, 109.4, 109.5, 109.6, 109.7, 109.8, 109.9, 110.0, 110.1, 110.2, 110.3, 110.4, 110.5, 110.6, 110.7, 110.8, 110.9, 111.0, 111.1, 111.2, 111.3, 111.4, 111.5, 111.6, 111.7, 111.8, 111.9, 112.0, 112.1, 112.2, 112.3, 112.4, 112.5, 112.6, 112.7, 112.8, 112.9, 113.0, 113.1, 113.2, 113.3, 113.4, 113.5, 113.6, 113.7, 113.8, 113.9, 114.0, 114.1, 114.2, 114.3, 114.4, 114.5, 114.6, 114.7, 114.8, 114.9, 115.0, 115.1, 115.2, 115.3, 115.4, 115.5, 115.6, 115.7, 115.8, 115.9, 116.0, 116.1, 116.2, 116.3, 116.4, 116.5, 116.6, 116.7, 116.8, 116.9, 117.0, 117.1, 117.2, 117.3, 117.4, 117.5, 117.6, 117.7, 117.8, 117.9, 118.0, 118.1, 118.2, 118.3, 118.4, 118.5, 118.6, 118.7, 118.8, 118.9, 119.0, 119.1, 119.2, 119.3, 119.4, 119.5, 119.6, 119.7, 119.8, 119.9, 120.0, 120.1, 120.2, 120.3, 120.4, 120.5, 120.6, 120.7, 120.8, 120.9, 121.0, 121.1, 121.2, 121.3, 121.4, 121.5, 121.6, 121.7, 121.8, 121.9, 122.0, 122.1, 122.2, 122.3, 122.4, 122.5, 122.6, 122.7, 122.8, 122.9, 123.0, 123.1, 123.2, 123.3, 123.4, 123.5, 123.6, 123.7, 123.8, 123.9, 124.0, 124.1, 124.2, 124.3, 124.4, 124.5, 124.6, 124.7, 124.8, 124.9, 125.0, 125.1, 125.2, 125.3, 125.4, 125.5, 125.6, 125.7, 125.8, 125.9, 126.0, 126.1, 126.2, 126.3, 126.4, 126.5, 126.6, 126.7, 126.8, 126.9, 127.0, 127.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 129.4, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 130.0, 130.1, 130.2, 130.3, 130.4, 130.5, 130.6, 130.7, 130.8, 130.9, 131.0, 131.1, 131.2, 131.3, 131.4, 131.5, 131.6, 131.7, 131.8, 131.9, 132.0, 132.1, 132.2, 132.3, 132.4, 132.5, 132.6, 132.7, 132.8, 132.9, 133.0, 133.1, 133.2, 133.3, 133.4, 133.5, 133.6, 133.7, 133.8, 133.9, 134.0, 134.1, 134.2, 134.3, 134.4, 134.5, 134.6, 134.7, 134.8, 134.9, 135.0, 135.1, 135.2, 135.3, 135.4, 135.5, 135.6, 135.7, 135.8, 135.9, 136.0, 136.1, 136.2, 136.3, 136.4, 136.5, 136.6, 136.7, 136.8, 136.9, 137.0, 137.1, 137.2, 137.3, 137.4, 137.5, 137.6, 137.7, 137.8, 137.9, 138.0, 138.1, 138.2, 138.3, 138.4, 138.5, 138.6, 138.7, 138.8, 138.9, 139.0, 139.1, 139.2, 139.3, 139.4, 139.5, 139.6, 139.7, 139.8, 139.9, 140.0, 140.1, 140.2, 140.3, 140.4, 140.5, 140.6, 140.7, 140.8, 140.9, 141.0, 141.1, 141.2, 141.3, 141.4, 141.5, 141.6, 141.7, 141.8, 141.9, 142.0, 142.1, 142.2, 142.3, 142.4, 142.5, 142.6, 142.7, 142.8, 142.9, 143.0, 143.1, 143.2, 143.3, 143.4, 143.5, 143.6, 143.7, 143.8, 143.9, 144.0, 144.1, 144.2, 144.3, 144.4, 144.5, 144.6, 144.7, 144.8, 144.9, 145.0, 145.1, 145.2, 145.3, 145.4, 145.5, 145.6, 145.7, 145.8, 145.9, 146.0, 146.1, 146.2, 146.3, 146.4, 146.5, 146.6, 146.7, 146.8, 146.9, 147.0, 147.1, 147.2, 147.3, 147.4, 147.5, 147.6, 147.7, 147.8, 147.9, 148.0, 148.1, 148.2, 148.3, 148.4, 148.5, 148.6, 148.7, 148.8, 148.9, 149.0, 149.1, 149.2, 149.3, 149.4, 149.5, 149.6, 149.7, 149.8, 149.9, 150.0, 150.1, 150.2, 150.3, 150.4, 150.5, 150.6, 150.7, 150.8, 150.9, 151.0, 151.1, 151.2, 151.3, 151.4, 151.5, 151.6, 151.7, 151.8, 151.9, 152.0, 152.1, 152.2, 152.3, 152.4, 152.5, 152.6, 152.7, 152.8, 152.9, 153.0, 153.1, 153.2, 153.3, 153.4, 153.5, 153.6, 153.7, 153.8, 153.9, 154.0, 154.1, 154.2, 154.3, 154.4, 154.5, 154.6, 154.7, 154.8, 154.9, 155.0, 155.1, 155.2, 155.3, 155.4, 155.5, 155.6, 155.7, 155.8, 155.9, 156.0, 156.1, 156.2, 156.3, 156.4, 156.5, 156.6, 156.7, 156.8, 156.9, 157.0, 157.1, 157.2, 157.3, 157.4, 157.5, 157.6, 157.7, 157.8, 157.9, 158.0, 158.1, 158.2, 158.3, 158.4, 158.5, 158.6, 158.7, 158.8, 158.9, 159.0, 159.1, 159.2, 159.3, 159.4, 159.5, 159.6, 159.7, 159.8, 159.9, 160.0, 160.1, 160.2, 160.3, 160.4, 160.5, 160.6, 160.7, 160.8, 160.9, 161.0, 161.1, 161.2, 161.3, 161.4, 161.5, 161.6, 161.7, 161.8, 161.9, 162.0, 162.1, 162.2, 162.3, 162.4, 162.5, 162.6, 162.7, 162.8, 162.9, 163.0, 163.1, 163.2, 163.3, 163.4, 163.5, 163.6, 163.7, 163.8, 163.9, 164.0, 164.1, 164.2, 164.3, 164.4, 164.5, 164.6, 164.7, 164.8, 164.9, 165.0, 165.1, 165.2, 165.3, 165.4, 165.5, 165.6, 165.7, 165.8, 165.9, 166.0, 166.1, 166.2, 166.3, 166.4, 166.5, 166.6, 166.7, 166.8, 166.9, 167.0, 167.1, 167.2, 167.3, 167.4, 167.5, 167.6, 167.7, 167.8, 167.9, 168.0, 168.1, 168.2, 168.3, 168.4, 168.5, 168.6, 168.7, 168.8, 168.9, 169.0, 169.1, 169.2, 169.3, 169.4, 169.5, 169.6, 169.7, 169.8, 169.9, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3, 170.4, 170.5, 170.6, 170.7, 170.8, 170.9, 171.0, 171.1, 171.2, 171.3, 171.4, 171.5, 171.6, 171.7, 171.8, 171.9, 172.0, 172.1, 172.2, 172.3, 172.4, 172.5, 172.6, 172.7, 172.8, 172.9, 173.0, 173.1, 173.2, 173.3, 173.4, 173.5, 173.6, 173.7, 173.8, 173.9, 174.0, 174.1, 174.2, 174.3, 174.4, 174.5, 174.6, 174.7, 174.8, 174.9, 175.0, 175.1, 175.2, 175.3, 175.4, 175.5, 175.6, 175.7, 175.8, 175.9, 176.0, 176.1, 176.2, 176.3, 176.4, 176.5, 176.6, 176.7, 176.8, 176.9, 177.0, 177.1, 177.2, 177.3, 177.4, 177.5, 177.6, 177.7, 177.8, 177.9, 178.0, 178.1, 178.2, 178.3, 178.4, 178.5, 178.6, 178.7, 178.8, 178.9, 179.0, 179.1, 179.2, 179.3, 179.4, 179.5, 179.6, 179.7, 179.8, 179.9, 180.0, 180.1, 180.2, 180.3, 180.4, 180.5, 180.6, 180.7, 180.8, 180.9, 181.0, 181.1, 181.2, 181.3, 181.4, 181.5, 181.6, 181.7, 181.8, 181.9, 182.0, 182.1, 182.2, 182.3, 182.4, 182.5, 182.6, 182.7, 182.8, 182.9, 183.0, 183.1, 183.2, 183.3, 183.4, 183.5, 183.6, 183.7, 183.8, 183.9, 184.0, 184.1, 184.2, 184.3, 184.4, 184.5, 184.6, 184.7, 184.8, 184.9, 185.0, 185.1, 185.2, 185.3, 185.4, 185.5, 185.6, 185.7, 185.8, 185.9, 186.0, 186.1, 186.2, 186.3, 186.4, 186.5, 186.6, 186.7, 186.8, 186.9, 187.0, 187.1, 187.2, 187.3, 187.4, 187.5, 187.6, 187.7, 187.8, 187.9, 188.0, 188.1, 188.2, 188.3, 188.4, 188.5, 188.6, 188.7, 188.8, 188.9, 189.0, 189.1, 189.2, 189.3, 189.4, 189.5, 189.6, 189.7, 189.8, 189.9, 190.0, 190.1, 190.2, 190.3, 190.4, 190.5, 190.6, 190.7,



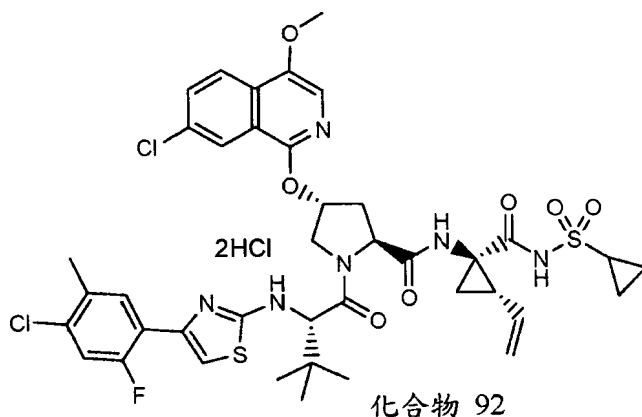
除在步驟1中使用2-溴-1-(3-氯噻吩-2-基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之類似程序以47.3%產率製備化合物90。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09-1.14 (m, 2 H), 1.16 (s, 9 H), 1.26-1.33 (m, 2 H), 1.45 (dd, $J=9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.91 (dd, $J=7.93, 5.49$ Hz, 1 H), 2.22-2.36 (m, 2 H), 2.52 (dd, $J=13.58, 6.87$ Hz, 1 H), 2.96-3.03 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.19 (dd, $J=11.60, 3.97$ Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J=10.07, 7.02$ Hz, 1 H), 4.76 (s, 1 H), 4.80 (d, $J=11.60$ Hz, 1 H), 5.15 (dd, $J=10.22, 1.37$ Hz, 1 H), 5.32 (dd, $J=17.09, 1.22$ Hz, 1 H), 5.77 (ddd, $J=17.09, 10.22, 9.00$ Hz, 1 H), 6.05 (br. s., 1 H), 6.64 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.61 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。LC-MS, MS m/z 848 ($M+H$)⁺。

製備化合物91，實例91：



除在步驟1中使用2-溴-1-(4-苯氧基苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之類似程序以31.8%產率製備化合物91。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.08-1.15 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H), 1.26-1.31 (m, 2 H), 1.44 (dd, $J=9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.92 (dd, $J=8.24, 5.49$ Hz, 1 H), 2.21-2.35 (m, 2 H), 2.57 (dd, $J=13.43, 7.02$ Hz, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.17 (dd, $J=11.90, 3.66$ Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J=10.22, 7.17$ Hz, 1 H), 4.65-4.71 (m, 2 H), 5.15 (dd, $J=10.38, 1.22$ Hz, 1 H), 5.32 (dd, $J=17.09, 1.22$ Hz, 1 H), 5.76 (ddd, $J=17.17, 10.15, 9.00$ Hz, 1 H), 5.99 (br. s., 1 H), 6.78 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J=7.63$ Hz, 2 H), 7.15 (t, $J=7.32$ Hz, 1 H), 7.35 (t, $J=8.09$ Hz, 2 H), 7.52-7.57 (m, 3 H), 7.62 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。LC-MS, MS m/z 900 ($M+H$)⁺。

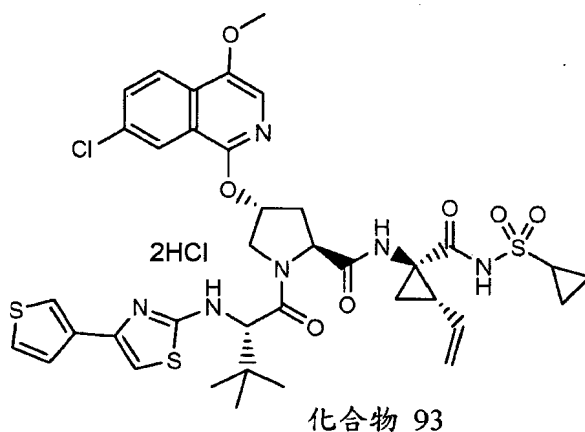
製備化合物92，實例92：



除在步驟1中使用2-溴-1-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)乙酮代

替 2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物 9 之製備所描述之類似程序以 21.9% 產率製備化合物 92。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09-1.14 (m, 2 H), 1.21 (s, 9 H), 1.27-1.32 (m, 2 H), 1.43 (dd, $J=9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.87-1.93 (m, 4 H), 2.19-2.31 (m, 2 H), 2.40-2.47 (m, 1 H), 2.94-3.03 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.20 (dd, $J=11.60, 3.36$ Hz, 1 H), 4.54 (dd, $J=10.68, 6.71$ Hz, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.98 (d, $J=11.29$ Hz, 1 H), 5.13 (dd, $J=10.38, 1.22$ Hz, 1 H), 5.29 (dd, $J=17.09, 1.22$ Hz, 1 H), 5.75 (ddd, $J=17.09, 10.22, 9.00$ Hz, 1 H), 6.18 (t, $J=2.75$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=11.29$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。LC-MS, MS m/z 874 (M+H)⁺。

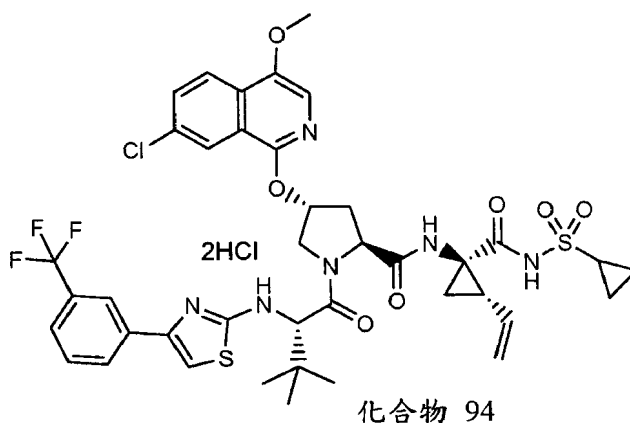
製備化合物 93，實例 93：



除在步驟 1 中使用 2-溴-1-(噻吩-3-基)乙酮代替 2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物 9 之製備所描述之類似程序以 41.7% 產率製備化合物 93。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ

ppm 1.09-1.15 (m, 2 H), 1.19 (s, 9 H), 1.25-1.31 (m, 2 H), 1.45 (dd, $J=9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.93 (dd, $J=7.93, 5.49$ Hz, 1 H), 2.23-2.37 (m, 2 H), 2.61 (dd, $J=13.73, 7.02$ Hz, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.17 (dd, $J=11.90, 3.36$ Hz, 1 H), 4.54-4.62 (m, 2 H), 4.67 (dd, $J=10.22, 7.17$ Hz, 1 H), 5.16 (dd, $J=10.53, 1.37$ Hz, 1 H), 5.33 (dd, $J=17.09, 1.22$ Hz, 1 H), 5.77 (ddd, $J=17.17, 10.15, 9.00$ Hz, 1 H), 5.96 (br. s., 1 H), 7.26 (dd, $J=5.04, 1.07$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J=4.73, 2.90$ Hz, 1 H), 7.54-7.59 (m, 2 H), 7.62 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 。 LC-MS, MS m/z 814 ($M+H$)⁺ 。

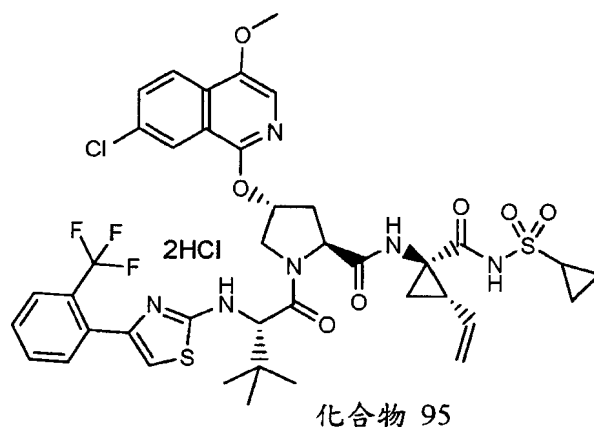
製備化合物 94，實例 94：



除在步驟 1 中使用 2-溴-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙酮代替 2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物 9 之製備所描述之類似程序以 37.8% 產率製備化合物 94。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09-1.15 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H), 1.26-1.32 (m, 2 H), 1.43 (dd, $J=9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.91 (dd, $J=8.24,$

5.49 Hz, 1 H), 2.17-2.33 (m, 2 H), 2.53 (dd, $J=13.43$, 7.02 Hz, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.19 (dd, $J=11.60$, 3.36 Hz, 1 H), 4.55 (dd, $J=10.53$, 6.87 Hz, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 4.84 (br. s., 1 H), 5.14 (dd, $J=10.38$, 1.22 Hz, 1 H), 5.30 (dd, $J=16.94$, 1.07 Hz, 1 H), 5.70-5.81 (m, 1 H), 6.01 (br. s., 1 H), 7.21-7.31 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.52-7.56 (m, 2 H), 7.82 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H) 。 LC-MS, MS m/z 876 (M+H)⁺ 。

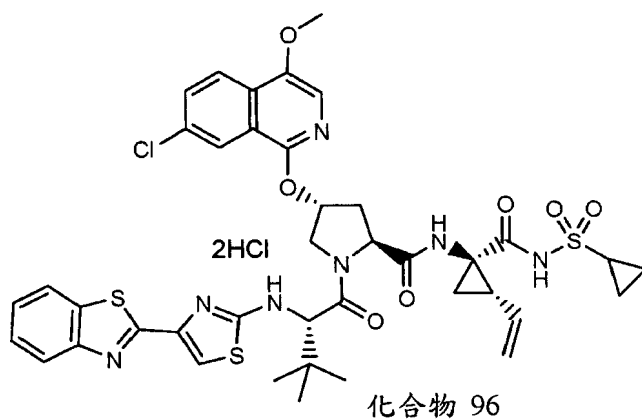
製備化合物95，實例95：



除在步驟1中使用2-溴-1-(2-(三氟甲基)苯基)乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之類似程序以67.9%產率製備化合物95。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.09-1.14 (m, 2 H), 1.16 (s, 9 H), 1.27-1.31 (m, 2 H), 1.45 (dd, $J=9.46$, 5.49 Hz, 1 H), 1.92 (dd, $J=7.93$, 5.49 Hz, 1 H), 2.24-2.36 (m, 2 H), 2.56 (dd, $J=13.43$, 7.02 Hz, 1 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.16 (dd,

$J=11.90, 3.97$ Hz, 1 H), 4.42 (d, $J=11.60$ Hz, 1 H), 4.60-4.66 (m, 2 H), 5.16 (dd, $J=10.38, 1.22$ Hz, 1 H), 5.33 (dd, $J=17.24, 1.07$ Hz, 1 H), 5.77 (ddd, $J=17.17, 9.99, 9.16$ Hz, 1 H), 5.88 (br. s., 1 H), 7.37-7.47 (m, 3 H), 7.50 (s, 1 H), 7.61 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。LC-MS, MS m/z 876 ($M+H$)⁺。

製備化合物96，實例96：



除在步驟1中使用1-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-溴乙酮代替2-溴苯丙酮之外，遵循如關於化合物9之製備所描述之類似程序以71.1%產率製備化合物96。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.08-1.15 (m, 2 H), 1.19 (s, 9 H), 1.26-1.33 (m, 2 H), 1.45 (dd, $J=9.46, 5.49$ Hz, 1 H), 1.91 (dd, $J=7.93, 5.49$ Hz, 1 H), 2.21-2.35 (m, 2 H), 2.46 (dd, $J=13.43, 7.02$ Hz, 1 H), 2.95-3.04 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.20 (dd, $J=11.44, 2.90$ Hz, 1 H), 4.63 (dd, $J=10.07, 7.02$ Hz, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 5.15 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H), 5.31 (d, $J=17.09$

2

2



•

在 0°C 下，向 (1*R*,2*S*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-乙烯基環丙烷甲酸乙酯 (15.3 g, 59.9 mmol) 於 THF (100 ml) 中之溶液中逐滴添加 9-BBN (180 ml, 90 mmol)。將所形成之溶液於室溫下攪拌 2 h。將最終溶液冷卻回 0°C，同時添加 3 M 乙酸鈉水溶液 (180 ml, 540 mmol)。向此充分攪拌之混合物中逐滴添加過氧化氫 (89 ml, 30%, 869 mmol) (因為添加為發熱的，所以應謹慎行事)。將所形成之溫熱的雙層混合物攪拌隔夜。分離上層有機層且以 EtOAc 萃取水層。將組合之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱，以 4:1、3:1、2:1、隨後 3:2 己烷-EtOAc 溶離來純化殘餘物以提供呈黏性油狀之所需產物 (1*R*,2*S*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(2-羥基乙基)環丙烷甲酸乙酯 (11.50 g, 42.1 mmol, 70.2% 產率)，其在工作台上靜置後凝固。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18-1.21 (m, 1 H), 1.25 (t, *J*=7 Hz, 3 H), 1.35-1.40 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.61-1.65 (m, 1 H), 1.70-1.75 (m, 1 H), 1.91-1.98 (m, 1 H), 3.61-3.65 (m, 1 H), 3.71-3.75 (m, 1 H), 4.10-4.21 (m, 2 H), 5.17 (b, 1 H)。

步驟 2.

在 0°C 下，向 (1*R*,2*S*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(2-羥基乙基)環丙烷甲酸乙酯 (9.70 g, 35.5 mmol) 於 DCM (300 ml) 中之溶液中添加戴斯馬丁 (Dess-Martin) 高碘烷 (18.06 g, 42.6 mmol)。於室溫下攪拌所形成之漿液隔夜。經矽藻土過濾反應混合物。將所得濾液濃縮且將此過程再重複一

次。藉由矽膠管柱，以 8:1、4:1、3:1、隨後 2:1 己烷-EtOAc 溶離來純化殘餘物以產生呈無色油狀之 (1*R*,2*S*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(2-側氧基乙基)環丙烷甲酸乙酯 (6.15 g, 22.67 mmol, 63.9% 產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (t, *J*=7 Hz, 3 H), 1.40-1.45 (m, 11 H), 1.65-1.69 (m, 1 H), 2.75-2.80 (m, 2 H), 4.09-4.19 (m, 2 H), 5.17 (b, 1 H), 9.76 (s, 1 H)。

步驟 3.

在 0°C 下，向 (1*R*,2*S*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(2-側氧基乙基)環丙烷甲酸乙酯 (4.10 g, 15.11 mmol) 於 DCM (50 ml) 中之溶液中添加 (二乙基胺基)三氟化硫 (7.99 ml, 60.4 mmol)。於室溫下攪拌所形成之淡黃色溶液隔夜。以 DCM 稀釋最終溶液，使其冷卻，謹慎地以濃氯化銨中止。將分離之有機層分別以 5% 檸檬酸洗滌兩次，以 0.5 M NaOH 洗滌三次，且以鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，在真空中蒸發。藉由 Biotage 管柱，以 5% 至 40% EtOAc-己烷梯度溶離來純化殘餘物以產生呈淡黃色油狀之 (1*R*,2*S*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙烷甲酸乙酯 (1.65 g, 5.63 mmol, 37.2% 產率)。亦回收 500 mg 起始物質 (12%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (t, *J*=7 Hz, 3 H), 1.35-1.39 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.46-1.50 (m, 1 H), 1.55-1.60 (m, 1 H), 2.18-2.24 (m, 2 H), 4.15-4.21 (m, 2 H), 5.17 (b, 1 H), 5.73, 5.85, 5.99 (b, 1 H)。

步驟 4.

向(1*R*,2*S*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙烷甲酸乙酯(1.14 g, 3.89 mmol)於THF(10 mL)及MeOH(10.00 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物(0.489 g, 11.66 mmol)於水(10.00 mL)中之預製溶液。於室溫下攪拌所形成之渾濁溶液隔夜。在真空中移除揮發物且將殘餘物溶解於水中，以5%檸檬酸酸化，以EtOAc萃取。將分離之有機層以鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，且在真空中蒸發。以己烷濕磨深色殘餘物以產生665 mg淡黃色固體。將濾液濃縮為深色殘餘物(300 mg)，藉由Biotage管柱，以5%至10% DCM-MeOH梯度溶離來純化該殘餘物以另外產生250 mg呈淡黃色固體狀之所需產物。總計：(1*R*,2*S*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙烷甲酸(915 mg, 3.45 mmol, 89%產率)。¹H NMR (CD₃OD) δ 1.25-1.28 (m, 1 H), 1.42-1.43 (m, 10 H), 1.46-1.53 (m, 1 H), 2.12-2.14 (m, 2 H), 5.73, 5.85, 6.00 (b, 1 H)。

步驟5.

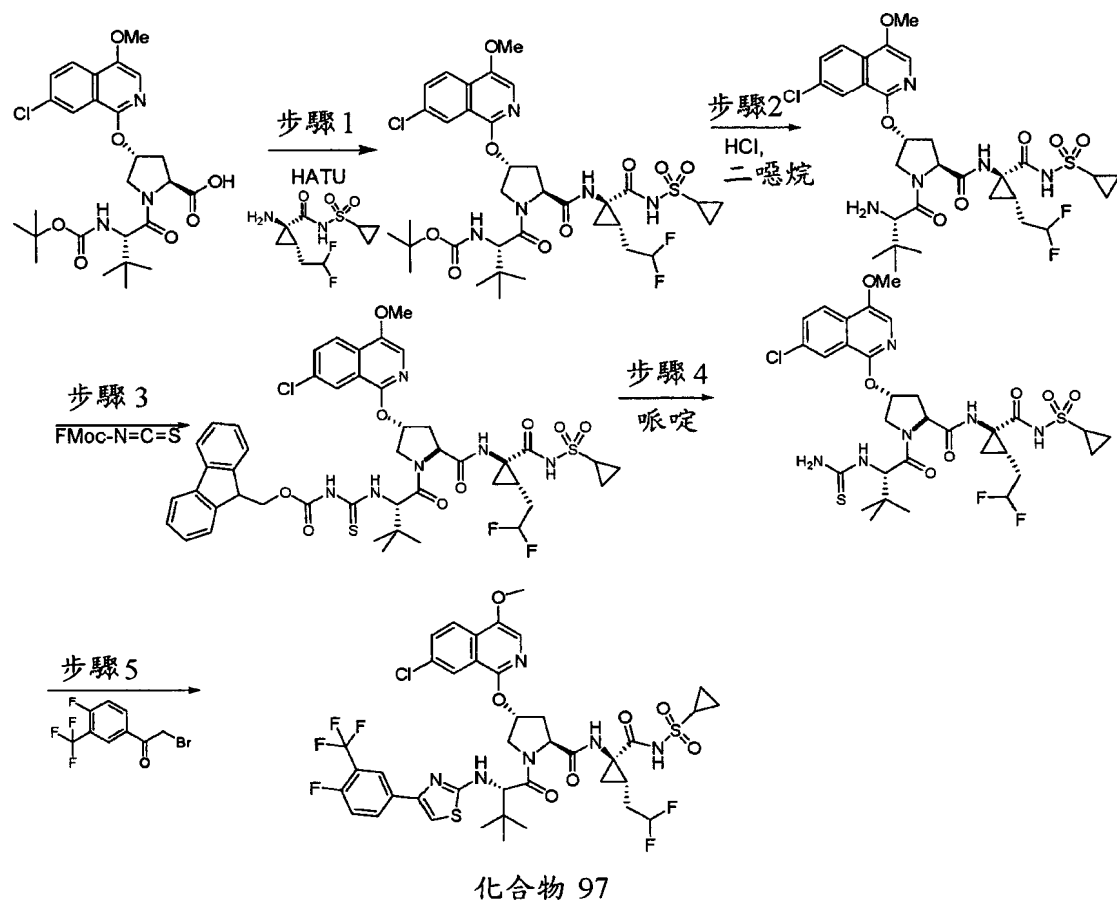
向(1*R*,2*S*)-1-(第三丁氧基羰基胺基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙烷甲酸(665 mg, 2.507 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加CDI(528 mg, 3.26 mmol)且將所形成之溶液在室溫下攪拌3 h。添加環丙烷磺醯胺(395 mg, 3.26 mmol)及DBU(0.756 mL, 5.01 mmol)且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應以EtOAc稀釋且以1.0 M HCl溶液洗滌。以EtOAc萃取水層且將組合之有機物以5%檸檬酸、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以生成粗物質。經

Biotage(丙酮/己烷5-30%)純化粗產物以生成呈白色固體狀之純產物(1*R*,2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙基胺基甲酸第三丁酯(783 mg, 1.913 mmol, 76%產率)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.01-1.15 (m, 2 H), 1.16-1.35 (m, 2 H), 1.49 (s, 10 H), 1.58-1.77 (m, 2 H), 1.92-2.19 (m, 2 H), 2.90 -2.99 (m, 1 H), 5.80-6.10 (m, 1 H)。

步驟 6.

將4.0 M HCl於二噁烷中之溶液(10.5 ml, 42.0 mmol)添加至(1*R*,2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙基胺基甲酸第三丁酯(770 mg, 2.090 mmol)中且將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應濃縮且在真空下乾燥以提供呈淡黃色泡沫狀之所需產物(1*R*,2*S*)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽, 0.6二噁烷(746 mg, 1.877 mmol, 90%產率)。¹H NMR光譜展示其含有0.6莫耳當量之呈溶劑合物形式之1,4-二噁烷。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.07-1.20 (m, 2 H), 1.21-1.39 (m, 2 H), 1.61 (dd, $J=10.22, 7.48$ Hz, 1 H), 1.78-1.88 (m, 1 H), 1.94 (t, $J=7.78$ Hz, 1 H), 2.07-2.30 (m, 2 H), 3.00-3.13 (m, 1 H), 5.89-6.24 (m, 1 H)。

流程 2



步驟 1：

在 0°C 下，向 (2S,4R)-1-((S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)吡咯啉-2-甲酸 (500 mg, 0.933 mmol)、(1R,2S)-1-胺基-N-(環丙基磺醯基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙烷甲醯胺鹽酸鹽，0.6 二噁烷 (334 mg, 0.933 mmol) 及 HATU (426 mg, 1.119) 於 CH₂Cl₂ (10 ml) 中之漿液中添加 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.487 ml, 2.80 mmol)。在 0°C 至室溫下攪拌所形成之淡黃色溶液隔夜。將反應混合物以 EtOAc (50 mL) 稀釋，以 5% 檸檬酸、鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾，且濃縮。將粗產物

溶解於少量 DCM 中且饋入 Biotage 矽膠濾筒中，將其以 5-40% 梯度己烷-丙酮溶離以產生呈白色泡沫狀之 (S)-1-((2S,4R)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯 (655 mg, 0.816 mmol, 88% 產率)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 0.98-1.23 (m, 21 H), 1.23-1.44 (m, 3 H), 1.70 (d, $J=3.36$ Hz, 2 H), 2.12-2.39 (m, 3 H), 2.61 (dd, $J=13.73, 6.71$ Hz, 1 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.05-4.13 (m, 1 H), 4.22 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H), 4.46 (d, $J=11.29$ Hz, 1 H), 4.61 (dd, $J=10.38, 7.02$ Hz, 1 H), 5.77-6.13 (m, 2 H), 6.60 (br. s., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.71 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H), 7.99-8.19 (m, 2 H)。LC-MS (滯留時間：3.25 min, 方法 A), MS m/z 786.2 ($M^+ + H$)。

方法 A 之 LC/MS 條件：

開始 % B=0

最終 % B=100

梯度時間=3 min

停止時間=4 min

流動速率=4 ml/min

波長=220

溶劑 A=90% 水-10% 甲醇-0.1% TFA

溶劑 B=10% 水-90% 甲醇-0.1% TFA

管柱 3=(3) PHENOMENEX-LUNA 4.6×50 mm S10

步驟 2：

將 4.0 M HCl 於二噁烷中之溶液 (3.665 mL, 14.66 mmol) 添加至 (S)-1-((2S,4R)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-2-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙基胺甲醯基)吡咯啉-1-基)-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯 (592 mg, 0.753 mmol) 中且在室溫下攪拌隔夜。將反應濃縮且在真空下乾燥以提供呈淡黃色粉末狀之所需產物 (2S,4R)-1-((S)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙基)吡咯啉-2-甲醯胺二鹽酸鹽, 0.13 二噁烷 (593 mg, 0.693 mmol, 92% 產率)。¹H NMR 光譜展示其含有 0.13 莫耳當量之呈溶劑合物形式之 1,4-二噁烷。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.05-1.23 (m, 10 H), 1.23-1.41 (m, 3 H), 1.60-1.84 (m, 2 H), 2.10-2.27 (m, 2 H), 2.28-2.42 (m, 1 H), 2.66 (dd, $J=13.73, 6.71$ Hz, 1 H), 2.93-3.06 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.09 (s, 1 H), 4.15 (dd, $J=12.05, 3.81$ Hz, 1 H), 4.28 (d, $J=11.90$ Hz, 1 H), 4.65-4.79 (m, 1 H), 5.77-6.14 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.76 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 8.09-8.22 (m, 2 H), 9.30 (s, 1 H)。LC-MS (滯留時間: 2.47 min, 方法 A), MS m/z 686.1 ($M^+ + H$)。

步驟 3：

向 (2S,4R)-1-((S)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-N-((1R,2S)-1-(環丙基磺醯基胺甲

鹽基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙基)吡咯啉-2-甲鹽胺二鹽酸鹽
 (207 mg, 0.273 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.142 mL, 0.818 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加Fmoc-異硫氰酸酯(97 mg, 0.327 mmol)。將所得棕色反應混合物在25℃下攪拌2 h。以0.1 M HCl洗滌反應混合物。將有機層以鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮為棕色泡沫狀物(11.6 g)。藉由急驟管柱層析(SiO₂，以5%-50%丙酮-己烷梯度溶離)來純化此產物以提供呈白色固體狀之(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(((9*H*-第-9-基)甲氧基)羰基)硫脲基)-3,3-二甲基丁鹽基)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-(環丙基磺鹽基胺甲鹽基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙基)吡咯啉-2-甲鹽胺(190 mg, 0.177 mmol, 64.8%產率)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.01 (m., 2 H), 1.10-1.18 (s, 9 H), 1.18-1.29 (m, 2 H), 1.28-1.42 (m, 1 H), 1.58-1.76 (m, 2 H), 2.13-2.26 (m, 2 H), 2.26-2.41 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 3.95-4.10 (m, 4 H), 4.29 (t, *J*=6.87 Hz, 1 H), 4.39-4.46 (m, 1 H), 4.46-4.55 (m, 1 H), 4.66 (dd, *J*=10.68, 6.71 Hz, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 5.82-6.10 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 7.42 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H), 7.82 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H), 8.03-8.18 (m, 2 H)。LC (滯留時間：3.44 min, 方法A)。

步驟4：

向(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(((9*H*-第-9-基)甲氧基)羰基)硫脲基)-3,3-二甲基丁鹽基)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧

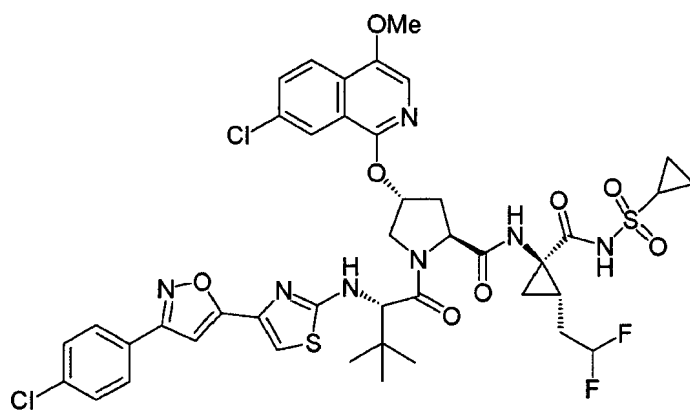
基)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙基)吡咯啉-2-甲醯胺(184 mg, 0.190 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加哌啶(0.2 mL, 2.020 mmol)。於25°C下攪拌所形成之淡黃色溶液。2 h之後, 使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑及過量哌啶。將所得黃色固體溶解於DCM中且以0.1 N HCl洗滌。將有機層以鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥且濃縮為淡黃色固體。藉由Biotage管柱, 以0-5% MeOH-DCM梯度溶離進行純化未能將所需產物與副產物分離, 因此將此步驟中所形成之產物用作將來反應之粗物質。LC-MS (滯留時間: 2.89 min, 方法A), MS *m/z* 745.2 (*M*⁺+*H*)。

步驟5:

向(2*S*,4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙基)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-硫脲基丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺(30 mg, 0.040 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.014 mL, 0.081 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加2-溴-1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酮(22.95 mg, 0.081 mmol)。將所形成之淡黃色溶液在25°C下攪拌。3 h之後, 將反應混合物以MeOH(1 mL)稀釋且藉由使用以下溶劑系統及條件之逆相HPLC純化: 溶劑A=H₂O, 溶劑B=MeOH, 兩者均含有0.1% TFA; 15% B至100% B, 15 min, 於100% B下保持5 min。將組合之HPLC溶離份濃縮至幾乎乾燥, 過濾, 以水洗滌濾餅。將所收集之濾餅在真空中乾燥隔夜以提供呈奶

白色固體狀之所需產物(2*S*,4*R*)-4-(7-氯-4-甲氧基異喹啉-1-基氧基)-*N*-((1*R*,2*S*)-1-(環丙基磺醯基胺甲醯基)-2-(2,2-二氟乙基)環丙基)-1-((*S*)-2-(4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基胺基)-3,3-二甲基丁醯基)吡咯啉-2-甲醯胺(26 mg, 0.027 mmol, 65.9%產率)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.10-1.15 (m, 2 H), 1.18 (s, 9 H), 1.24-1.42 (m, 3 H), 1.61-1.75 (m, 2 H), 2.09-2.32 (m, 3 H), 2.45 (dd, $J=13.73, 6.71$ Hz, 1 H), 2.92-3.10 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.18 (dd, $J=11.44, 3.51$ Hz, 1 H), 4.51 (dd, $J=10.83, 6.87$ Hz, 1 H), 4.87-4.93 (m, 1 H), 4.99 (d, $J=10.99$ Hz, 1 H), 5.74-6.05 (m, 1H), 6.08 (br. s., 1 H), 6.75-6.91 (m, 2 H), 7.37 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.52 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 7.82 (ddd, $J=8.39, 2.44, 2.29$ Hz, 1 H), 7.86-8.00 (m, 2 H)。LC (滯留時間: 3.34 min, 方法A)。

製備化合物98，實例98

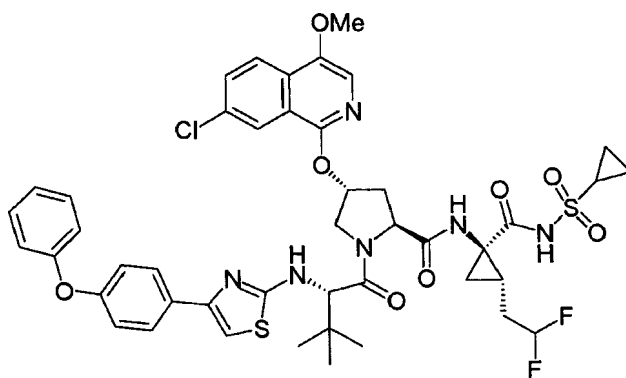


化合物 98

除在步驟5中使用2-溴-1-(3-(4-氯苯基)異噁唑-5-基)乙酮代替-溴-1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酮之外，遵循如關於

化合物 97 之製備所描述之相同程序以 41.5% 產率製備化合物 98。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1.06-1.17 (m, 2 H), 1.19-1.26 (m, 9 H), 1.25-1.40 (m, 3 H), 1.56-1.75 (m, 2 H), 2.11-2.29 (m, 3 H), 2.36 (dd, $J=13.58$, 6.26 Hz, 1 H), 2.96-3.07 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.21 (dd, $J=11.60$, 3.66 Hz, 1 H), 4.52 (dd, $J=10.99$, 6.71 Hz, 1 H), 4.77-4.86 (m, 1 H), 5.14 (d, $J=11.29$ Hz, 1 H), 5.75-6.10 (m, 1 H), 6.19-6.32 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.19-7.33 (m, 5 H), 7.40-7.51 (m, 2 H), 7.75 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。LC (滯留時間：3.35 min, 方法 A)。

製備化合物 99，實例 99

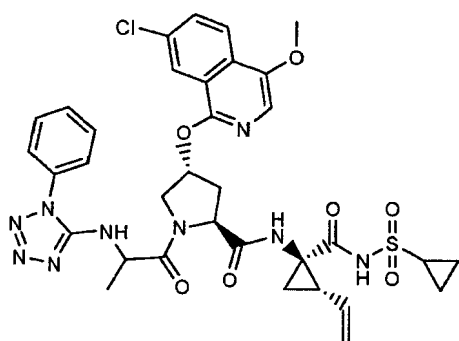


化合物 99

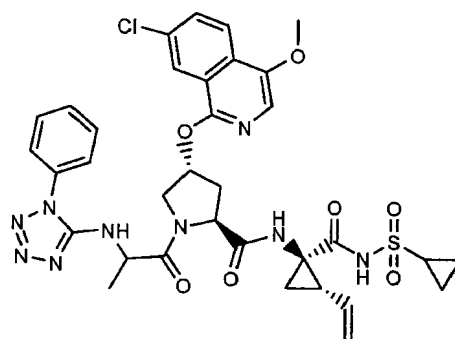
除在步驟 5 中使用 2-溴-1-(4-苯氧基苯基)乙酮代替 2-溴-1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酮之外，遵循如關於化合物 97 之製備所描述之相同程序以 41.6% 產率製備化合物 99。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.13 (dd, $J=8.09$, 2.59 Hz, 2 H), 1.15-1.24 (m, 9 H), 1.24-1.41 (m, 3 H), 1.57-1.76 (m, 2 H), 2.07-2.33 (m, 3 H), 2.45 (dd, $J=13.73$, 6.71 Hz, 1 H), 2.94-3.07 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.19 (dd, $J=11.44$, 3.51

Hz, 1 H), 4.52 (dd, $J=10.53$, 6.87 Hz, 1 H), 4.77-4.86 (m, 1 H), 4.97 (t, $J=11.60$ Hz, 1H), 5.72-6.10 (m, 2 H), 6.53 (d, $J=8.85$ Hz, 2 H), 6.60-6.74 (m, 3 H), 7.02-7.13 (m, 1 H), 7.27 (t, $J=7.63$ Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.53-7.67 (m, 4 H), 8.01 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。LC (滯留時間：3.46 min, 方法 A)。

製備化合物100，實例100：

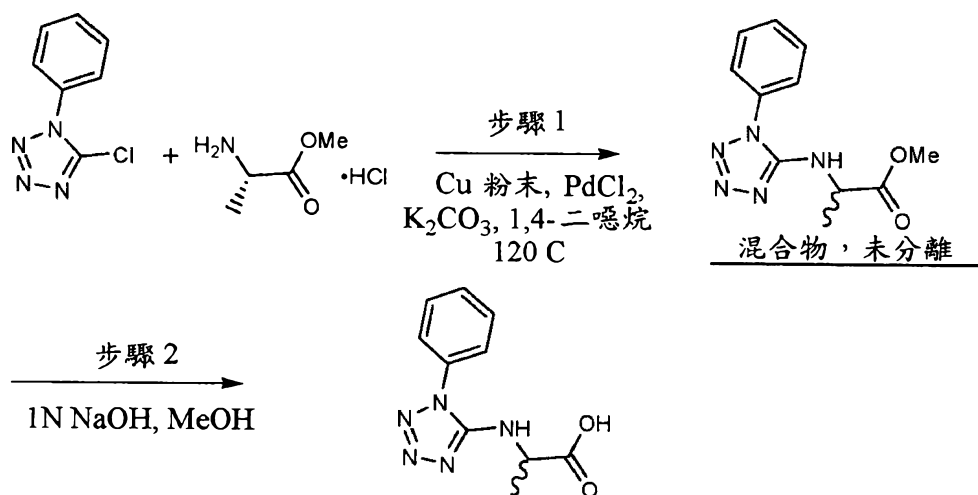


化合物 100A(主要產物)



化合物 100B (次要產物)

實例 100 之流程 1



步驟 1：

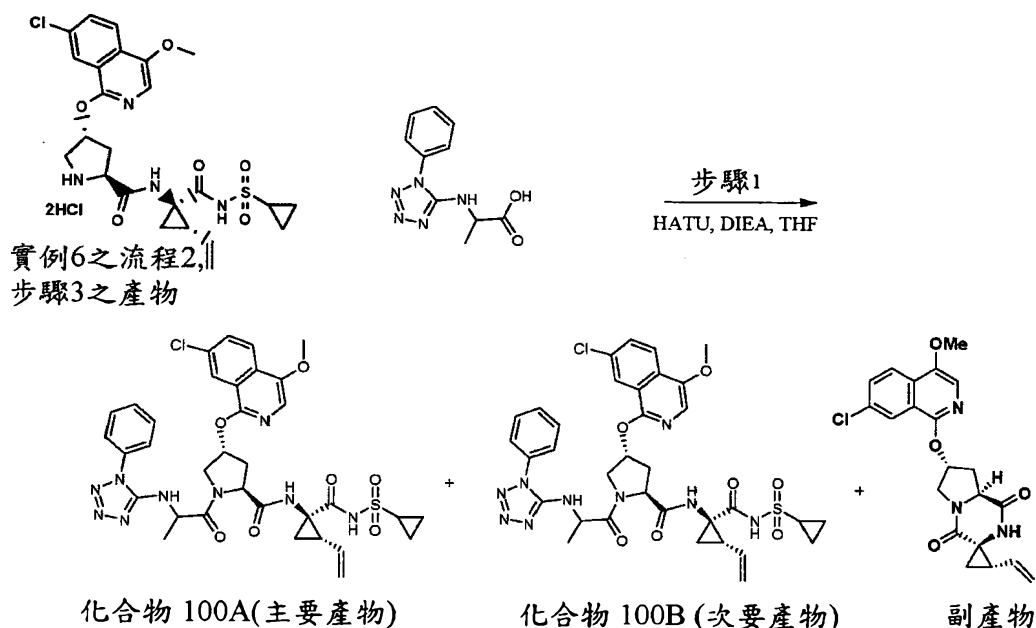
向厚壁反應容器中之L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽(0.96 g，6.9 mmol)及5-氯-1-苯基-1*H*-四唑(1.26 g，7.0 mmol)之混合物

中添加銅粉(100 mg)及氯化鈮(20 mg)以及無水二噁烷(30 mL)中之無水碳酸鉀(1.0 gm)。將懸浮液溫至120°C，形成淺綠色混合物。綠色並未保持較長時間(在120°C下少於20 min)，接著溶液相變回極淡黃色。持續加熱隔夜。如藉由TLC(己烷中之乙酸乙酯20% v/v，溶離兩次)所監控，自反應形成一對極相似產物。LCMS展示一對具有相同分子量之勉強分離之峰。以1 N HCl洗滌反應混合物，將有機殘餘物萃取至乙酸乙酯(2×25 mL)中。使粗產物經正相矽膠管柱分溶以生成198 mg(12%)兩種組份之混合物，以及未反應的起始物質。LCMS [Phenomenex-Luna 4.6×50 mm S10, 0% B至70% B, 4 min, 流動速率4毫升/分鐘] R_t =2.79及2.96分鐘，兩者生成相同 $[M+H]^+=248.18$ 。部分NMR化學位移記錄如下：對於主要異構體(53%)而言， ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.53 (d, $J=7.05$ Hz, 3 H, 對於MeCH), 3.74 (s, 3 H, for MeO); 對於次要異構體(47%)而言，1.83 (d, $J=7.05$ Hz, 3 H, MeCH), 3.77 (s, 3 H, MeO)。此混合物在未經進一步分離之情況下用於下一步驟中。

步驟2：

在室溫下，使來自步驟1之混合之四唑衍生物(198 mg, 0.8 mmol)懸浮於甲醇(2 mL)中。添加氫氧化鈉溶液(1.0 N, 0.4 mL)，將混合物攪拌一小時，從而形成澄清溶液。以醚(2×5 mL)萃取該溶液，以1 N HCl中和水相。將游離酸萃取至醚中，在高真空下濃縮以生成92.3 mg(49.5%)所需羧酸。

實例 100 之流程 2



步驟 1：

在氮氣下，使實例 100 之流程 1 步驟 2 之產物 (46 mg, 0.2 mmol, 異構體之混合物) 與實例 6 之流程 2 步驟 3 之產物 (105 mg, 0.2 mmol) 連同無水 THF (4 mL) 中的 HATU (225 mg, 0.59 mmol) 混合。在室溫下向此混合物中添加 hünig 鹼 (50 μ L, 0.3 mmol)，持續攪拌隔夜。以 0.5 N HCl 稀釋濃稠懸浮液，將有機殘餘物萃取至乙酸乙酯 (3 $\times$ 5 mL) 中。經製備型 HPLC [YMC combiprep ODS 30 $\times$ 50 mm S5, 30% B 至 100% B, 12 分鐘, 流動速率 40 毫升/分鐘] 純化粗產物以生成 RT 為 9.6 及 10.1 分鐘之兩種主要溶離份。較快溶離份 (35 mg) 為在反應條件下自起始物質 (實例 6 之流程 2 步驟 3 之產物) 的環化衍生之副產物。較慢溶離份為所需產物 (58 mg, 39%, 100A 及 100B 之混合物)。LCMS [Phenomenex-Luna 4.6 $\times$ 50 mm S10, 以 40% B 至 100% B 溶離, 4 分鐘, 流

動速率4毫升/分鐘] $R_t=3.313$, $[M+H]^+=750.33$ 。部分NMR化學位移記錄如下：對於主要異構體(約2/3)而言， ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.45 (d, $J=6.80$ Hz, 3 H, 對於MeCH), 3.976 (s, 3 H, for MeO); 對於次要異構體(約1/3)而言，1.33 (d, $J=6.80$ Hz 3 H, MeCH), 3.984 (s, 3 H, MeO)。

生物學研究

在本揭示案中使用HCV NS3/4A蛋白酶複合酶檢定及基於細胞之HCV複製子檢定，且其製備、執行及驗證如下：

產生重組性HCV NS3/4A蛋白酶複合物

如下所述，產生自BMS菌株、H77菌株或J4L6S菌株衍生之HCV NS3蛋白酶複合物。產生此等經純化之重組蛋白以用於均相檢定(參見下文)，從而提供本揭示案之化合物如何有效抑制HCV NS3蛋白水解活性的指示。

來自HCV感染患者之血清得自舊金山醫院Dr. T. Wright。HCV基因組(BMS菌株)之工程化全長cDNA(互補去氧核糖核酸)模板係由藉由血清RNA(核糖核酸)之反轉錄-PCR(RT-PCR)獲得的DNA片段且使用基於其他基因型1a菌株之間的同源性所選擇之引子而建構。根據整個基因組序列之測定，根據Simmonds等人之分類(參見P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follett, PL Yap及H Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993))將基因型1a歸類為HCV分離株。非結構區域NS2-5B之胺基酸序列顯示與HCV基因型1a(H77)之一

致性 >97% 且與基因型 1b(J4L6S)87% 一致。感染性純系 H77(1a 基因型)及 J4L6S(1b 基因型)由 R. Purcell(NIH)獲得且序列公開於 Genbank 中 (AAB67036, 參見 Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U. 及 Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94(16), 8738-8743 (1997); AF054247, 參見 Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H. 及 Bukh, J., Virology 244 (1), 161-172. (1998))。

使用 H77 及 J4L6S 菌株來製造重組性 NS3/4A 蛋白酶複合物。如 P. Gallinari 等人 (參見 Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry. 38(17):5620-32, (1999)) 所描述, 操縱編碼此等菌株之重組性 HCV NS3/4A 蛋白酶複合物 (胺基酸 1027 至 1711) 之 DNA。簡言之, 將三個離胺酸之溶解尾部添加於 NS4A 編碼區域之 3' 末端處。將 NS4A-NS4B 裂解位點之 P1 位置 (胺基酸 1711) 中之半胱胺酸改變為甘胺酸, 以避免離胺酸標籤之蛋白水解分解。此外, 藉由胺基酸位置 1454 處之 PCR 引入半胱胺酸成為絲胺酸之突變以預防 NS3 解螺旋酶域中之自溶分解。遵循及修改 P. Gallinari 等人所描述之方案 (參見 Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72(8):6758-69 (1998)), 將變異 DNA 片段選殖於 pET21b 細菌表現載體 (Novagen) 中且將 NS3/4A 複合物表現於大腸桿菌菌株 BL21(DE3)(Invitrogen) 中。簡言之, 在 20°C 下以 0.5 毫莫耳

(mM)異丙基 β -D-1-硫代呷喃半乳糖苷(IPTG)誘導NS3/4A蛋白酶複合物表現歷時22小時(h)。典型醱酵作用(1公升(L))產生約10公克(g)濕細胞漿狀物。將細胞再懸浮於由25 mM *N*-(2-羥基乙基)呷嗪-*N'*-(2-乙烷磺酸)(HEPES ; pH 7.5)、20%甘油、500 mM氯化鈉(NaCl)、0.5% Triton X-100、1微克/毫升(「 $\mu\text{g/mL}$ 」)溶菌酶、5 mM氯化鎂(MgCl_2)、1 $\mu\text{g/mL}$ DnaseI、5 mM β -巰基乙醇(βME)、無乙二胺四乙酸(EDTA)之蛋白酶抑制劑(Roche)組成之溶胞緩衝劑(10 mL/g)中，使其均化且在4°C下培育20分鐘(min)。對勻漿進行超音波處理且藉由在4°C下在235000 g下超速離心1小時(h)而使其澄清。將咪唑添加至上清液中直至15 mM之最終濃度且將pH值調節至8.0。將粗蛋白質萃取物裝載至以緩衝劑B(25 mM HEPES, pH 8.0, 20%甘油, 500 mM NaCl, 0.5% Triton X-100, 15 mM咪唑, 5 mM βME)達成預平衡之鎳-氮基三乙酸(Ni-NTA)管柱上。以1 mL/min之流動速率裝載樣品。以15管柱體積之緩衝劑C(除具有0.2% Triton X-100之外，與緩衝劑B相同)洗滌管柱。以5管柱體積之緩衝劑D(除具有200 mM咪唑之外，與緩衝劑C相同)溶離蛋白質。

彙集含有NS3/4A蛋白酶複合物之溶離份且將其裝載至以緩衝劑D(25 mM HEPES, pH 7.5, 20%甘油, 300 mM NaCl, 0.2% Triton X-100, 10 mM βME)達成預平衡之脫鹽管柱Superdex-S200上。以1 mL/min之流動速率裝載樣品。彙集含有NS3/4A蛋白酶複合物之溶離份且將其濃縮至

約 0.5 mg/ml。藉由 SDS-PAGE 及質譜分析判定自 BMS、H77 及 J4L6S 菌株衍生之 NS3/4A 蛋白酶複合物的純度大於 90%。將酶儲存於 -80℃ 下，在冰上解凍且在用於檢定緩衝劑中之前加以稀釋。

監控 HCV NS3/4A 蛋白水解活性之 FRET 肽檢定

此活體外檢定之目的為量測本揭示案之化合物對如上所述自 BMS 菌株、H77 菌株或 J4L6S 菌株衍生之 HCV NS3 蛋白酶複合物的抑制作用。此檢定提供本揭示案之化合物如何有效抑制 HCV NS3 蛋白水解活性的指示。

為了監控 HCV NS3/4A 蛋白酶活性，使用 NS3/4A 肽受質。該受質為 Taliani 等人在 Anal. Biochem. 240(2):60-67(1996)中所述之 RET S1(共振能量傳遞縮肽受質；AnaSpec, Inc. 目錄號 22991)(FRET 肽)。除在分解位點處存在酯鍵聯而非醯胺鍵之外，此肽之序列大概係基於 HCV NS3 蛋白酶之 NS4A/NS4B 天然分解位點。該肽亦含有接近肽之一末端之螢光供體 EDANS 及接近另一末端之受體 DABCYL。肽之螢光藉由供體與受體之間之分子間共振能量傳遞(RET)而中止，但當 NS3 蛋白酶分解該肽時，自 RET 中止釋放產物且供體之螢光變得明顯。

在不存在或存在本揭示案之化合物的情況下，將肽受質與三種重組性 NS3/4A 蛋白酶複合物中之一者一起培育。藉由使用 Cytofluor Series 4000 即時監控螢光反應產物之形成來測定化合物之抑制效應。

試劑如下：HEPES 及甘油(Ultrapur)獲自 GIBCO-BRL。

二甲亞砜(DMSO)獲自Sigma。β-巰基乙醇獲自Bio Rad。

檢定緩衝劑：50 mM HEPES，pH 7.5；0.15 M NaCl；0.1% Triton；15%甘油；10 mM βME。受質：2 μM最終濃度(來自儲存於-20℃下之DMSO中之2 mM儲備溶液)。HCV NS3/4A蛋白酶1a型(1b)，2-3 nM最終濃度(來自25 mM HEPES(pH 7.5)、20%甘油、300 mM NaCl、0.2% Triton-X100、10 mM βME中之5 μM儲備溶液)。對於效能接近檢定限度之化合物，藉由將50 μg/ml牛血清白蛋白(Sigma)添加至檢定緩衝劑中及減少終點蛋白酶濃度至300 pM而使檢定更加敏感。

在來自Falcon之96孔聚苯乙烯黑板中進行檢定。每一孔含有檢定緩衝劑中之25 μl NS3/4A蛋白酶複合物、10% DMSO/檢定緩衝劑中之50 μl本揭示案之化合物及檢定緩衝劑中之25 μl受質。亦在同一檢定板上製備對照物(無化合物)。將酶複合物與化合物或對照溶液混合1 min，接著藉由添加受質而起始酶促反應。立即使用Cytofluor Series 4000(Perspective Biosystems)讀取檢定板。將器具設定為在25℃下讀取340 nm之發射及490 nm之激發。通常，追蹤反應約15 min。

以以下方程式計算抑制百分比：

$$100 - [(\delta F_{inh} / \delta F_{con}) \times 100],$$

其中δF為曲線之線性範圍內之螢光變化。將非線性曲線擬合應用於抑制濃度資料，且使用方程式 $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ 藉由使用Excel XLfit軟體來計算50%有效濃度(IC₅₀)。

雖然本揭示案之化合物始終證實與1a菌株相比對於1b菌株之效能更大，但針對一種以上類型之NS3/4A複合物所測試，發現本揭示案之化合物具有相似抑制性質。

特異性檢定

進行特異性檢定以證實如與其他絲胺酸或半胱胺酸蛋白酶相比，本揭示案之化合物於活體外選擇性抑制HCV NS3/4A蛋白酶複合物。

針對多種絲胺酸蛋白酶來測定本揭示案之化合物之特異性：人類嗜中性白血球彈性酶(HNE)、豬胰腺彈性酶(PPE)及人類胰凝乳蛋白酶以及一種半胱胺酸蛋白酶：人類肝臟組織蛋白酶B。在所有情況下，如先前所描述(PCT專利申請案第WO 00/09543號)並伴以絲胺酸蛋白酶檢定之一些修改，使用利用每一種酶之特異性螢光胺基-甲基-香豆素(AMC)受質之96孔板格式方案。所有酶均購自Sigma, EMDbiosciences，而受質係來自 Bachem, Sigma 及 EMDbiosciences。

視效能而定，化合物濃度自100至0.4 μM 變化。該等酶檢定各自係藉由將受質添加至室溫下預培育10 min之酶-抑制劑中且如cytofluor上所量測水解直至15%轉化率來起始。

每一檢定之最終條件如下：

50 mM 參(羥基甲基)胺基甲烷鹽酸鹽(Tris-HCl)pH 8、0.5 M 硫酸鈉(Na_2SO_4)、50 mM NaCl、0.1 mM EDTA、3% DMSO、具有5 μM LLVY-AMC之0.01% Tween-20及1 nM胰

凝乳蛋白酶。

50 mM Tris-HCl(pH 8.0)、50 mM NaCl、0.1 mM EDTA、3% DMSO、0.02% Tween-20、5 μ M succ-AAPV-AMC及20 nM HNE或8 nM PPE；

100 mM NaOAc(乙酸鈉)(pH 5.5)、3% DMSO、1 mM TCEP(參(2-羧基乙基)膦鹽酸鹽)、5 nM組織蛋白酶B(使用之前在含有20 mM TCEP之緩衝劑中活化之酶原料)及在H₂O中稀釋之2 μ M Z-FR-AMC。

使用下式來計算抑制百分比：

$$[1 - ((UV_{inh} - UV_{blank}) / (UV_{ctl} - UV_{blank}))] \times 100$$

將非線性曲線擬合應用於抑制-濃度資料，且藉由使用Excel XLfit軟體來計算50%有效濃度(IC₅₀)。

HCV複製子之產生

如Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R., Science 285(5424):110-3 (1999)所描述，建立HCV複製子全細胞系統。此系統使得吾人能夠評估HCV蛋白酶化合物對於HCV RNA複製之效應。簡言之，使用Lohmann論文(寄存編號：AJ238799)中所述之HCV菌株1b序列，藉由Operon Technologies, Inc.(Alameda, CA)合成HCV cDNA，且隨後使用標準分子生物學技術在質體pGem9zf(+)(Promega, Madison, WI)中組裝全長複製子。該複製子係由(i)與衣殼蛋白質之前12個胺基酸融合之HCV 5' UTR、(ii)新黴素磷酸轉移酶基因(neo)、(iii)來自腦心肌炎病毒(EMCV)之IRES及(iv)HCV NS3-NS5B基因及

HCV 3' UTR 組成。以 ScaI 使質體 DNA 線性化且使用 T7 MegaScript 轉錄套組 (Ambion, Austin, TX)，根據製造商說明書於活體外合成 RNA 轉錄物。將 cDNA 之活體外轉錄物轉染於人類肝癌細胞株 HUH-7 中。在可選標記新黴素 (G418) 存在下達成原構性表現 HCV 複製子的細胞之選擇。表徵所得細胞株隨時間之正鏈及負鏈 RNA 產生及蛋白質產生。

HCV 複製子 FRET 檢定

開發 HCV 複製子 FRET 檢定以監控本揭示案中所述之化合物對於 HCV 病毒複製之抑制效應。使原構性表現 HCV 複製子的 HUH-7 細胞生長於含有 10% 胎牛血清 (FCS) (Sigma) 及 1 mg/ml G418 (Gibco-BRL) 之杜貝卡氏經改良伊格爾培養基 (Dulbecco's Modified Eagle Media) (DMEM) (Gibco-BRL) 中。在前一晚，已將細胞 (1.5×10^4 個細胞/孔) 接種於 96 孔組織培養無菌板中。在稀釋板中之含有 4% FCS、1:100 青黴素/鏈黴素 (Gibco-BRL)、1:100 L-麩胺鹽胺及 5% DMSO 之 DMEM 中 (檢定中，DMSO 最終濃度為 0.5%) 製備化合物及無化合物對照物。將化合物/DMSO 混合物添加至細胞中且在 37°C 下培育 4 天。4 天之後，首先使用阿爾瑪藍 (Alamar Blue) (Trek Diagnostic Systems) 來評定細胞之細胞毒性以獲得 CC_{50} 讀數。藉由將 1/10 體積之阿爾瑪藍添加至培育細胞之培養基中來測定化合物之毒性 (CC_{50})。4 h 之後，使用 Cytofluor Series 4000 (Perspective Biosystems)，以 530 nm 下之激發波長及 580 nm 之發射波長讀取來自每一

孔之螢光信號。隨後，以磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)充分沖洗各板(150 μ l, 3次)。以含有HCV蛋白酶受質(以蒸餾水稀釋至1 $\times$ 之5 $\times$ 細胞螢光素酶細胞培養溶胞試劑(Promega #E153A)、添加至最終150 mM之NaCl、自100% DMSO中之2 mM原料稀釋至最終10 μ M之FRET肽受質(如以上對於酶檢定所描述))之25 μ l溶胞檢定試劑溶解細胞。隨後，將板置於已設定至340 nm激發/490 nm發射(自動模式)之Cytofluor 4000器具中歷時21個循環且以動態模式讀取該板。如關於IC₅₀測定所描述，進行EC₅₀測定。

HCV複製子螢光素酶報導體檢定

作為次要檢定，在複製子螢光素酶報導體檢定中確認來自複製子FRET檢定之EC₅₀測定。首先，由Krieger等人(Krieger N, Lohmann V及 Bartenschlager R, *J. Virol.* 75(10):4614-4624 (2001))描述利用複製子螢光素酶報導體檢定。藉由插入編碼海腎(Renilla)螢光素酶基因之人類化形式之cDNA及直接與該螢光素酶基因的3'-末端融合之連接子序列來修飾關於FRET檢定所描述之複製子構築體。使用恰在新黴素標記基因上游、位於核心中之AscI限制位點將此插入物引入複製子構築體中。亦引入位置1179處之適應性突變(絲胺酸至異白胺酸)(Blight KJ, Kolykhalov, AA, Rice, CM, *Science* 290(5498):1972-1974)。如上所述，產生原構性表現此HCV複製子構築體之穩定細胞株。如關於HCV複製子FRET檢定所描述並伴以以下修改來建立螢光素酶報導體檢定。在37°C /5% CO₂恆溫箱中4天之後，使

用 Promega Dual-Glo 螢光素酶檢定系統來分析細胞之海腎螢光素酶活性。自含有細胞之每一孔中移除培養基 (100 μ l)。向剩餘 50 μ l 培養基中添加 50 μ l Dual-Glo 螢光素酶試劑，且在室溫下將板搖動 10 min 至 2 h。隨後，將 Dual-Glo Stop & Glo 試劑 (50 μ l) 添加至每一孔中，且在室溫下再次將板搖動另外 10 min 至 2 h。使用發光程式，在 Packard TopCount NXT 上讀取各板。

使用下式來計算抑制百分比：

$$\% \text{對照} = \frac{\text{實驗孔中之平均螢光素酶信號 (+ 化合物)}}{\text{DMSO 對照孔中之平均螢光素酶信號 (- 化學物)}}$$

對該等值繪圖且使用 XLfit 加以分析以獲得 EC_{50} 值。

在 HCV 酶檢定、HCV 複製子細胞檢定及 / 或若干概述之特異性檢定中評定本揭示案之代表性化合物。例如，發現化合物 68 在酶檢定中相對於 NS3/4A BMS 菌株具有 4 奈莫耳 (nM) 之 IC_{50} 。以公開之 H77 (1.9 nM 之 IC_{50}) 及 J4L6S (0.9 nM 之 IC_{50}) 菌株獲得相似效能值。複製子 FRET 檢定中之 EC_{50} 值在複製子螢光素酶檢定中為 5.7 nM 及 2 nM。在特異性檢定中，發現相同化合物具有以下活性：HLE > 50 μ M；PPE > 50 μ M；胰凝乳蛋白酶 = 3 μ M；組織蛋白酶 B，15 μ M。此等結果指示此家族之化合物對於 NS3 蛋白酶具有高度特異性且此等成員中之多者抑制 HCV 複製子複製。

測試本揭示案之化合物且發現其具有如下範圍中之活性：

IC_{50} 活性範圍 (對於所測試之化合物)：A > 200 nM；B 為 20-

200 nM；C為 1-20 nM。

EC₅₀ 活性範圍 (NS3/4A BMS 菌株)：A>200 nM；B為 50-200 nM；C為 1-50 nM。

表 2

實例編號	IC ₅₀ 範圍	EC ₅₀ 範圍
1	C	C
2	C	C
3	C	C
4	C	C
5	C	C
6	C	C
7	C	C
8	C	C
9	C	C
10	C	C
11	C	C
12	C	C
13	C	C
14	C	C
15	C	C
16	1.00 nM	6.57 nM
17	11.00 nM	8.95 nM
18A	54.00 nM	78.11 nM
18B	2500.00 nM	---
19	C	C
20	3.00 nM	3.91 nM
21	C	C
22	C	C
23	B	C

24	B	C
25	C	C
26	C	C
27	2.00 nM	5.26 nM
28	C	C
29	C	C
30	C	C
31	C	C
32	C	C
33	9.00 nM	6.84 nM
34	C	C
35	C	C
36	C	C
37	B	C
38	C	C
39	C	C
40	C	C
41	C	C
42	C	C
43	C	C
44	C	C
45	C	C
46	C	C
47	C	C
48	C	C
49	C	C
50	39.00 nM	18.93 nM
51	C	C
52	C	C
53	17.00 nM	20.30 nM
54	C	C

55	C	C
56	C	C
57	C	C
58	C	C
59	C	C
60	C	---
61	C	---
62	C	
63	C	
64	C	
65	C	
66	C	
67	B	
68	C	
69	C	
70	89.00 nM	---
71	B	---
72	C	---
73	C	---
74	2.00 nM	---
75	C	---
76	C	---
77	C	---
78	C	---
79	C	---
80	C	---
81	C	---
82	C	---
83	C	---
84	C	
85	C	C

86	2.00 nM	
87	C	
88	C	
89	C	
90	C	
91	C	
92	C	C
93	C	C
94	C	
95	17.00 nM	
96	C	
97	C	C
98	C	C
99	B	B
100	795.0 nM	334.4 nM

熟習此項技術者顯而易見，本揭示案並不限於上述說明性實例，且其可以其他特定形式實施而不背離其本質特徵。因此，需要在所有態樣中將實例視為說明性而非限制性的，參考附屬申請專利範圍而非上述實例，且因此，在申請專利範圍之均等物的含義及範圍內之所有變化均意欲包含於其中。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98112719

※申請日： 98.4.16

※IPC 分類：~~A61K~~ C07D^{417/14} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C型肝炎病毒抑制劑

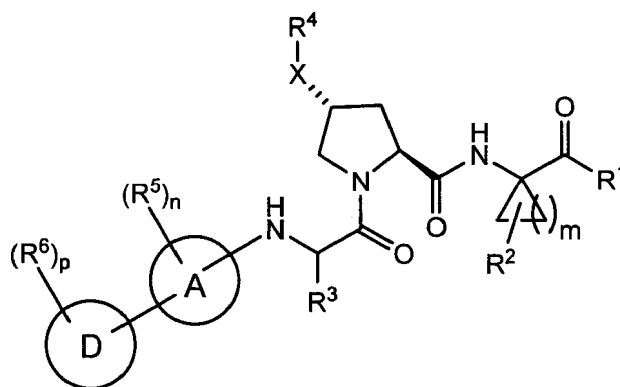
A61k^{31/4725} (2006.01)

A61p^{31/12} (2006.01)

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

二、中文發明摘要：

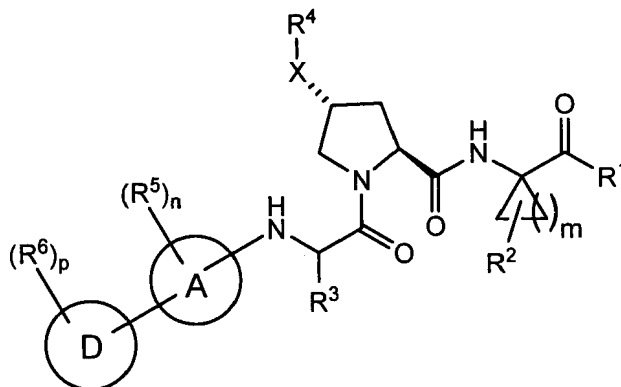
本發明揭示具有以下通式之C型肝炎病毒抑制劑：



亦揭示包含該等化合物之組合物及使用該等化合物來抑制 HCV 之方法。

三、英文發明摘要：

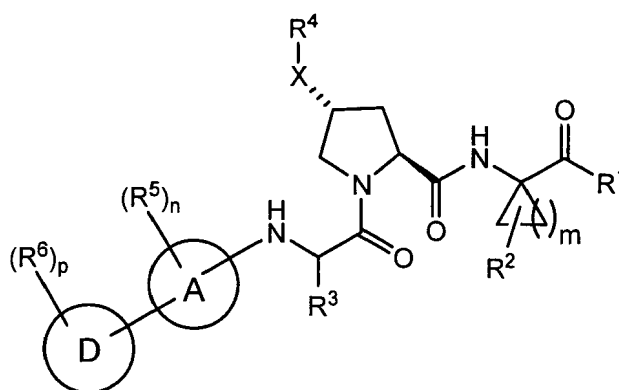
Hepatitis C virus inhibitors having the general formula



are disclosed. Compositions comprising the compounds and methods for using the compounds to inhibit HCV are also disclosed.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

m為1、2或3；

n為0、1、2、3或4；

p為0、1、2、3、4或5；

A為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子的五或六員飽和或不飽和環；

D為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五至八員飽和或不飽和環；其中該五至八員環視情況與視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之第二個五至八員部分或完全不飽和環稠合；

X為O、S、SO、SO₂、OCH₂、CH₂O或NH；

R¹係選自羥基及-NHSO₂R⁷；其中R⁷係選自烷基、芳基、環烷基、(環烷基)烷基、雜環基及-NR^aR^b，其中該烷基、該環烷基及該(環烷基)烷基之環烷基部分視情況

經一個、兩個或三個選自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷基、芳基烷基、芳基羰基、氰基、環烯基、(環烷基)烷基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及(NR^eR^f)羰基之取代基取代；

R^2 係選自氫、烯基、烷基及環烷基，其中該烯基、烷基及環烷基視情況經鹵基取代；

R^3 係選自烯基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基、芳基烷基、羰基烷基、氰基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、(雜環基)烷基、羥烷基、(NR^eR^d)烷基及(NR^eR^f)羰基烷基；

R^4 係選自芳基、芳基烷基及雜環基；

每一 R^5 獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、芳基、羰基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜環基、羥基、 $-\text{NR}^e\text{R}^d$ 、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基及側氧基；其限制條件在於當A為六員經取代環時，該環上的所有 R^5 基團均必須處於相對於該環與親本分子部分之連接點之間位及/或對位，但 R^5 為氰基之彼等情況除外；

每一 R^6 獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、烷基磺醯基、芳基、芳氧基、芳基磺醯基、羰基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、 $-\text{NR}^e\text{R}^d$ 、(NR^eR^f)羰基、(NR^eR^f)磺醯基及側氧基；

R^a 及 R^b 獨立地選自氫、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷

基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基及雜環基烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成四至七員單環雜環；

R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基烷基、芳基羰基、鹵烷氧基烷基、鹵烷氧基羰基、鹵烷基及 (NR^eR^f) 羰基；且

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、芳基、芳基烷基及雜環基；其中該芳基、該芳基烷基之芳基部分及該雜環基視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自烷氧基、烷基及鹵基之取代基取代。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為1。
3. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 $-NHSO_2R^7$ 。
4. 如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為環烷基。
5. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 O 。
6. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為雜環基。
7. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為異喹啉基。
8. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：
 m 為1；

R^1 為 $-\text{NHSO}_2R^7$;

R^7 為環烷基 ;

X 為 O ; 且

R^4 為雜環基。

9. 如請求項 8 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為異喹啉基。

10. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

m 為 1 ;

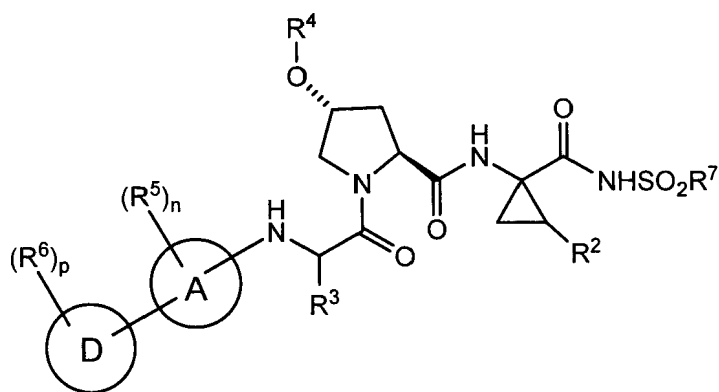
R^1 為 $-\text{NHSO}_2R^7$;

R^7 為環烷基 ;

X 為 O ; 且

R^4 為雜環基，其中該雜環基係選自視情況經取代之異喹啉基及喹啉基。

11. 一種式 (II) 化合物：



(II) ,

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

n 為 0、1、2、3 或 4 ;

p 為 0、1、2、3、4 或 5 ;

A為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五或六員部分或完全不飽和環；

D為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五至八員部分或完全不飽和環；其中該五至八員環視情況與視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之第二個五至八員部分或完全不飽和環稠合；

R^2 係選自氫、烯基、烷基及環烷基，其中該烯基、烷基及環烷基視情況經鹵基取代；

R^3 為烷基；

R^4 為雜環基；

每一 R^5 獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、芳基、羧基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜環基、羥基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基及側氧基；其限制條件在於當A為六員經取代環時，該環上的所有 R^5 基團均必須處於相對於該環與親本分子部分之連接點之間位及/或對位，但 R^5 為氰基之彼等情況除外；

每一 R^6 獨立地選自烷氧基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基硫基、烷基磺醯基、芳基、芳氧基、羧基、氰基、環烷基、環烷氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基及側氧基；

R^7 為環烷基；

R^a 及 R^b 獨立地選自氫、烷氧基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、(環烷基)烷基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基及雜環基烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之氮原子一起形成四至七員單環雜環；

R^c 及 R^d 獨立地選自氫、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基烷基、鹵烷氧基烷基、鹵烷氧基羰基、鹵烷基及 (NR^eR^f) 羰基；且

R^e 及 R^f 獨立地選自氫、烷基、芳基、芳基烷基及雜環基；其中該芳基、該芳基烷基之芳基部分及該雜環基視情況經一或兩個獨立地選自烷氧基、烷基及鹵基之取代基取代。

12. 如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n 為0或1；

p 為0、1、2、3、4或5；

A 為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五或六員部分或完全不飽和環；

D 為視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之五至八員部分或完全不飽和環；其中該五至八員環視情況與視情況含有一個、兩個、三個或四個選自氮、氧及硫之雜原子之第二個五至八員部分或完全不飽和環稠合；

R^2 為烯基；

R^3 為烷基；

R^4 為雜環基；

每一 R^5 獨立地選自烷氧基、烷基及芳基；其限制條件在於當 A 為六員經取代環時，該環上之所有 R^5 基團均必須處於相對於該環與親本分子部分之連接點之間位及/或對位，但其他情況除外；

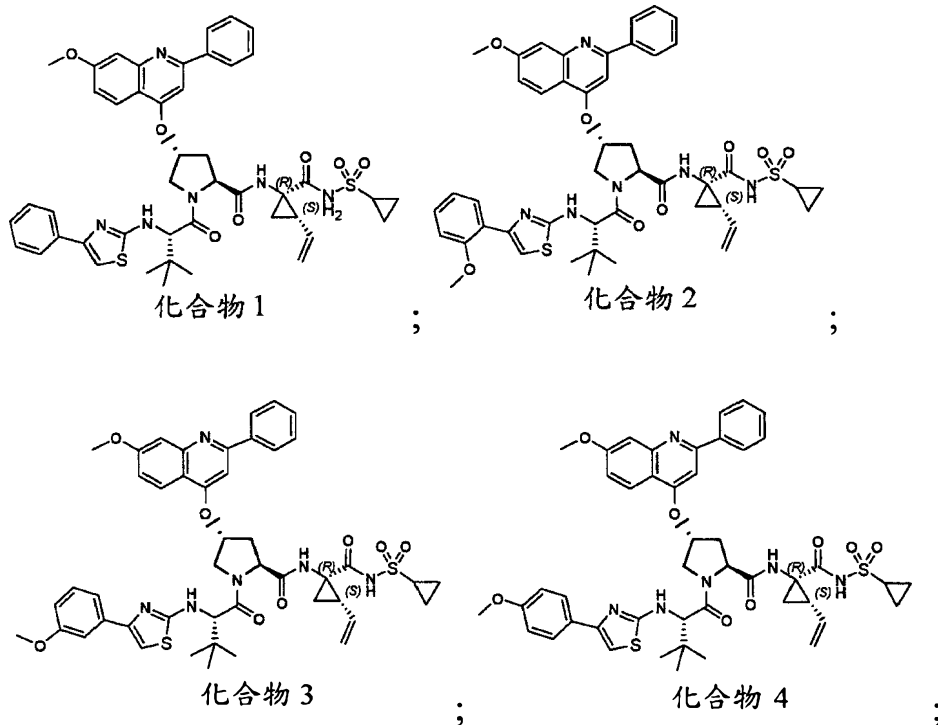
每一 R^6 獨立地選自烷氧基、烷基、烷基磺醯基、芳氧基、羧基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基及 $-NR^cR^d$ ；

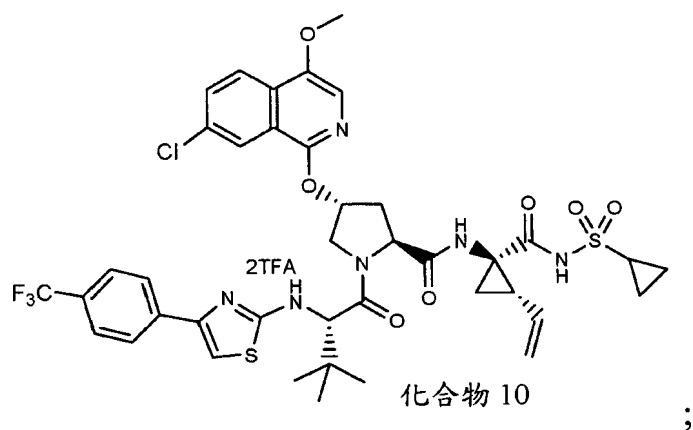
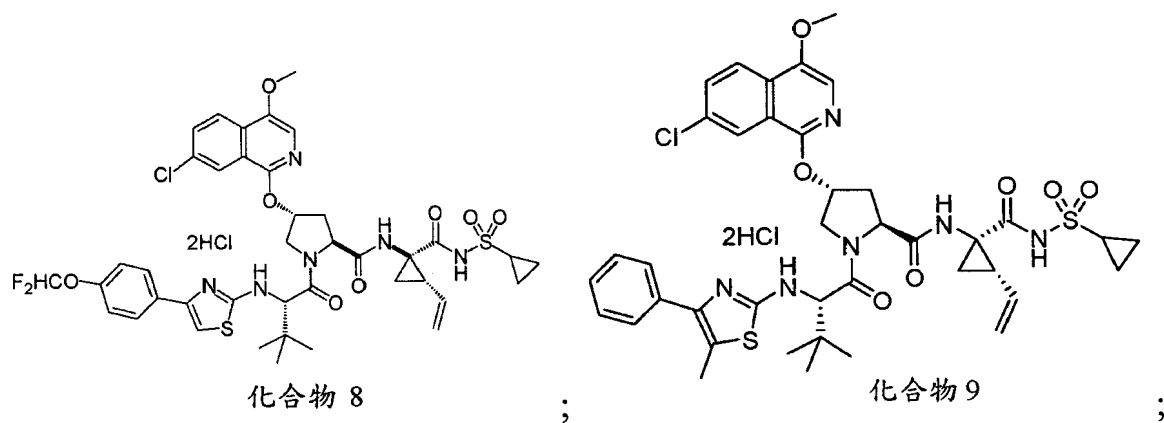
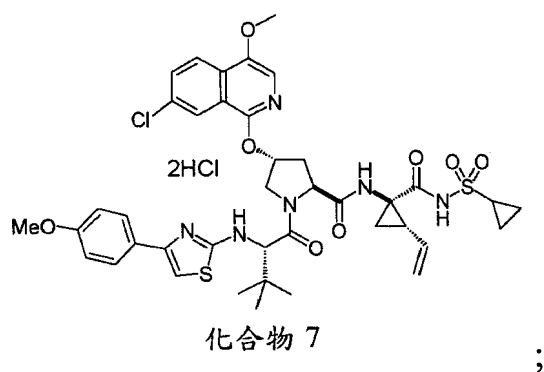
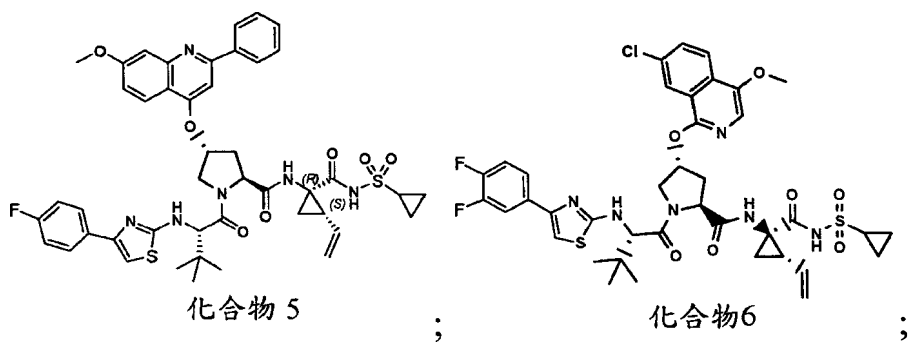
R^7 為環烷基；且

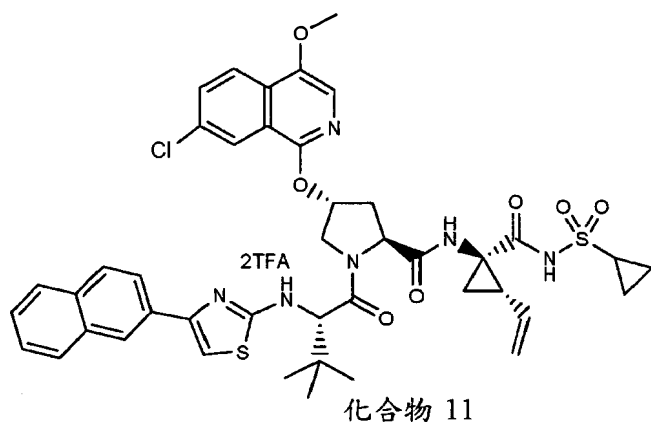
R^c 及 R^d 各自為烷基。

13. 如請求項 12 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為雜環基，其中該雜環基為異喹啉基。

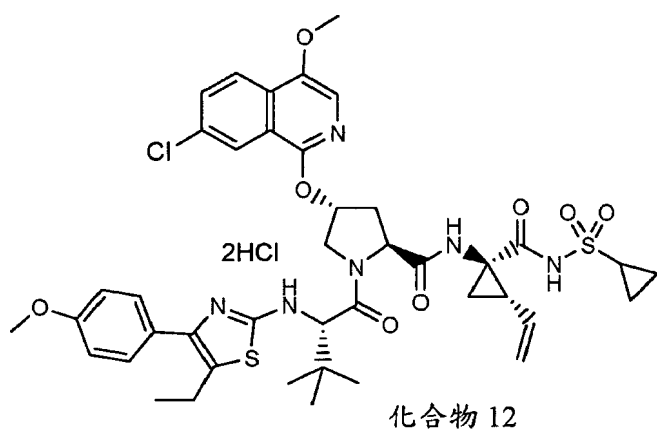
14. 一種選自以下之化合物：



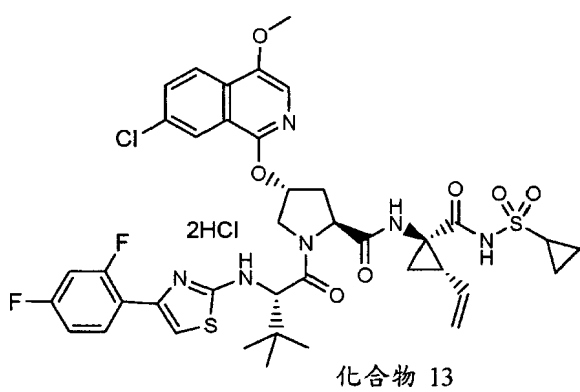




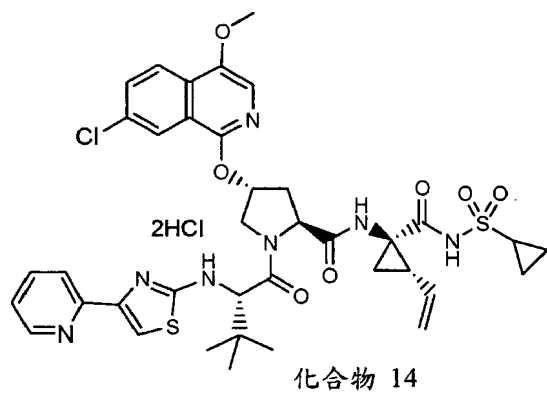
;



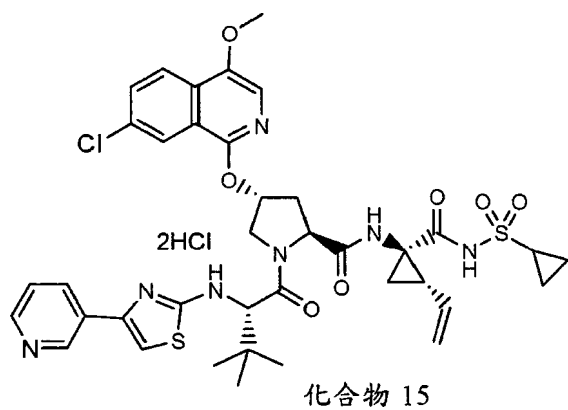
;



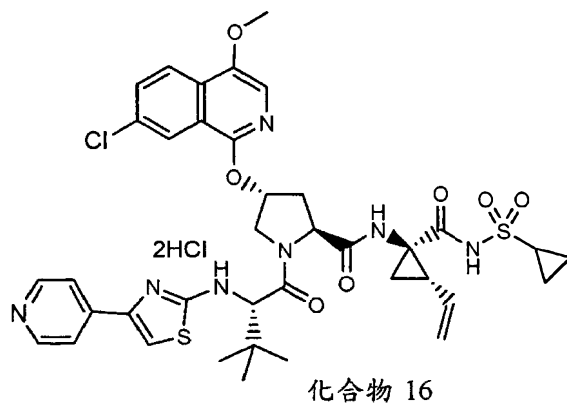
;



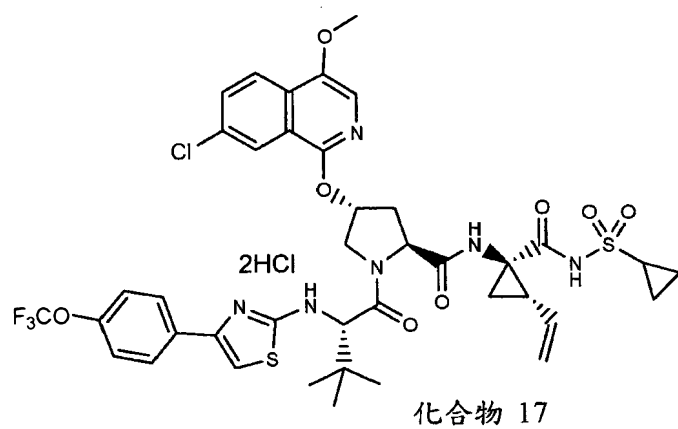
;



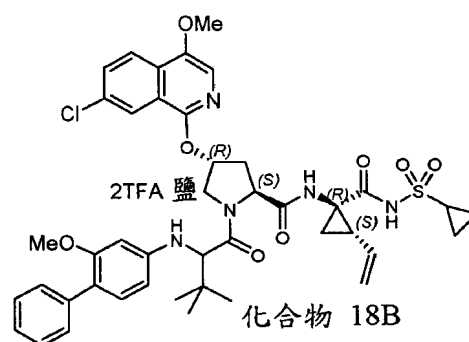
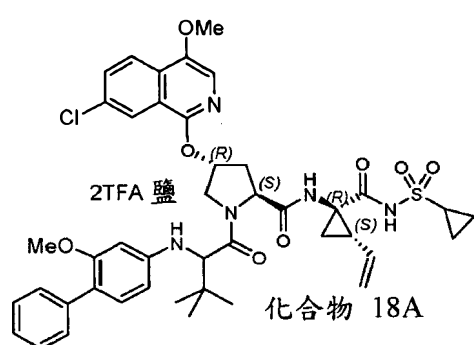
;



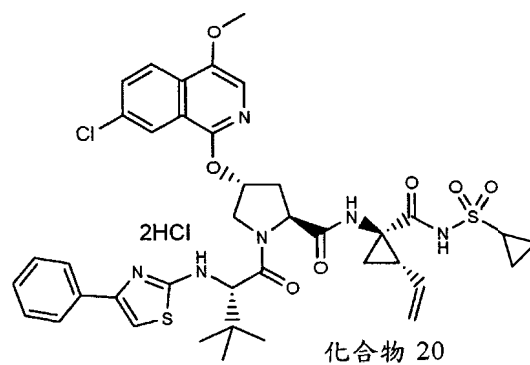
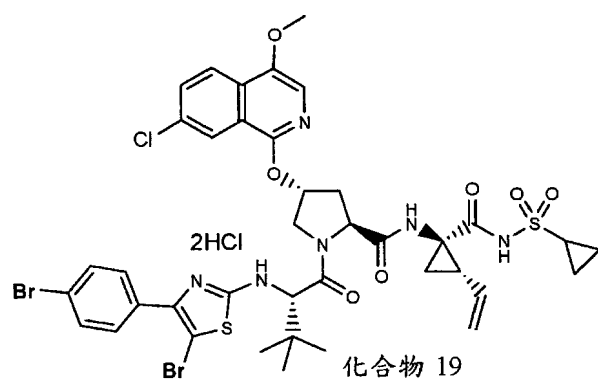
;



;

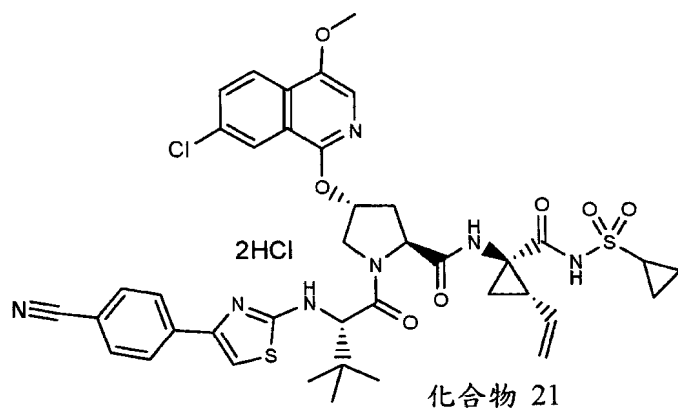


;

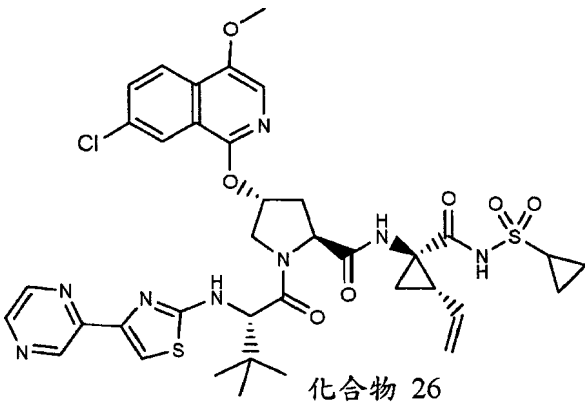
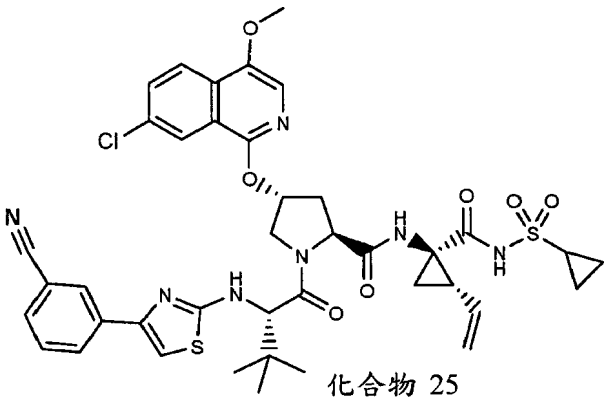
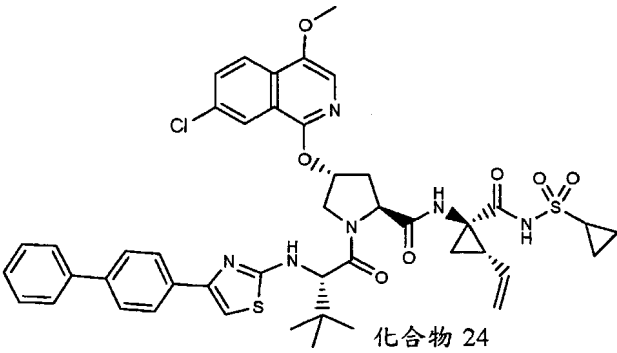
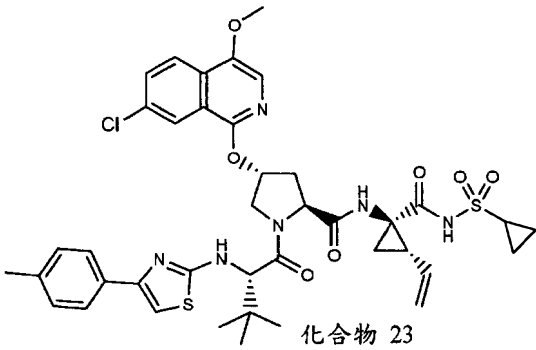
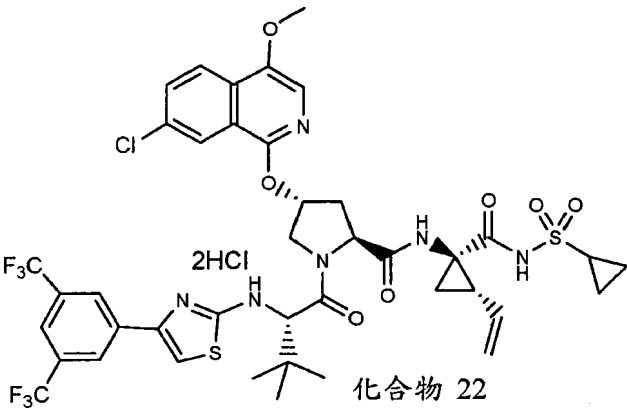


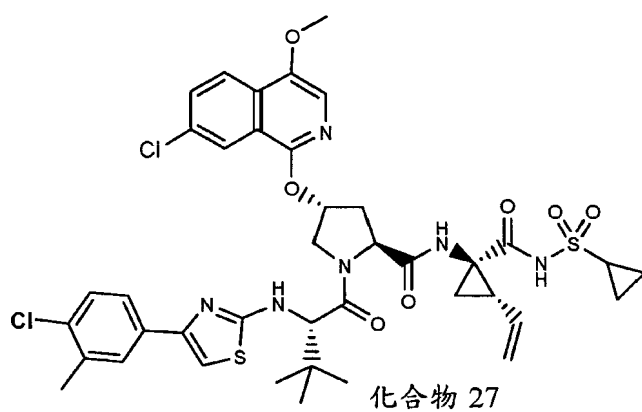
;

;

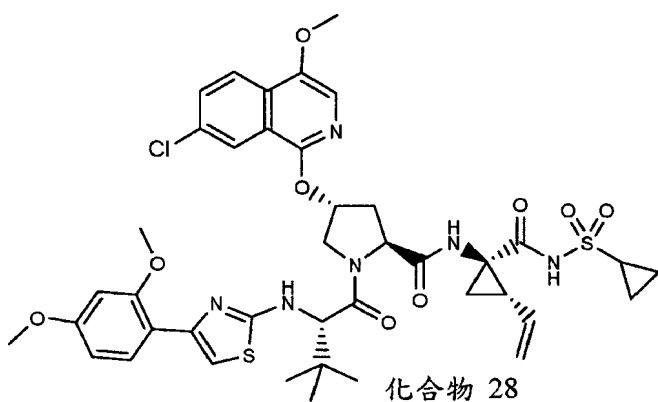


;

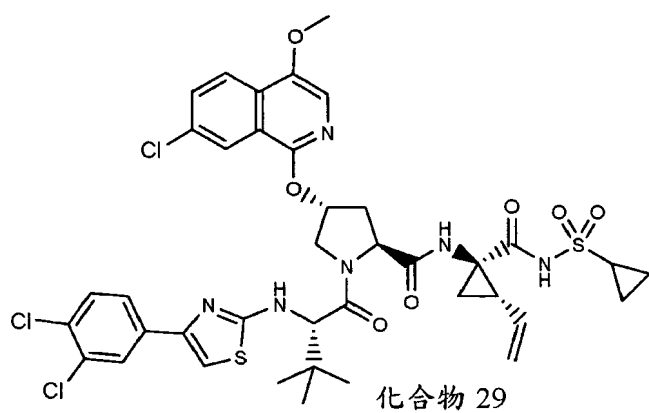




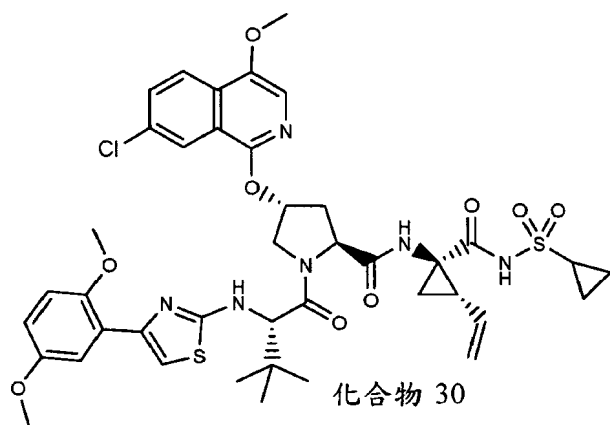
•



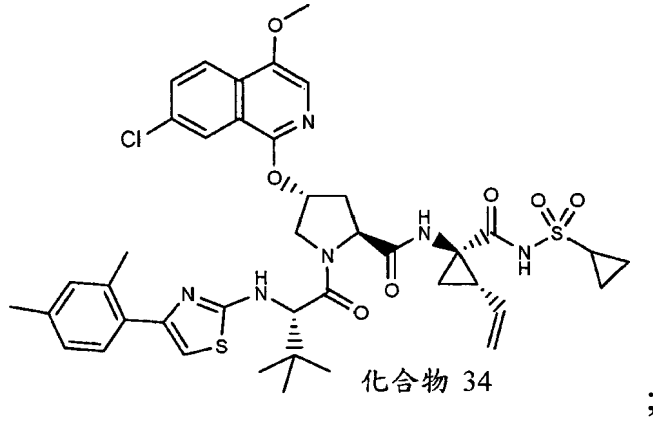
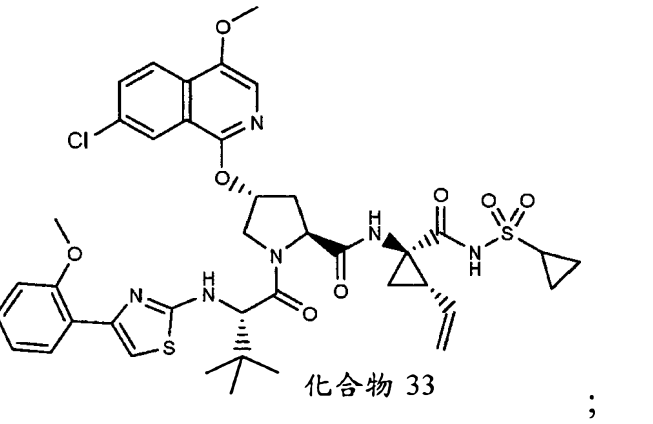
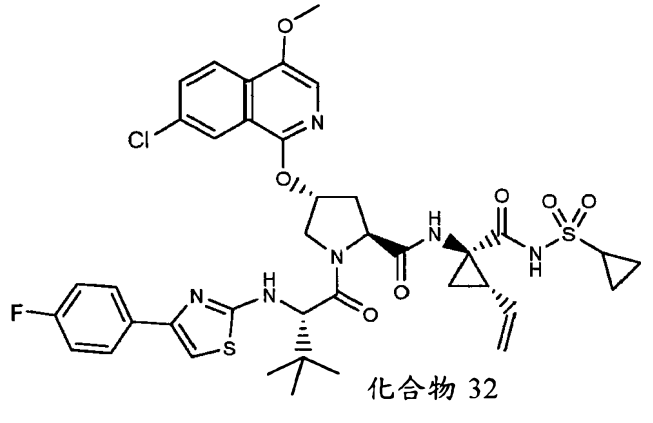
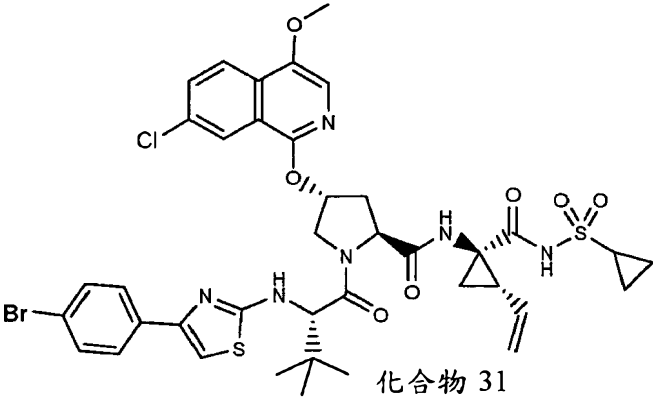
:



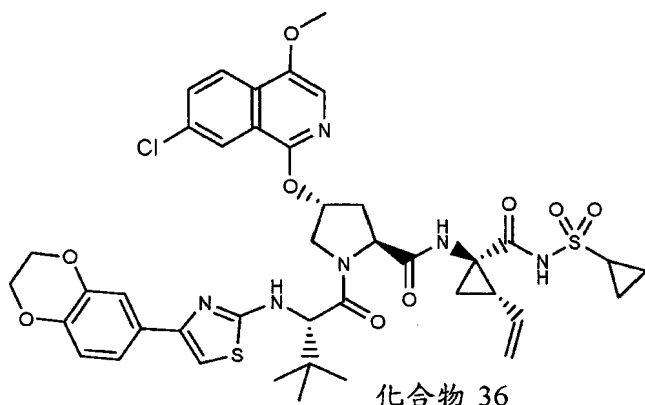
•



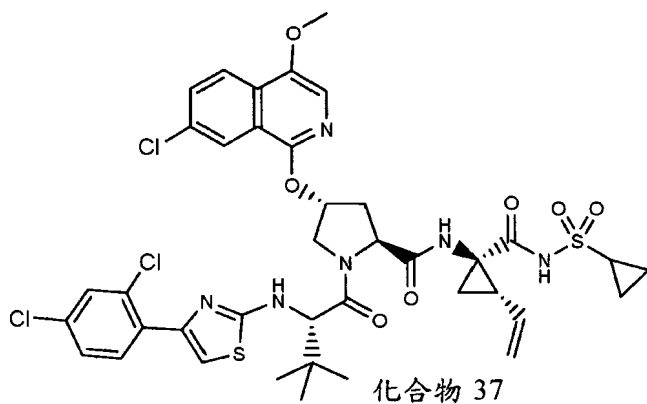
•



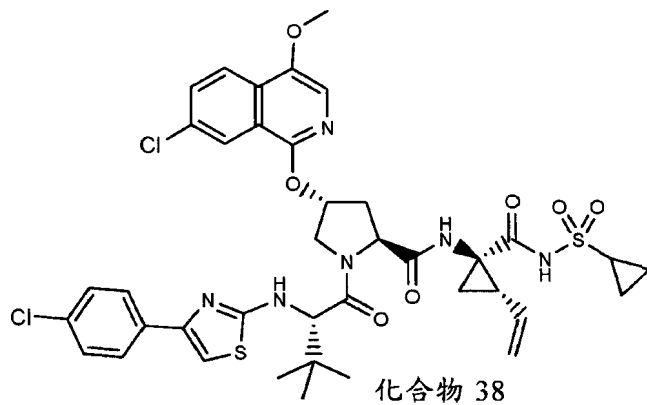
•



.

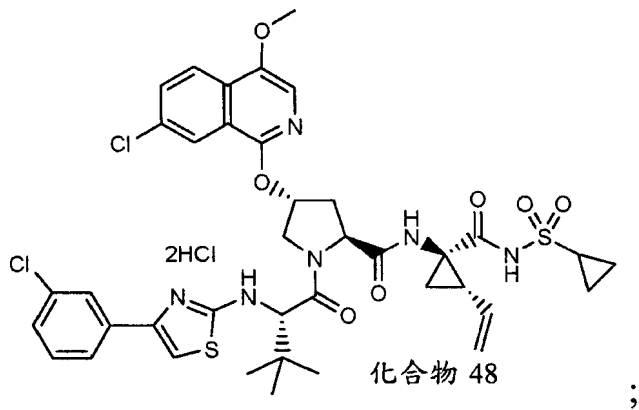
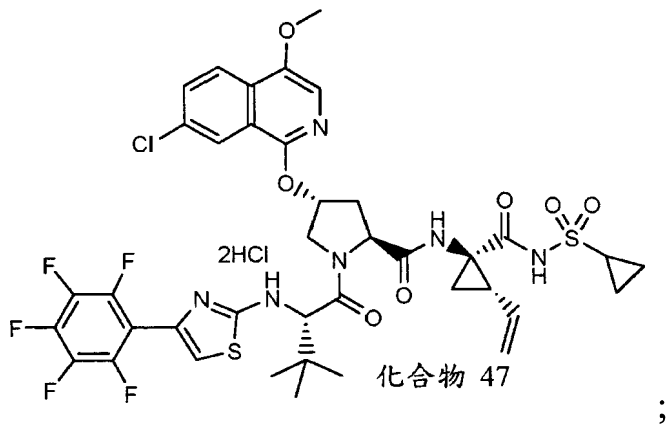
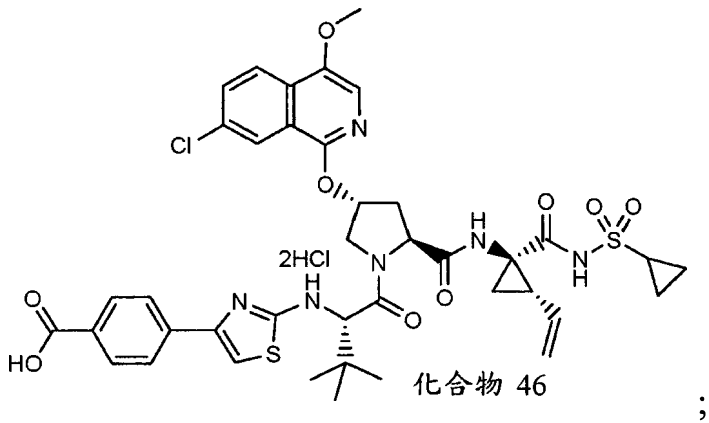
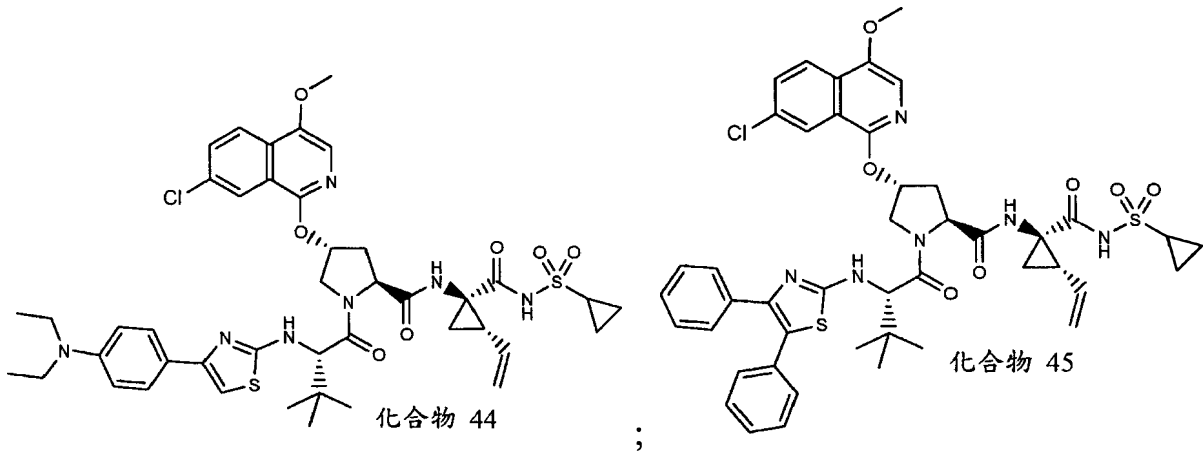


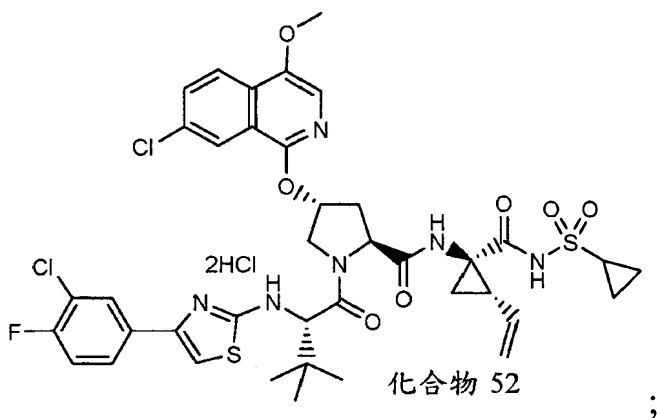
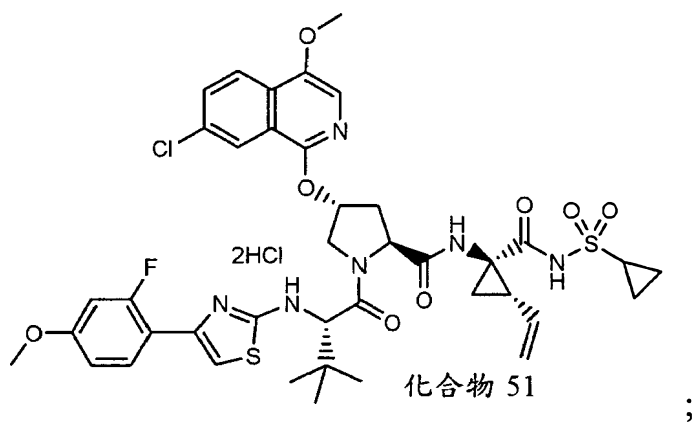
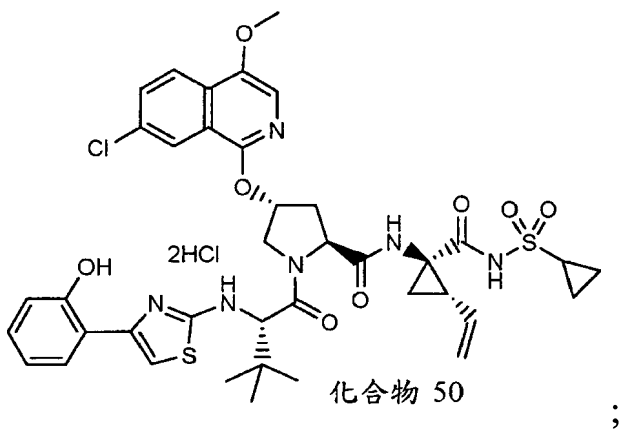
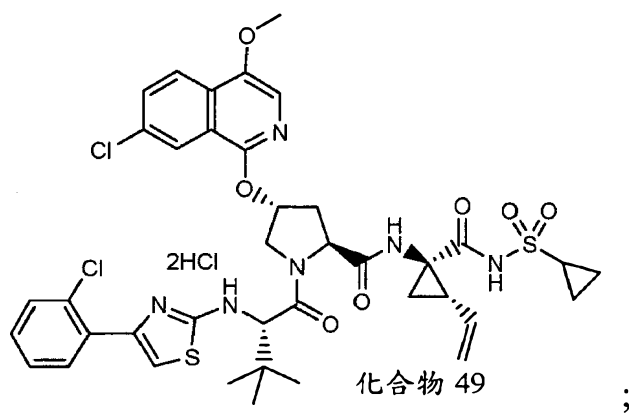
•

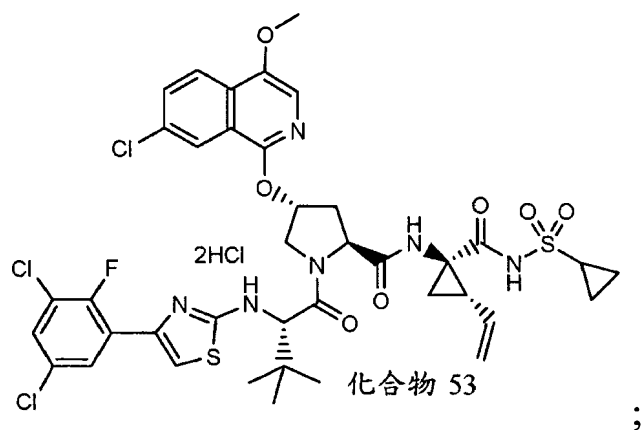


•

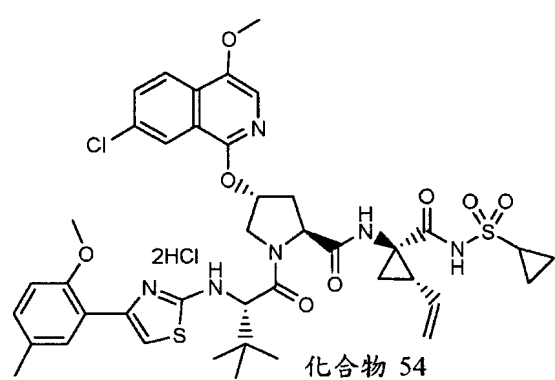




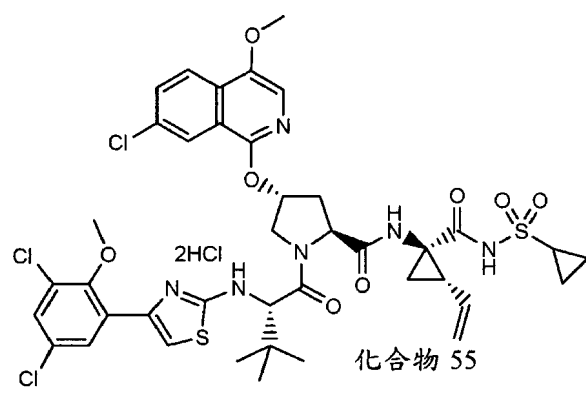




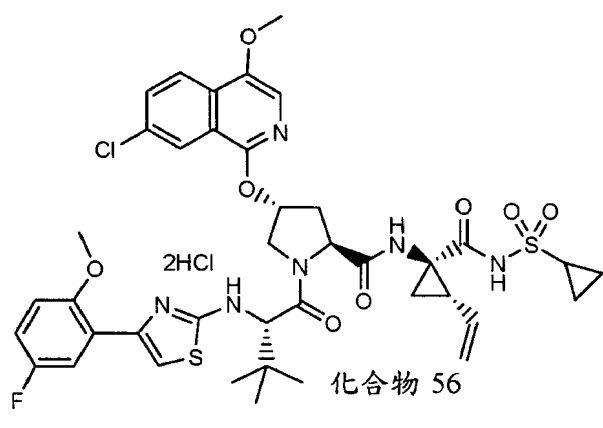
;



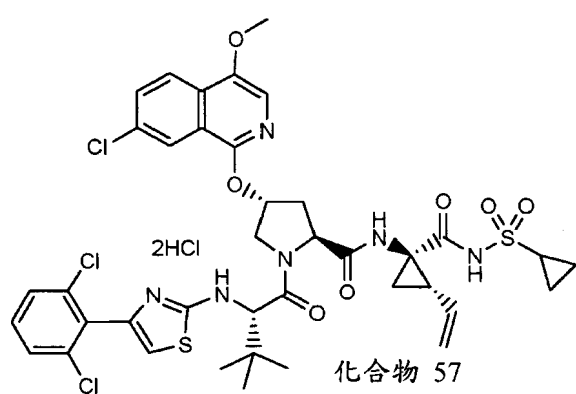
;



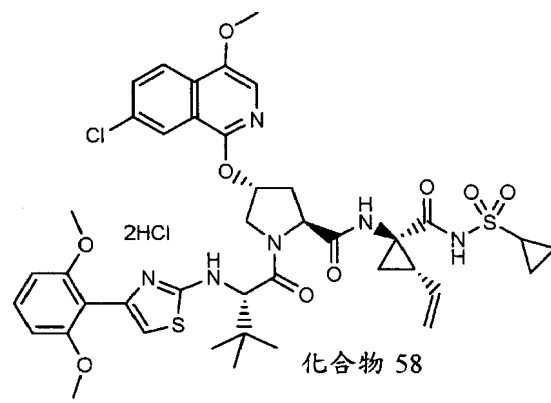
;



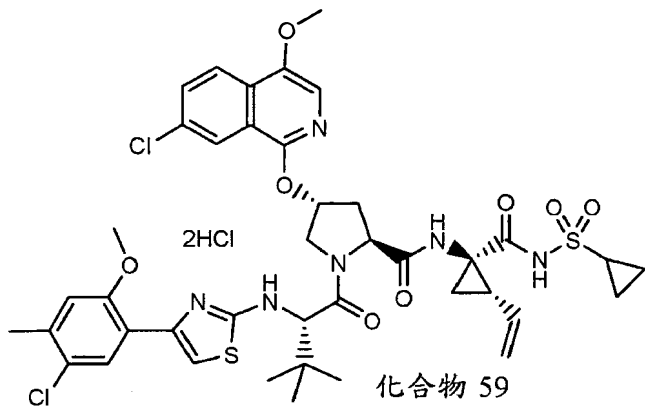
;



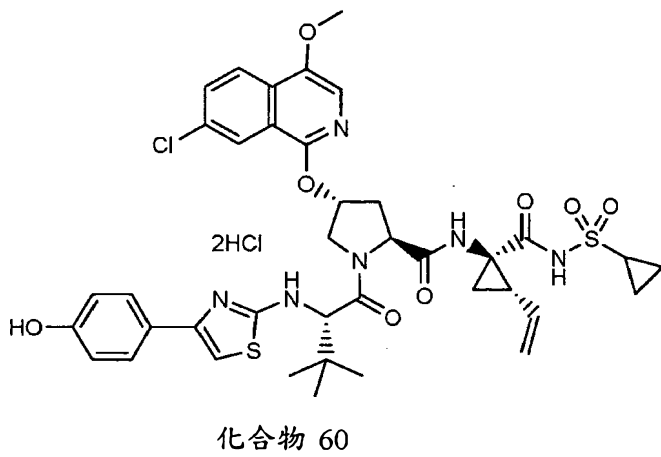
;



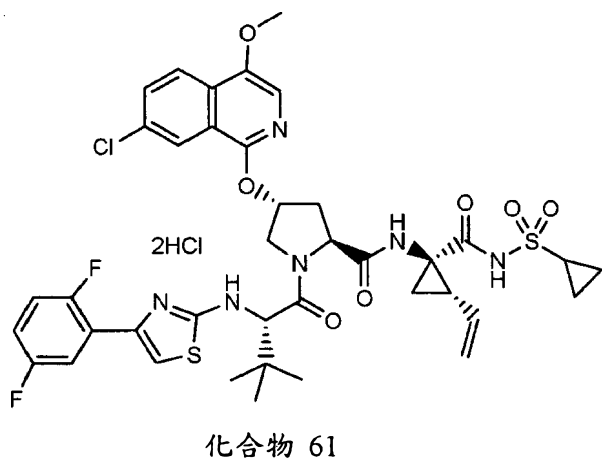
;



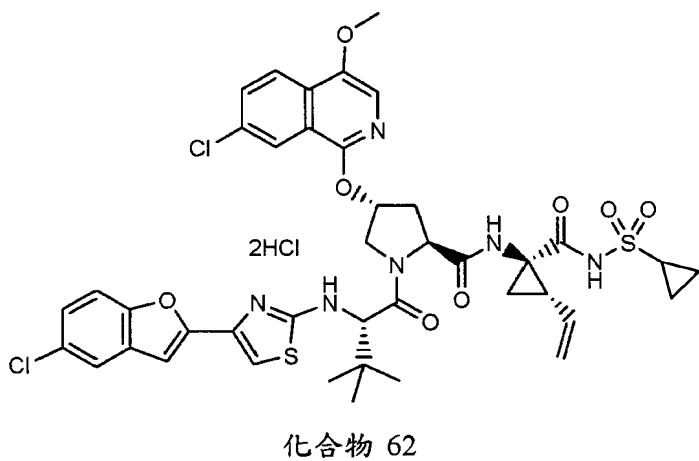
;



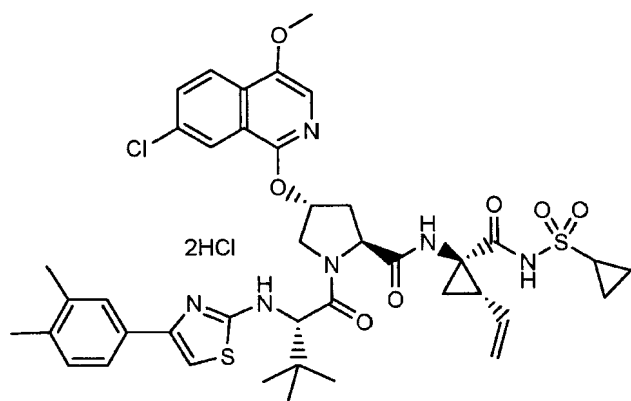
;



;

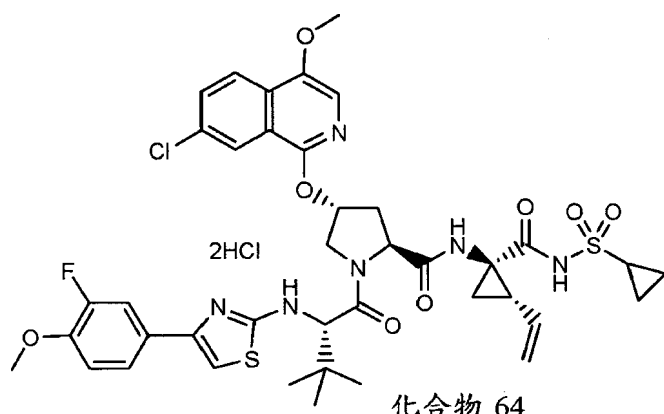


;



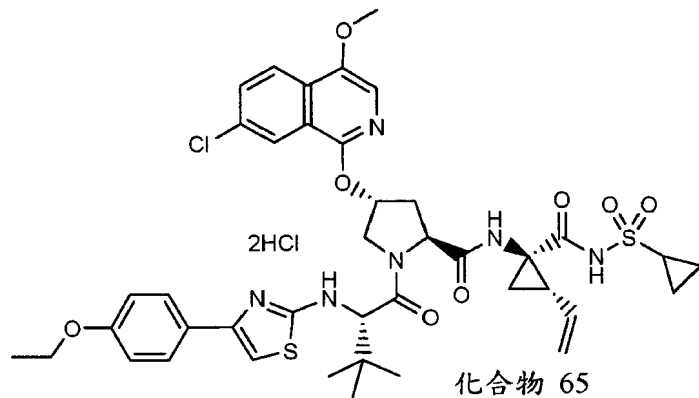
化合物 63

;



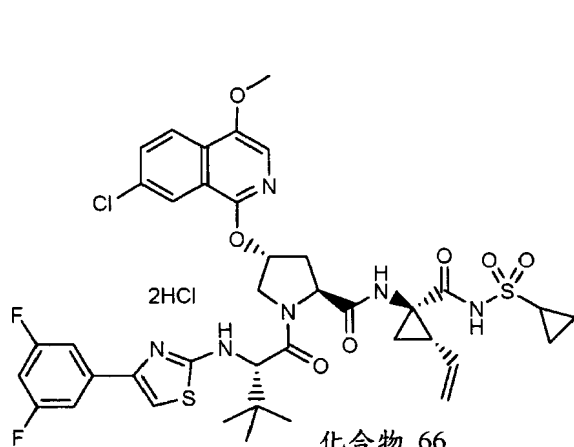
化合物 64

;



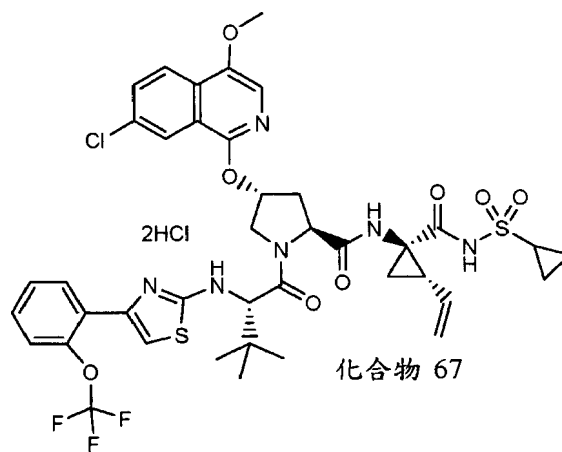
化合物 65

;



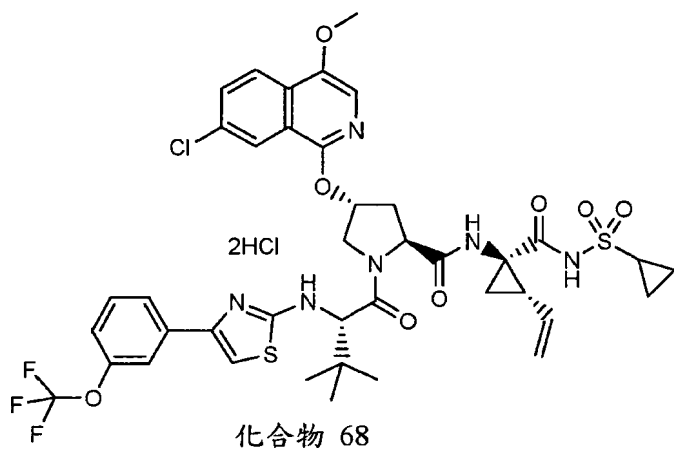
化合物 66

;

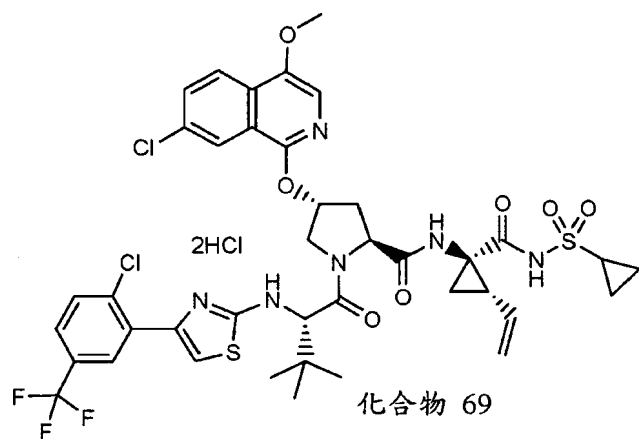


化合物 67

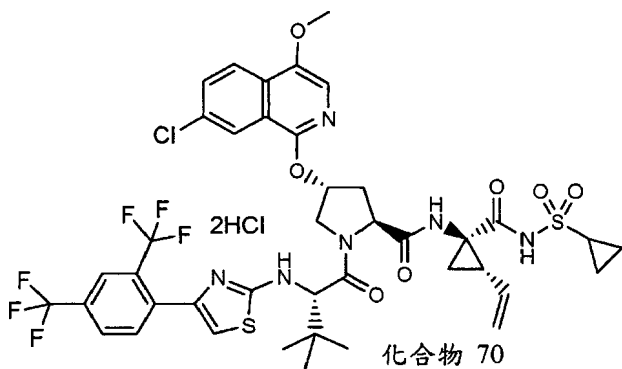
;



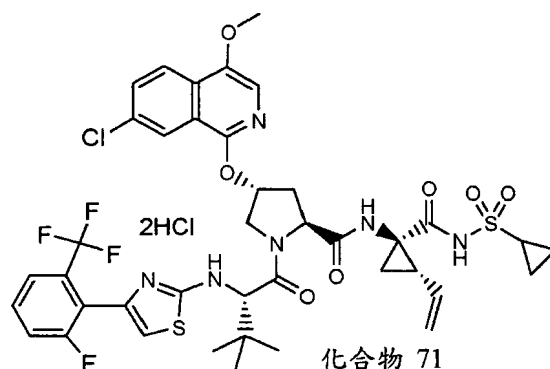
;



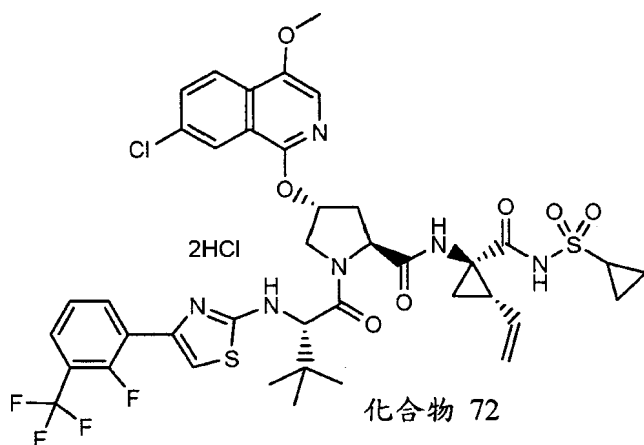
;



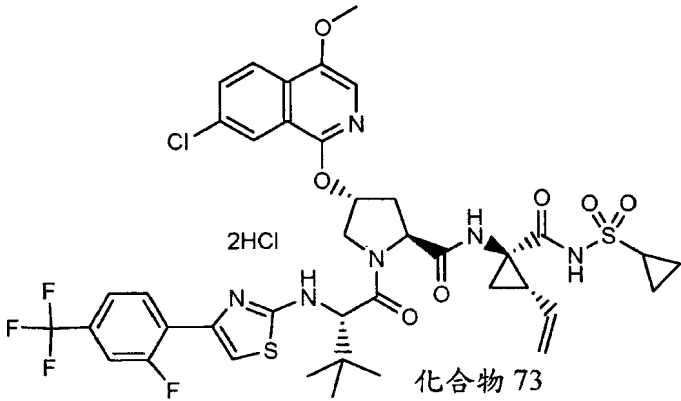
;



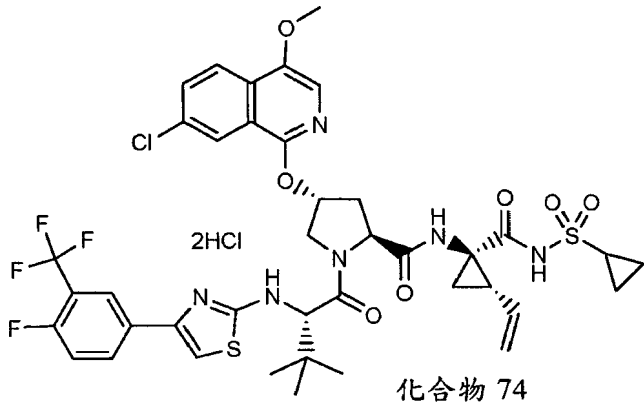
;



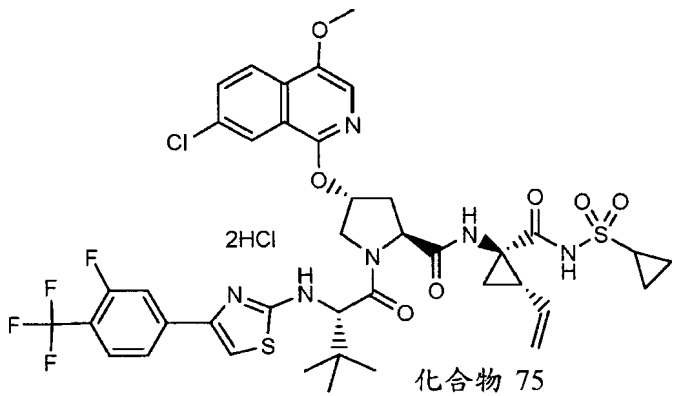
;



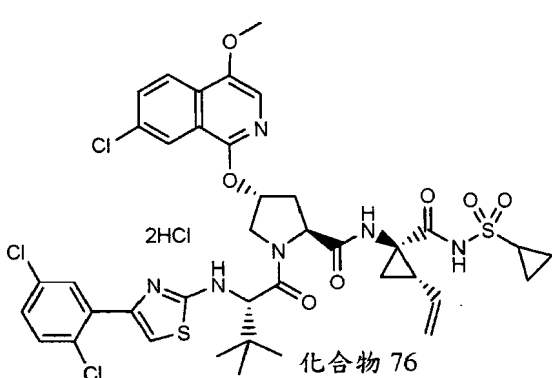
;



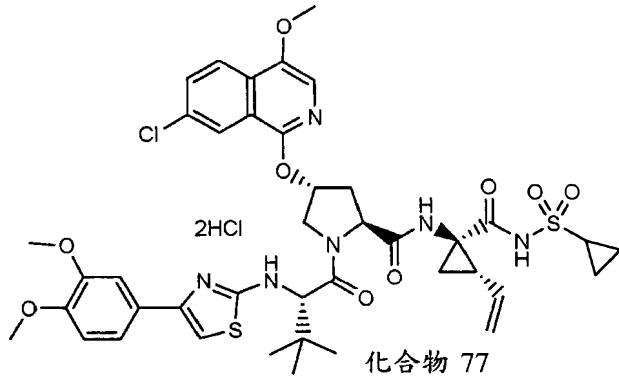
;



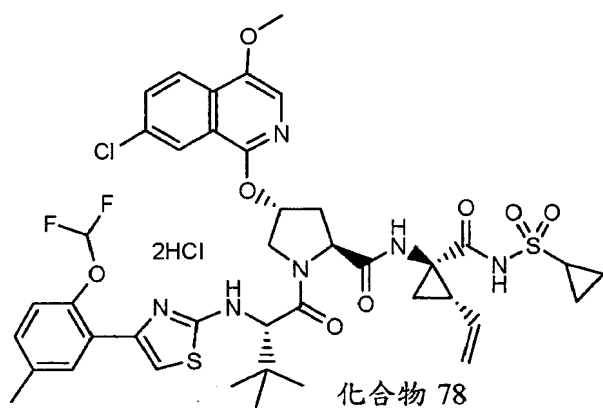
;



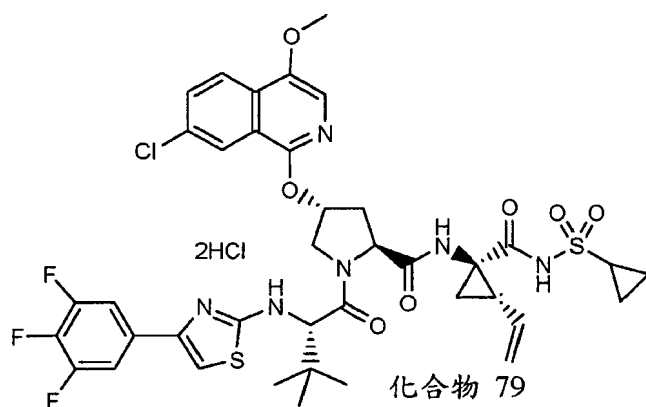
;



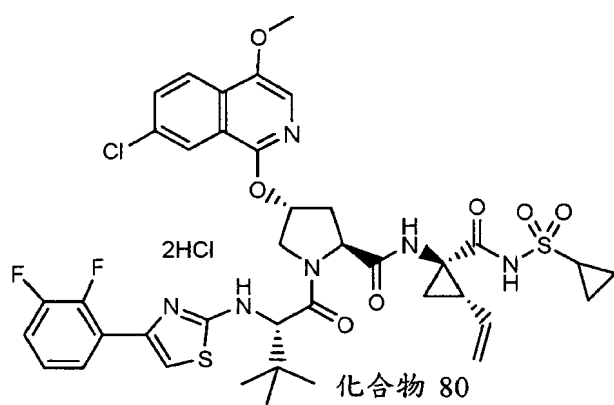
;



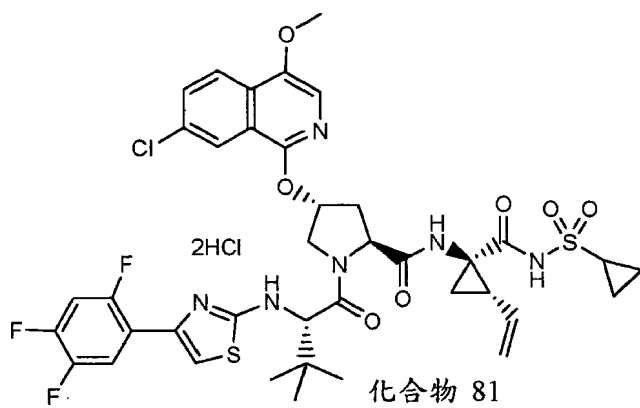
;



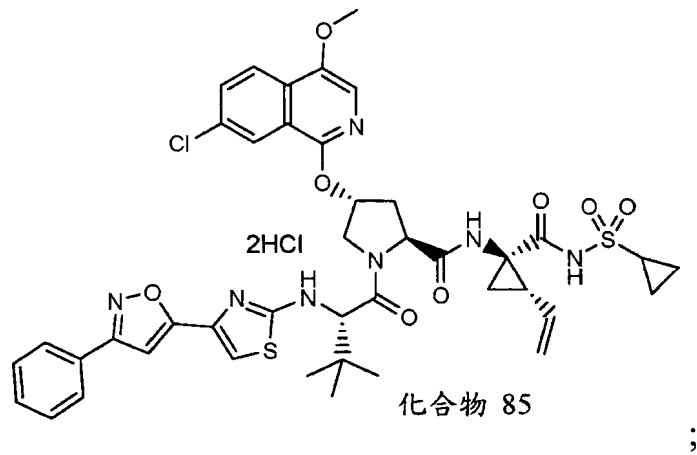
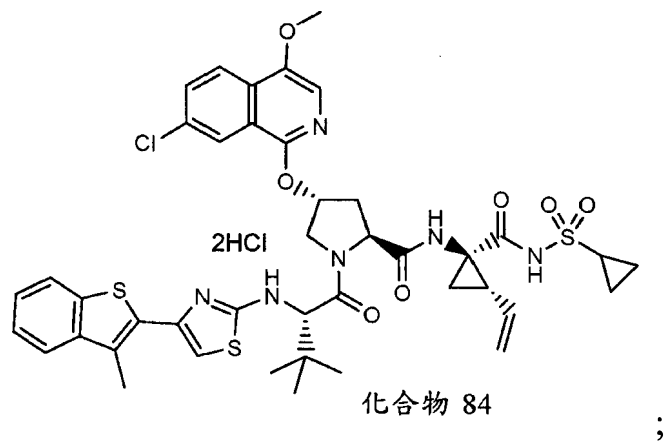
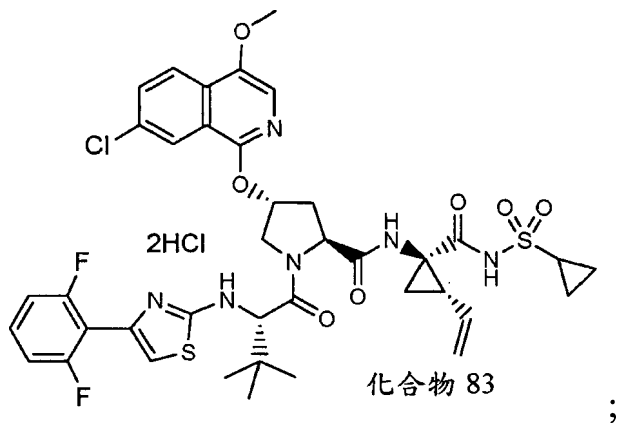
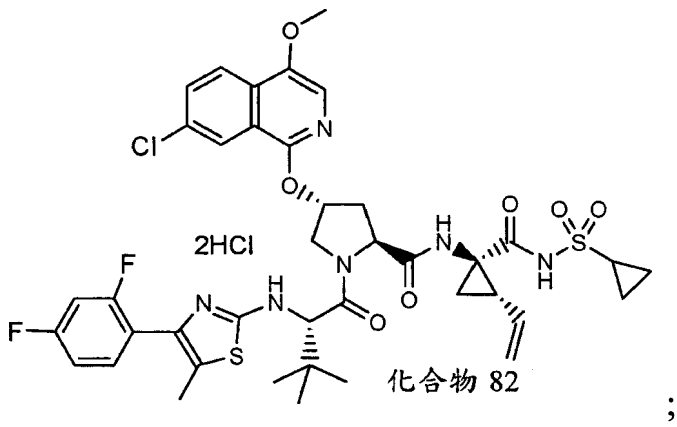
;

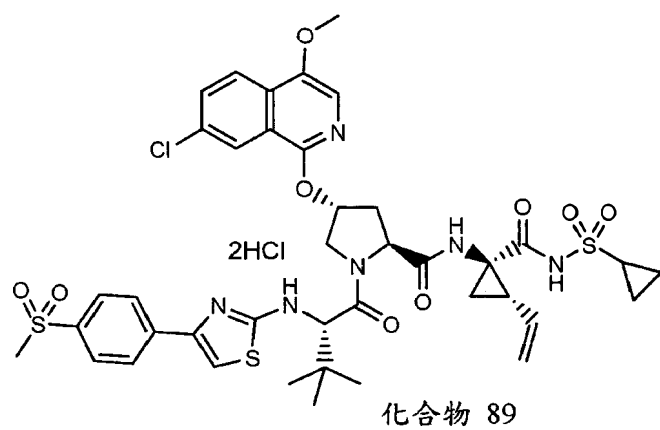
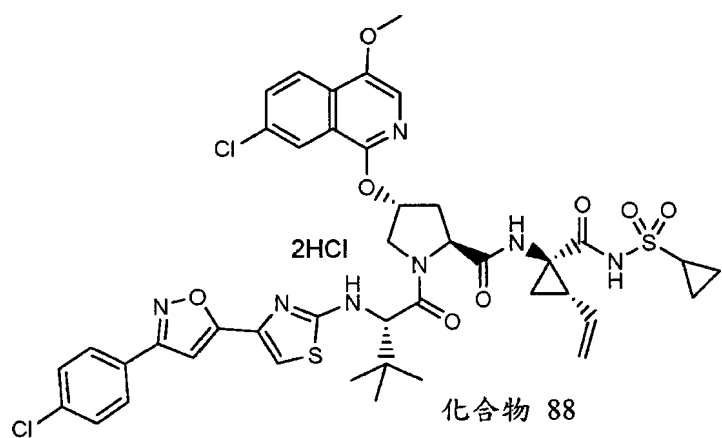
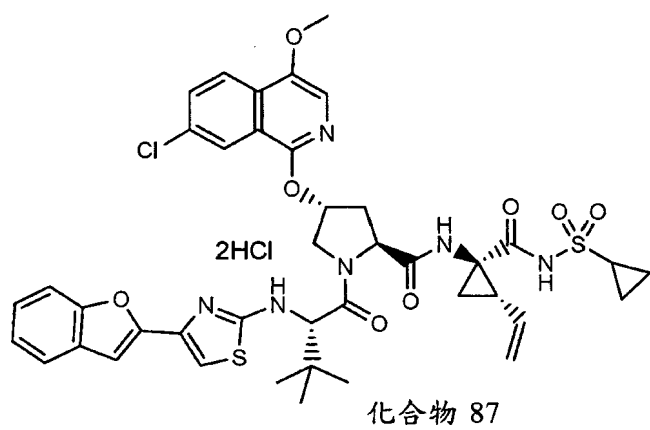
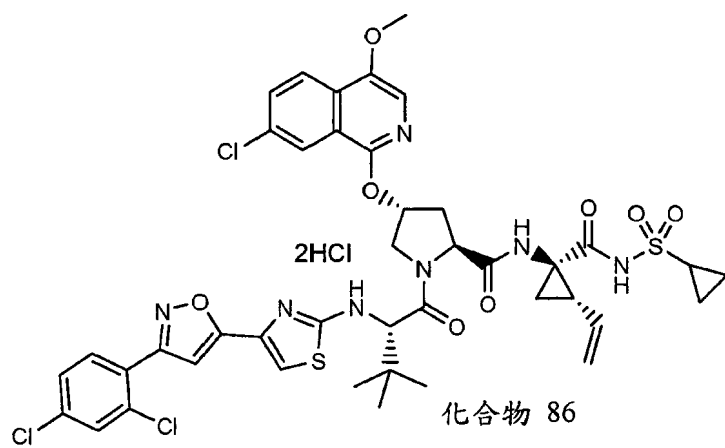


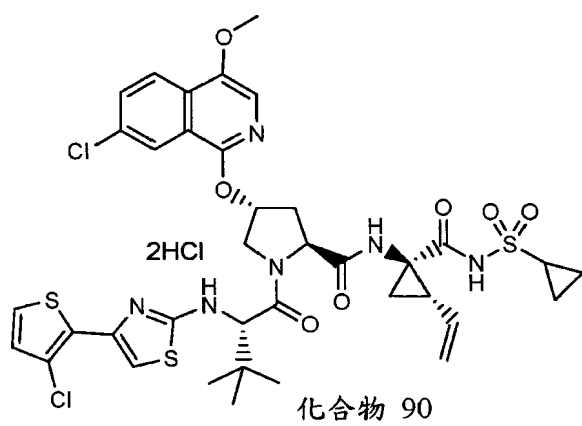
;



;

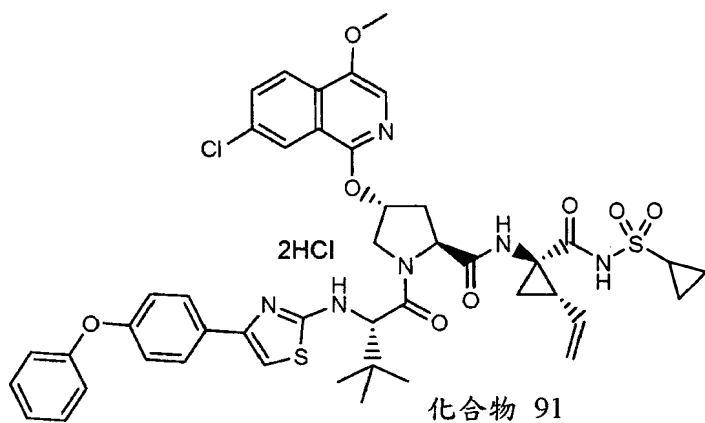






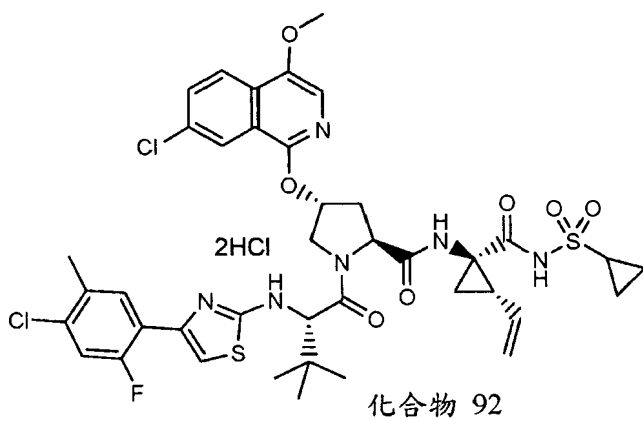
化合物 90

•



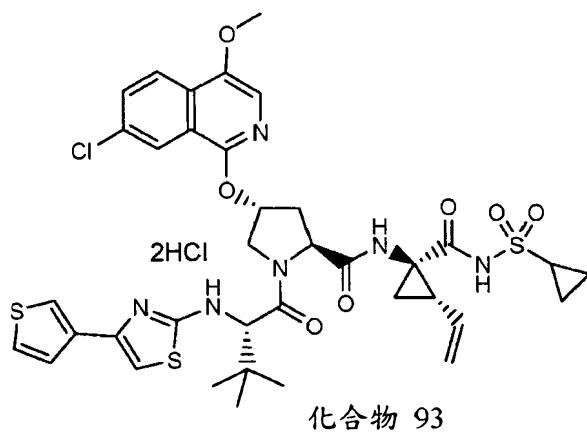
化合物 91

3.



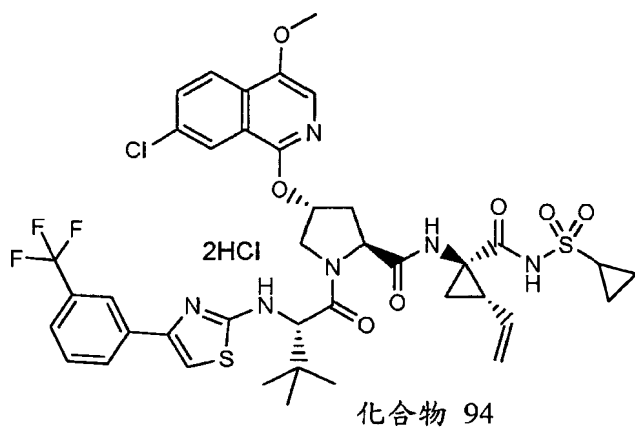
化合物 92

;

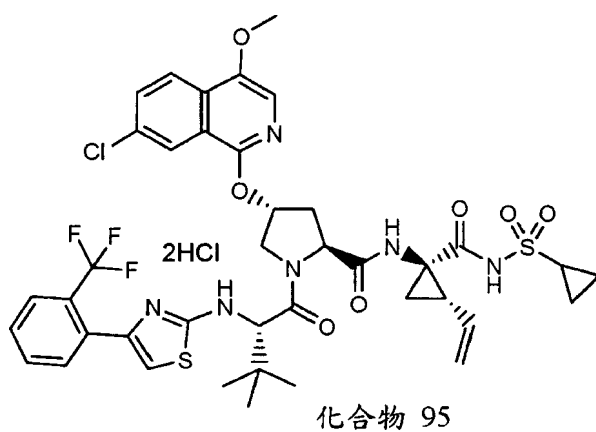


化合物 93

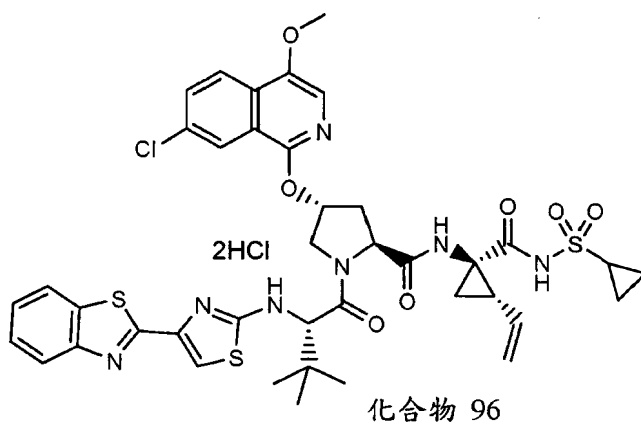
.



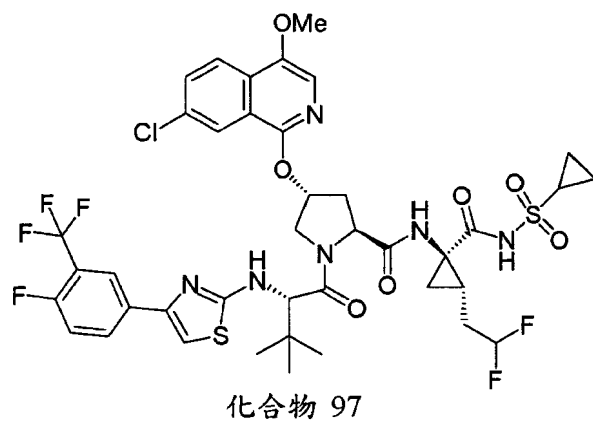
;



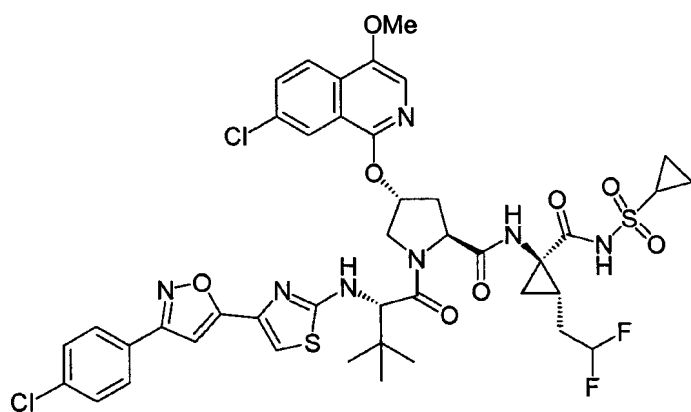
;



;

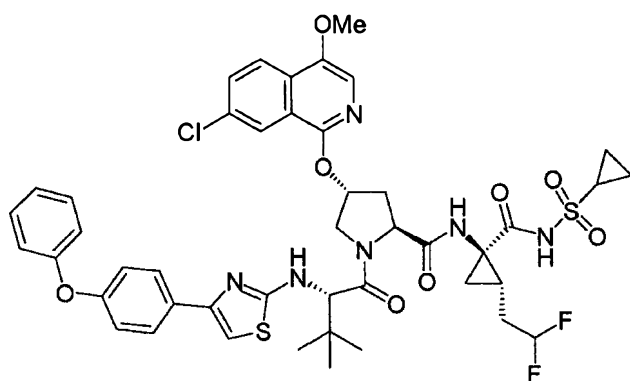


;



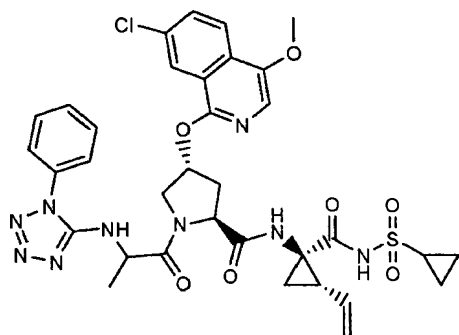
化合物 98

;



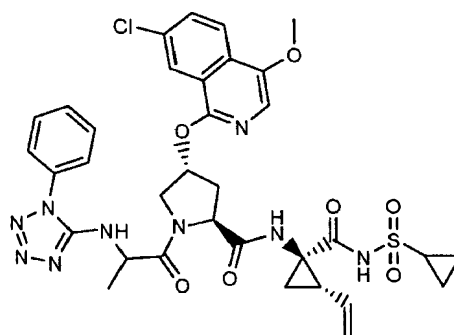
化合物 99

;



化合物 100A

; 及



化合物 100B

,

或其醫藥學上可接受之鹽。

15. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

16. 如請求項15之組合物，其進一步包含至少一種具有抗HCV活性之其他化合物。

17. 如請求項16之組合物，其中該等其他化合物中之至少一

者為干擾素或病毒唑(ribavirin)。

18. 如請求項17之組合物，其中該干擾素係選自干擾素 α 2B、聚乙二醇化干擾素 α 、複合干擾素、干擾素 α 2A及淋巴母細胞樣干擾素 τ 。
19. 如請求項16之組合物，其中該等其他化合物中之至少一者係選自介白素2、介白素6、介白素12、增強發展1型輔助T細胞反應之化合物、干擾RNA、反義RNA、咪奎莫特(Imiqimod)、病毒唑、肌苷5'-單磷酸脫氫酶抑制劑、金剛烷胺(amantadine)及金剛乙胺(rimantadine)。
20. 如請求項16之組合物，其中該等其他化合物中之至少一者有效抑制選自以下各者之標靶的功能以治療HCV感染：HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV入口、HCV組裝體、HCV出口、HCV NS5A蛋白質及IMPDH。
21. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療HCV感染的藥物。
22. 如請求項21之用途，其中該藥物係用於與至少一種具有抗HCV活性之其他化合物組合投與，該等其他化合物在該藥物之前、之後或同時投與。
23. 如請求項22之用途，其中該等其他化合物中之至少一者為干擾素或病毒唑。
24. 如請求項23之用途，其中該干擾素係選自干擾素 α 2B、聚乙二醇化干擾素 α 、複合干擾素、干擾素 α 2A及淋巴母細胞樣干擾素 τ 。

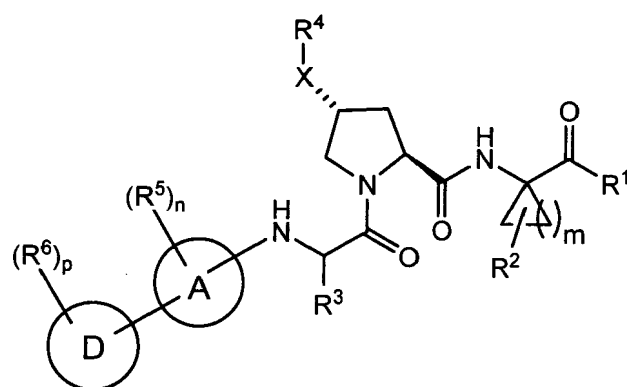
25. 如請求項22之用途，其中該等其他化合物中之至少一者係選自介白素2、介白素6、介白素12、增強發展1型輔助T細胞反應之化合物、干擾RNA、反義RNA、咪奎莫特、病毒唑、肌苷5'-單磷酸脫氫酶抑制劑、金剛烷胺及金剛乙胺。
26. 如請求項22之用途，其中該等其他化合物中之至少一者有效抑制選自以下各者之標靶的功能以治療HCV感染：HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV入口、HCV組裝體、HCV出口、HCV NS5A蛋白質及IMPDH。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)