(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 201130847 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：100104487 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 02 月 10 日
(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/4188 (2006.01)*
A61P7/02 (2006.01)
(30)優先權：2010/02/11 美國 61/303,423
2010/10/21 美國 61/405,338
(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：柯德 詹姆士R CORTE, JAMES R. (US)；方天安 FANG, TIANAN (CN)；戴西科卡爾P DECICCO, CARL P. (US)；品托 唐那德J P PINTO, DONALD J. P. (US)；羅希 凱倫A ROSSI, KAREN A. (US)；胡子倫 HU, ZILUN (US)；鐘允 JEON, YOON (US)；史莫赫爾 裘安M SMALLHEER, JOANNE M. (US)；王裕豐 WANG, YUFENG (US)；楊武 YANG, WU (US)；關 彌米L QUAN, MIMI L. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 566 頁

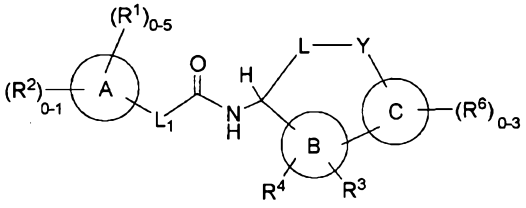
(54)名稱

作為因子ＸＩＡ抑制劑之巨環類

MACROCYCLES AS FACTOR XIA INHIBITORS

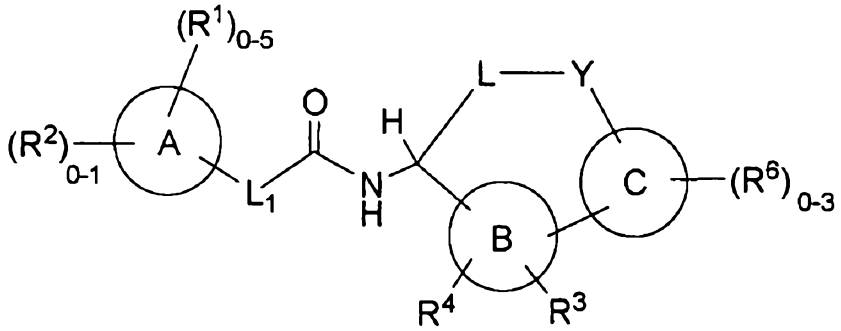
(57)摘要

本發明提供式(I)化合物：



(I)

或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中所有變數係如本文中所定義。此等化合物為選擇性因子 XIa 抑制劑或 fXIa 與血漿血管舒緩素(plasma kallikrein)之雙重抑制劑。本發明亦係關於包含此等化合物之醫藥組合物及其用於治療血栓栓塞及/或發炎性病症之使用方法。



(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 201130847 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：100104487 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 02 月 10 日
(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/4188 (2006.01)*
A61P7/02 (2006.01)
(30)優先權：2010/02/11 美國 61/303,423
2010/10/21 美國 61/405,338
(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：柯德 詹姆士R CORTE, JAMES R. (US)；方天安 FANG, TIANAN (CN)；戴西科卡爾P DECICCO, CARL P. (US)；品托 唐那德J P PINTO, DONALD J. P. (US)；羅希 凱倫A ROSSI, KAREN A. (US)；胡子倫 HU, ZILUN (US)；鐘允 JEON, YOON (US)；史莫赫爾 裘安M SMALLHEER, JOANNE M. (US)；王裕豐 WANG, YUFENG (US)；楊武 YANG, WU (US)；關 彌米L QUAN, MIMI L. (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 566 頁

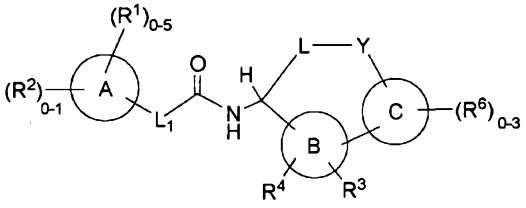
(54)名稱

作為因子ＸＩＡ抑制劑之巨環類

MACROCYCLES AS FACTOR XIA INHIBITORS

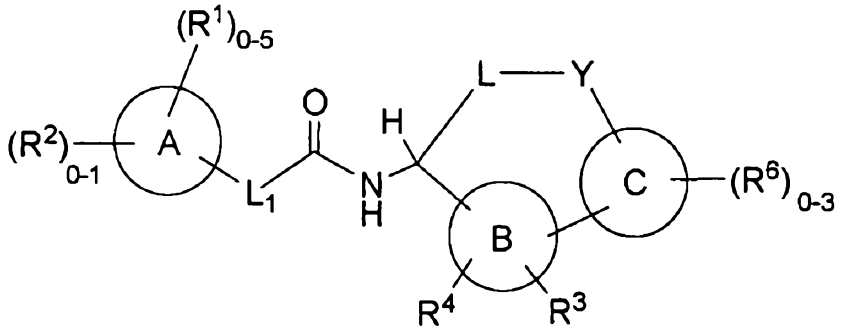
(57)摘要

本發明提供式(I)化合物：



(I)

或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中所有變數係如本文中所定義。此等化合物為選擇性因子 XIa 抑制劑或 fXIa 與血漿血管舒緩素(plasma kallikrein)之雙重抑制劑。本發明亦係關於包含此等化合物之醫藥組合物及其用於治療血栓栓塞及/或發炎性病症之使用方法。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體係關於作為因子XIa及/或血漿血管舒緩素之抑制劑的新穎巨環化合物及其類似物，含有該等化合物及其類似物之組合物，及其用於例如治療或預防血栓栓塞(thromboembolic)病症之使用方法。

【先前技術】

儘管有諸如華法林(warfarin)(COUMADIN®)、肝素、低分子量肝素(LMWH)及合成五醣之抗凝血劑及諸如阿司匹靈(aspirin)及克羅匹多(clopidogrel)(PLAVIX®)之抗血小板劑可資利用，但血栓栓塞疾病仍為已開發國家主要的死亡原因。口服抗凝血劑華法林抑制凝血因子VII、IX、X及凝血酶原(prothrombin)之轉譯後成熟，且證明在靜脈及動脈血栓症中均有效。然而，其使用因其治療指數較窄、治療作用起始緩慢、存在許多飲食與藥物相互作用且需要監測及劑量調整而受到限制。因此，發現及開發安全且有效的口服抗凝血劑用於預防及治療寬廣範圍的血栓栓塞病症日益變得重要。

一種方法為藉由以抑制凝血因子XIa(FXIa)為目標來抑制凝血酶產生。因子XIa為參與調節活體內由組織因子(TF)與因子VII(FVII)結合產生因子VIIa(FVIIa)引發之凝血的血漿絲胺酸蛋白酶。所產生之TF:FVIIa複合物活化因子IX(FIX)及因子X(FX)，從而引起產生因子Xa(FXa)。所產生之FXa催化凝血酶原轉化成少量凝血酶，之後此路徑由

組織因子路徑抑制劑(TFPI)關閉。凝血過程隨後進一步經由催化量之凝血酶使因子V、VIII及XI反饋活化而傳播。(Gailani, D. 等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007)。)所引起之凝血酶爆發使血纖維蛋白原轉化成血纖維蛋白，血纖維蛋白聚合形成血凝塊之結構骨架，且活化作為凝血關鍵細胞組分之血小板。(Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003))。因此，因子XIa在傳播此放大環中發揮關鍵作用，且因此為抗血栓療法之有吸引力的目標。

【發明內容】

本發明提供新穎的巨環化合物、其類似物，包括其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其適用作絲胺酸蛋白酶、尤其因子XIa及/或血漿血管舒緩素之選擇性抑制劑。

本發明亦提供製備本發明化合物之方法及中間物。

本發明亦提供包含醫藥學上可接受之載劑及至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組合物。

本發明化合物可用於治療及/或預防血栓栓塞病症。

本發明化合物可用於療法中。

本發明化合物可用於製造用於治療及/或預防血栓栓塞病症之藥劑。

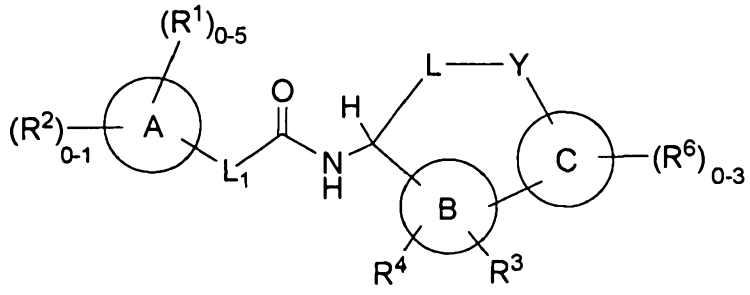
本發明化合物可單獨使用，與其他本發明化合物組合使用，或與一或多種、較佳一至兩種其他藥劑組合使用。

本發明之此等及其他特徵將在後續揭示內容中展開闡述。

【實施方式】

I.本發明化合物

在第一態樣中，本發明尤其提供式(I)化合物：



(I)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A獨立地為C_{3-10}碳環或包含碳原子及1-4個選自N、NH、N(C_{1-4}烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的5至10員雜環；

環B獨立地為苯環或包含碳原子及1-4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的5至6員雜芳基；

環C獨立地為苯環或包含碳原子及1-4個選自N、NH、N(C_{1-4}烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的5至10員雜環；

L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、$-CHR^5-$、$-CHR^5CHR^5-$、$-CR^5=CR^5-$、$-C\equiv C-$、$-OCH_2-$、$-CHR^5NH-$、$-CH_2O-$、$-SCH_2-$、$-SO_2CH_2-$、$-CH_2NH-$及$-CR^5R^5-$；

L獨立地選自由以下組成之群：C_{3-8}伸烷基、C_{3-8}伸烯基及C_{4-8}伸炔基；其中該伸烷基、伸烯基及伸炔基經0-2個R^7取代，且視情況該伸烷基及伸烯基之一或多個碳原子可經

O、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、CO、CONH、NHCO、OCONH、$NHCO_2$、-NHCONH-、SO_2NH、$NHSO_2$、CON(C_{1-4}烷基)或N(C_{1-4}烷基)CO置換；

Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CH(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}烷基)$_2$、CO、O、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、N(CO_2(C_{1-4}烷基))、-N(C_{1-4}烷基)CH_2-、-N(CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-、-N(CH_2CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-CON(C_{1-4}烷基)CH_2-、-OCONH-、-OCON(C_{1-4}烷基)-、-NHCONH-、-SO_2NH-、-$NHCO_2$-及-$NHSO_2$-；

或者，L-Y為-C_{3-6}伸烷基-CH=N-；

R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}鹵烷基、OH、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、CN、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、CO_2(C_{1-4}烷基)、CO(C_{1-4}烷基)、-CH_2NH_2、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}烷基)、-OCH_2CO_2H、-NHCO(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)、-$NHSO_2$(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH_2、-C(=NH)NH_2及經0-2個R^a取代之苯基；

R^2獨立地為包含碳原子及1-4個選自N、NH、N(C_{1-4}烷基)、O及S(O)$_p$之雜原子的5至7員雜環，其中該雜環經0-2個R^{2a}取代；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、-CH_2OH、C_{1-4}烷氧基、OH、CF_3、OCF_3、CN、NH_2、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、COC_{1-4}烷基、-$CONH_2$、

-CONH(C_{1-4}烷基)、-CON(C_{1-4}烷基)$_2$、-SO_2(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_{1-4}烷基)及-SO_2N(C_{1-4}烷基)$_2$；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、=O、鹵素、OH、NH_2、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基、-CH_2OH、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-4}烷基)、-C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CH_2CO_2H及C_{3-6}環烷基；

R^4獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；

R^5在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH及C_{1-4}烷基；

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、-CH_2CO_2H、-$(CH_2)_2CO_2H$、-CH_2CO_2(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_2CO_2$(C_{1-4}烷基)、NH_2、-CH_2NH_2、-NHCO(C_{1-4}烷基)、-$NHCOCF_3$、-$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2O$(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_3O$(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2CH_2CH$(C_{1-4}烷基)O(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2OH$、-$NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、-$NHCO_2(CH_2)_2N$(C_{1-4}烷基)$_2$、-$NHCO_2CH_2CO_2H$、-CH_2NHCO_2(C_{1-4}烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-4}烷基)、-NHC(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、-$NHSO_2$(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_{1-4}烷基)、-$SO_2NH(CH_2)_2OH$、-$SO_2NH(CH_2)_2O$(C_{1-4}烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}烷基)、-CON(C_{1-4}烷基)$_2$、-CH_2CONH_2及-$NHCO_2(CH_2)_{0-2}R^9$；

R^7在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、NH_2、CH_2NH_2、C_{1-4}鹵烷基、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{1-4}烷氧基、

CH_2OH、$CH_2O(C_{1-4}$烷基)、$CH_2O(CH_2)_{1-4}O(C_{1-4}$烷基)、$CO_2H$、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$CO_2(C_{1-4}$鹵烷基)、$CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基)、$CH_2CO_2H$、$CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$OCO(C_{1-4}$烷基)、-$CH_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CONH(C_{1-4}$烷氧基)、-$CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CONH(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$CON(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CON(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、$C_{1-4}$烷基、-CONHBn、-CONH(OBn)、-$(CO)_{0-1}(CH_2)_{0-3}$-$C_{3-6}$碳環及-$(CH_2)_{0-1}$-$(CO)_{0-1}$-$(W)_{0-1}$-$(CH_2)_{0-2}$-(包含碳原子及1-4個選自N、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的4至6員雜環)；其中該碳環及雜環經0-2個R^8取代；

R^8在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、CHF_2、CF_3、C_{1-4}烷氧基、CH_2OH、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$及C_{1-4}烷基；

R^9為包含碳原子及1-4個選自N、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、$N(CO_2(C_{1-4}$烷基))、O及$S(O)_p$之雜原子的4至6員雜環；

R^a在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、CF_3、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}烷基；

W獨立地選自由以下組成之群：O、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；及

p在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：0、1及2。

在第二態樣中，本發明提供第一態樣範疇內之式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、

溶劑合物或前藥，其中：

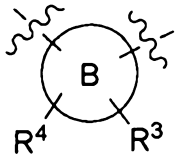
環A獨立地為6員碳環、9至10員碳環或包含碳原子及1-3個選自N、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的5至10員雜環；

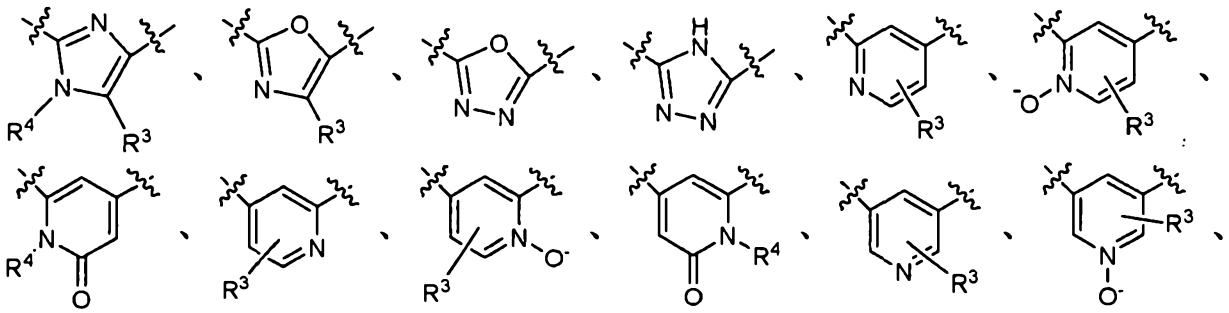
環B獨立地選自由以下組成之群：咪唑、噁唑、噁二唑、三唑、吡啶、噠嗪、嘧啶及苯；及

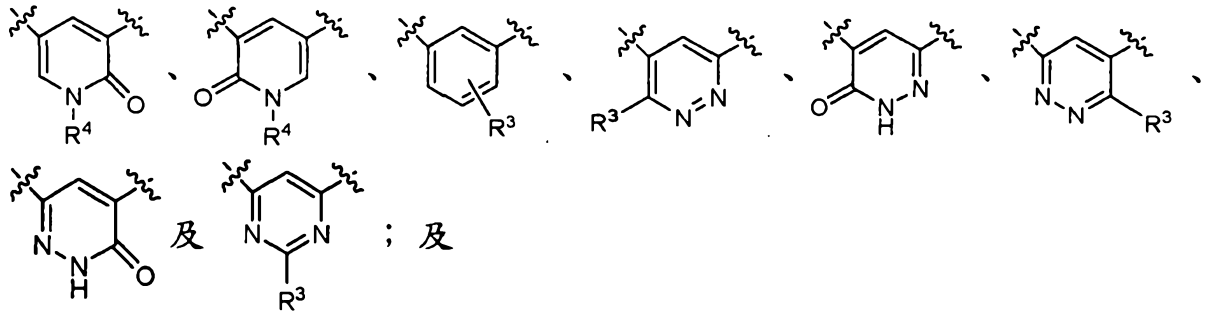
環C獨立地選自由以下組成之群：苯、吡啶、吲唑、吲哚、苯并咪唑、喹啉、異喹啉、四氫喹啉、四氫異喹啉及喹唑啉。

在第三態樣中，本發明提供第一或第二態樣範疇內之式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

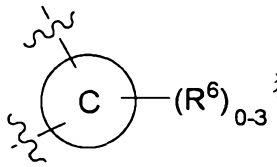
環A獨立地選自由以下組成之群：苯、環己烷、茚滿、四氫萘、萘、異噁唑啉、異噁唑、吡唑、咪唑、三唑、哌啶、吡啶、吲唑、吲哚、苯并咪唑、喹啉、異喹啉、四氫喹啉及四氫異喹啉；

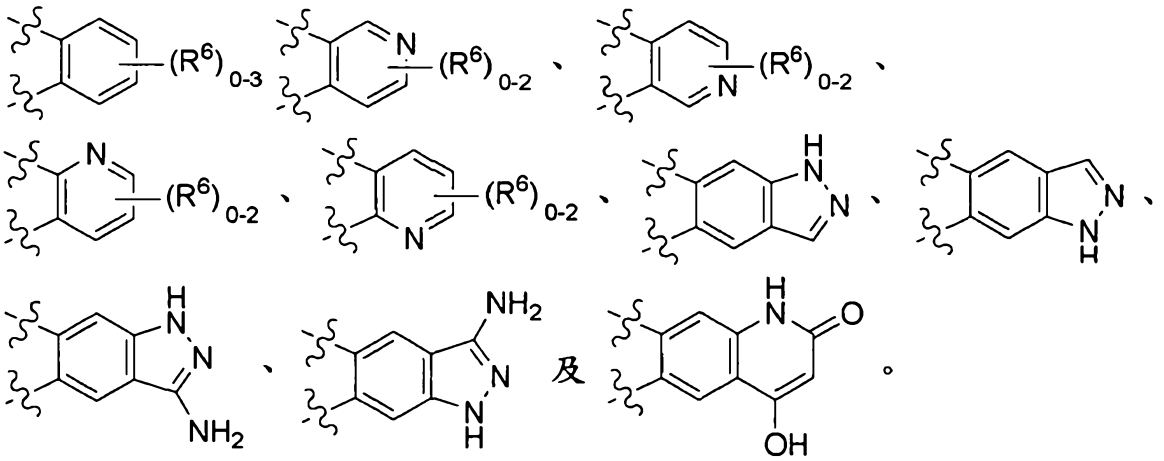

獨立地選自由以下組成之群：



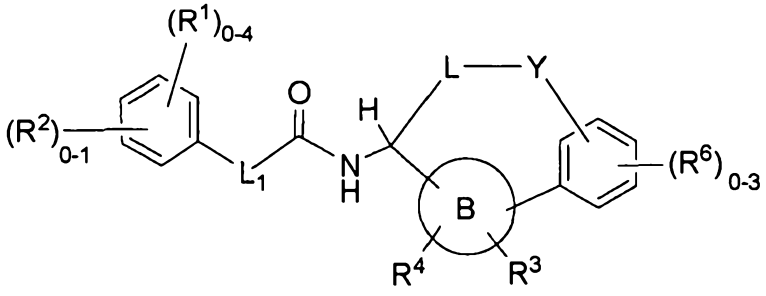

及

；及


獨立地選自由以下組成之群：

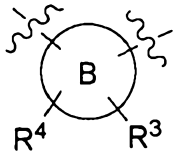

。

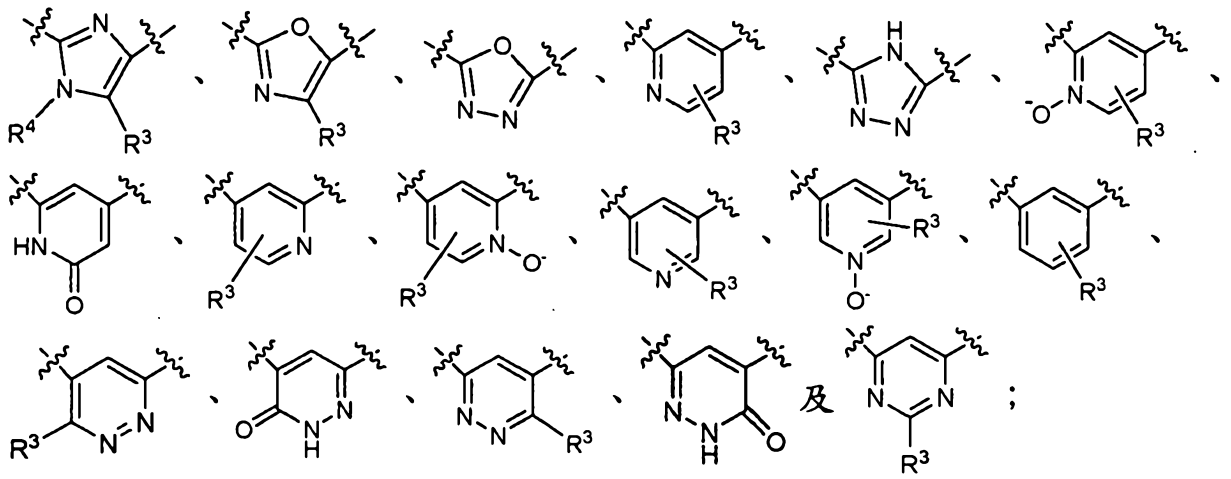
在第四態樣中，本發明提供式(II)化合物：



(II)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：


獨立地選自由以下組成之群：



L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、$-CHR^5CHR^5-$、$-CR^5=CHR^5-$、$-C\equiv C-$、$-OCH_2-$、$-CHR^5NH-$、$-CH_2O-$、$-SCH_2-$、$-SO_2CH_2-$、$-CH_2NH-$及$-CR^5R^5-$；

L獨立地選自由以下組成之群：C_{3-8}伸烷基及C_{3-8}伸烯基；其中該伸烷基及伸烯基經0-2個R^7取代，且視情況該伸烷基及伸烯基之1或2個碳原子可經O、CO、S、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、CONH-、NHCO、OCONH、SO_2NH或$CON(C_{1-4}$烷基)置換；

Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CO、$CH(C_{1-4}$烷基)、$C(C_{1-4}$烷基$)_2$、O、S、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、$N(CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-N(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-N(CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、$-N(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CON(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、-OCONH-、$-OCON(C_{1-4}$烷基)-、-NHCONH-及$-SO_2NH-$；

或者，L-Y為$-C_{3-6}$伸烷基-CH=N-；

R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}鹵烷基、OH、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、CN、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)、$N(C_{1-4}$

烷基)$_2$、CO_2(C_{1-4}烷基)、CO(C_{1-4}烷基)、-OCH_2CO_2H、-CH_2NH_2、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH_2及-C(=NH)NH_2；

R^2獨立地為包含碳原子及1-4個選自N、NH、O及$S(O)_p$之雜原子的5至6員雜環，其中該雜環經0-2個R^{2a}取代；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、-CH_2OH、C_{1-4}烷氧基、OH、CF_3、CN、NH_2、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、COC_{1-4}烷基、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}烷基)及-CON(C_{1-4}烷基)$_2$；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、NH_2、CN、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-CH_2OH、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、$C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_{1-4}烷基)、-C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CH_2CO_2H及C_{3-6}環烷基；

R^4獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；

R^5在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH及C_{1-4}烷基；

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、-CH_2CO_2H、-$(CH_2)_2CO_2H$、-CH_2CO_2(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_2CO_2$(C_{1-4}烷基)、NH_2、-CH_2NH_2、-NHCO(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2O$(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_3O$(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2CH_2CH$(C_{1-4}烷基)O(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2OH$、-$NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、-$NHCO_2CH_2CO_2H$、-CH_2NHCO_2(C_{1-4}烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-4}烷基)、-NHC(O)N

$(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$NHSO_2(C_{1-4}$烷基)、-$SO_2NH(CH_2)_2OH$、-$SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$、-CH_2CONH_2、-$NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$NHCOCF_3$及-$NHCO_2(CH_2)_{0-1}R^9$；

R^7在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基、CH_2OH、$CH_2O(C_{1-4}$烷基)、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基))、$CO_2CH_2CF_3$、$CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基、CH_2CO_2H、$CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$OCO(C_{1-4}$烷基)、-$CH_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CONH(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CONH(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$CONH(C_{1-4}$烷氧基)、-CONHBn、-CONH(OBn)、-$(CH_2)_{1-3}$Ph、C_{1-4}烷基及-$(CH_2)_{0-1}$-$(CO)_{0-1}$-$(W)_{0-1}$-$(CH_2)_{0-2}$-(包含碳原子及1-4個選自N、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的4至6員雜環)；其中該雜環經0-2個R^8取代；

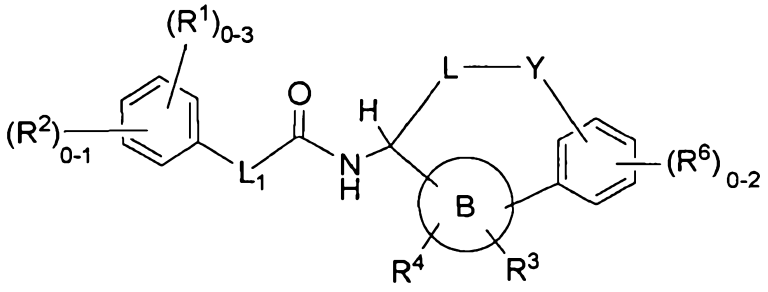
R^8在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、CHF_2、CF_3、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}烷基；

R^9為包含碳原子及1-4個選自N、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、$N(CO_2(C_{1-4}$烷基))、O及$S(O)_p$之雜原子的4至6員雜環；

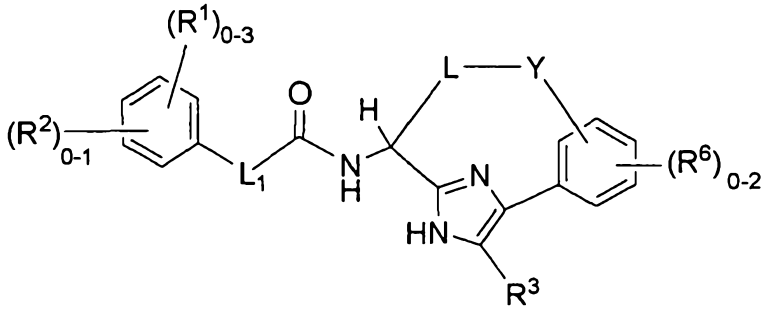
W獨立地選自由以下組成之群：O及NH；及

p在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：0、1及2。

在第五態樣中，本發明提供第四態樣範疇內之式(IIa)或式(IIb)之化合物：



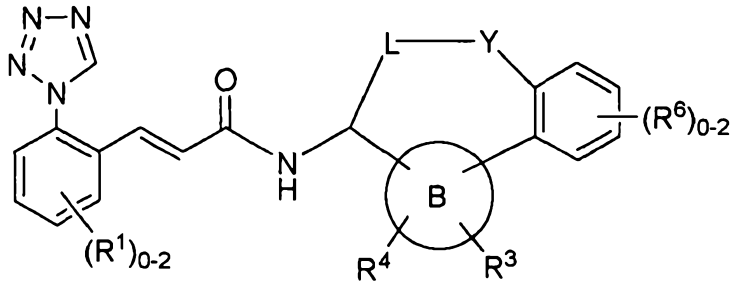
(IIa)



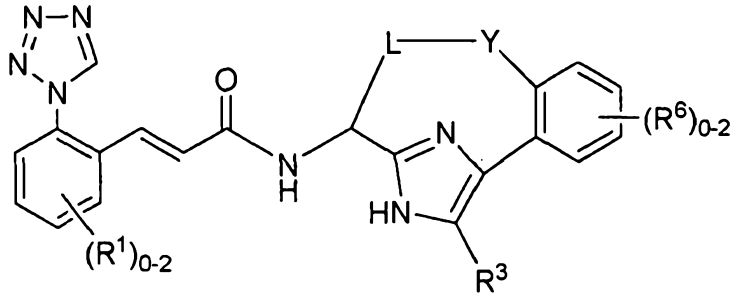
(IIb)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在第六態樣中，本發明提供第四態樣範疇內之式(IIc)或式(IId)之化合物：



(IIc)

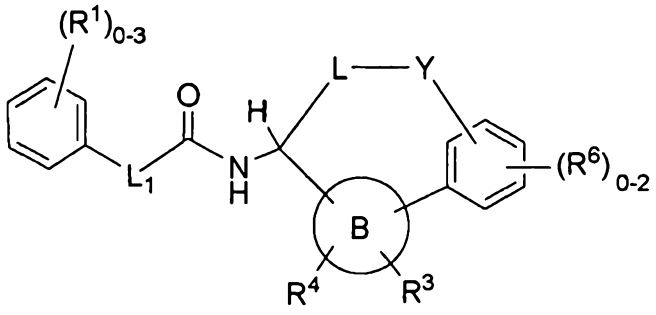


(IId)

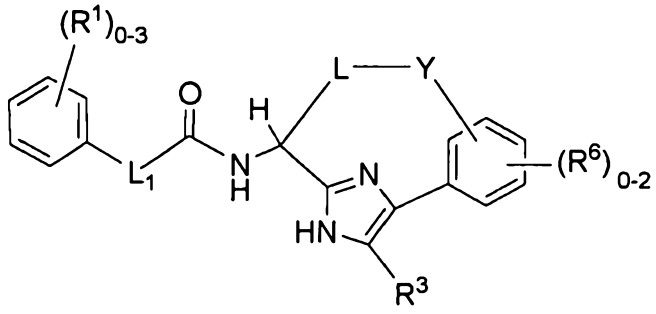
或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶

劑合物或前藥。

在第七態樣中，本發明提供第四態樣範疇內之式(IIe)或式(IIf)之化合物：



(IIe)



(IIf)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在第八態樣中，本發明包括任何上述態樣範疇內之式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物、其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

在式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIe)或(IIf)中，L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$、-CH=CH-、-C(Me)=CH-、-C≡C-及$-CH_2NH-$；

L獨立地選自由以下組成之群：C_{3-7}伸烷基及C_{3-7}伸烯基；其中該伸烷基及伸烯基經0-2個R^7取代，且視情況該伸烷基及伸烯基之1或2個碳原子可經O、CO、NH、$N(C_{1-4}$

烷基)、CONH、NHCO或CON(C_{1-4}烷基)置換；

Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CO、CH(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}烷基)$_2$、O、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、N(CO_2(C_{1-4}烷基))、-N(C_{1-4}烷基)CH_2-、-N(CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-、-N(CH_2CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-CON(C_{1-4}烷基)CH_2-、-OCONH-、-NHCONH-及-SO_2NH-；

或者，L-Y為-$(CH_2)_{3-6}$-CH=N-；

R^1在每次出現時獨立地選自：鹵素、CN、OH、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、CO(C_{1-4}烷基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、-C(=NH)NH_2、-C(O)NH_2、-CH_2NH_2及-SO_2NH_2；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、NH_2、CN、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-CH_2OH、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-4}烷基)、-C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CH_2CO_2H及C_{3-6}環烷基；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、-CH_2CO_2H、-$(CH_2)_2CO_2H$、-CH_2CO_2(C_{1-4}烷基)、-$(CH_2)_2CO_2$(C_{1-4}烷基)、NH_2、-CH_2NH_2、-NHCO(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2O$(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_3O$(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2CH_2CH$(C_{1-4}烷基)O(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2OH$、-$NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、-$NHCO_2CH_2CO_2H$、-CH_2NHCO_2(C_{1-4}烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-4}烷基)、-NHC(O)N

(C_{1-4}烷基)$_2$、-$NHSO_2$(C_{1-4}烷基)、-$SO_2NH(CH_2)_2OH$、-$SO_2NH(CH_2)_2O$(C_{1-4}烷基)、$CONH_2$、CONH(C_{1-4}烷基)、CON(C_{1-4}烷基)$_2$、-$NHCO_2(CH_2)_2N$(C_{1-4}烷基)$_2$、-$NHCOCF_3$及-$NHCO_2(CH_2)_{0-1}R^9$。

在第九態樣中，本發明包括任何上述態樣範疇內之式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

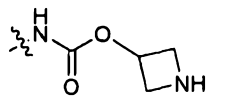
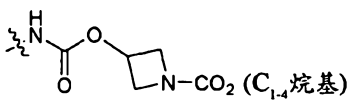
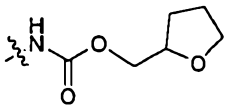
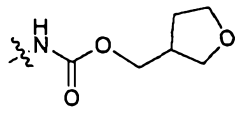
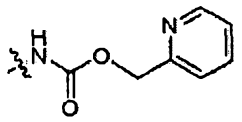
在式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIe)或(IIf)中，L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CH_2CH_2-及-CH=CH-；

R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、CN、C_{1-4}烷基、OH、C_{1-4}烷氧基、CH_2F、CHF_2、CF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、CO(C_{1-4}烷基)、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CH_2NH_2及-C(=NH)NH_2；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、CN、CF_3、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、C_{1-4}烷基、$CONH_2$、CON(C_{1-4}烷基)$_2$及C_{3-6}環烷基；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、-CH_2CO_2H、-CH_2CO_2(C_{1-4}烷基)、NH_2、-CH_2NH_2、-NHCO(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)、-CH_2NHCO_2(C_{1-4}烷基)、-$CONH_2$、CONH(C_{1-4}烷基)、CON(C_{1-4}烷基)$_2$、-$NHCO_2(CH_2)_2OH$、-$NHCO_2(CH_2)_2O$(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2CH_2CO_2H$、-$NHCO_2CH_2CH$(C_{1-4}烷基)O(C_{1-4}烷

基)、-$NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$NHCOCF_3$、

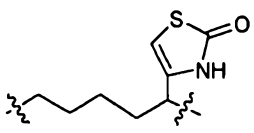

、

、

、

、

。

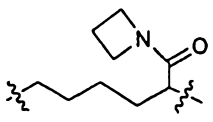
在第十態樣中，本發明包括任一上述態樣範疇內之式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

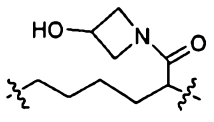
在式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIe)或(IIf)中，L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵及-CH=CH-；

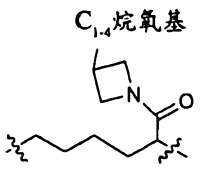
L獨立地選自由以下組成之群：-$(CH_2)_{3-6}$-、-$(CH_2)_{2-4}CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_{0-2}$-、-$(CH_2)_{1-2}$-CH=CH-$(CH_2)_{0-3}$-、-CH_2-CH=C$(C_{1-4}$烷基$)$-$(CH_2)_{1-2}$-、-CH_2-C$(C_{1-4}$烷基$)$=CH-$(CH_2)_{1-2}$-、-CH_2-CH=CH-$CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)$-、-CH_2-CH=CH-CH$(C_{1-4}$烷基$)$-$(CH_2)_{0-2}$-、-CH_2-CH=CH-$CH_2C($鹵基$)_2$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_{1-2}CH(CF_3)$-、-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2-、-$(CH_2)_3CH($鹵基$)$-、-$(CH_2)_{3-4}C($鹵基$)_2$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2OH)$-、-$(CH_2)_{3-4}CH(C_{1-4}$烷氧基$)$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}$烷氧基$))$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2H)$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)$-、-$(CH_2)_{4-5}CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基$))$-、-$(CH_2)_4C(C_{1-4}$烷基$)(CO_2(C_{1-4}$烷基$))$-、-$(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(C_{1-4}$烷基$))$-、-$(CH_2)_4CH(CONH_2))$-、-$(CH_2)_4$CH

(CONH(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}烷基)_2)$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}烷基)CH(CONH_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基))$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基))$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}烷氧基))$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(OBn))$-、-$(CH_2)_4CH((CH_2)_3Ph)$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}烷基)_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基))$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(CH_2)_2N(C_{1-4}烷基)_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}烷基)(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基))$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}烷基)(CH_2)_2N(C_{1-4}烷基)_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CH(鹵基)_2)$-、-$(CH_2)_{4-5}CH(CF_3)$-、-$(CH_2)_3C(鹵基)_2CH_2$-、-$(CH_2)_{1-3}CH(OH)(CH_2)_{1-2}$-、-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(OCO(C_{1-4}烷基))CH_2$-、-$(CH_2)_3C(O)CH_2$-、-$CH_2O(CH_2)_{2-4}$-、-$CH_2NH(CH_2)_{2-4}$-、-$(CH_2)_{2-3}NH(CH_2)_{1-2}$-、-$(CH_2)_{2-4}N(C_{1-4}烷基)(CH_2)_{0-2}$-、-$CH_2CONH(CH_2)_{2-4}$-、-$CH_2CON(C_{1-4}烷基)(CH_2)_{2-4}$-、-$CH_2NHCOC(鹵基)_2CH_2$-、-$(CH_2)_4CH(3-C_{1-4}烷基-氧雜環丁烷-3-基)$-、-$(CH_2)_4CH(噻唑-4-基)$-、-$(CH_2)_4CH(4-C_{1-4}烷基-噻唑-2-基)$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}烷基-咪唑-2-基)$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}烷基-吡唑-3-基)$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)$-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2CH(1-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}烷基-3-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}烷基-4-鹵基-吡唑-3-基)$-、

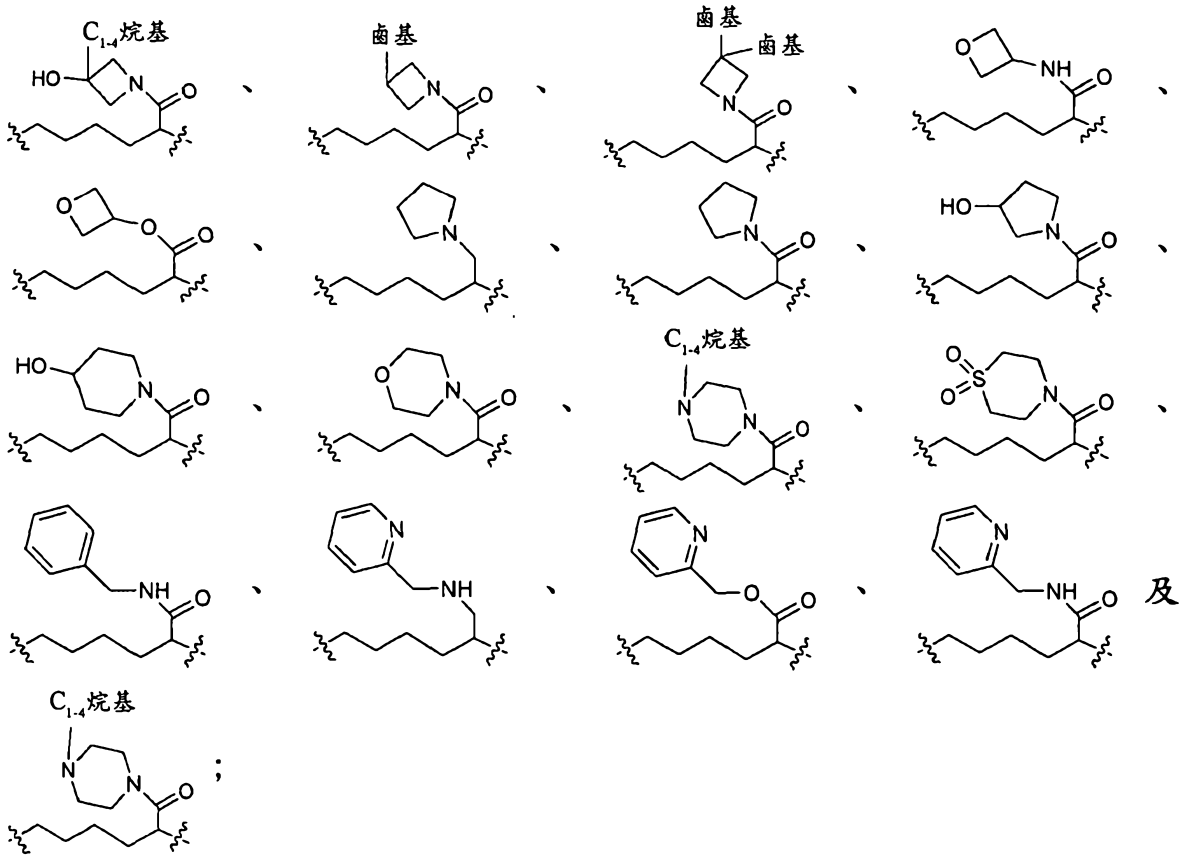


、


、


、


、



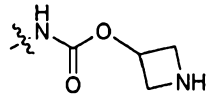
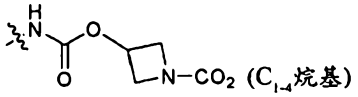
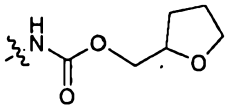
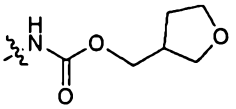
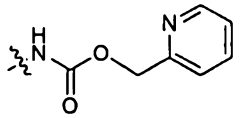
；

Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CO、O、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、$N(CO_2(C_{1-4}$烷基))、$-N(C_{1-4}$烷基)CH_2-、$-N(CO_2(C_{1-4}$烷基))CH_2-、$-N(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基))CH_2-、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CON(C_{1-4}$烷基)CH_2-、-OCONH-、-NHCONH-及$-SO_2NH-$；及

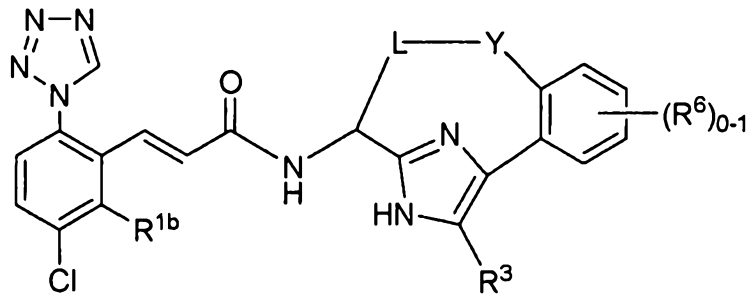
或者，L-Y為$-(CH_2)_{3-6}-CH=N-$；

R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、OH、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基)、CN、CH_2F、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、NH_2、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-CH_2NH_2$及$-C(=NH)NH_2$；

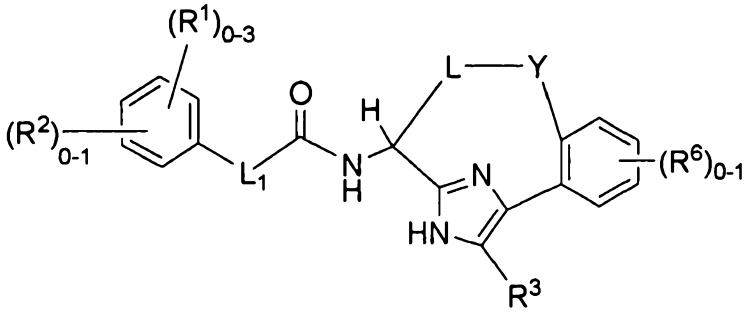
R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$及C_{3-6}環烷基；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-NHCOCF_3$、  、  、  、  及  。

在第11態樣中，本發明包括式(III)或式(IIIa)之化合物：



(III)

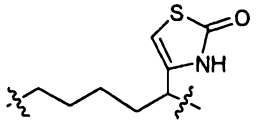
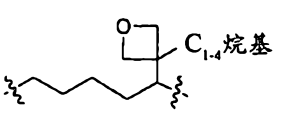
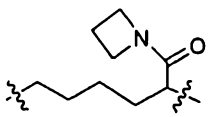
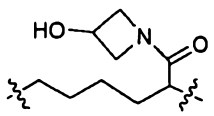
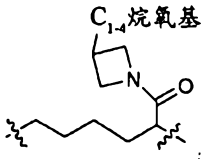
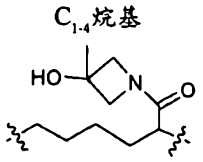
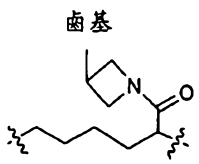
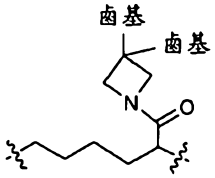
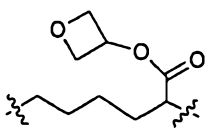
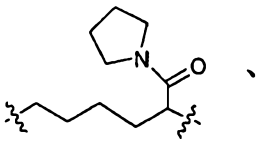
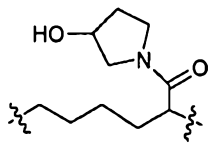
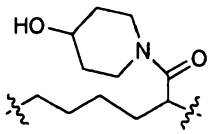
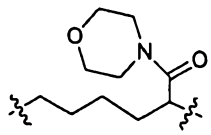
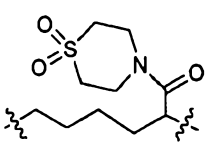
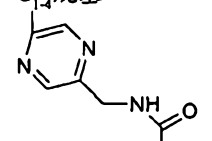
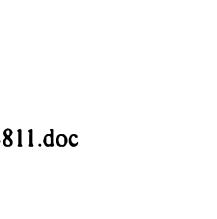


(IIIa)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

在式(IIIa)中，L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵及$-CH=CH-$；

L獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=C(C_{1-4}$烷基$)-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2C($鹵基$)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(CF_3)-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CH(CF_3)-$、$-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH($鹵基$)-$、$-(CH_2)_3C($鹵基$)_2-$、$-(CH_2)_4C($鹵基$)_2-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷氧基$)-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}$烷氧基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_5CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4C(C_{1-4}$烷基$)(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH(CONH_2)-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷氧基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(OBn))-$、$-(CH_2)_4CH((CH_2)_3Ph)-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)-$、$-(CH_2)_4CH(CH($鹵基$)_2)-$、$-(CH_2)_4CH(CF_3)-$、$-(CH_2)_5CH(CF_3)-$、

-$(CH_2)_3C$(鹵基)$_2CH_2$-、-$CH_2CH(OH)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(OCO(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-$(CH_2)_3C(O)CH_2$-、-$CH_2O(CH_2)_3$-、-$CH_2O(CH_2)_4$-、-$CH_2NH(CH_2)_2$-、-$CH_2NH(CH_2)_3$-、-$CH_2NH(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)CH_2$-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2$-、-$CH_2CONH(CH_2)_2$-、-$CH_2CONH(CH_2)_3$-、-$CH_2CONH(CH_2)_4$-、-$CH_2CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2$-、-$CH_2CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4CH$(噻唑-4-基)-、-$(CH_2)_4CH$(4-C_{1-4}烷基-噻唑-2-基)-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-咪唑-2-基)-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-吡唑-3-基)-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)-、-CH_2-CH=CH-CH_2CH(1-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-3-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-4-鹵基-吡唑-3-基)-、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、 、  、  、、、及  ;

Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CO、O、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、$N(CO_2(C_{1-4}$烷基))、$-N(C_{1-4}$烷基)CH_2-、$-N(CO_2(C_{1-4}$烷基))CH_2-、$-N(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基))CH_2-、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CON(C_{1-4}$烷基)CH_2-、-OCONH-、-NHCONH-及$-SO_2NH-$；

或者，L-Y為$-(CH_2)_4-CH=N-$；

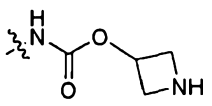
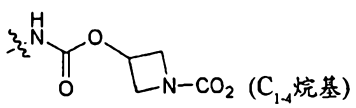
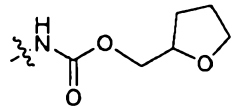
在式(IIIa)中，R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、OH、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基)、CN、CH_2F、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、NH_2、$N(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-CH_2NH_2$及$-C(=NH)NH_2$；

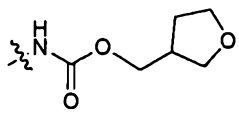
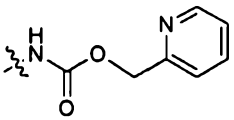
在式(III)中，R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；

在式(IIIa)中，R^2獨立地為選自以下之5員雜環：三唑基及四唑基；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$及C_{3-6}環烷基；及

R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、$CONH_2$、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基)$O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-NHCOCF_3$、

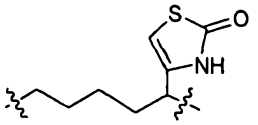

、

、

、

 、  。

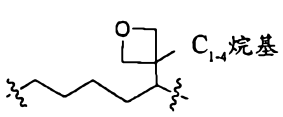
在第12態樣中，本發明包括第11態樣範疇內之式(III)或式(IIIa)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=C(C_{1-4}$烷基$)-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2C($鹵基$)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(CF_3)-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CH(CF_3)-$、$-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH($鹵基$)-$、$-(CH_2)_3C($鹵基$)_2-$、$-(CH_2)_4C($鹵基$)_2-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}$烷氧基$))-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷氧基$)-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷氧基$)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_5CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4C(C_{1-4}$烷基$)(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)-$、

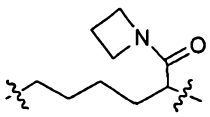
-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基$))$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH(CONH_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷氧基$))$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(OBn))$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$))$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CH($鹵基$)_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CF_3)$-、-$(CH_2)_5CH(CF_3)$-、-$(CH_2)_3C($鹵基$)_2CH_2$-、-$CH_2CH(OH)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(OCO(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-$(CH_2)_3C(O)CH_2$-、-$CH_2O(CH_2)_3$-、-$CH_2O(CH_2)_4$-、-$CH_2NH(CH_2)_2$-、-$CH_2NH(CH_2)_3$-、-$CH_2NH(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)CH_2$-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2$-、-$CH_2CONH(CH_2)_2$-、-$CH_2CONH(CH_2)_3$-、-$CH_2CONH(CH_2)_4$-、-$CH_2CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2$-、-$CH_2CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4CH($噻唑-4-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(4\text{-}C_{1-4}$烷基-噻唑-2-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(1\text{-}C_{1-4}$烷基-咪唑-2-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(1\text{-}C_{1-4}$烷基-吡唑-3-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(1\text{-}C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)$-、-$CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2CH(1\text{-}C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(1\text{-}C_{1-4}$烷基-3-$C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(1\text{-}C_{1-4}$烷基-4-鹵基-吡唑-3-基$)$-、



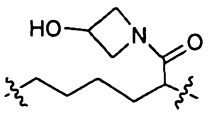
、



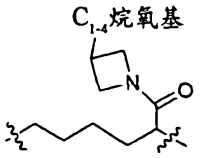
、



、

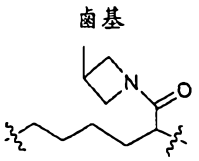


、

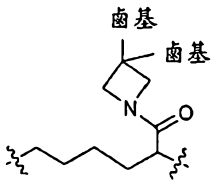


、

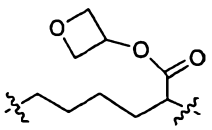
、



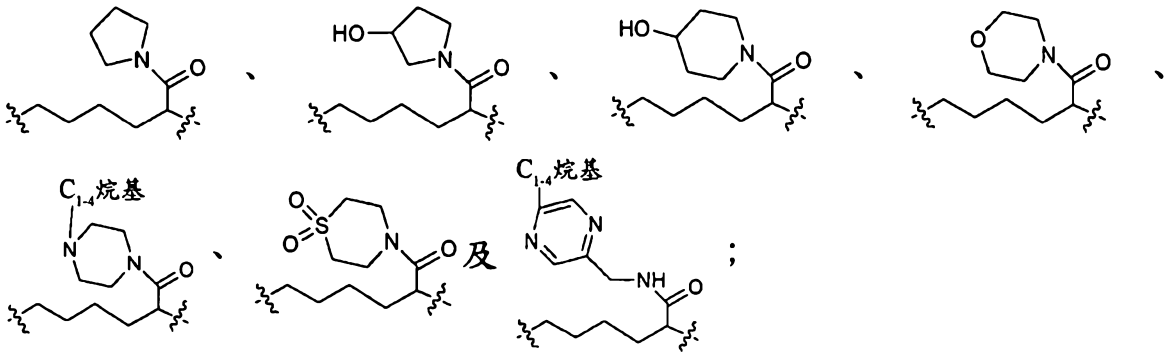
、



、



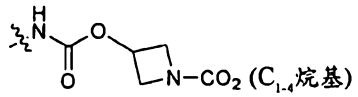
、



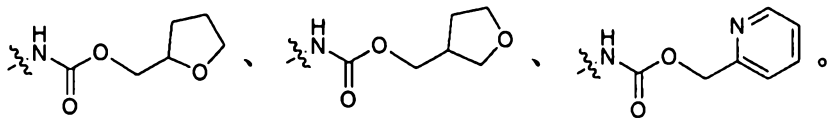
Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CON(C_{1-4}烷基)CH_2-$、$-N(C_{1-4}烷基)CH_2-$、$-N(CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-$、$-N(CH_2CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-$、-OCONH-、-NHCONH-及$-SO_2NH-$；

或者，L-Y為$-(CH_2)_4-CH=N-$；及

R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、$CONH_2$、$-NHCO_2(C_{1-4}烷基)$、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基)$、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}烷基)O(C_{1-4}烷基)$、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、



、



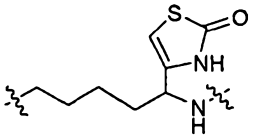
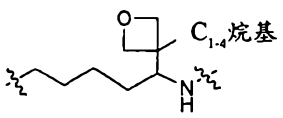
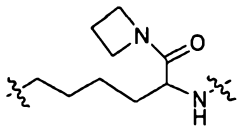
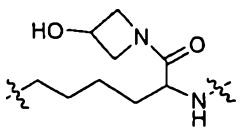
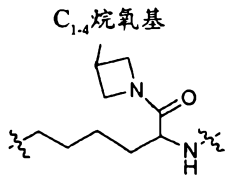
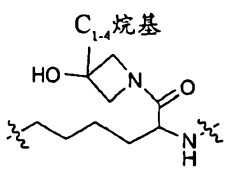
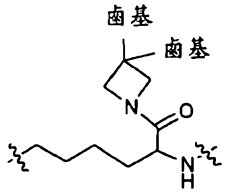
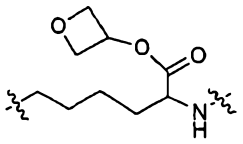
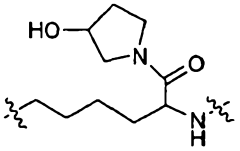
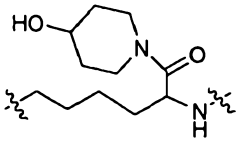
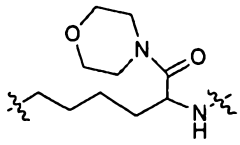
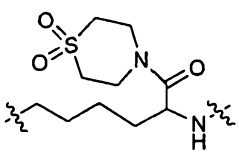
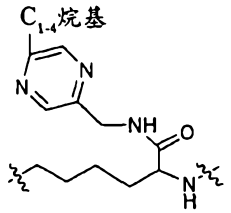
。

在第13態樣中，本發明包括式(III)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L-Y獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}烷基))CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}烷基)_2)CH_2-$、$-(CH_2)_4CF_2CO-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$、$-CH_2CON(C_{1-4}烷基)(CH_2)_3-$、$-CH_2CON(C_{1-4}烷基)(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4N(C_{1-4}烷$

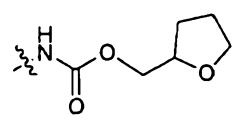
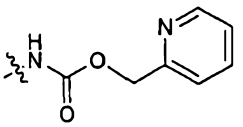
基)CH_2-、-$(CH_2)_4N(CO_2(C_{1-4}$烷基))CH_2-、-$(CH_2)_4N(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基))$CH_2$-、-$(CH_2)_5O$-、-$(CH_2)_6O$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2O$-、-$(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基)$CH_2O$-、-$CH_2CONH(CH_2)_2O$-、-$CH_2NH(CH_2)_4O$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2O$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_3O$-、-$(CH_2)_5NH$-、-$(CH_2)_6NH$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基)$CH_2NH$-、-$(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基)NH-、-$(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基)$CH_2NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}$烷氧基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CO_2H)NH$-、-$(CH_2)_4CH((CH_2)_3Ph)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_5CH(CO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CONH_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)NH$-、-$(CH_2)_4C(C_{1-4}$烷基$)(CO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH(CONH_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷氧基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CONH(OBn))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_3NH$-、-$(CH_2)_4CH(CHF_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CF_3)NH$-、-$(CH_2)_5CH(CF_3)NH$-、-$(CH_2)_3CF_2CH_2NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2CH(CF_3)NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2CH(CF_3)NH$-、-$CH_2CONH(CH_2)_2NH$-、-$CH_2CONH(CH_2)_3NH$-、-$CH_2NHCOCF_2CH_2NH$-、-$CH_2CONH(CH_2)_4NH$-、

-$(CH_2)_4CH$(CO-吡咯啶-1-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(噻唑-4-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(4-C_{1-4}烷基-噻唑-2-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-咪唑-2-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-吡唑-3-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-3-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-4-鹵基-吡唑-3-基)NH-、-CH_2-CH=CH-CH_2CH(1-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_6N$(C_{1-4}烷基)-、-$(CH_2)_5N$(CO_2(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_4CONH$-、-$(CH_2)_5CONH$-、-$(CH_2)_6CONH$-、-$(CH_2)_3CH$(C_{1-4}烷基)CONH-、-$(CH_2)_4CH$(C_{1-4}烷基)CONH-、-$(CH_2)_2CH$(C_{1-4}烷基)CH_2CONH-、-$(CH_2)_3CH$(C_{1-4}烷基)CH_2CONH-、-$(CH_2)_2CH$(C_{1-4}烷基)$(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_2$-CH=CH-CONH-、-CH_2-CH=CH-CH_2CONH-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2CONH$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3CONH$-、-CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}烷基)CONH-、-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}烷基)CH_2CONH-、-CH_2-CH=C(C_{1-4}烷基)$(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH$(C_{1-4}烷基)CONH-、-$(CH_2)_3CHFCONH$-、-$(CH_2)_3CF_2CONH$-、-$(CH_2)_4CF_2CONH$-、-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2CONH-、-$(CH_2)_3CH(CF_3)CONH$-、-$CH_2CH(OH)(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(OH)CH_2CONH$-、-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CONH$-、-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2CONH-、-$(CH_2)_3CH$(C_{1-4}烷氧基)CONH-、-$(CH_2)_3CH$(OCO(C_{1-4}烷基))CH_2CONH-、-$(CH_2)_3C(O)CH_2CONH$-、-$CH_2O(CH_2)_3CONH$-、-$CH_2O(CH_2)_4CONH$-、-$CH_2NH(CH_2)_2CONH$-、-$CH_2NH(CH_2)_3CONH$-、-$(CH_2)_2N$

(C_{1-4}烷基)CH_2CONH-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_5NHCO$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2NHCO$-、-$(CH_2)_3OCONH$-、-$(CH_2)_4OCONH$-、-CH_2-CH=CH-CH_2OCONH-、-CH_2-CH=CH-$CH_2NHCONH$-、-$(CH_2)_4SO_2NH$-、-CH_2-CH=CH-CH_2SO_2NH-、-$(CH_2)_4$-CH=N-、  、  、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、  及  ；

R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基$)$、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$及C_{3-6}環烷基；及

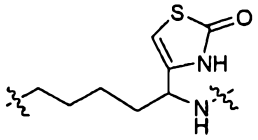
R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、$CONH_2$、-$NHCO_2(C_{1-4}$烷基$)$、-$NHCO_2(CH_2)_2OH$、-$NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$)$、-$NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)O(C_{1-4}$烷基$)$、  及  。

在第14態樣中，本發明包括式(III)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

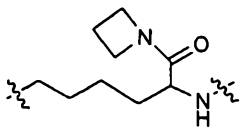
L-Y獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}烷基))CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}烷基)_2)CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$、$-CH_2CON(C_{1-4}烷基)(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_5O-$、$-(CH_2)_6O-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}烷基)(CH_2)_2O-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}烷基)CH_2O-$、$-CH_2NH(CH_2)_4O-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3O-$、$-(CH_2)_5NH-$、$-(CH_2)_6NH-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}烷基)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}烷基)NH-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}烷基)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}烷氧基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_5CH(CO_2(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}烷基)_2)NH-$、$-(CH_2)_4C(C_{1-4}烷基)(CO_2(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}烷基)CH(CONH_2)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}烷氧基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(OBn))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}烷基)(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}烷基)$

$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)NH-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2NH-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3NH-$、$-(CH_2)_4CH(CHF_2)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CF_3)NH-$、$-(CH_2)_5CH(CF_3)NH-$、$-(CH_2)_3CF_2CH_2NH-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CH(CF_3)NH-$、$-CH_2CONH(CH_2)_2NH-$、$-CH_2CONH(CH_2)_3NH-$、$-(CH_2)_4CH(3-C_{1-4}$烷基-氧雜環丁烷-3-基$)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO-$吡咯啶-1-基$)NH-$、$-(CH_2)_4CH($噻唑-4-基$)NH-$、$-(CH_2)_4CH(4-C_{1-4}$烷基-噻唑-2-基$)NH-$、$-(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-咪唑-2-基$)NH-$、$-(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-3-基$)NH-$、$-(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)NH-$、$-(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-3-$C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)NH-$、$-(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-4-鹵基-吡唑-3-基$)NH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)NH-$、$-(CH_2)_4N(CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、$-(CH_2)_4N(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、$-(CH_2)_4CONH-$、$-(CH_2)_5CONH-$、$-(CH_2)_6CONH-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CONH-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CONH-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2CONH-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2CONH-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2CONH-$、$-(CH_2)_2-CH=CH-CONH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CONH-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CONH-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3CONH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)CONH-$、$-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2CONH-$、$-CH_2-CH=C(C_{1-4}$烷基$)-(CH_2)_2CONH-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CONH-$、$-(CH_2)_3CHFCONH-$、$-(CH_2)_3CF_2CONH-$、$-(CH_2)_4CF_2CONH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2CONH-$、$-(CH_2)_3CH(CF_3)CONH-$、$-CH_2CH(OH)(CH_2)_2CONH-$

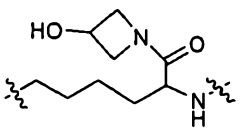
、-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(OH)CH_2CONH$-、-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CONH$-、-CH_2-CH=CH-$CH(OH)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷氧基$)CONH$-、-$(CH_2)_3CH(OCO(C_{1-4}$烷基$))CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3C(O)CH_2CONH$-、-$CH_2O(CH_2)_3CONH$-、-$CH_2O(CH_2)_4CONH$-、-$CH_2NH(CH_2)_2CONH$-、-$CH_2NH(CH_2)_3CONH$-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_5NHCO$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2NHCO$-、-CH_2-CH=CH-CH_2OCONH-、-$(CH_2)_4OCONH$-、-CH_2-CH=CH-$CH_2NHCONH$-、-$(CH_2)_4SO_2NH$-、-CH_2-CH=CH-CH_2SO_2NH-、-$(CH_2)_4$-CH=N-、



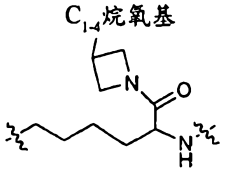
、



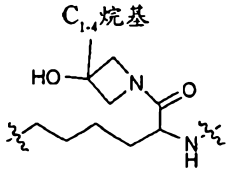
、



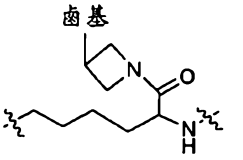
、



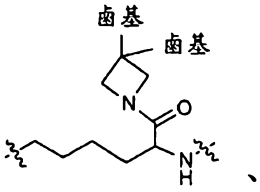
、



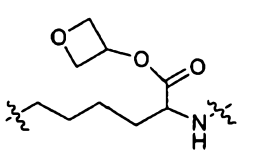
、



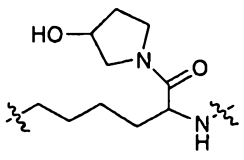
、



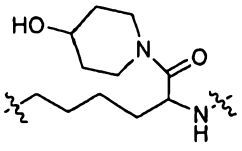
、



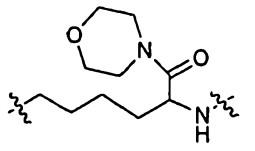
、



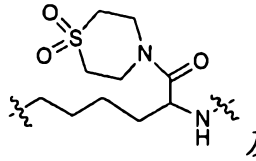
、



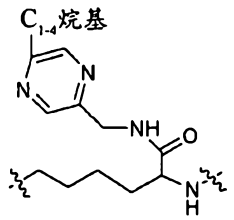
、



、



及

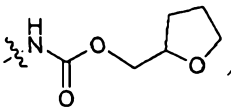
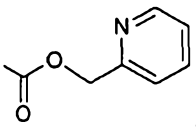


；

R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基$)$、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$及環丙基；及

R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、

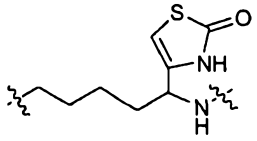
$CONH_2$ 、 $-NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NHCO_2(CH_2)_2OH$ 、 $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基)$O(C_{1-4}$烷基)及  及  。

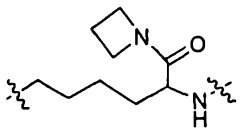
在第15態樣中，本發明包括式(III)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

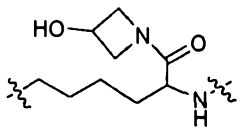
L-Y獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CO_2Me)CH_2-$ 、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONHMe)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CON(Me)_2)CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$、$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4N(CO_2Me)CH_2-$ 、 $-(CH_2)_4N(CH_2CO_2Et)CH_2-$ 、 $-(CH_2)_5O-$ 、 $-(CH_2)_6O-$ 、$-(CH_2)_3CH(Me)(CH_2)_2O-$ 、 $-(CH_2)_4CH(Me)CH_2O-$ 、$-CH_2NH(CH_2)_4O-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3O-$、$-(CH_2)_5NH-$、$-(CH_2)_6NH-$、$-(CH_2)_3CH(Me)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(Me)NH-$ 、 $-(CH_2)_4CH(Me)CH_2NH-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH-$ 、$-(CH_2)_4CH(CH_2OMe)NH-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CO_2H)NH-$ 、$-(CH_2)_4CH(CO_2Me)NH-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CO_2Et)NH-$ 、$-CH_2CONH(CH_2)_4NH-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CO_2(i\text{-}Pr))NH-$ 、$-(CH_2)_4CH(CO_2(t\text{-}Bu))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2Me)NH-$ 、 $-(CH_2)_5CH(CO_2Me)NH-$ 、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2Me)NH-$ 、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)NH-$ 、 $-(CH_2)_4CH(CONH(Me))NH-$ 、

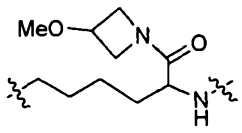
$-(CH_2)_4CH(CONH(t\text{-}Bu))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CON(Me)_2)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(OMe))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(OBn))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CON(Me)(CH_2)_2OMe)NH-$、$-(CH_2)_4C(Me)(CO_2Me)NH-$、$-(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2Me)NH-$、$-(CH_2)_3CH(Me)CH(CONH_2)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CON(Me)(CH_2)_2N(Me)_2)NH-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2NH-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3NH-$、$-(CH_2)_4CH(CHF_2)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CF_3)NH-$、$-(CH_2)_5CH(CF_3)NH-$、$-(CH_2)_3CF_2CH_2NH-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CH(CF_3)NH-$、$-CH_2CONH(CH_2)_2NH-$、$-CH_2CONH(CH_2)_3NH-$、-(CH2)4CH(3-Me-氧雜環丁烷-3-基)NH-、-(CH2)4CH(CO-吡咯啶-1-基)NH-、-(CH2)4CH(噻唑-4-基)NH-、-(CH2)4CH(4-Me-噻唑-2-基)NH-、-(CH2)4CH(1-Me-咪唑-2-基)NH-、-(CH2)4CH(1-Me-吡唑-3-基)NH-、-(CH2)4CH(1-(n-Pr)-吡唑-3-基)NH-、-(CH2)4CH(1-Me-吡唑-5-基)NH-、-(CH2)4CH(1,3-二-Me-吡唑-5-基)NH-、-(CH2)4CH(1-Me-4-Cl-吡唑-3-基)NH-、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(1\text{-}Me$-吡唑-5-基)NH-、$-(CH_2)_4CONH-$、$-(CH_2)_5CONH-$、$-(CH_2)_6CONH-$、$-(CH_2)_3CH(Me)CONH-$、$-(CH_2)_4CH(Me)CONH-$、$-(CH_2)_2CH(Me)CH_2CONH-$、$-(CH_2)_3CH(Me)CH_2CONH-$、$-(CH_2)_2CH(Me)(CH_2)_2CONH-$、$-(CH_2)_2-CH=CH-CONH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CONH-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CONH-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3CONH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(Me)CONH-$、$-CH_2-CH=CHCH(Me)CH_2CONH-$、$-CH_2-CH=CHCH(Et)CH_2CONH-$、$-CH_2-CH=C(Me)-(CH_2)_2CONH-$、$-(CH_2)_3CH(Et)CONH-$、$-(CH_2)_3CH(i\text{-}Pr)CONH-$、

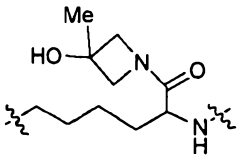
-$(CH_2)_3CHFCONH$- 、 -$(CH_2)_3CF_2CONH$- 、 -$(CH_2)_4CF_2CONH$- 、 -CH_2-CH=CH-CH_2CF_2CONH- 、 -$(CH_2)_3CH(CF_3)CONH$- 、 -$CH_2CH(OH)(CH_2)_2CONH$- 、 -$(CH_2)_2CH(OH)CH_2CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(OH)CH_2CONH$- 、 -$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CONH$- 、 -CH_2-CH=CH-$CH(OH)CH_2CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(OMe)CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(OCOMe)CH_2CONH$- 、 -$(CH_2)_3C(O)CH_2CONH$- 、 -$CH_2O(CH_2)_3CONH$- 、 -$CH_2O(CH_2)_4CONH$- 、 -$CH_2NH(CH_2)_2CONH$- 、 -$CH_2NH(CH_2)_3CONH$- 、 -$(CH_2)_2N(Me)CH_2CONH$- 、 -$(CH_2)_2N(Me)(CH_2)_2CONH$- 、 -$(CH_2)_5NHCO$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2NHCO$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$CH_2OCONH$- 、 -$(CH_2)_4OCONH$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$CH_2NHCONH$- 、 -$(CH_2)_4SO_2NH$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$CH_2SO_2NH$- 、 -$(CH_2)_4$-CH=N- 、

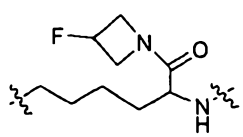

、

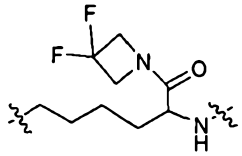

、

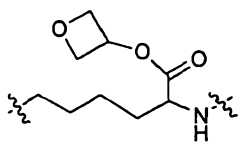

、

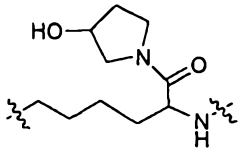

、

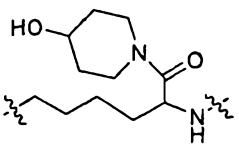

、

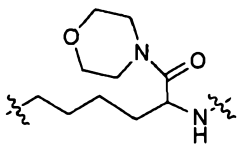

、

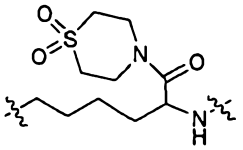

、

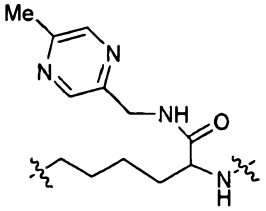

、


、


、

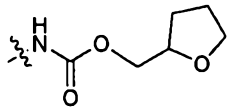
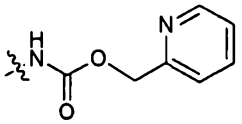

、


及


；

R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及F；

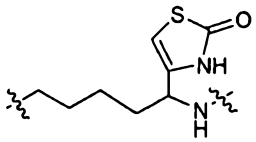
R^3獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CH_3、CN、CO_2Me、CO_2Et、$CONH_2$、$CONMe_2$及環丙基；及

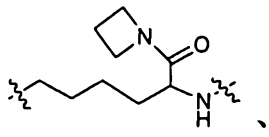
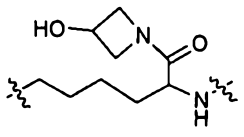
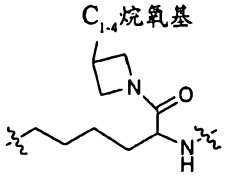
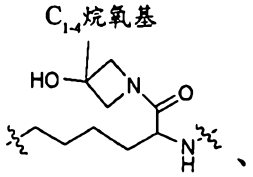
R^6獨立地選自由以下組成之群：F、NH_2、CO_2H、$CONH_2$、-$NHCO_2Me$、-$NHCO_2(CH_2)_2OH$、-$NHCO_2(CH_2)_2OMe$、-$NHCO_2(CH_2)_2OEt$、-$NHCO_2CH_2CH(Et)OMe$及  及  。

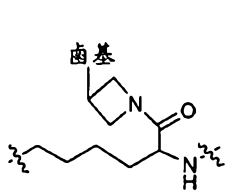
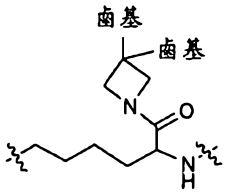
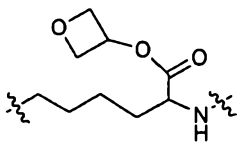
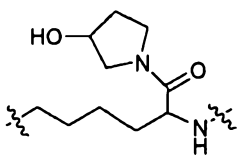
在第16態樣中，本發明包括式(III)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

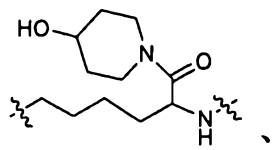
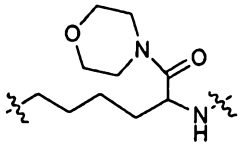
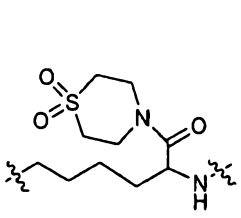
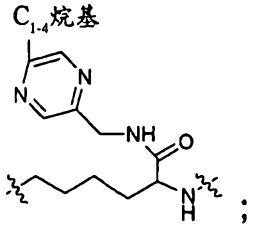
L-Y獨立地選自由以下組成之群：-$(CH_2)_6$-、-$(CH_2)_7$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-$(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)CH_2$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_4N(CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-$(CH_2)_6O$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O$-、-$CH_2NH(CH_2)_4O$-、-$(CH_2)_5NH$-、-$(CH_2)_6NH$-、-$(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)NH$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2NH$-、-$(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}$烷氧基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2H)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_5CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH$

(CON(C_{1-4}烷基)$_2$)NH-、-$(CH_2)_4$CH(CONH(C_{1-4}烷氧基))NH-、-$(CH_2)_4$CH(CONH(OBn))NH-、-$(CH_2)_4$CH(CON(C_{1-4}烷基)$(CH_2)_2$O(C_{1-4}烷基))NH-、-$(CH_2)_4$CH(CON(C_{1-4}烷基)$(CH_2)_2$N(C_{1-4}烷基)$_2$)NH-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$NH-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$NH-、-$(CH_2)_4$CH(CHF_2)NH-、-$(CH_2)_4$CH(CF_3)NH-、-$(CH_2)_3CF_2CH_2$NH-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$CH(CF_3)NH-、-$(CH_2)_4$CH(3-C_{1-4}烷基-氧雜環丁烷-3-基)NH-、-$(CH_2)_4$CH(CO-吡咯啶-1-基)NH-、-$(CH_2)_4$CH(噻唑-4-基)NH-、-$(CH_2)_4$CH(4-C_{1-4}烷基-噻唑-2-基)NH-、-$(CH_2)_4$CH(1-C_{1-4}烷基-咪唑-2-基)NH-、-$(CH_2)_4$CH(1-C_{1-4}烷基-吡唑-3-基)NH-、-$(CH_2)_4$CH(1-C_{1-4}烷基-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4$CH(1-C_{1-4}烷基-3-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4$CH(1-C_{1-4}烷基-4-鹵基-吡唑-3-基)NH-、-$(CH_2)_4$CONH-、-$(CH_2)_5$CONH-、-$(CH_2)_6$CONH-、-$(CH_2)_3$CH(C_{1-4}烷基)CONH-、-$(CH_2)_4$CH(C_{1-4}烷基)CONH-、-$(CH_2)_2$CH(C_{1-4}烷基)CH_2CONH-、-$(CH_2)_3$CH(C_{1-4}烷基)CH_2CONH-、-$(CH_2)_2$CH(C_{1-4}烷基)$(CH_2)_2$CONH-、-$(CH_2)_2$-CH=CH-CONH-、-CH_2-CH=CH-CH_2CONH-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$CONH-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$CONH-、-CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}烷基)CONH-、-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}烷基)CH_2CONH-、-CH_2-CH=C(C_{1-4}烷基)-$(CH_2)_2$CONH-、-$(CH_2)_3$CH(C_{1-4}烷基)CONH-、-$(CH_2)_3$CHFCONH-、-$(CH_2)_3CF_2$CONH-、-$(CH_2)_4CF_2$CONH-、-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2CONH-、-$(CH_2)_3$CH(CF_3)CONH-

、-$CH_2CH(OH)(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(OH)CH_2CONH$-、-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CONH$-、-CH_2-CH=CH-$CH(OH)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷氧基)$CONH$-、-$(CH_2)_3CH(OCO(C_{1-4}$烷基))CH_2CONH-、-$(CH_2)_3C(O)CH_2CONH$-、-$CH_2O(CH_2)_3CONH$-、-$CH_2O(CH_2)_4CONH$-、-$CH_2NH(CH_2)_2CONH$-、-$CH_2NH(CH_2)_3CONH$-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)CH_2CONH-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_5NHCO$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2NHCO$-、-CH_2-CH=CH-CH_2OCONH-、-$(CH_2)_4OCONH$-、-CH_2-CH=CH-$CH_2NHCONH$-、-$(CH_2)_4SO_2NH$-、-CH_2-CH=CH-CH_2SO_2NH-、-$(CH_2)_4$-CH=N-、  、

 、  、  、  、

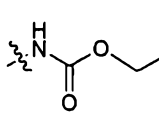
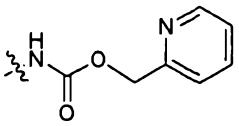
 、  、  、  、

 、  、  及  ；

R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、

CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$及環丙基；及

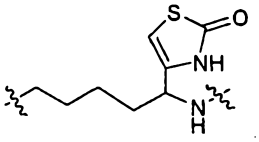
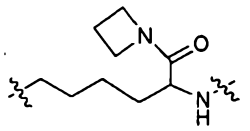
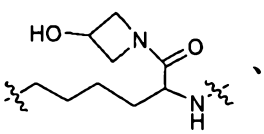
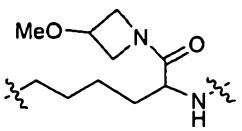
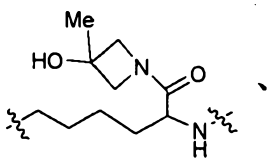
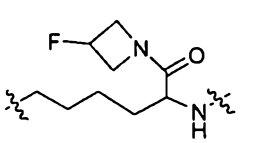
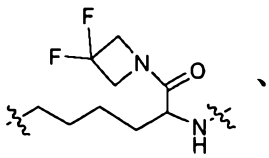
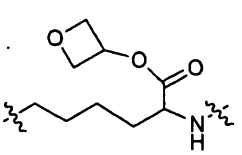
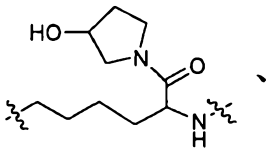
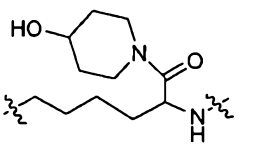
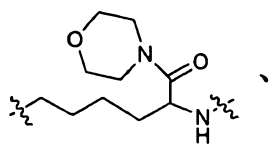
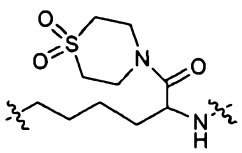
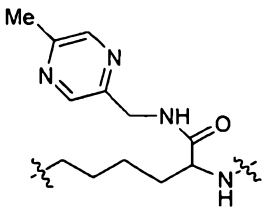
R^6獨立地選自由以下組成之群：F、NH_2、CO_2H、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)O(C_{1-4}$烷基)及  及  。

在第17態樣中，本發明包括式(III)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L-Y獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2Me)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONHMe)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CON(Me)_2)CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4N(CO_2Me)CH_2-$、$-(CH_2)_6O-$、$-(CH_2)_3CH(Me)(CH_2)_2O-$、$-CH_2NH(CH_2)_4O-$、$-(CH_2)_5NH-$、$-(CH_2)_6NH-$、$-(CH_2)_4CH(Me)NH-$、$-(CH_2)_3CH(Me)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(Me)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OMe)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2Me)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2Et)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(i\text{-}Pr))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(t\text{-}Bu))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2Me)NH-$、$-(CH_2)_5CH(CO_2Me)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2Me)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(Me))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(t\text{-}Bu))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CON(Me)_2)NH-$、

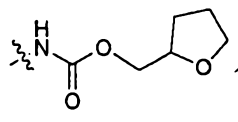
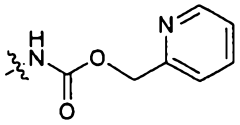
-$(CH_2)_4CH(CONH(OMe))NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CONH(OBn))NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CON(Me)(CH_2)_2OMe)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CON(Me)(CH_2)_2N(Me)_2)NH$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2NH$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_3NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CHF_2)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CF_3)NH$- 、 -$(CH_2)_3CF_2CH_2NH$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2CH(CF_3)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH$(3-Me-氧雜環丁烷-3-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(CO-吡咯啶-1-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(噻唑-4-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(4-Me-噻唑-2-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1-Me-咪唑-2-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1-Me-吡唑-3-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1-(n-Pr)-吡唑-3-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1-Me-吡唑-5-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1,3-二-Me-吡唑-5-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1-Me-4-Cl-吡唑-3-基)NH- 、 -$(CH_2)_4N(CO_2Me)CH_2$- 、 -$(CH_2)_4CONH$- 、 -$(CH_2)_5CONH$- 、 -$(CH_2)_6CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(Me)CONH$- 、 -$(CH_2)_4CH(Me)CONH$- 、 -$(CH_2)_2CH(Me)CH_2CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(Me)CH_2CONH$- 、 -$(CH_2)_2CH(Me)(CH_2)_2CONH$- 、 -$(CH_2)_2$-CH=CH-CONH- 、 -$CH_2$-CH=CH-$CH_2CONH$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2CONH$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_3CONH$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$CH_2CH(Me)CONH$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$CH(Me)CH_2CONH$- 、 -$CH_2$-CH=CHCH(Et)$CH_2CONH$- 、 -$CH_2$-CH=C(Me)-$(CH_2)_2CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(Me)CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(Et)CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(i\text{-}Pr)CONH$- 、 -$(CH_2)_3CHFCONH$- 、 -$(CH_2)_3CF_2CONH$- 、 -$(CH_2)_4CF_2CONH$- 、 -$CH_2$-CH=CH-$CH_2CF_2CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(CF_3)CONH$- 、 -$CH_2CH(OH)(CH_2)_2CONH$- 、 -$(CH_2)_2CH(OH)CH_2CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(OH)CH_2CONH$- 、 -$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CONH$-

、-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2CONH-、-$(CH_2)_3$CH(OMe)CONH-、-$(CH_2)_3$CH(OCOMe)CH_2CONH-、-$(CH_2)_3$C(O)CH_2CONH-、-$CH_2O(CH_2)_3$CONH-、-$CH_2O(CH_2)_4$CONH-、-$CH_2NH(CH_2)_2$CONH-、-$CH_2NH(CH_2)_3$CONH-、-$(CH_2)_2$N(Me)CH_2CONH-、-$(CH_2)_2$N(Me)$(CH_2)_2$CONH-、-$(CH_2)_5$NHCO-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$NHCO-、-CH_2-CH=CH-CH_2OCONH-、-$(CH_2)_4$OCONH-、-CH_2-CH=CH-CH_2NHCONH-、-$(CH_2)_4SO_2$NH-、-CH_2-CH=CH-CH_2SO_2NH-、-$(CH_2)_4$-CH=N-、

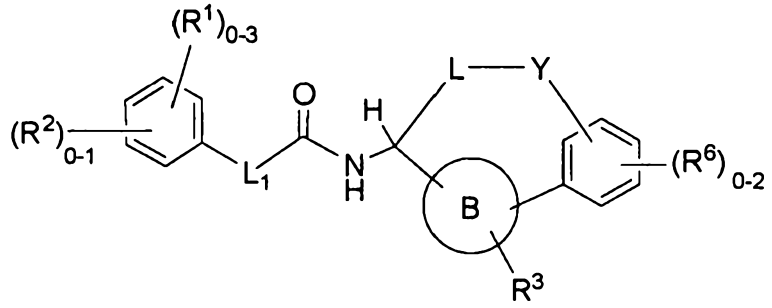

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及

；

R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及F；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CH_3、CN、CO_2Me、CO_2Et、$CONH_2$、$CONMe_2$及環丙基；及

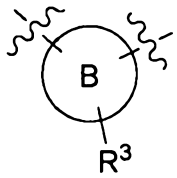
R^6獨立地選自由以下組成之群：F、NH_2、CO_2H、-NHCO$_2$Me、-NHCO$_2$(CH$_2$)$_2$OH、-NHCO$_2$(CH$_2$)$_2$OMe、-NHCO$_2$(CH$_2$)$_2$OEt、-NHCO$_2$CH$_2$CH(Et)OMe，及

及

。

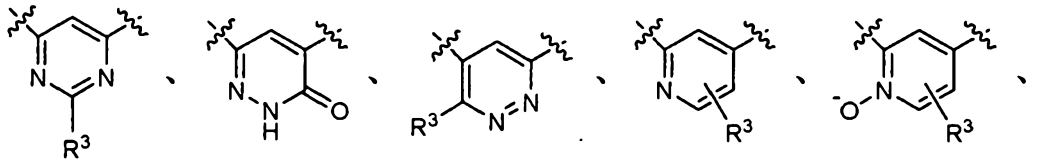
在第18態樣中，本發明包括第一至第十態樣中任一態樣範疇內之式(IV)化合物：

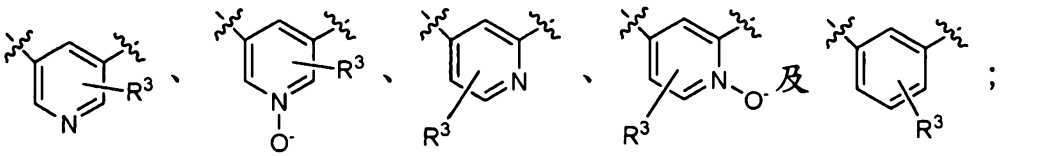


(IV)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：


獨立地選自由以下組成之群：

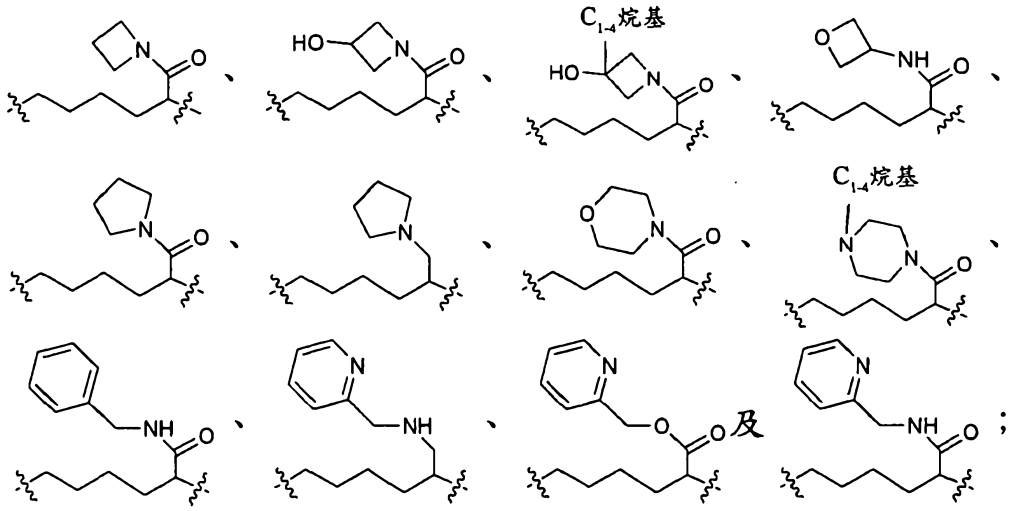




L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$及$-CH=CH-$；

L獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(CF_3)-$、$-(CH_2)_4CH(CF_3)-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-CH_2CONH(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2O$

(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_4CH(CH_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)$-、



Y獨立地為-CONH-、O或NH；

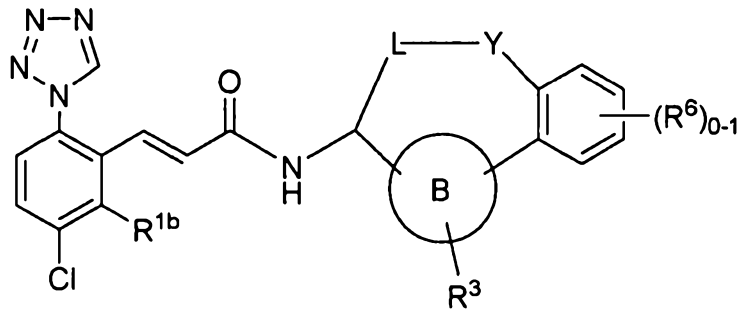
R^1在每次出現時獨立地選自：鹵素、CN、OCF_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基)、NH_2、-C(=NH)NH_2、-C(O)NH_2及-CH_2NH_2；

R^2獨立地為選自以下之5員雜環：吡唑基、咪唑基、三唑基及四唑基；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素及C_{1-4}烷基；及

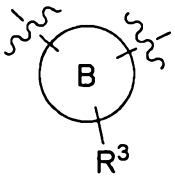
R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、CN、-$NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、-$CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、CO_2H及$CONH_2$。

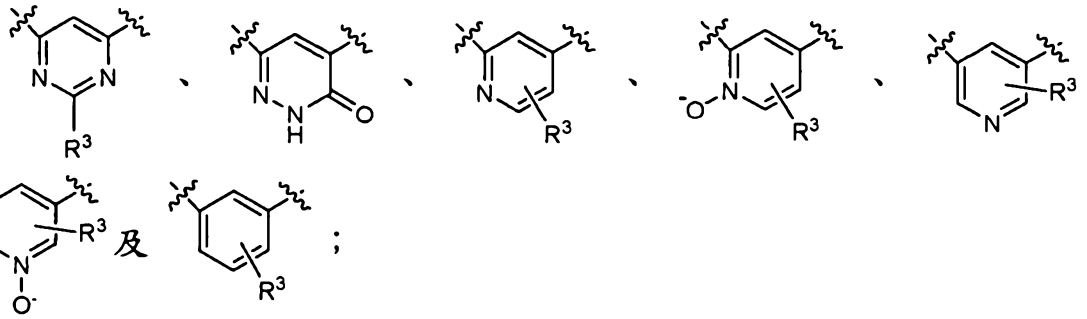
在第19態樣中，本發明包括第18態樣範疇內之式(IVa)化合物：



(IVa)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：


獨立地選自由以下組成之群：

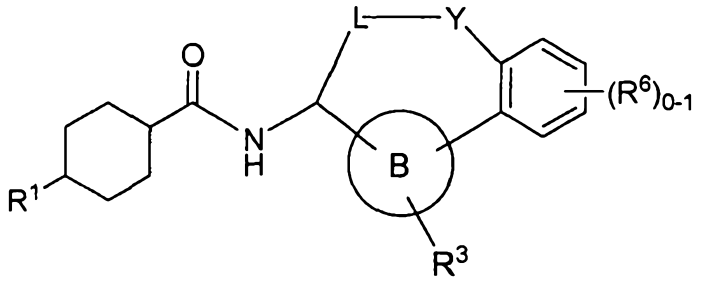


Y獨立地為-CONH-或NH；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl及C_{1-4}烷基；及

R^6獨立地選自由以下組成之群：F、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、CO_2H、$CONH_2$及$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)。

在第20態樣中，本發明包括第一、第二或第三態樣範疇內之式(V)化合物：



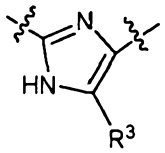
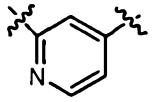
(V)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環B獨立地選自由以下組成之群：咪唑及吡啶；及

R^1獨立地選自由以下組成之群：C_{1-4}烷基及CH_2NH_2。

在另一態樣中，本發明包括式(V)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環B獨立地選自由以下組成之群：  及  ；

L獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2-$、$-(CH_2)_4-$及$-(CH_2)_4CH(CF_3)-$；

Y獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、-CONH-及NH；

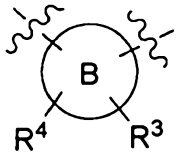
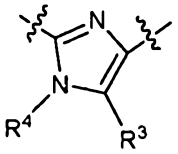
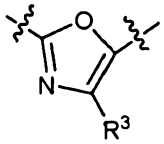
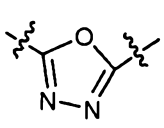
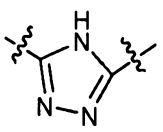
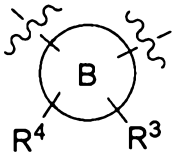
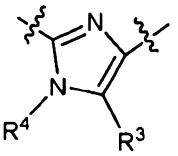
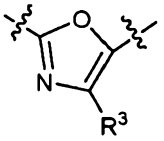
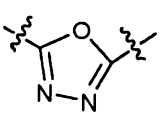
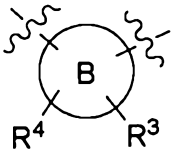
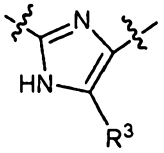
R^3獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl及Me；及

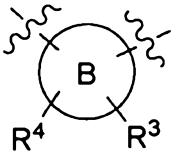
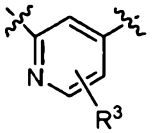
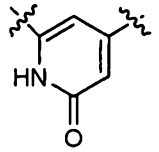
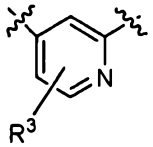
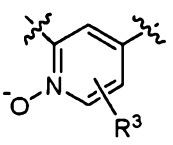
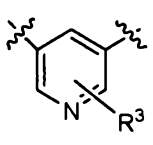
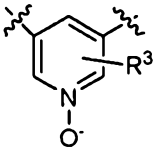
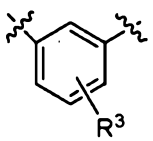
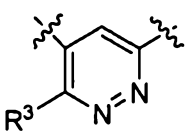
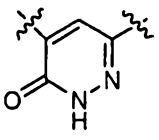
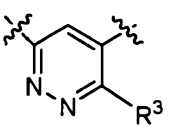
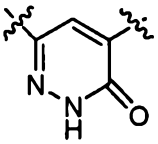
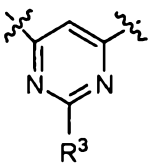
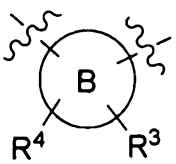
R^{6a}獨立地選自由以下組成之群：H及$-NHCO_2Me$。

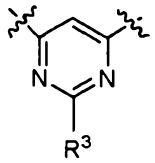
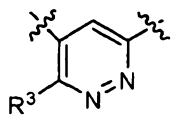
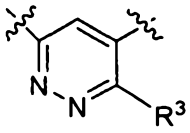
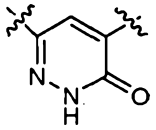
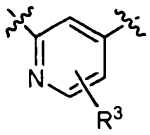
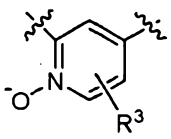
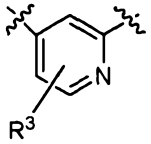
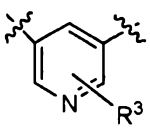
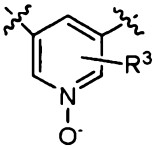
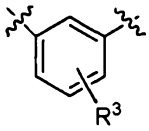
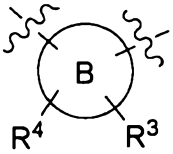
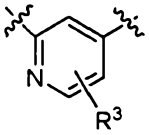
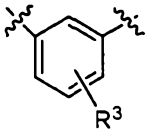
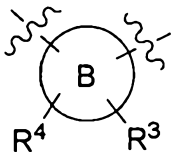
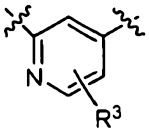
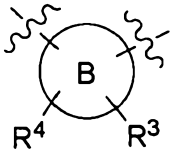
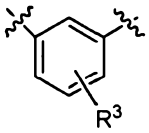
在第21態樣中，本發明提供選自所例示實例之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一態樣中，本發明提供選自第24態樣範疇內之化合物之任何子集清單的化合物。

在另一態樣中，本發明提供第四態樣範疇內之式(I)、

(II)、(IIa)、(IIc)或(IIe)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中  獨立地選自由以下組成之群：  、  、  及  。在另一態樣中，其中：  獨立地選自由以下組成之群：  、  及  。在另一態樣中，其中：  為  。

在另一態樣中，本發明提供第四態樣範疇內之式(I)、(II)、(IIa)、(IIc)或(IIe)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中  獨立地選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。在另一態樣中，其中：  獨立地選自由以

下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。在另一態樣中，其中：  獨立地選自由以下組成之群：  及  。在另一態樣中，其中：  為  。在另一態樣中，其中：  為  。

在另一態樣中，本發明包括任何上述態樣範疇內之式(I)、(II)、(IIa)或(IIb)之化合物、其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

R^2獨立地為經0-1個R^{2a}取代之5員雜環，其中該雜環選自吡唑基、咪唑基、三唑基及四唑基；及

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、NH_2、CH_2OH、CO_2H、C_{1-4}烷基、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-4}烷基)$及$-CON(C_{1-4}烷基)_2$。

在另一態樣中，本發明包括任何上述態樣範疇內之式(I)、(II)、(IIa)或(IIb)之化合物、其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

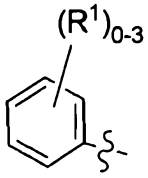
R^2獨立地選自由以下組成之群：三唑基及四唑基。

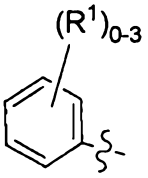
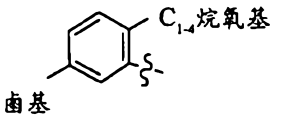
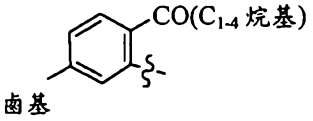
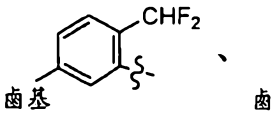
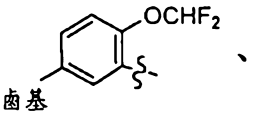
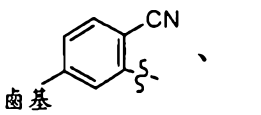
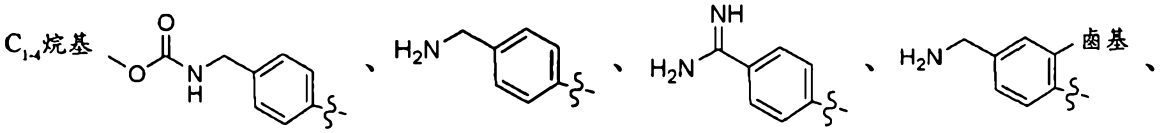
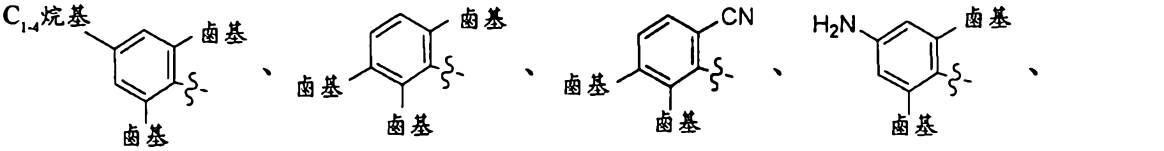
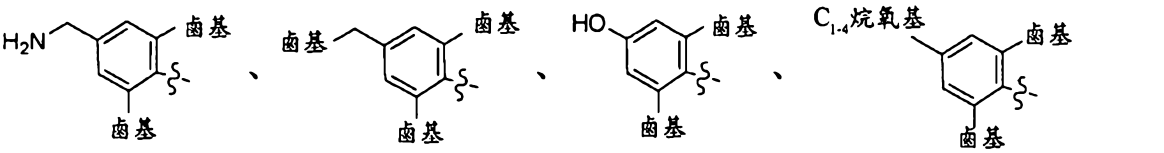
在另一實施例中，環A獨立地選自由以下組成之群：苯基、環己基及5、6、7、8-四氫異喹啉基。

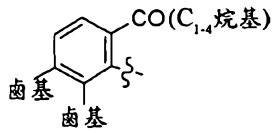
在另一實施例中，環A為苯基。

在另一實施例中，環A為環己基。

在另一實施例中，環A為四氫異喹啉。

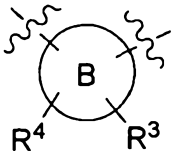
在另一態樣中，環A為  ，其中R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、OH、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基)、CN、CH_2F、CHF_2、$OCHF_2$、NH_2、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)及$-C(=NH)NH_2$。

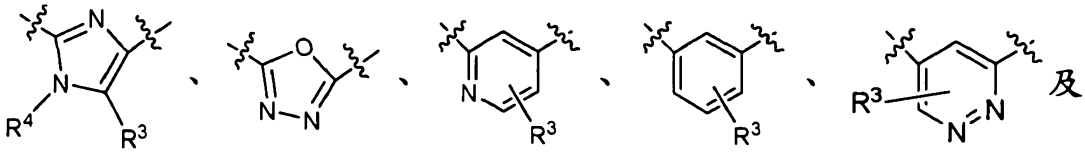
在另一態樣中，環A為  ，其獨立地選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、 

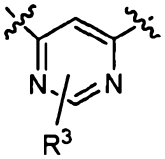
及 

。

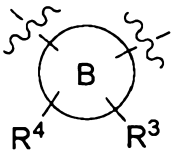
在另一實施例中，環B獨立地選自由以下組成之群：咪唑、噁二唑、吡啶、噠嗪及苯。

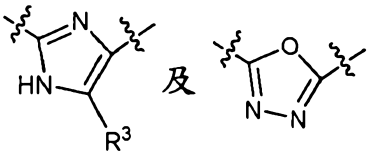
在另一實施例中， 

獨立地選自由以下組成之群： 

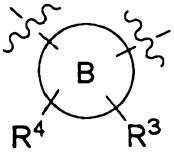


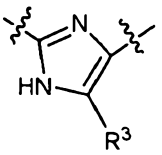
。

在另一實施例中， 

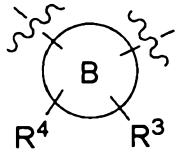
獨立地選自由以下組成之群： 

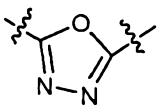
及
。

在另一實施例中， 

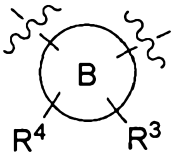
為 

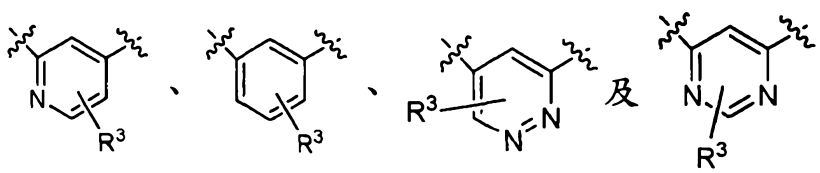
。

在另一實施例中， 

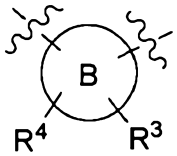
為 

。

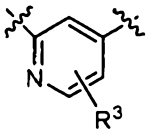
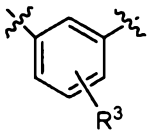
在另一實施例中， 

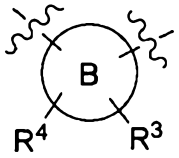
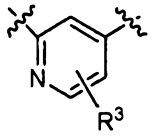
獨立地選自由以下組成之群： 

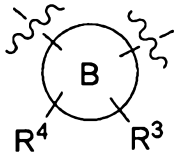
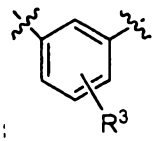
。

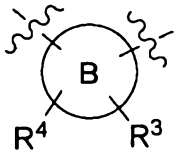
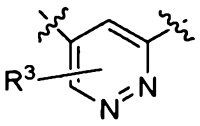
在另一實施例中， 

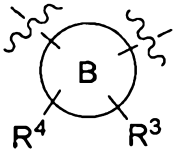
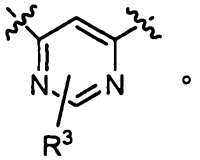
獨立地選自由以下組成之

群：  及  。

在另一實施例中，  為  。

在另一實施例中，  為  。

在另一實施例中，  為  。

在另一實施例中，  為  。

在另一實施例中，L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$、$-CH=CH-$、$-C(Me)=CH-$、$-C\equiv C-$及$-CH_2NH-$。

在另一實施例中，L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$、$-CH=CH-$及$-C(Me)=CH$。

在另一實施例中，L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$及$-CH=CH-$。

在另一實施例中，L_1為一鍵。

在另一實施例中，L_1為$-CH=CH-$。

在另一實施例中，L獨立地選自由以下組成之群：C_{3-7}伸烷基及C_{3-7}伸烯基；其中該伸烷基及伸烯基經0-2個R^7取代，且視情況該伸烷基及伸烯基之1或2個碳原子可經O、NH、N(C_{1-4}烷基)、CONH、NHCO或CON(C_{1-4}烷基)置換。

在另一實施例中，L獨立地選自由以下組成之群：C_{3-7}伸

烷基及C_{4-7}伸烯基；其中該伸烷基及伸烯基視情況經1-2個R^7取代；視情況該伸烷基及伸烯基之1或2個碳原子可經O、NH、N(C_{1-4}烷基)、CONH或CON(C_{1-4}烷基)置換。

在另一實施例中，L為C_{3-7}伸烷基，其中該伸烷基視情況經1-2個R^7取代；視情況該伸烷基之1或2個碳原子可經O、NH、N(C_{1-4}烷基)、CONH或CON(C_{1-4}烷基)置換。

在另一實施例中，L為C_{4-7}伸烯基，其中該伸烯基視情況經1-2個R^7取代；視情況該伸烯基之1或2個碳原子可經O、NH、N(C_{1-4}烷基)、CONH或CON(C_{1-4}烷基)置換。

在另一實施例中，Y獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、O、NH、N(C_{1-4}烷基)、-NHCO-、-CONH-、-$CONHCH_2$-、-CON(C_{1-4}烷基)CH_2-、-OCONH-、-NHCONH-及-SO_2NH-。

在另一實施例中，Y獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、O、NH、NMe、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-$CONMeCH_2$-、-OCONH-、-NHCONH-及-SO_2NH-。

在另一實施例中，Y為-CONH-。

在另一實施例中，R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、OH、CH_2F、CHF_2、CF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、CN、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-4}烷基)$_2$、CO_2(C_{1-4}烷基)、CO(C_{1-4}烷基)、-OCH_2CO_2H、-CH_2NH_2、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}烷基)、-CH_2NHCO_2(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH_2及-C(=NH)NH_2。

在另一實施例中，R^1在每次出現時獨立地選自由以下組

成之群：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、OH、CHF_2、CF_3、OCF_3、CN、NH_2、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CO(C_{1-4}$烷基)、$-OCH_2CO_2H$、$-CH_2NH_2$、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH_2$及$-C(=NH)NH_2$。

在另一實施例中，R^1在每次出現時獨立地選自：鹵素、CN、OH、CH_2F、CHF_2、CF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基$)_2$、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-C(=NH)NH_2$、$-C(O)NH_2$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)及$-SO_2NH_2$。

在另一實施例中，R^1在每次出現時獨立地選自：鹵素、CN、OH、OCF_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-C(=NH)NH_2$、$-C(O)NH_2$、$-CH_2NH_2$及$-SO_2NH_2$。

在另一實施例中，R^1選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CHF_2及$CO(C_{1-4}$烷基)。

在另一實施例中，R^2為經0-1個R^{2a}取代之5員雜環，其中該雜環獨立地選自：吡唑基、咪唑基、三唑基及四唑基。

在另一實施例中，R^2獨立地選自由以下組成之群：三唑基及四唑基。

在另一實施例中，R^2為四唑基。

在另一實施例中，R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$及環丙基。

在另一實施例中，R^3獨立地選自由以下組成之群：H、C_{1-4}烷基及鹵素。

在另一實施例中，R^3獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素。

在另一實施例中，R^3獨立地選自由以下組成之群：H及Cl。

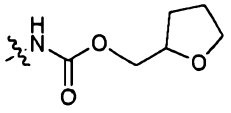
在另一實施例中，R^3為H。

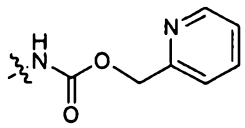
在另一實施例中，R^3為Cl。

在另一實施例中，R^4為H。

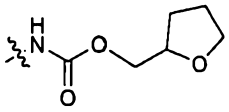
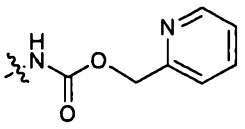
在另一實施例中，R^5在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基。

在另一實施例中，R^5在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H及甲基。

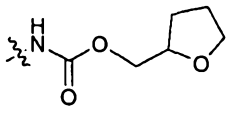
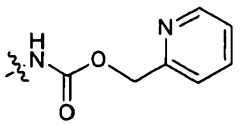
在另一實施例中，R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2CO_2H$、$-(CH_2)_2CO_2H$、$-CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-CH_2NH_2$、$-NHCO(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基)$O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)N(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-NHSO_2(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH(CH_2)_2OH$、$-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-CH_2CONH_2$、  及

 。

在另一實施例中，R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2CO_2H$、$-(CH_2)_2CO_2H$、$-CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-CH_2NH_2$、$-NHCO(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)N(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-NHSO_2(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH(CH_2)_2OH$、$-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)及$-CONH_2$。

在另一實施例中，R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2CO_2H$、$-CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-CH_2NH_2$、$-NHCO(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CONH_2$、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基)$O(C_{1-4}$烷基)、  及  。

在另一實施例中，R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、

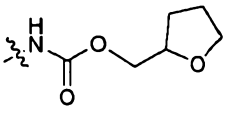
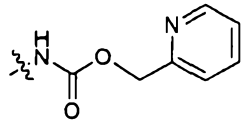
-$NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基)$O(C_{1-4}$烷基)、  及  。

在另一實施例中，R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、-CH_2CO_2H、-$CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、-CH_2NH_2、-$NHCO(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、-$CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)及-$CONH_2$。

在另一實施例中，R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$NHCO_2(C_{1-4}$烷基)及-$CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)。

在另一實施例中，R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、$NHCO_2(C_{1-4}$烷基)及-$CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)。

在另一實施例中，R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：F、NH_2、$NHCO_2Me$及-CH_2NHCO_2Me。

在另一實施例中，R^{6a}獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、NH_2、CO_2H、$CONH_2$、-$NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2OH$、-$NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基)$O(C_{1-4}$烷基)、  及  。

在另一實施例中，R^{6a}獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、$NH(C_{1-4}$烷基)及$NHCO_2(C_{1-4}$烷基)。

在另一實施例中，R^{6a}獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素及$NHCO_2(C_{1-4}$烷基)。

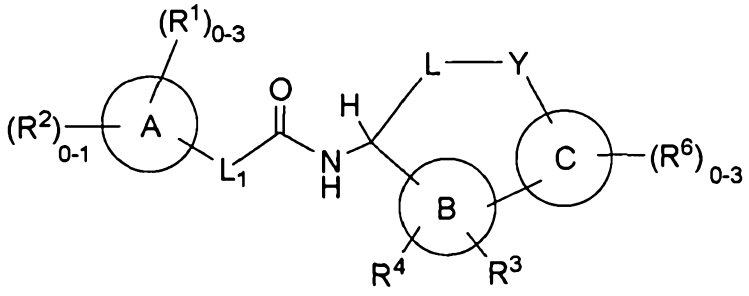
在另一實施例中，R^{6a}獨立地選自由以下組成之群：H、F及$NHCO_2Me$。

在另一實施例中，R^7在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、CHF_2、CF_3、C_{1-4}烷氧基、CH_2OH、$CH_2O(C_{1-4}$烷基)、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、CH_2CO_2H、$CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$OCO(C_{1-4}$烷基)、-$CON(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$CONH(C_{1-4}$烷氧基)、C_{1-4}烷基及-$(CO)_{0-1}$-(包含碳原子及1-4個選自N、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的4至6員雜環)；其中該雜環經0-2個R^8取代。

在另一實施例中，R^7獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基及$N(C_{1-4}$烷基)$_2$。

在另一實施例中，R^7獨立地選自由以下組成之群：鹵素及C_{1-4}烷基。

在另一態樣中，本發明尤其提供式(I-1)化合物：



(I-1)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環A為C_{3-10}碳環或包含碳原子及1-4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的5至10員雜環；

環B為苯環或包含碳原子及1-4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的5至6員雜芳基；

環C為苯環或包含碳原子及1-4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的5至10員雜環；

L_1選自由以下組成之群：一鍵、$-CHR^5CHR^5-$、$-CR^5=CR^5-$、$-C\equiv C-$、$-OCH_2-$、$-CHR^5NH-$、$-CH_2O-$、$-SCH_2-$、$-SO_2CH_2-$、$-CH_2NH-$及$-CR^5R^5-$；

L選自由以下組成之群：C_{3-8}伸烷基、C_{4-8}伸烯基及C_{4-8}伸炔基；其中該伸烷基、伸烯基及伸炔基視情況經1-2個R^7取代；視情況該伸烷基及伸烯基之一或多個碳原子可經O、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、CO、CONH、NHCO、OCONH、SO_2NH或CON(C_{1-4}烷基)置換；

Y選自由以下組成之群：O、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、CH_2、CH(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}烷基)$_2$、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CON(C_{1-4}烷基)CH_2-$、-OCONH-、$-OCON(C_{1-4}烷基)-$、-NHCONH-、$-SO_2NH-$、$-NHCO_2-$及$-NHSO_2-$；

R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、OH、CHF_2、CF_3、OCF_3、CN、NH_2、$-CO_2(C_{1-4}烷基)$、$-CO(C_{1-4}烷基)$、$-CH_2NH_2$、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-4}烷基)$、$-OCH_2CO_2H$、$-NHCO(C_{1-4}烷基)$、$-NHCO_2(C_{1-4}烷基)$、$-NHSO_2(C_{1-4}烷$

基)、-SO_2NH_2及-C(=NH)NH_2；

R^2為包含碳原子及1-4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的5至7員雜環，其中該雜環經0-2個R^{2a}取代；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_{1-4}烷基、-CH_2OH、C_{1-4}烷氧基、OH、CF_3、OCF_3、CN、NH_2、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、COC_{1-4}烷基、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}烷基)、-CON(C_{1-4}烷基)$_2$、-SO_2(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_{1-4}烷基)及-SO_2N(C_{1-4}烷基)$_2$；

R^3選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、NH_2、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-CH_2OH、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-4}烷基)、-C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$及-CH_2CO_2H；

R^4選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；

R^5在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH及C_{1-4}烷基；

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、-CH_2CO_2H、-$(CH_2)_2CO_2H$、-$CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、-$(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、-CH_2NH_2、-NHCO(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2OH$、-$NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、-$CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-4}烷基)、-NHC(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$、-$NHSO_2(C_{1-4}$烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_{1-4}烷基)、-$SO_2NH(CH_2)_2OH$、

$-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$)$、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-4}$烷基$)$、$-CON(C_{1-4}$烷基$)_2$及$-CH_2CONH_2$；

R^7在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、NH_2、$-CH_2NH_2$、CHF_2、CF_3、$-NH(C_{1-4}$烷基$)$、$-N((C_{1-4}$烷基$)_2$、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}烷基；及

p在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：0、1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(I-1)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

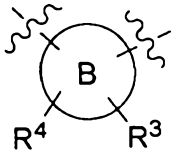
環A為6員碳環或5、6、7、8-四氫異喹啉；

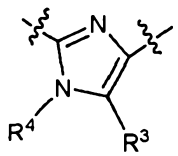
環B選自由以下組成之群：咪唑、噁二唑、吡啶、噠嗪、嘧啶及苯；及

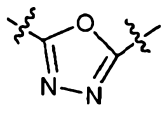
環C選自由以下組成之群：苯及吡啶。

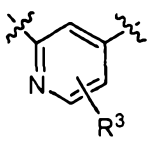
在另一態樣中，本發明提供式(Ia)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

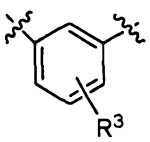
環A選自由以下組成之群：苯、環己烷及5、6、7、8-四氫異喹啉；

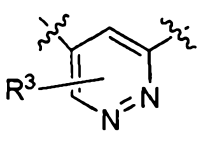


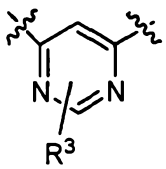
選自由以下組成之群： 

、 

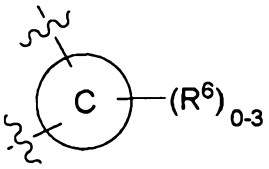
、 

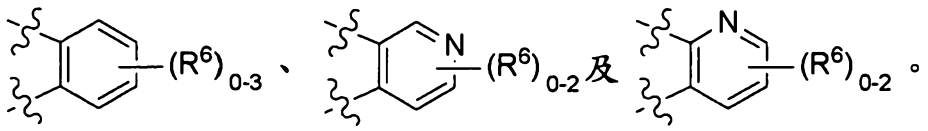
、 

、 

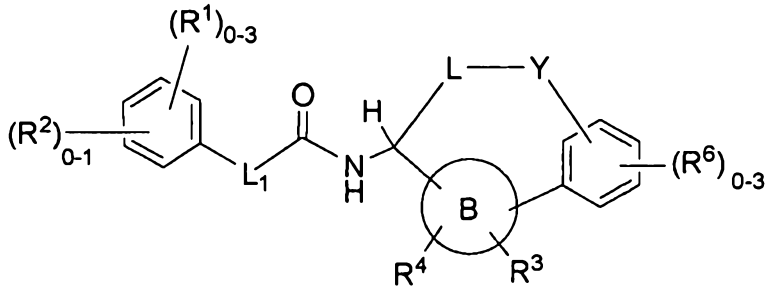
及 

；及


選自由以下組成之群：

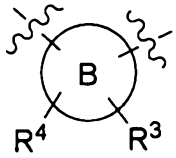


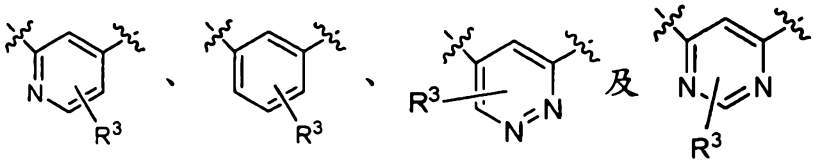
在另一態樣中，本發明提供式(II-1)化合物：



(II-1)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：


選自由以下組成之群：



L_1選自由以下組成之群：一鍵、$-CHR^5CHR^5-$、$-CR^5=CHR^5-$、$-C\equiv C-$、$-OCH_2-$、$-CHR^5NH-$、$-CH_2O-$、$-SCH_2-$、$-SO_2CH_2-$、$-CH_2NH-$及$-CR^5R^5-$；

L選自由以下組成之群：C_{3-8}伸烷基及C_{4-8}伸烯基；其中該伸烷基及伸烯基視情況經1-2個R^7取代；視情況該伸烷基及伸烯基之1或2個碳原子可經O、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、CONH-或CON(C_{1-4}烷基)置換；

Y選自由以下組成之群：CH_2、CH(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}烷

基)$_2$、O、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-CON(C_{1-4}烷基)CH_2-、-OCONH-、-OCON(C_{1-4}烷基)-、-NHCONH-及-SO_2NH-；

R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、OH、CHF_2、CF_3、OCF_3、CN、NH_2、CO_2(C_{1-4}烷基)、CO(C_{1-4}烷基)、-OCH_2CO_2H、-CH_2NH_2、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH_2及-C(=NH)NH_2；

R^2為包含碳原子及1-4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的5至6員雜環，其中該雜環經0-2個R^{2a}取代；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：C_{1-4}烷基、-CH_2OH、C_{1-4}烷氧基、OH、CF_3、CN、NH_2、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、COC_{1-4}烷基、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}烷基)及-CON(C_{1-4}烷基)$_2$；

R^3選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、NH_2、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-CH_2OH、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-4}烷基)、-C(O)N(C_{1-4}烷基)$_2$及-CH_2CO_2H；

R^4選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；

R^5在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH及C_{1-4}烷基；

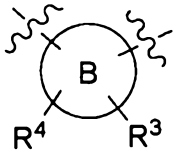
R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、-CH_2CO_2H、-$(CH_2)_2CO_2H$、-CH_2CO_2(C_{1-4}烷基)、

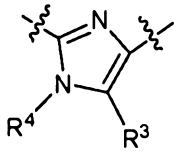
-$(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-CH_2NH_2$、$-NHCO(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)N(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-NHSO_2(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH(CH_2)_2OH$、$-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-CONH_2$、$-C(O)NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)及$-CH_2CONH_2$；

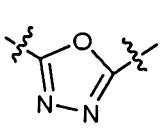
R^7在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、CF_3、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}烷基；及

p在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：0、1及2。

在另一態樣中，本發明提供式(I)、(II)、(IIa)、(IIc)或(IIe)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

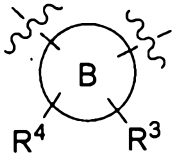


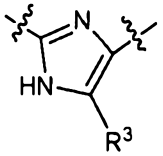
選自由以下組成之群：


及


。

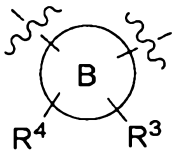
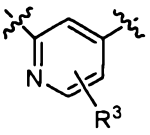
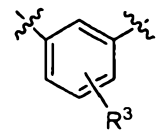
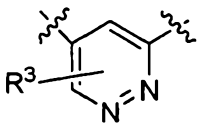
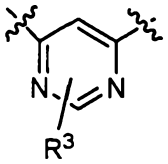
在另一態樣中，本發明提供式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIc)或(IIe)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：



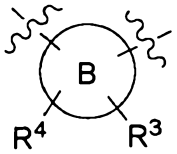
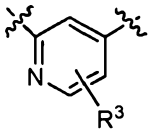
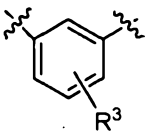
為


。

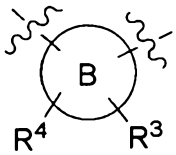
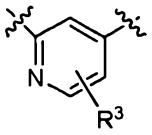
在另一態樣中，本發明提供式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIc)或(IIe)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：


選自由以下組成之群：  、  、  及  。

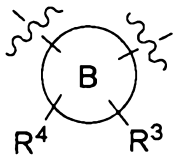
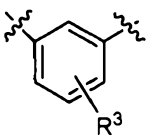
在另一態樣中，本發明提供式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIc)或(IIe)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：


選自由以下組成之群：  及  。

在另一態樣中，本發明提供式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIc)或(IIe)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：


為  。

在另一態樣中，本發明提供式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIc)或(IIe)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：


為  。

在另一態樣中，本發明包括式(I-1)、(II-1)、(IIa)或(IIb)之化合物、其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

R^2為經0-1個R^{2a}取代之5員雜環，其中該雜環選自：吡唑基、咪唑基、三唑基及四唑基；及

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：OH、NH_2、CH_2OH、CO_2H、C_{1-4}烷基、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-4}$烷基)及$-CON(C_{1-4}$烷基$)_2$。

在另一態樣中，本發明包括式(I-1)、(II-1)、(IIa)或(IIb)之化合物、其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

R^2選自由以下組成之群：三唑基及四唑基。

在另一態樣中，本發明包括式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物、其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L_1選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$、-CH=CH-、-C(Me)=CH-、-C≡C-及$-CH_2NH-$；

L選自由以下組成之群：C_{3-7}伸烷基及C_{4-7}伸烯基；其中該伸烷基及伸烯基視情況經1-2個R^7取代；視情況該伸烷基及伸烯基之1或2個碳原子可經O、NH、N(C_{1-4}烷基)、CONH或CON(C_{1-4}烷基)置換；

Y選自由以下組成之群：CH_2、CH(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}烷基$)_2$、O、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CON(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、-OCONH-、-NHCONH-及$-SO_2NH-$；

R^1在每次出現時獨立地選自：鹵素、CN、OH、OCF_3、

CHF_2、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-C(=NH)NH_2$、$-C(O)NH_2$、$-CH_2NH_2$及$-SO_2NH_2$；

R^3選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、NH_2、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、$-CH_2OH$、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$及$-CH_2CO_2H$；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2CO_2H$、$-(CH_2)_2CO_2H$、$-CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-CH_2NH_2$、$-NHCO(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-NHSO_2(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH(CH_2)_2OH$、$-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)及$-CONH_2$。

在另一態樣中，本發明包括式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L_1選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$及$-CH=CH-$；

R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、CN、C_{1-4}烷基、CHF_2、CF_3、$CO(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-CH_2NH_2$及$-C(=NH)NH_2$；

R^3選自由以下組成之群：H、鹵素、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)及C_{1-4}烷基；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2CO_2H$、$-CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-CH_2NH_2$、$-NHCO(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)及$-CONH_2$。

在另一態樣中，本發明包括式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L_1選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$及-CH=CH-；

L選自由以下組成之群：$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=C(C_{1-4}$烷基)$-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}$烷基)$-CH_2-$、$-CH_2-C(C_{1-4}$烷基)$=CH-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基)CH_2-、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基)$-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH_2O(CH_2)_3-$、$-CH_2O(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4CF_2-$、$-(CH_2)_4CH(CF_3)-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2-$、$-CH_2NHCOCF_2CH_2-$、$-CH_2NH(CH_2)_2-$、$-CH_2NH(CH_2)_3-$、$-CH_2NH(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_2NHCH_2-$、$-(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)CH_2-、$-(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2-$、$-CH_2-CONH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CONH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CONH-(CH_2)_4-$、$-CH_2-CON(C_{1-4}$烷基)$-(CH_2)_2-$、$-CH_2-$

$CON(C_{1-4}$烷基$)-(CH_2)_3-$、$-CH_2CH(OH)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2-$及$-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$；

Y選自由以下組成之群：$-CH_2-$、O、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO-$、$-CONH-$、$-CONHCH_2-$、$-CON(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-OCONH-$、$-NHCONH-$及$-SO_2NH-$；

R^3選自由以下組成之群：H、C_{1-4}烷基及鹵素；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$NHCO_2(C_{1-4}$烷基)及$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)。

在另一態樣中，本發明包括式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L選自由以下組成之群：$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=C(C_{1-4}$烷基$)-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}$烷基$)-CH_2-$、$-CH_2-C(C_{1-4}$烷基$)=CH-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH_2O(CH_2)_3-$、$-CH_2O(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4CF_2-$、$-(CH_2)_4CH(CF_3)-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2-$、$-CH_2NHCOCF_2CH_2-$、$-CH_2NH(CH_2)_2-$、$-CH_2NH(CH_2)_3-$、$-CH_2NH(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_2NHCH_2-$、$-(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-CH_2-CONH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CONH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CONH-$

$(CH_2)_4$-、-CH_2-CON(C_{1-4}烷基)-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CON(C_{1-4}烷基)-$(CH_2)_3$-、-$CH_2CH(OH)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2$-及-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-；

Y選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、N(C_{1-4}烷基)、-NHCO-、-CONH-、-$CONHCH_2$-、-CON(C_{1-4}烷基)CH_2-、-OCONH-、-NHCONH-及-SO_2NH-；

R^1選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CHF_2、CN及CO(C_{1-4}烷基)；

R^3選自由以下組成之群：H、C_{1-4}烷基及鹵素；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)及-CH_2NHCO_2(C_{1-4}烷基)。

在另一態樣中，本發明包括式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L選自由以下組成之群：-CH_2-CH=CH-CH_2-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$-、-CH_2-CH=C(CH_3)-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-$CH(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3CH(CH_3)$-、-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_6$-、-$CH_2O(CH_2)_3$-、-$CH_2O(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_4CF_2$-、-$(CH_2)_4CH(CF_3)$-、-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2-、-$CH_2NHCOCF_2CH_2$-、-$CH_2NH(CH_2)_2$-、-$CH_2NH(CH_2)_3$-、-$CH_2NH(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2NHCH_2$-、-$(CH_2)_2N(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2$-、-CH_2-CONH-$(CH_2)_2$-、-CH_2-

CONH-$(CH_2)_3$-、-CH_2-CONH-$(CH_2)_4$-、-CH_2-CON(CH_3)-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CON(CH_3)-$(CH_2)_3$-、-$CH_2CH(OH)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2$-及-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-；

Y選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、NMe、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-$CONMeCH_2$-、-OCONH-、-NHCONH-及-SO_2NH-；

R^1選自由以下組成之群：H、F、Cl、Me、COMe及CHF_2；

R^3選自由以下組成之群：H、Me及Cl；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：F、NH_2、$NHCO_2Me$及-CH_2NHCO_2Me。

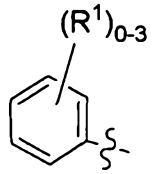
在另一態樣中，本發明包括任一上述態樣範疇內之式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

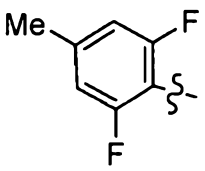
L選自由以下組成之群：-CH_2-CH=CH-CH_2-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$-、-CH_2-CH=C(CH_3)-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-CH$(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_6$-、-$CH_2O(CH_2)_3$-、-$CH_2O(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_4CF_2$-、-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2-、-$CH_2NH(CH_2)_2$-、-$CH_2NH(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_2N(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2$-、-CH_2-CONH-$(CH_2)_3$-、-CH_2-CONH-$(CH_2)_4$-、-CH_2-CON(CH_3)-$(CH_2)_2$-及-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-；

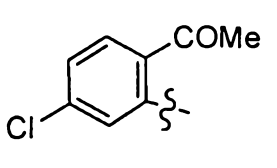
Y選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CONMeCH_2-$、-OCONH-、-NHCONH-及$-SO_2NH-$；及

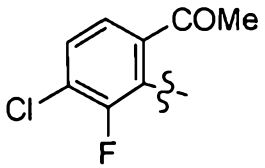
R^3選自由以下組成之群：H及Cl。

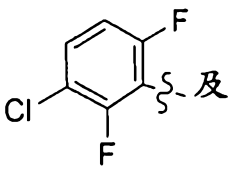
在另一態樣中，本發明包括式(IIe)或(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

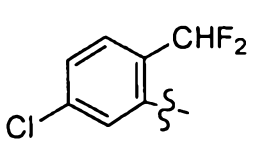


選自由以下組成之群： 

、 

、 

、 

及 

。

在另一態樣中，本發明包括式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L選自由以下組成之群：$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=C(CH_3)-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH(CH_3)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2-$、$-(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3CH(CH_3)-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH_2O(CH_2)_3-$、$-CH_2O(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4CF_2-$、$-(CH_2)_4CH(CF_3)-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2-$、$-CH_2NHCOCF_2CH_2-$、$-CH_2NH(CH_2)_2-$、$-CH_2NH(CH_2)_3-$、$-CH_2NH(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_2NHCH_2-$、$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$

、 -$(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2$- 、 -CH_2-CONH-$(CH_2)_2$- 、 -CH_2-CONH-$(CH_2)_3$-、 -CH_2-CONH-$(CH_2)_4$-、 -CH_2-CON(CH_3)-$(CH_2)_2$-、 -CH_2-CON(CH_3)-$(CH_2)_3$- 、 -$CH_2CH(OH)(CH_2)_2$- 、 -$(CH_2)_2CH(OH)CH_2$-及-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-；

Y選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、NMe、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-$CONMeCH_2$-、-OCONH-、-NHCONH-及-SO_2NH-；

R^1選自由以下組成之群：H、F、Cl、Me、COMe及CHF_2；

R^3選自由以下組成之群：H、Me及Cl；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：F、NH_2、$NHCO_2Me$及-CH_2NHCO_2Me。

在另一態樣中，本發明包括式(I-1)、(II-1)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)或(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

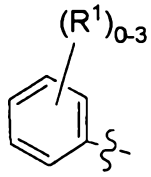
L選自由以下組成之群：-CH_2-CH=CH-CH_2-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$-、-CH_2-CH=C(CH_3)-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-$CH(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_6$-、-$CH_2O(CH_2)_3$- 、 -$CH_2O(CH_2)_4$- 、 -$(CH_2)_4CF_2$- 、 -CH_2-CH=CH-CH_2CF_2- 、 -$CH_2NH(CH_2)_2$- 、 -$CH_2NH(CH_2)_3$- 、 -$(CH_2)_2N(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2$-、-CH_2-CONH-$(CH_2)_3$- 、 -CH_2-CONH-$(CH_2)_4$- 、 -CH_2-CON(CH_3)-$(CH_2)_2$-

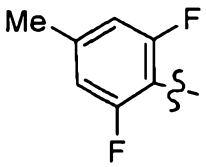
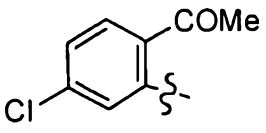
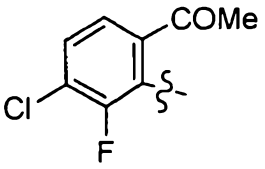
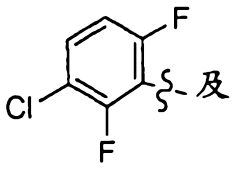
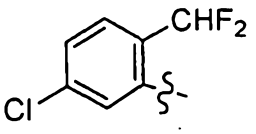
及-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-；

Y選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-$CONMeCH_2$-、-OCONH-、-NHCONH-及-SO_2NH-；及

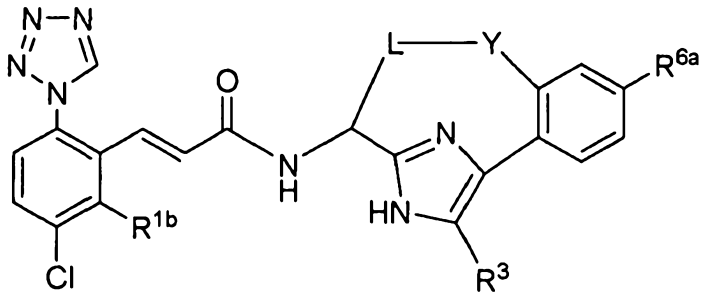
R^3選自由以下組成之群：H及Cl。

在另一態樣中，本發明包括式(IIe)或式(IIf)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：



選自由以下組成之群：  、  、  、  及  。

在另一態樣中，本發明包括式(III)化合物：



(III)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L選自由以下組成之群：-CH_2-CH=CH-CH_2-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$-、-CH_2-CH=C(CH_3)-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-CH(CH_3)CH_2-、-$(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3CH(CH_3)$-、-$(CH_2)_3$-、

$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH_2O(CH_2)_3-$、$-CH_2O(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4CF_2-$、$-(CH_2)_4CH(CF_3)-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2-$、$-CH_2NHCOCF_2CH_2-$、$-CH_2NH(CH_2)_2-$、$-CH_2NH(CH_2)_3-$、$-CH_2NH(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_2NHCH_2-$、$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$、$-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2-$、$-CH_2-CONH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CONH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CONH-(CH_2)_4-$、$-CH_2-CON(CH_3)-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CON(CH_3)-(CH_2)_3-$、$-CH_2CH(OH)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2CH(OH)CH_2-$及$-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$；

Y選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、NMe、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CONMeCH_2-$、-OCONH-、-NHCONH-及$-SO_2NH-$；

R^{1b}選自由以下組成之群：H及F；

R^3選自由以下組成之群：H、Me及Cl；及

R^{6a}選自由以下組成之群：H、F、NH_2及$NHCO_2Me$。

在另一態樣中，本發明包括式(III)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

L選自由以下組成之群：$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=C(CH_3)-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH(CH_3)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2-$、$-(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH_2O(CH_2)_3-$、$-CH_2O(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4CF_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2-$、$-CH_2NH(CH_2)_2-$、$-CH_2NH(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$、$-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2-$、$-CH_2-CONH-$

$(CH_2)_3$-、-CH_2-CONH-$(CH_2)_4$-、-CH_2-CON(CH_3)-$(CH_2)_2$-及-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-；

Y選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-$CONMeCH_2$-、-OCONH-、-NHCONH-及-SO_2NH-；

R^{1b}選自由以下組成之群：H及F；

R^3選自由以下組成之群：H及Cl；及

R^{6a}選自由以下組成之群：H、F、NH_2及$NHCO_2Me$。

在另一態樣中，本發明包括式(III)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

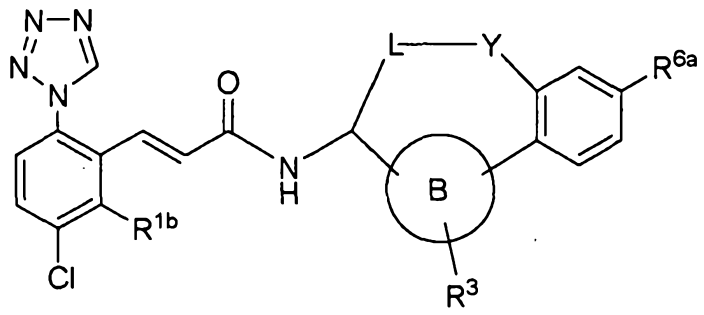
L選自由以下組成之群：-CH_2-CH=CH-CH_2-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$-、-CH_2-CH=C(CH_3)-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-$CH(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(CH_3)$-、-$(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_6$-、-$CH_2O(CH_2)_3$-、-$CH_2O(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_4CF_2$-、-$(CH_2)_4CH(CF_3)$-、-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2-、-$CH_2NH(CH_2)_2$-、-$CH_2NH(CH_2)_3$-、-$CH_2NH(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2N(CH_3)CH_2$-、-$(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2$-、-$CH_2CH(OH)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2$-及-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-；

Y選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、-CONH-、-NHCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-$CONHCH_2$-及-SO_2NH-；及

R^3選自由以下組成之群：H及Cl。

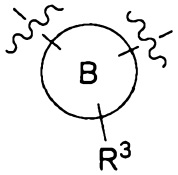
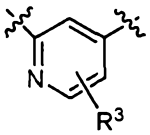
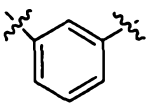
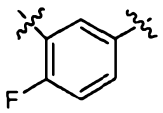
在另一態樣中，本發明包括任一上述態樣範疇內之式

(IV)化合物：



(IV)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：


選自由以下組成之群：  、  及  ；

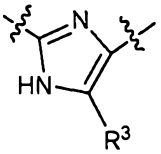
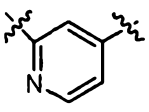
L選自由以下組成之群：$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4-$及$-(CH_2)_5-$；

Y為-CONH-；

R^3選自由以下組成之群：H及Cl；及

R^{6a}選自由以下組成之群：H、F、$-NHCO_2Me$及$-CH_2NHCO_2Me$。

在另一態樣中，本發明包括式(V)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，其中：

環B選自由以下組成之群：  及  ；

L選自由以下組成之群：$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-$

CH=CH-CH_2CF_2-及-$(CH_2)_4$-；

Y選自由以下組成之群：CH_2及-CONH-；

R^3選自由以下組成之群：H及Cl；及

R^{6a}選自由以下組成之群：H及-$NHCO_2Me$。

在另一實施例中，本發明化合物之因子XIa Ki值≤10 μM。

在另一實施例中，本發明化合物之因子XIa Ki值≤1 μM。

在另一實施例中，本發明化合物之因子XIa Ki值≤0.5 μM。

在另一實施例中，本發明化合物之因子XIa Ki值≤0.1 μM。

II.本發明之其他實施例

在另一實施例中，本發明提供包含至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的組合物。

在另一實施例中，本發明提供包含醫藥學上可接受之載劑及至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含：醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供製備本發明化合物之方

法。

在另一實施例中，本發明提供用於製備本發明化合物之中間物。

在另一實施例中，本發明提供另外包含其他治療劑之醫藥組合物。在一較佳實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中該(該等)其他治療劑為抗血小板劑或其組合。該(該等)抗血小板劑較佳為克羅匹多及/或阿司匹靈或其組合。

在另一實施例中，本發明提供治療及/或預防血栓栓塞病症之方法，該方法包含投與需要該治療及/或預防之患者治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於療法中。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療及/或預防血栓栓塞病症之療法中。

在另一實施例中，本發明亦提供本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製造用於治療及/或預防血栓栓塞病症之藥劑。

在另一實施例中，本發明提供治療及/或預防血栓栓塞病症之方法，該方法包含：投與有需要的患者治療有效量之第一及第二治療劑，其中該第一治療劑為本發明化合物

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，且該第二治療劑為至少一種選自第二因子Xa抑制劑、抗凝血劑、抗血小板劑、凝血酶抑制劑、溶血栓劑及纖維蛋白溶解劑之藥劑。該第二治療劑較佳為至少一種選自以下之藥劑：華法林、未分化肝素(unfractionated heparin)、低分子量肝素、合成五醣、水蛭素(hirudin)、阿加曲班(argatroban)、阿司匹靈、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、吲哚美辛(indomethacin)、美芬納特(mefenamate)、屈惡昔康(droxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、吡羅昔康(piroxicam)、噻氯匹定(ticlopidine)、克羅匹多、替羅非班(tirofiban)、埃替菲巴肽(eptifibatide)、阿昔單抗(abciximab)、美拉加群(melagatran)、去硫酸水蛭素(desulfatohirudin)、組織血纖維蛋白溶酶原活化劑(tissue plasminogen activator)、改質組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶(urokinase)及鏈激酶(streptokinase)。該第二治療劑較佳為至少一種抗血小板劑。該(該等)抗血小板劑較佳為克羅匹多及/或阿司匹靈或其組合。

血栓栓塞病症包括動脈心血管血栓栓塞病症、靜脈心血管血栓栓塞病症、動脈腦血管血栓栓塞病症及靜脈腦血管血栓栓塞病症。血栓栓塞病症之實例包括(但不限於)不穩定心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房纖維顫動、初發性心肌梗塞、復發性心肌梗塞、缺血性猝死、短暫缺血性發

作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈血栓症、深靜脈血栓症、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓症、腦動脈血栓症、腦栓塞、腎臟栓塞、肺栓塞及由使血液暴露於促進血栓形成之人工表面之醫學植入物、裝置或手術所引起的血栓症。

在另一實施例中，本發明提供治療及/或預防發炎性病症之方法，該方法包含：投與需要該治療及/或預防之患者治療有效量之至少一種本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。發炎性病症之實例包括(但不限於)敗血症、急性呼吸窘迫症候群及全身性發炎性反應症候群。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物與其他治療劑在療法中同時、分開或相繼使用之組合製劑。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物與其他治療劑在治療及/或預防血栓栓塞病症中同時、分開或相繼使用之組合製劑。

在不脫離本發明之精神或本質屬性下，本發明可以其他特定形式實施。本發明涵蓋本文中所述之本發明之較佳態樣的所有組合。應瞭解，本發明之任何及所有實施例均可與任何其他實施例結合在一起來描述其他實施例。亦應瞭解，實施例之各個別要素為自身獨立的實施例。此外，實施例之任何要素意欲與任何實施例之任何及所有其他要素組合來描述另一實施例。

III.化學

在整篇說明書及隨附申請專利範圍中，指定化學式或名稱將涵蓋所有立體及光學異構體及存在該等異構體之其外消旋物。除非另外指出，否則所有對掌性(對映異構及非對映異構)及外消旋形式均在本發明之範疇內。化合物中亦可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、環系統及其類似物之許多幾何異構體，且所有該等穩定異構體涵蓋於本發明中。描述本發明化合物之順式及反式(或*E*-及*Z*-)幾何異構體，且其可以異構體之混合物或分離之異構形式分離。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。光學活性形式可藉由解析外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成來製備。認為製備本發明化合物所使用之所有方法及其中所製備之中間物為本發明之一部分。當製備對映異構或非對映異構產物時，其可例如藉由層析或分步結晶之習知方法分離。視方法條件而定，本發明之最終產物可以游離(中性)或鹽形式獲得。該等最終產物之游離形式與鹽均在本發明之範疇內。必要時，化合物之一種形式可轉化為另一形式。游離鹼或酸可轉化為鹽；鹽可轉化為游離化合物或另一鹽；本發明之異構化合物之混合物可分離成個別異構體。本發明化合物、其游離形式及鹽可以多種互變異構形式存在，在互變異構形式中氫原子換位至分子之其他部分且分子之原子之間的化學鍵因此而重排。應瞭解，所有互變異構形式只要其可存在即包括在本發明中。

術語「立體異構體」係指構造相同但原子之空間排列不同的異構體。對映異構體與非對映異構體為立體異構體之

實例。術語「對映異構體」係指一對彼此互為鏡像且不可重疊之分子物質中之一個。術語「非對映異構體」係指不為鏡像之立體異構體。術語「外消旋物」或「外消旋混合物」係指由等莫耳量之兩種對映異構物質構成之組合物，其中該組合物無光學活性。

符號「R」及「S」表示對掌性碳原子周圍之取代基的構型。如本文所述之異構描述符「R」及「S」用於指示相對於核心分子之原子構型且用法意欲如文獻中所定義(*IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996))。

術語「對掌性」係指分子的使得分子不可能與其鏡像疊加之結構特徵。術語「單一對掌性」係指對映異構純之狀態。術語「光學活性」係指單一對掌性分子或對掌性分子之非外消旋混合物使偏振光平面旋轉之程度。

如本文中所使用，術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定數目之碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。舉例而言，「C_1至C_{10}烷基」或「C_{1-10}烷基」(或伸烷基)意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9及C_{10}烷基。另外，例如「C_1至C_6烷基」或「C_1-C_6烷基」表示具有1至6個碳原子之烷基。烷基可未經取代或經取代，亦即至少一個氫經另一化學基團置換。實例烷基包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及異丙基)、丁基(例如正丁基、異丁基、第三丁基)及戊基(例如正戊基、異戊基、新戊基)。當使用「C_0烷基」或「C_0伸烷基」時，意

欲表示直接鍵。

「烯基」或「伸烯基」意欲包括具有指定數目之碳原子及一或多個、較佳1至2個碳碳雙鍵的直鏈或分支鏈構型烴鏈，該碳碳雙鍵可存在於沿鏈之任何穩定點處。舉例而言，「C_2至C_6烯基」或「C_{2-6}烯基」(或伸烯基)意欲包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烯基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基及4-甲基-3-戊烯基。

「炔基」或「伸炔基」意欲包括具有一或多個、較佳1至3個碳碳參鍵的直鏈或分支鏈構型烴鏈，該碳碳參鍵可存在於沿鏈之任何穩定點處。舉例而言，「C_2至C_6炔基」或「C_{2-6}炔基」(或伸炔基)意欲包括C_2、C_3、C_4、C_5及C_6炔基；諸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

術語「烷氧基」或「烷基氧基」係指-O-烷基。「C_1至C_6烷氧基」或「C_{1-6}烷氧基」(或烷基氧基)意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烷氧基。實例烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。類似地，「烷硫基」或「硫烷氧基」表示具有指定數目碳原子之經由硫橋連接的如上文所定義之烷基；例如甲基-S-及乙基-S-。

「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。「鹵烷基」意欲包括具有指定數目碳原子之經一或多個鹵素取代的分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。鹵烷基之實例包括(但不限於)

氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵烷基之實例亦包括「氟烷基」，其意欲包括具有指定數目碳原子之經一或多個氟原子取代的分支鏈與直鏈飽和脂族烴基。

「鹵烷氧基」或「鹵烷基氧基」表示具有指定數目碳原子之經由氧橋連接的如上文所定義之鹵烷基。舉例而言，「C_1至C_6鹵烷氧基」或「C_{1-6}鹵烷氧基」意欲包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。類似地，「鹵烷硫基」或「硫鹵烷氧基」表示具有指定數目碳原子之經由硫橋連接的如上文所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

術語「環烷基」係指環化烷基，其包括單環、雙環或多環狀環系統。「C_3至C_7環烷基」或「C_{3-7}環烷基」意欲包括C_3、C_4、C_5、C_6及C_7環烷基。實例環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降萡基(norbornyl)。分支鏈環烷基(諸如1-甲基環丙基及2-甲基環丙基)包括在「環烷基」之定義中。

如本文中所使用，「碳環」或「碳環殘基」意欲意謂任何穩定的3、4、5、6、7或8員單環或雙環或7、8、9、10、11、12或13員雙環或三環，其中任一者可為飽和、部分不飽和、不飽和或芳族環。該等碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、

環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷(十氫萘)、[2.2.2]雙環辛烷、茚基、苯基、萘基、茚滿基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(萘滿)。如上所示，橋聯環亦包括在碳環之定義中(例如[2.2.2]雙環辛烷)。除非另有說明，否則較佳碳環為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基及茚滿基。當使用術語「碳環」時，其意欲包括「芳基」。當一或多個碳原子連接兩個不相鄰碳原子時，出現橋聯環。較佳橋為一或兩個碳原子。應注意，橋總是將單環轉變成三環。當環經橋接時，關於該環所述之取代基亦可存在於橋上。

如本文中所使用，術語「雙環碳環」或「雙環碳環基」意欲意謂含有兩個稠合之環且由碳原子組成之穩定的9或10員碳環系統。在該兩個稠合之環中，一個環為與第二環稠合之苯并環；且該第二環為飽和、部分不飽和或不飽和之5或6員碳環。雙環碳環基可在產生穩定結構之任何碳原子處與側基連接。若所得化合物穩定，則本文中所述之雙環碳環基可在任何碳上經取代。雙環碳環基之實例為(但不限於)萘基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基及茚滿基。

「芳基」係指單環或多環芳族烴，包含例如苯基、萘基及菲基。芳基部分為熟知的且描述於例如*Hawley's Condensed Chemical Dictionary*(第13版), R. J. Lewis編, J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997)中。「C_6或C_{10}芳基」

或「C_{6-10}芳基」係指苯基及萘基。除非另外指出，否則「芳基」、「C_6或C_{10}芳基」或「C_{6-10}芳基」或「芳族殘基」可未經取代或經1至5個以下基團、較佳1至3個以下基團取代：OH、OCH_3、Cl、F、Br、I、CN、NO_2、NH_2、$N(CH_3)H$、$N(CH_3)_2$、CF_3、OCF_3、$C(=O)CH_3$、SCH_3、$S(=O)CH_3$、$S(=O)_2CH_3$、CH_3、CH_2CH_3、CO_2H及CO_2CH_3。

如本文所使用之術語「苯甲基」係指一個氫原子經苯基置換之甲基，其中該苯基可視情況經1至5個以下基團、較佳1至3個以下基團取代：OH、OCH_3、Cl、F、Br、I、CN、NO_2、NH_2、$N(CH_3)H$、$N(CH_3)_2$、CF_3、OCF_3、$C(=O)CH_3$、SCH_3、$S(=O)CH_3$、$S(=O)_2CH_3$、CH_3、CH_2CH_3、CO_2H及CO_2CH_3。

如本文所使用之術語「雜環」或「雜環基」意欲意謂飽和、部分不飽和或完全不飽和且含有碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子的穩定3、4、5、6或7員單環或雙環或7、8、9、10、11、12、13或14員多環雜環；且包含任何以上所定義之雜環稠合於苯環之任何多環基團。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即，N→O及$S(O)_p$，其中p為0、1或2)。氮原子可經取代或未經取代(亦即N或NR，其中R為H，或為另一取代基，若有定義)。雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處與側基連接。若所得化合物為穩定的，則本文中所述之雜環可在碳或氮原子上經取代。雜環中之氮可視情況經四級銨化。較

佳為當雜環中S及O原子之總數超過1時，則此等雜原子彼此不相鄰。較佳雜環中S及O原子之總數不超過1。當使用術語「雜環」時，意欲包括雜芳基。

雜環之實例包括(但不限於)吖啶基、氮雜環丁烷基、吖辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、吭烷基、吭烯基、啶啉基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋呫基、咪唑啶基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、咪唑并吡啶基、吲哚烯基、吲哚啉基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛紅醯基(isatinoyl)、異苯并呋喃基、異吭烷基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、異噁唑基、異噁唑并吡啶基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、嗪啶基、八氫異喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啶基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑啶基呸啶基、羥吲哚基、嘧啶基、啡啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁噻基、啡噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、向日葵基、喋啶基、嘌呤基、哌喃基、吡嗪基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、噠嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2-吡咯啶

酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喏啉基、啶啶基、四唑基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻嗯基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及呫基。亦包括含有例如上述雜環之稠合環及螺化合物。

5至10員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑啶基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1*H*-吲唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、羥吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、靛紅醯基、異喹啉基、八氫異喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、異噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、異噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。

5至6員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑啶基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。亦包括含有例如上述

雜環之稠合環及螺化合物。

如本文所使用之術語「雙環雜環」或「雙環雜環基」意欲意謂含有兩個稠合之環且由碳原子及1、2、3或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子組成的穩定9或10員雜環系統。在兩個稠合之環中，一個環為5或6員單環芳族環，包含5員雜芳基環、6員雜芳基環或苯并環，各稠合於第二環。該第二環為飽和、部分不飽和或不飽和之5或6員單環且包含5員雜環、6員雜環或碳環(其限制條件為當第二環為碳環時，第一環不為苯并環)。

雙環雜環基可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處與側基連接。若所得化合物穩定，則本文中所述之雙環雜環基可在碳上或在氮原子上經取代。較佳為當雜環中S及O原子之總數超過1時，則此等雜原子彼此不相鄰。較佳為雜環中S及O原子之總數不超過1。

雙環雜環基之實例為(但不限於)喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-喹啉基、2,3-二氫-苯并呋喃基、吃烷基、1,2,3,4-四氫-喹喏啉基及1,2,3,4-四氫-喹唑啉基。

如本文中所使用，術語「芳族雜環基」或「雜芳基」意欲意謂包括至少一個雜原子環成員(諸如硫、氧或氮)之穩定的單環及多環芳族烴。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁

唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、苯并二氧戊環基及苯并二噁烷。雜芳基可經取代或未經取代。氮原子可經取代或未經取代(亦即N或NR，其中R為H，或為另一取代基，若有定義)。氮及硫雜原子可視情況經氧化(亦即，N→O及$S(O)_p$，其中p為0、1或2)。

橋聯環亦包括在雜環之定義中。當一或多個原子(亦即C、O、N或S)連接兩個不相鄰碳或氮原子時，出現橋聯環。橋聯環之實例包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及碳-氮基團。應注意，橋總是將單環轉變成三環。當環經橋接時，關於該環所述之取代基亦可存在於橋上。

術語「相對離子」用於表示帶負電荷之物質，諸如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根。

當在環結構中使用虛線標記之環時，其指示該環結構可為飽和、部分飽和或不飽和的。

如本文中所提及，術語「經取代」意謂至少一個氫原子經非氫基團置換，其限制條件為保持正常價數且取代作用產生穩定化合物。當取代基為酮基(亦即，=O)時，則置換原子上之2個氫。酮基取代基不會出現在芳族部分上。當提及環系統(例如碳環或雜環)經羰基或雙鍵取代時，意指羰基或雙鍵為環之一部分(亦即在環內)。如本文中所使用，環雙鍵為在兩個相鄰環原子之間所形成之雙鍵(例如

C=C、C=N或N=N)。

若本發明化合物上存在氮原子(例如胺類)時，其可藉由用氧化劑(例如mCPBA及/或過氧化氫)處理，轉化成N-氧化物，得到本發明之其他化合物。因此，認為所顯示及主張之氮原子涵蓋所顯示之氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

當任何變數在化合物之任何組成部分或式中出現一次以上時，其定義在每次出現時獨立於其在所有其他情況下出現時之定義。因此，例如若基團顯示經0-3個R基團取代，則該基團可視情況經至多3個R基團取代，且R在每次出現時獨立地選自R之定義。此外，可容許取代基及/或變數之組合，只要該等組合產生穩定化合物。

當取代基之鍵顯示與環中連接兩個原子之鍵交叉時，則該取代基可鍵結於該環上之任何原子。當列出取代基而未指明該取代基與指定式之化合物中其餘部分鍵結時所利用的原子時，則該取代基可經由該取代基中之任何原子鍵結。可容許取代基及/或變數之組合，只要該等組合產生穩定化合物。

片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內、適於與人類及動物之組織接觸使用而無過多毒性、刺激、過敏反應及/或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相稱的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由製備其酸鹽或鹼鹽而改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性基

團(諸如胺)之無機或有機酸鹽；及酸性基團(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽。醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒性無機或有機酸形成的母體化合物之習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此等習知無毒鹽包括自無機酸衍生之彼等無毒鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、胺磺酸鹽、磷酸鹽及硝酸鹽；及自有機酸製備之鹽，諸如乙酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、乙醇酸鹽、硬脂酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、雙羥萘酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、苯基乙酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、水揚酸鹽、對胺基苯磺酸鹽、2-乙醯氧基苯甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、乙二酸鹽及羥乙基磺酸鹽。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或游離鹼形式與化學計量之量的適當鹼或酸在水或有機溶劑中或在兩者之混合物中反應來製備；一般而言，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈之非水性介質較佳。適合鹽之清單可見於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, PA(1990)中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

另外，式I化合物可具有前藥形式。將在活體內轉化以提供生物活性劑(亦即式I化合物)的任何化合物為本發明範疇及精神內之前藥。各種形式之前藥在此項技術中為熟知

的。關於該等前藥衍生物之實例，請參見：

a) *Design of Prodrugs*, Bundgaard, H.編, Elsevier (1985)及*Methods in Enzymology*, 112:309-396, Widder, K.等人編, Academic Press (1985)；

b) Bundgaard, H., 第5章: 「Design and Application of Prodrugs」*A Textbook of Drug Design and Development*, 第113-191頁, Krosgaard-Larsen, P.等人編, Harwood Academic Publishers (1991)；

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992)；

d) Bundgaard, H.等人, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988)；及

e) Kakeya, N.等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)。

含有羧基之化合物可形成因在體內水解產生式I化合物本身而用作前藥的生理學上可水解之酯。由於水解在許多情況下主要在消化酶的影響下發生，因此該等前藥較佳經口投與。當酯本身有活性時，或在水解在血液中發生的彼等情況下，可使用非經腸投藥。式I化合物之生理學上可水解之酯的實例包括C_{1-6}烷基酯、C_{1-6}烷基苯甲基酯、4-甲氧基苯甲基酯、茚滿基酯、酞醯基酯、甲氧基甲基酯、C_{1-6}烷醯氧基-C_{1-6}烷基酯(例如乙醯氧基甲基酯、特戊醯氧基甲基酯或丙醯氧基甲基酯)、C_{1-6}烷氧基羰氧基-C_{1-6}烷基酯(例如甲氧基羰基-氧基甲基酯或乙氧基羰氧基甲基酯)、甘胺醯氧基甲基酯、苯基甘胺醯氧基甲基酯、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基酯)及例如青黴素(penicillin)及頭孢菌素(cephalosporin)技術中所用之其他

所熟知的生理學上可水解之酯。該等酯可藉由此項技術中已知之習知技術製備。

前藥之製備在此項技術中為熟知的且描述於例如以下文獻中：*Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, King, F. D.編, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994)；Testa, B.等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)；*The Practice of Medicinal Chemistry*, Wermuth, C. G.編, Academic Press, San Diego, CA (1999)。

本發明意欲包括本發明化合物中所存在之原子的所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子數但質量數不同之原子。作為一般實例且不加限制，氫的同位素包括氘及氚。碳的同位素包括^{13}C及^{14}C。經同位素標記之本發明化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由與本文所述類似之方法使用適當的經同位素標記之試劑替代所另外使用之未經標記之試劑來製備。該等化合物具有多種潛在用途，例如作為測定潛在醫藥化合物結合目標蛋白質或受體之能力的標準物及試劑，或用於使與活體內或活體外之生物受體結合之本發明化合物成像。

「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示化合物足夠穩固以能夠自反應混合物分離至適用純度及調配成有效治療劑。較佳地，本發明化合物不含N-鹵基、$S(O)_2H$或S(O)H基團。

術語「溶劑合物」意謂本發明化合物與一或多個溶劑分子(有機抑或無機)物理締合。此物理締合包括氫鍵結。在某些情況下，例如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。溶劑合物中之溶劑分子可以規則排列及/或無序排列而存在。溶劑合物可包含化學計量或非化學計量之量的溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可分離之溶劑合物。例示性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇合物、甲醇合物及異丙醇合物。溶合方法在此技術內通常為已知的。

如本文中所使用之縮寫係如以下所定義：「1×」係指一次；「2×」係指兩次；「3×」係指三次；「℃」係指攝氏度；「eq」係指當量；「g」係指公克；「mg」係指毫克；「L」係指公升；「mL」係指毫升；「μL」係指微升；「N」係指當量濃度；「M」係指莫耳濃度；「mmol」係指毫莫耳；「min」係指分鐘；「h」係指小時；「rt」係指室溫；「RT」係指滯留時間；「atm」係指大氣壓；「psi」係指磅/平方吋；「conc.」係指濃；「sat」或「sat'd」係指飽和；「MW」係指分子量；「mp」係指熔點；「ee」係指對映異構過量；「MS」或「Mass Spec」係指質譜；「ESI」係指電噴霧電離質譜；「HR」係指高解析度；「HRMS」係指高解析度質譜；「LCMS」係指液相層析質譜；「HPLC」係指高壓液相層析；「RP HPLC」係指逆相HPLC；「TLC」或「tlc」係指薄層層析；「NMR」係指核磁共振光譜；「nOe」係指核奧氏效應(nuclear Overhauser effect)光譜；

「^{1}H」係指質子；「δ」係指δ；「s」係指單峰；「d」係指雙重峰；「t」係指三重峰；「q」係指四重峰；「m」係指多重峰；「br」係指寬峰；「Hz」係指赫茲；及「α」、「β」、「R」、「S」、「E」及「Z」為熟習此項技術者熟悉之立體化學符號。

Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
i-Pr	異丙基
Bu	丁基
i-Bu	異丁基
t-Bu	第三丁基
Ph	苯基
Bn	苯甲基
Boc	第三丁氧基羰基
AcOH或HOAc	乙酸
$AlCl_3$	氯化鋁
AIBN	偶氮二異丁腈
BBr_3	三溴化硼
BCl_3	三氯化硼
BEMP	2-第三丁基亞胺基-2-二乙基胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二氮雜磷雜苯
BOP試劑	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲胺基)鏻

伯傑士試劑(Burgess reagent)	1-甲氧基-N-三乙銨基磺醯基-甲醯亞胺酸酯
CBz	苯甲氧羰基
CH_2Cl_2	二氯甲烷
CH_3CN或ACN	乙腈
$CDCl_3$	氘化氯仿
$CDCl_3$	氯仿
mCPBA或m-CPBA	間氯過苯甲酸
Cs_2CO_3	碳酸銫
$Cu(OAc)_2$	乙酸銅(II)
Cy_2NMe	N-環己基-N-甲基環己胺
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
Dess-Martin	1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜環戊-3-(1H)-酮
DIC或DIPCDI	二異丙基碳化二亞胺
DIEA、DIPEA或休尼格鹼(Hunig's base)	二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸

cDNA	互補DNA
Dppp	(R)-(+)-1,2-雙(二苯基膦基)丙烷
DuPhos	(+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷雜環戊烷基)苯
EDC	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺
EDCI	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EDTA	乙二胺四乙酸
(*S,S*)-EtDuPhosRh(I)	三氟甲烷磺酸(+)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二乙基磷雜環戊烷基)苯(1,5-環辛二烯)銠(I)
Et_3N或TEA	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et_2O	乙醚
EtOH	乙醇
GMF	玻璃微纖維過濾器
Grubbs(II)	(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啶基)二氯(苯亞甲基)(三環己基膦)釕
HCl	鹽酸
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓
HEPES	4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-乙烷磺酸

Hex	己烷
HOBt或HOBT	1-羥基苯并三唑
H_2SO_4	硫酸
K_2CO_3	碳酸鉀
KOAc	乙酸鉀
K_3PO_4	磷酸鉀
LAH	氫化鋁鋰
LG	離去基
LiOH	氫氧化鋰
MeOH	甲醇
$MgSO_4$	硫酸鎂
MsOH或MSA	甲基磺酸
NaCl	氯化鈉
NaH	氫化鈉
$NaHCO_3$	碳酸氫鈉
Na_2CO_3	碳酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na_2SO_3	亞硫酸鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NCS	N-氯丁二醯亞胺
NH_3	氨
NH_4Cl	氯化銨
NH_4OH	氫氧化銨

OTf	三氟甲磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯
$Pd_2(dba)_3$	三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀(II)
Pd/C	鈀/碳
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鉑(II)
Ph_3PCl_2	二氯化三苯基膦
PG	保護基
PL-HCO_3 MP SPE	固相陰離子交換
$POCl_3$	氧氯化磷
i-PrOH或IPA	異丙醇
PS	聚苯乙烯
SEM-Cl	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯
SiO_2	二氧化矽
$SnCl_2$	氯化錫(II)
TBAI	碘化四正丁基銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
$TMSCHN_2$	三甲基矽烷基重氮甲烷
T3P	丙烷膦酸酐
TRIS	參(羥基甲基)胺基甲烷

本發明化合物可以熟習有機合成技術者已知之多種方式製備。本發明化合物可使用下文描述之方法以及合成有機

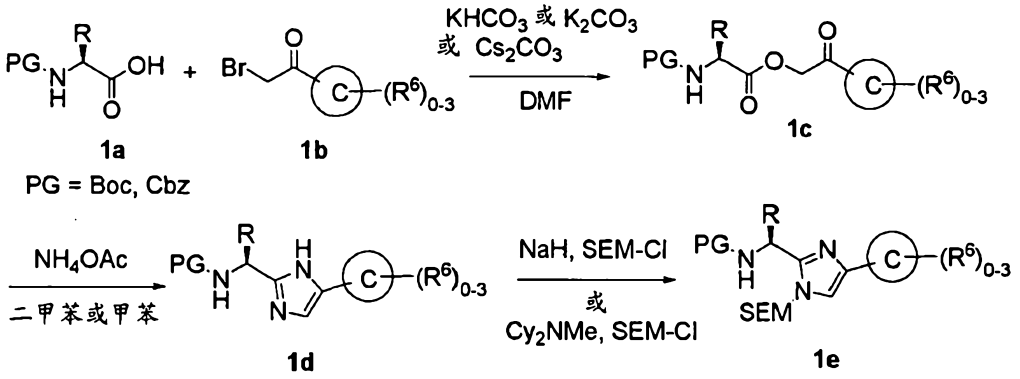
化學技術中已知之合成方法或熟習此項技術者所瞭解之其變化形式來合成。較佳方法包括(但不限於)下文所述者。反應可在適於所使用之試劑及物質且適合於實現轉化之溶劑或溶劑混合物中進行。熟習有機合成技術者應瞭解，分子上存在之官能基應與所提出之轉化一致。此有時將需要以下判斷：修改合成步驟之順序或相對於一種方法流程選擇另一特定方法流程以獲得本發明之所要化合物。

亦應認識到，此領域中設計任何合成途徑之另一主要考慮因素為正確選擇用於保護本發明中所述化合物中存在的反應性官能基之保護基。向受過訓練之相關人士描述許多替代方案之權威說明為Greene等人(*Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley-Interscience (2006))。

適用於合成本發明化合物之咪唑衍生物可根據流程1中所概述之一般方法合成(Contour-Galcera等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11(5):741-745 (2001))。用經適當取代之α-溴酮1b(環C為芳基或雜芳基)使經適當保護或衍生化之α胺基酸1a之羧酸鉀或羧酸銫烷基化，得到酮酯1c。藉由在過量乙酸銨存在下在適合溶劑(諸如甲苯或二甲苯)中加熱酮酯1c至回流，利用迪恩-斯達克分水器(Dean-Stark trap)移除水，形成咪唑1d。咪唑之形成亦可藉由將酮酯1c與乙酸銨組合於適合溶劑(諸如二甲苯或乙醇或溶劑組合，諸如二甲基甲醯胺與乙醇(1:1))中並利用微波加熱來進行。隨後可用適合的保護基保護咪唑1d。舉例而言，可在鹼(諸如氫化鈉或二環己基甲胺)存在下且在溶劑(諸如二甲基甲醯

胺或四氫呋喃)中使咪唑1d與SEM-Cl反應，得到1e。

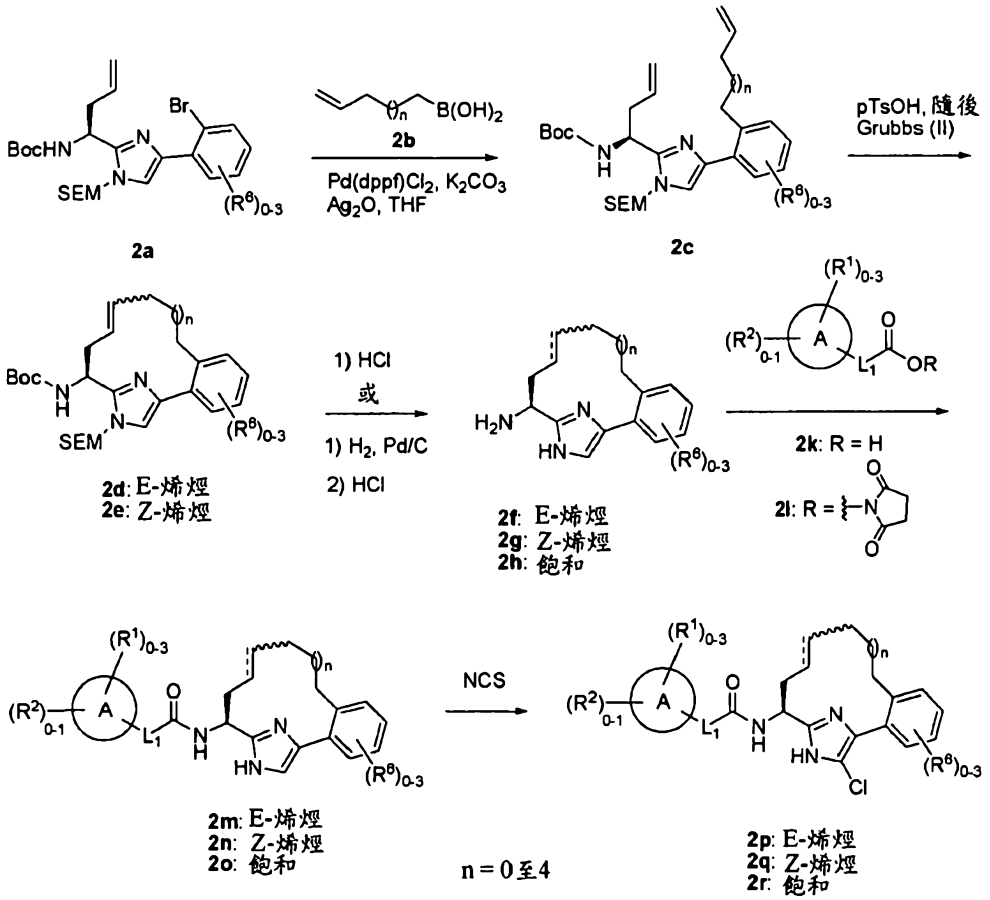
流程1



本發明之含咪唑巨環類(其中Y為-CH_2-)可根據流程2來製備。如流程1中所述製備之2a與經適當取代之烷基酮酸2b之間在高溫下在溶劑(諸如四氫呋喃)中在氧化銀(I)及鹼(諸如碳酸鉀)存在下，利用預催化劑(諸如Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2錯合物)進行鈴木-宮浦偶合(Suzuki-Miyaura coupling)，得到2c(Falck, J. R., *Tetrahedron Letters*, 42:7213 (2001))。利用Lovely(*Tetrahedron Letters*, 44:1379 (2003))所述之修改程序，2c在用對甲苯磺酸預處理形成咪唑鎓離子後可在高溫下在適合溶劑(諸如二氯甲烷、二氯乙烷或甲苯)中利用催化劑(諸如Grubbs(II))經由閉環複分解反應環化，得到呈烯烴異構體之混合物(E-烯烴2d與Z-烯烴2e)形式的含咪唑巨環類。可分離該等烯烴，且隨後在高溫下在甲醇或乙醇中用5 M鹽酸水溶液脫除Boc與SEM基團保護基，得到胺2f及2g。或者，脫除保護基可在高溫下在無水條件下用4 M鹽酸之二噁烷溶液進行。烯烴異構體之混合物(E-烯烴2d與Z-烯烴2e)可在鈀/碳或氧化鉑上用氫氣還原，且隨後進行如上所述之脫除保護

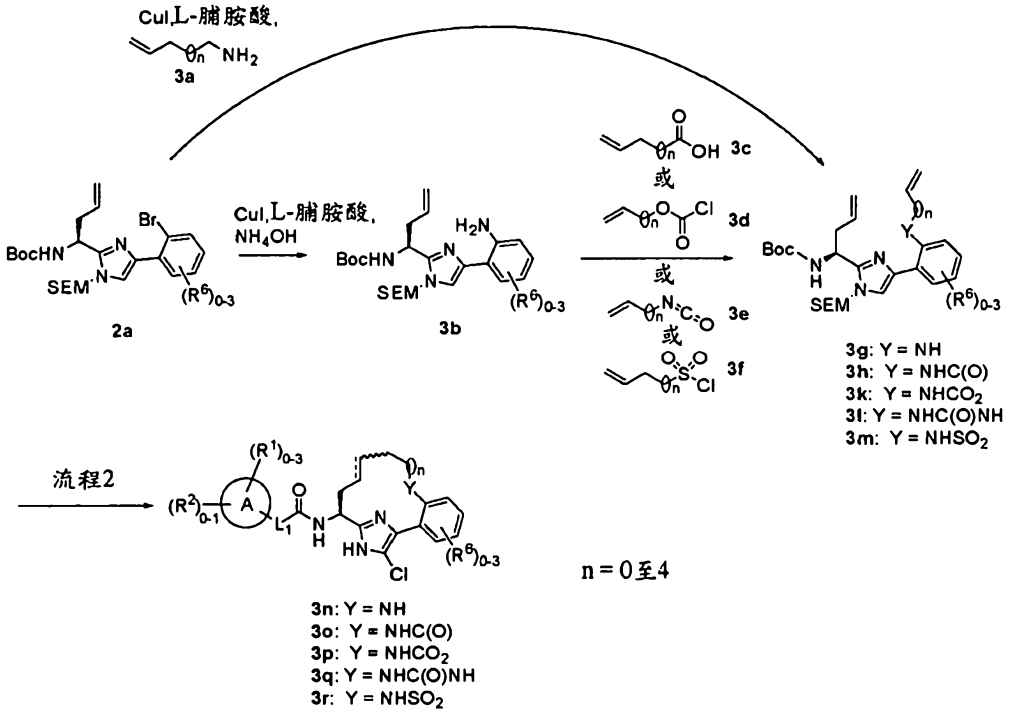
基，得到飽和胺2h。胺2f-h與經適當取代之羧酸2k之間採用適合的偶合試劑(諸如EDCI、HOBt及鹼)進行醯胺偶合產生2m-o(關於替代偶合試劑，請參見：Han, S.-Y.等人, *Tetrahedron*, 60:2447 (2004))。或者，可在鹼(諸如休尼格鹼)存在下且在溶劑(諸如二甲基甲醯胺)中使胺2f-h與經活化的羧酸酯2l偶合，得到2m-o。在咪唑環上進一步併入官能基可藉由利用適合的溶劑(諸如二氯甲烷、乙腈或氯仿)用N-氯丁二醯亞胺對咪唑環之C-5進行氯化以得到化合物2p-r來達成。在咪唑環上進一步併入官能基亦可藉由利用適合的溶劑(諸如二甲基甲醯胺)在鹼(諸如碳酸鈉)存在下用Accufluor對咪唑環之C-5進行氟化來達成。

流程2



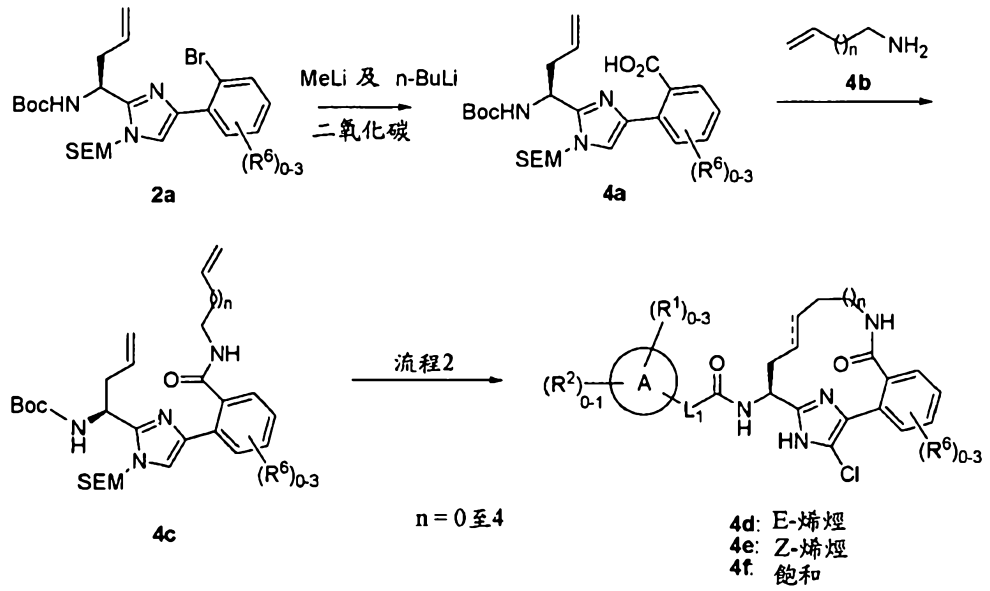
本發明之含咪唑巨環類(其中Y為NH、NHC(O)、$NHCO_2$、NHC(O)NH及$NHSO_2$)可根據流程3製備。藉由使用Ma(*Synthesis*, 3:496 (2005))所描述之修改程序，可在高溫下在鹼(諸如碳酸鉀)存在下在溶劑(諸如二甲亞碸)中採用碘化銅(I)及L-脯胺酸使溴化物2a與經適當取代之胺3a偶合，得到經取代的苯胺3g。或者，可在類似反應條件下使溴化物2a轉化為未經取代的苯胺3b(Chang, S., *Chem. Commun.*, 3052 (2008))。隨後可在溶劑(諸如乙酸乙酯或二甲基甲醯胺)中利用T3P使苯胺3b與經適當取代之羧酸3c偶合，得到醯胺3h。亦可使苯胺3b與經適當取代之氯甲酸酯3d、異氰酸酯3e或磺醯氯3f偶合，分別得到胺基甲酸酯3k、脲3l及磺醯胺3m。可根據流程2使式3g、3h及3k-m之化合物轉化為化合物3n-r。關於式3n化合物之製備，如流程2中所述移除Boc與SEM之較佳方法採用：在高溫下，以半胱胺酸或O-甲基羥胺作為甲醛清除劑，用無水4 M鹽酸之二噁烷溶液進行。

流程3



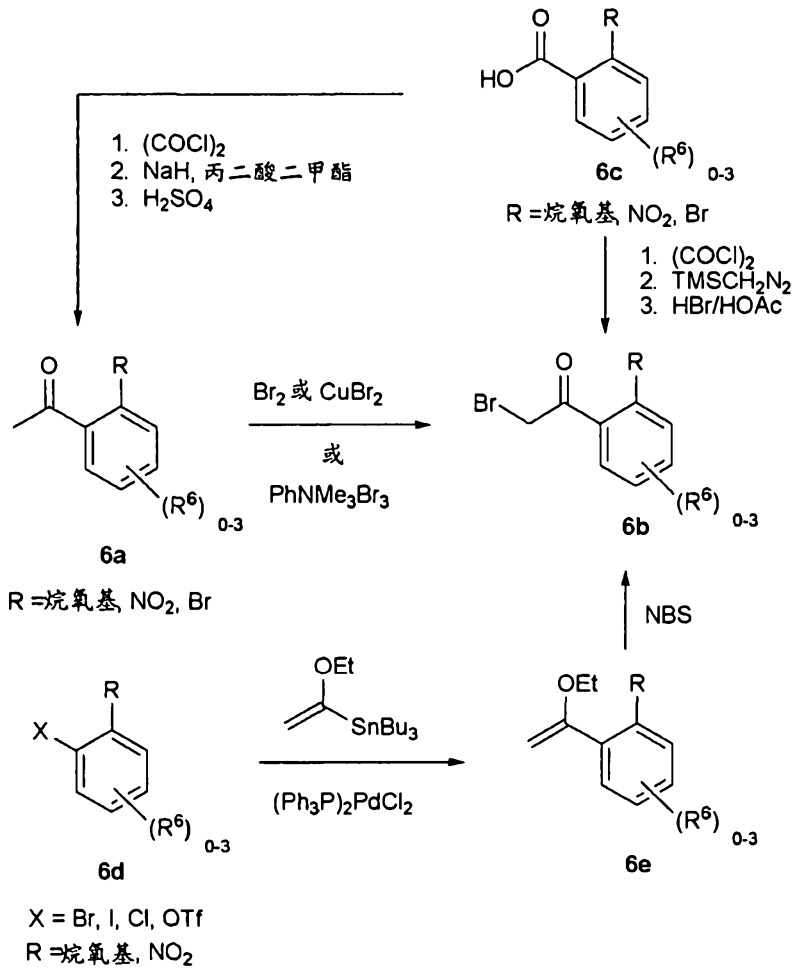
本發明之含咪唑巨環類(其中Y為C(O)NH)可根據流程4製備。使2a與甲基鋰反應，接著用正丁基鋰進行金屬-鹵素交換，且用二氧化碳淬滅中間物陰離子，得到羧酸4a。如先前關於3b轉化成3h所述，醯胺與經適當取代之胺4b偶合，得到醯胺4c。醯胺4c可根據流程2轉化為化合物4d-f。

流程4



不可購得之某些2-溴苯乙酮類似物(1b，C=芳基)可如流程6中所述自可購得之起始物質合成。可在溶劑(諸如氯仿)中用溴化試劑(諸如溴)處理苯乙酮衍生物6a，得到6b。或者，可在高溫下在溶劑(諸如乙酸乙酯)中用溴化銅(II)處理，或在低溫下在溶劑(諸如四氫呋喃)中用三溴化苯基三甲基銨處理苯乙酮衍生物6a，得到6b。苯甲酸衍生物6c可依次在含有數滴DMF之適合溶劑(諸如二氯甲烷)中用乙二醯氯處理，且隨後在適合溶劑或溶劑組合(諸如乙腈與己烷)中用三甲基矽烷基重氮甲烷處理。分離中間物重氮甲酮，且用氫溴酸水溶液及二氯甲烷處理，得到6b。或者，可如流程6中所述分三個步驟使苯甲酸衍生物6c轉化為苯乙酮衍生物6a。或者，經適當取代之芳基鹵化物或三氟甲磺酸酯與三丁基-(1-乙氧基乙烯基)錫烷之間在高溫下在適合溶劑(諸如甲苯)中在鈀催化劑(諸如二氯化雙-(三苯基膦)鈀)存在下進行施蒂勒偶合(Stille coupling)，得到烯醇醚6e。所得烯醇醚6e可用N-溴代丁二醯亞胺轉化為6b。

流程6

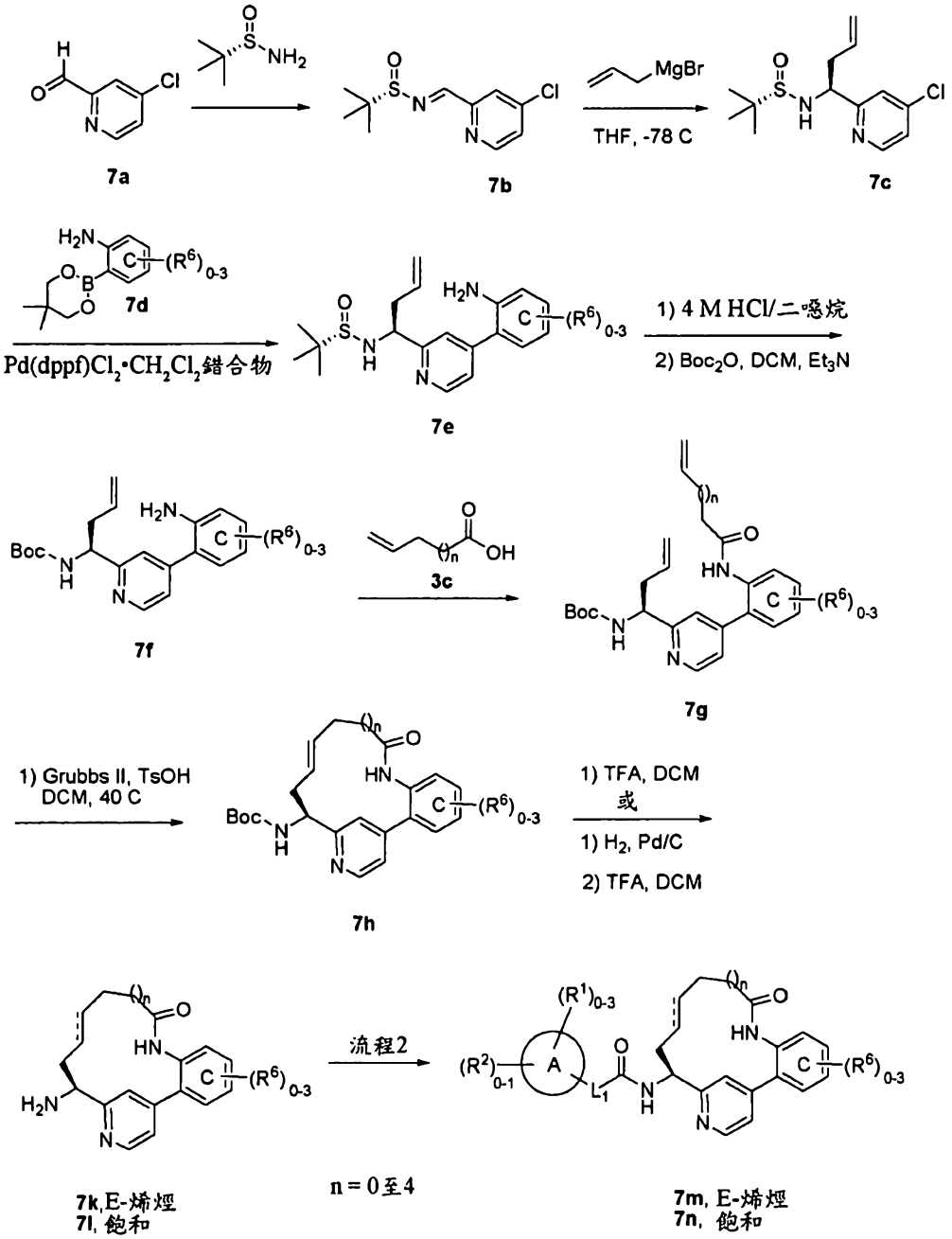


適用於合成如流程2中所概述之本發明醯胺化合物的式2k之經適當取代之羧酸(其中A=芳基且其中L_1=-CH_2CH_2-、-CH=CH-、-C≡C-、-OCH_2-、-$S(O)_pCH_2$-或-CH_2NH-)的合成描述於09/17/2009公開之PCT國際申請案第WO 2009/114677號中，其全文以引用之方式併入本文中。另外，適用於合成如流程2中所概述之本發明醯胺化合物之1-胺基-5,6,7,8-四氫異喹啉-6-甲酸描述於12/22/2005公開之美國專利申請案第2005/0282805號中，其全文以引用之方式併入本文中。

本發明之代表性含吡啶(環B=吡啶)巨環類(其中Y為

NHCO)可如流程7中所示製備。根據Negi(*Synthesis*, 991 (1996))所述之修改程序製備之醛7a與(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺在無水硫酸銅存在下在溶劑(諸如二氯甲烷)中縮合，得到亞磺醯亞胺7b(Ellman, J., *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999)。)藉由使用Kuduk(*Tetrahedron Letters*, 45:6641 (2004))所述之修改程序，可將經適當取代之格林納試劑(Grignard reagent)(例如溴化烯丙基鎂)添加至亞磺醯亞胺7b中，得到呈非對映異構體之混合物形式的亞磺醯胺7c，該混合物可在該工序之不同階段分離。4-氯吡啶7c與經適當取代之芳基或雜芳基酮酸或酯7d之間在溶劑混合物(諸如二甲亞碸與水或二甲基甲醯胺)中在鹼(諸如磷酸鉀)存在下利用預催化劑(諸如$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$錯合物)進行鈴木-宮浦偶合，得到7e。保護基相互轉化可分兩個步驟完成，得到7f。隨後可利用丙烷膦酸酐(T3P)使苯胺7f與經適當取代之羧酸3c偶合，得到醯胺7g。如先前流程2中所述進行閉環複分解反應，得到呈E-烯烴形式之含吡啶巨環類7h。用TFA之二氯甲烷溶液或4 M鹽酸之二噁烷溶液脫除7h之Boc保護基，得到胺7k。或者，氫化7h，接著用TFA之二氯甲烷溶液脫除Boc保護基，得到胺7l。化合物7k及7l可根據流程2轉化為化合物3m及3n。

流程7



本發明之其他含吡啶(環B=吡啶)巨環類(其中Y為$NHCO_2$、NHC(O)NH及$NHSO_2$)可根據流程7藉由用經適當取代之氯甲酸酯3d、異氰酸酯3e或磺醯氯3f替代3c來製備。其他含有與流程7中所述之吡啶骨架呈區位異構的吡啶骨架之巨環類可以類似工序製備。

合成多種適用作製備本發明化合物之起始物質之經取代

吡啶化合物的方法在此項技術中為熟知的且已廣泛回顧。(關於適用於製備吡啶起始物質之方法的實例，請參見：Kroehnke, F., *Synthesis*, 1 (1976)；「Pyridine and Its Derivatives」, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14(增刊1-4), Abramovitch, R. A.編, John Wiley & Sons, New York (1974)；*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2:165-524, Boulton, A. J.等人編, Pergamon Press, New York (1984)；*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5:1-300, McKillop, A.編, Pergamon Press, New York (1996))。

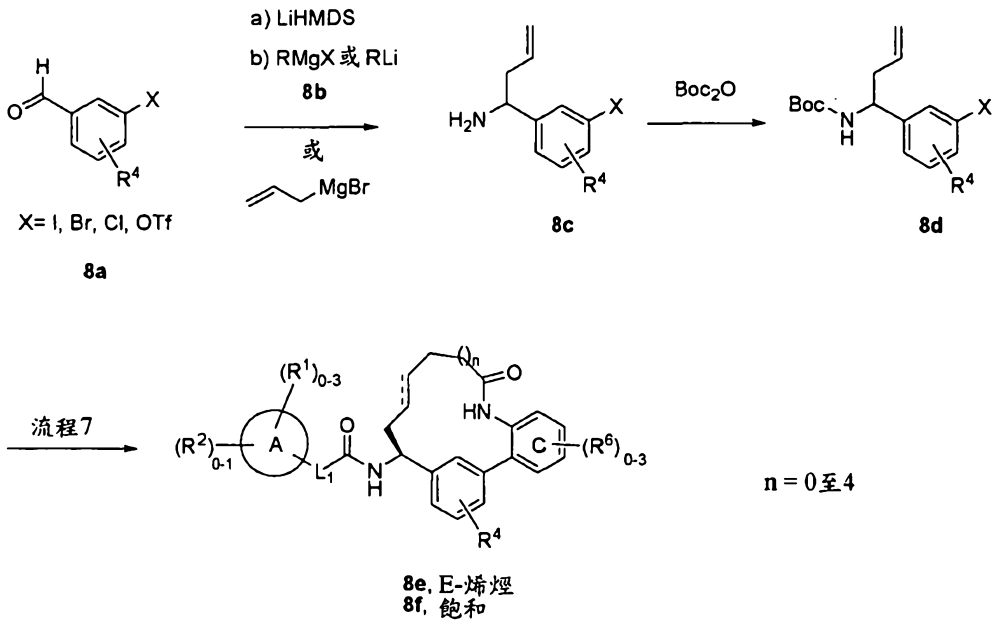
在經適當取代之硼酸不可購得之情況下，可採用該方法之修改形式，其中利用Ishiyama, T.等人(*J. Org. Chem.*, 60(23):7508-7510 (1995))之方法使芳基鹵化物與二硼物質(諸如雙(頻哪醇根基)二硼或雙(新戊二醇根基)二硼進行鈀介導之偶合，得到相應的4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼咪或5,5-二甲基-[1,3,2]二氧硼咪中間物。或者，該相同中間物可如Murata等人(*J. Org. Chem.*, 62(19):6458-6459 (1997))所述藉由使中間物鹵化物與相應二烷氧基氫硼烷反應來製備。可用硼頻哪醇酯中間物替代硼酸進行與芳基/雜芳基鹵化物或三氟甲磺酸酯進行偶合，或可使硼頻哪醇酯中間物轉化成硼酸。或者，可藉由對芳基/雜芳基鹵化物進行金屬-鹵素交換，用三烷氧基硼酸酯試劑淬滅且進行水性處理得到硼酸來製備相應硼酸(Miyaura, N.等人, *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995))。

亦認識到，中間物合成之範疇可進一步擴展超出使用鈴

木-宮浦偶合方法的範圍，因為上述前驅物芳基鹵化物或三氟甲磺酸酯亦為施蒂勒、根岸(Negishi)、檜山(Hiyama)及熊田(Kumada)型交叉偶合方法的前驅物(Tsuji, J., *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis,* John Wiley & Sons (2000)；Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1996)。)

本發明之代表性含苯基(環B=苯基)巨環類(其中Y為NHCO)可如流程8中所示製備。藉由使用Hart(*J. Org. Chem.*, 48(3):289-294 (1983))所述之程序的修改形式，自經適當取代之苯甲醛8a及雙(三甲基矽烷基)胺基鋰現場產生N-三甲基矽烷基醛亞胺，接著添加格林納或烷基鋰試劑8b(例如溴化烯丙基鎂)，在水性處理後得到胺8c。該胺可經保護成Boc。式8e及8f之化合物可按流程7中所述之順序藉由用8d替代7c來製備。

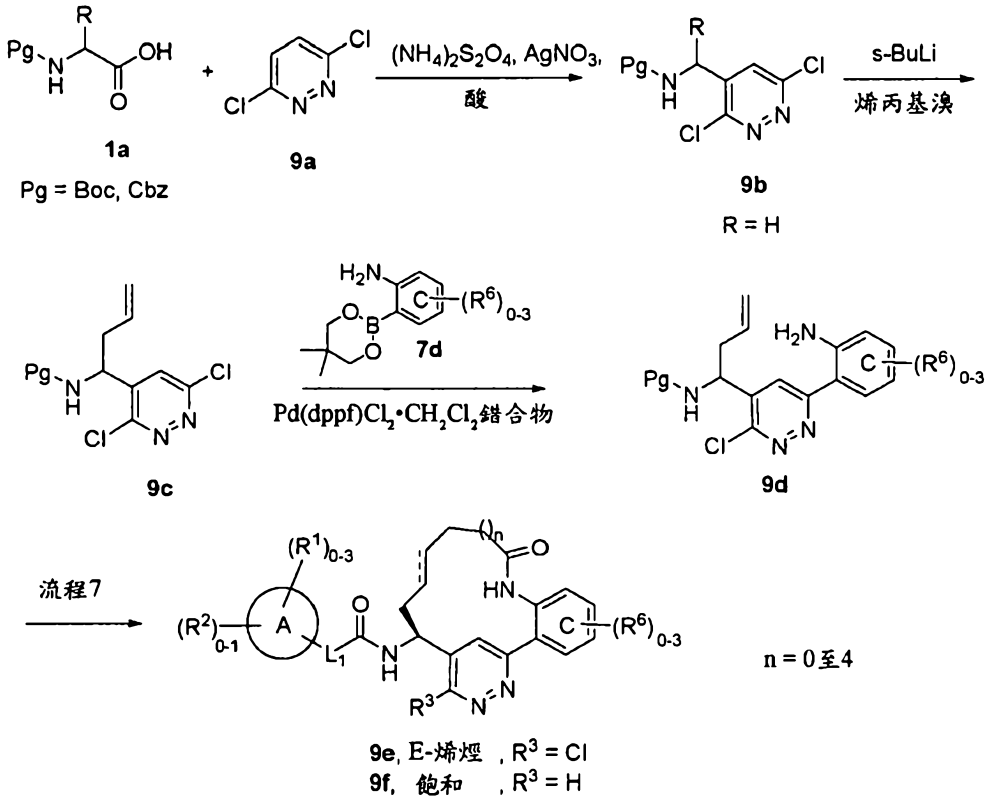
流程 8



本發明之代表性含噠嗪(環B=噠嗪)巨環類(其中Y為NHCO)可如流程9中所示製備。利用Cowden(*Org. Lett.*, 5:4497-4499 (2003))所述之米尼希反應(Minisci reaction)之修改形式，可使經適當保護或衍生化之α胺基酸1a與3,6-二氯噠嗪9a在高溫下在溶劑(諸如水或水/二甲基甲醯胺混合物)中在硝酸銀、過硫酸銨及酸(諸如三氟乙酸)存在下偶合，得到式9b化合物。利用1a之經適當保護之甘胺酸衍生物製備的化合物9b(其中R=H)可藉由用sec-BuLi去質子化，隨後用經適當取代之烷基鹵化物(例如烯丙基溴)烷基化進一步官能化，得到化合物9c。氯噠嗪9c與經適當取代之芳基或雜芳基硼酸或酯7d之間在溶劑混合物(諸如二甲亞碸與水或二甲基甲醯胺)中在鹼(諸如磷酸鉀)存在下利用預催化劑(諸如$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$錯合物)進行鈴木-宮浦偶合，得到9d。式9e及9f之化合物可按流程7中所述之順

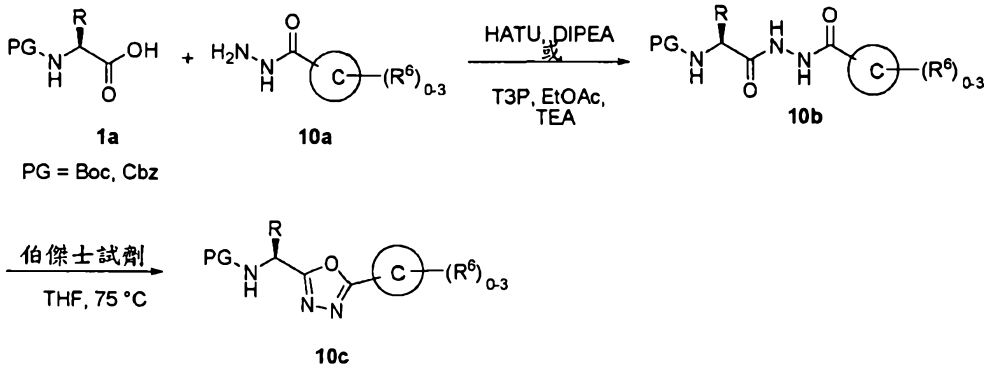
序藉由用9d替代7f來製備。

流程9



合成多種適用於製備本發明化合物之經取代噠嗪的方法在此項技術中為熟知的。(關於適用於製備噠嗪起始物質之方法的實例，請參見：「Pyridazines」，*The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 第28卷, Castle, R. N.編, John Wiley & Sons, New York (1973)；「The Pyridazines」, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 57(增刊1), Brown, D. J.編, John Wiley & Sons, New York (2000)；*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 6:1-93, Boulton, A. J.編, Elsevier Science Inc., New York (1996))。

流程10



1a

PG = Boc, Cbz

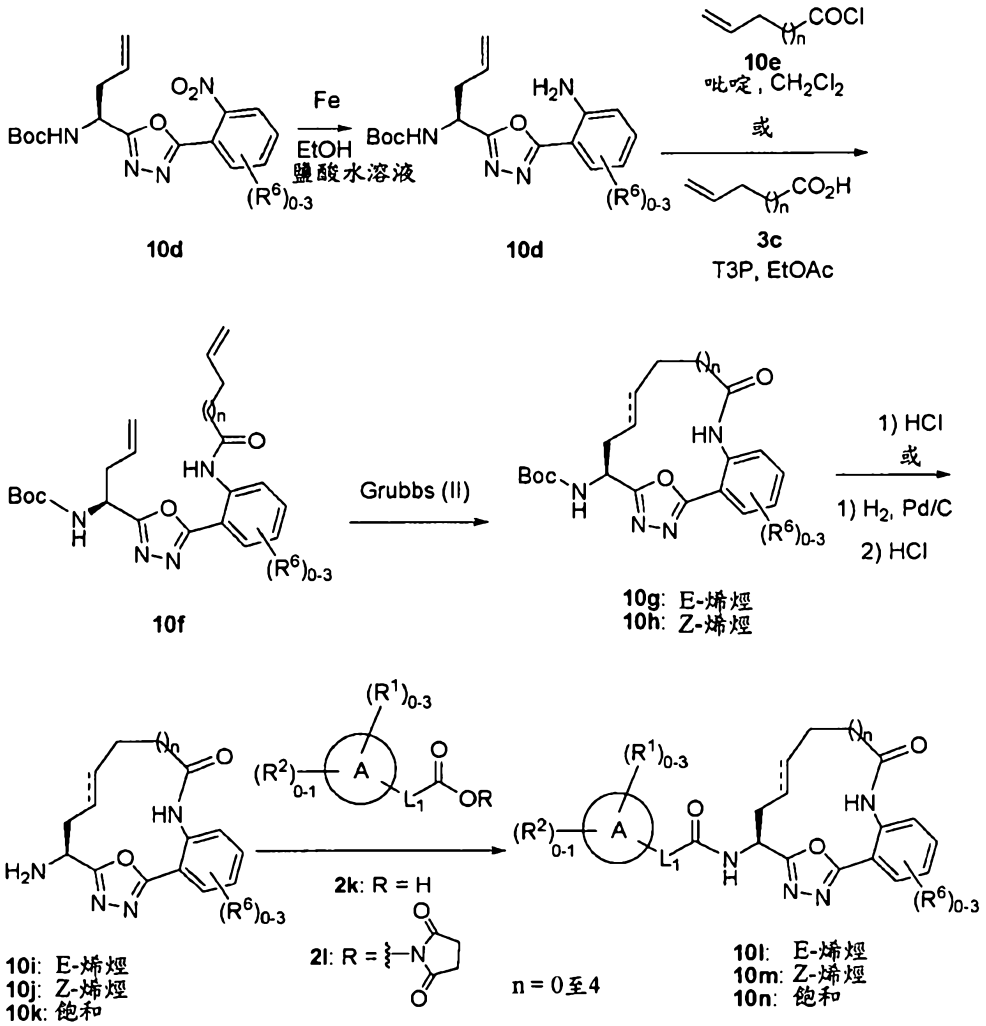
10a

10b

10c

適用於合成本發明化合物之噁二唑衍生物可根據流程10中所概述之一般方法合成。使經適當保護之胺基酸1a在偶合試劑(諸如HATU或T3P)存在下與式10a醯肼偶合，得到醯基醯肼10b，醯基醯肼10b藉由在伯傑士試劑存在下在適合溶劑(諸如THF)中加熱環化成相應噁二唑10c。

流程10a

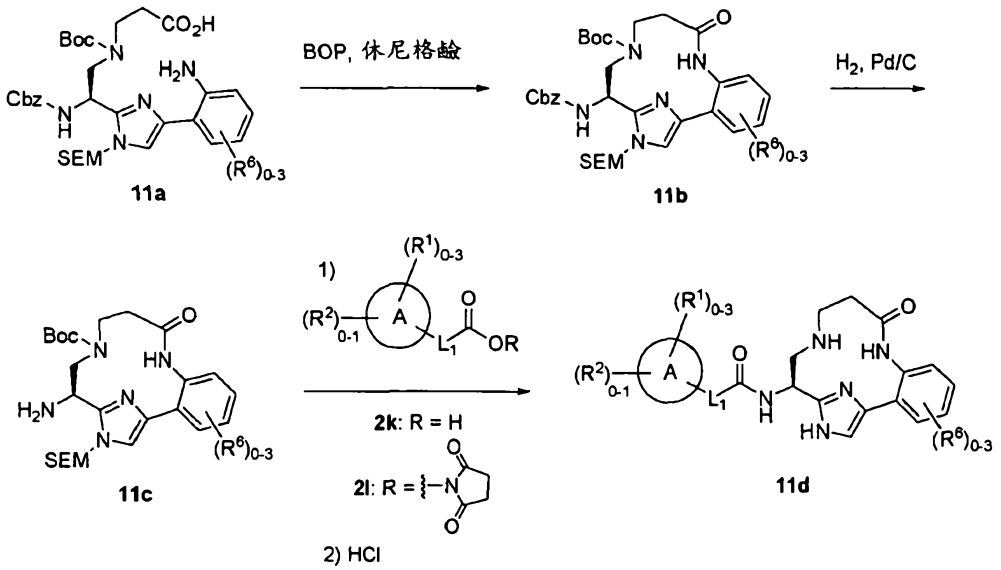


本發明之代表性含噁二唑(環B=噁二唑)巨環類(其中Y為NHCO)可如流程10a中所示製備。因此，自N-Boc-烯丙基甘胺酸及經適當取代之2-硝基苯基肼可獲得式10d化合物，且隨後利用與上文流程7中所述類似之化學轉化為本發明巨環類化合物。

熟習有機合成之技術者應認識到，本發明之其他巨環類化合物可藉由替代環化策略製備，該等替代環化策略不限於流程2中所述之閉環複分解策略。舉例而言，亦可如流程11中所述使用巨內醯胺化。向BOP試劑於二氯甲烷與

DMF之混合物中之溶液中緩慢添加11a及休尼格鹼於DMF中之溶液，得到巨環類11b。氫解Cbz，得到胺11c。如流程2中所述進行胺11c與2k或2l之醯胺偶合，且全面脫除保護基，得到11d。

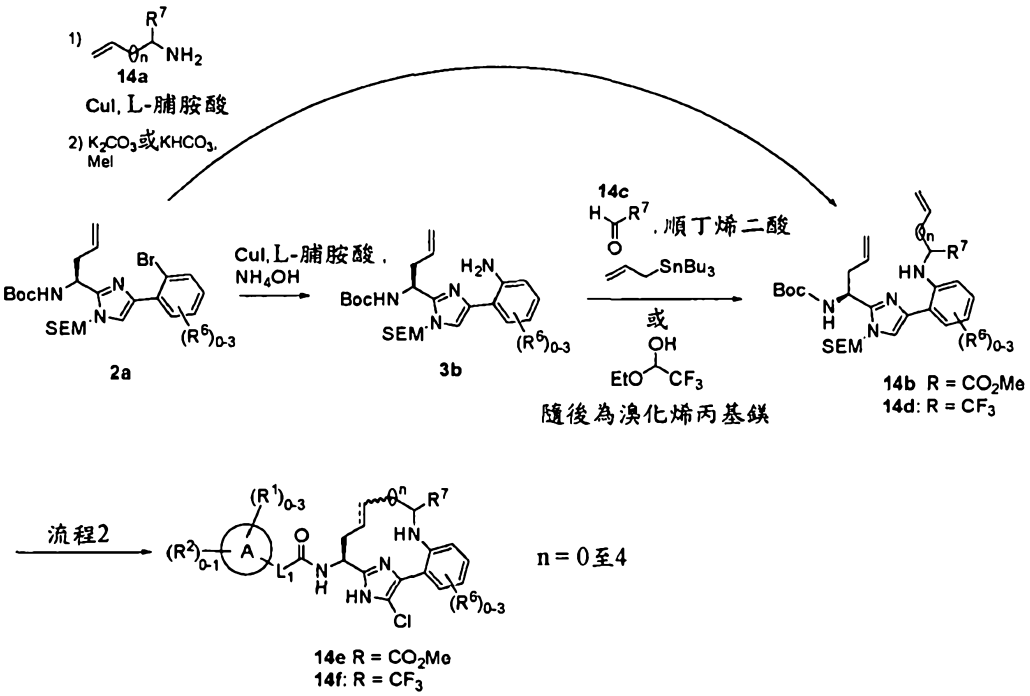
流程11



本發明之其他含咪唑巨環類(其中Y為NH)可根據流程14製備。藉由使用Ma(*Synthesis*, 3:496 (2005))所述之修改程序，可在高溫下在鹼(諸如碳酸鉀)存在下在溶劑(諸如二甲亞碸)中採用碘化銅(I)及L-脯胺酸使溴化物2a與經適當取代之胺或胺基酸(R^7=CO_2H)14a偶合，接著用烷基碘(諸如甲基碘)使羧酸部分烷基化，得到經取代之苯胺14b。或者，14b可利用Zhao(*Synthesis*, 19:3189 (2006))所述之修改程序製備。在順丁烯二酸及烯丙基三丁基錫存在下組合苯胺3b與經適當取代之醛14c，得到14b。或者，可使苯胺3b與三氟乙醛乙基半縮醛縮合，接著添加格林納試劑(諸如溴化烯丙基鎂)，得到14d。式14b及14d之化合物可根據流

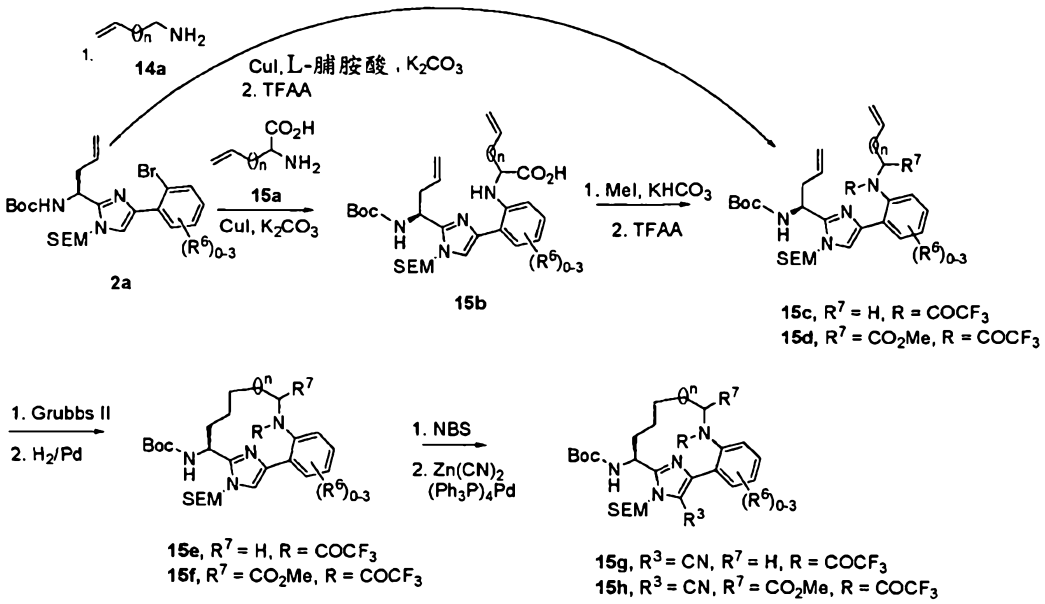
程2轉化為化合物14e及14f。關於式14e及14f化合物之製備，如流程2中所述移除Boc與SEM之較佳方法採用：在高溫下，以半胱胺酸或O-甲基羥胺作為甲醛清除劑，用無水4 M鹽酸之二噁烷溶液進行。利用熟習有機合成之技術者已知之方法對R^7上之官能基進行其他操作將得到本發明之其他化合物。

流程14



本發明之其他咪唑巨環類(其中R^3為NH)可根據流程15製備。脫除中間物15g及15h之保護基，接著如上所述進行醯胺偶合，隨後將得到本發明之其他化合物。利用熟習有機合成之技術者已知之方法且如下文所列之具體實例中所例示，對R^7及R^3之官能基進行其他操作將得到本發明之其他化合物。

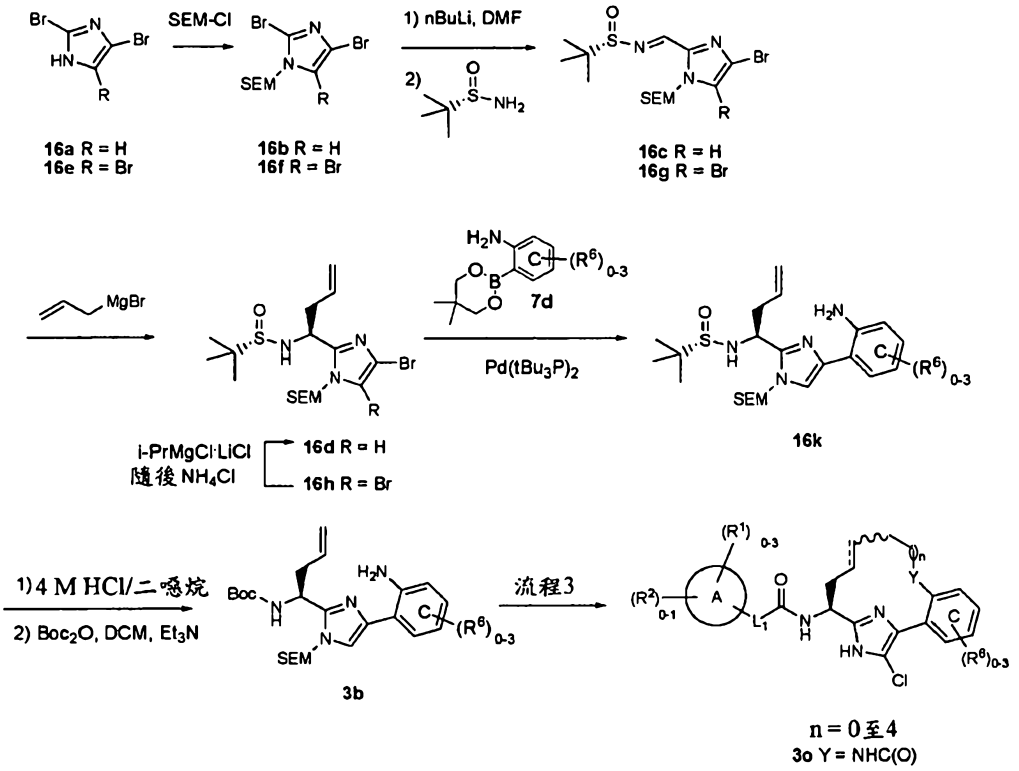
流程15



本發明之其他含咪唑巨環類可根據流程16製備。用SEM-Cl區位選擇性保護2,4-二溴咪唑，得到16b。用n-BuLi對16b進行金屬-鹵素交換，接著用二甲基甲醯胺淬滅，得到C2與C4醛之混合物。在無水硫酸銅存在下在溶劑(諸如二氯甲烷)中使C2醛與(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺縮合，得到亞磺醯亞胺16c。可將經適當取代之格林納試劑(例如溴化烯丙基鎂)添加至亞磺醯亞胺16c中，得到呈非對映異構體之混合物形式的亞磺醯胺16d，該混合物可在該工序之不同階段分離。或者，可根據上述四步驟工序使2,4,5-三溴咪唑16e轉化為16h。用氯化異丙基鎂對16h進行區位選擇性鹵素-鎂交換，接著用飽和氯化銨淬滅，得到16d。溴咪唑16d與經適當取代之芳基或雜芳基硼酸或酯7d之間在溶劑(諸如二噁烷)中在鹼(諸如碳酸鉀)存在下利用催化劑(諸如$Pd(tBu_3P)_2$)進行鈴木-宮浦偶合，得到16k。保護基相互轉化可分兩個步驟完成，得到3b。化合物3b可根

據流程3轉化為化合物3o。

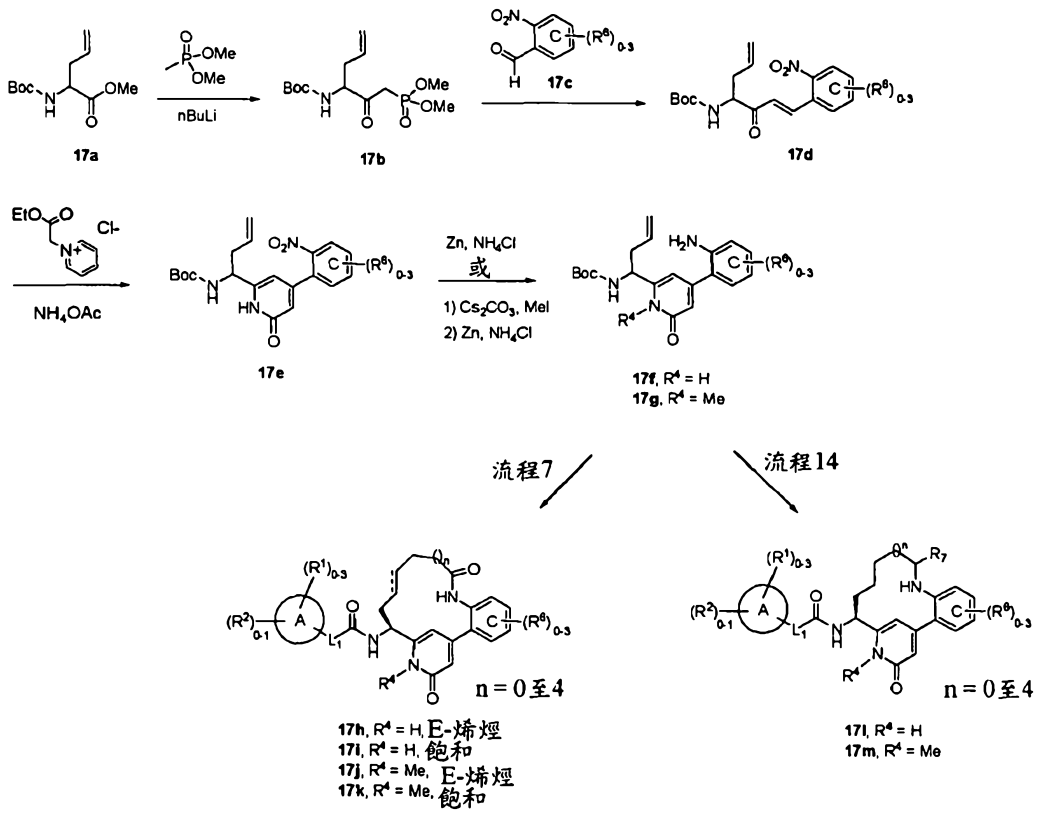
流程16



本發明之代表性含吡啶酮(環B=吡啶酮)巨環類可如流程17中所示製備。化合物17d可根據Resmini(Resmini, M.等人, *Tetrahedron Asymmetry*, 15:1847 (2004))所述之修改程序分兩個步驟製備。經適當取代之胺基酯17a可藉由用二甲基甲基磷酸鋰處理轉化為相應的β-酮基磷酸酯17b。17b與經適當取代之醛17c在鹼(諸如碳酸鉀)存在下在溶劑(諸如乙醇或四氫呋喃)中之霍納-瓦得沃斯-埃蒙斯反應(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)得到α,β-不飽和酮17d。17d與氯化1-(乙氧基羰基甲基)-吡啶鎓或氯化1-(胺甲醯基甲基)-吡啶鎓在乙酸銨存在下在溶劑(諸如乙醇或冰乙酸)中之縮合產生吡啶酮17e。硝基可在甲醇中用鋅及氯化銨還原成苯胺17f。或者，用甲基碘使吡啶酮17e之鉍鹽烷

基化，接著如上所述還原硝基，可得到N-甲基吡啶酮衍生物17g。式17f及17g之化合物可根據流程7轉化為化合物17h-k，或根據流程14轉化為化合物17l-m。

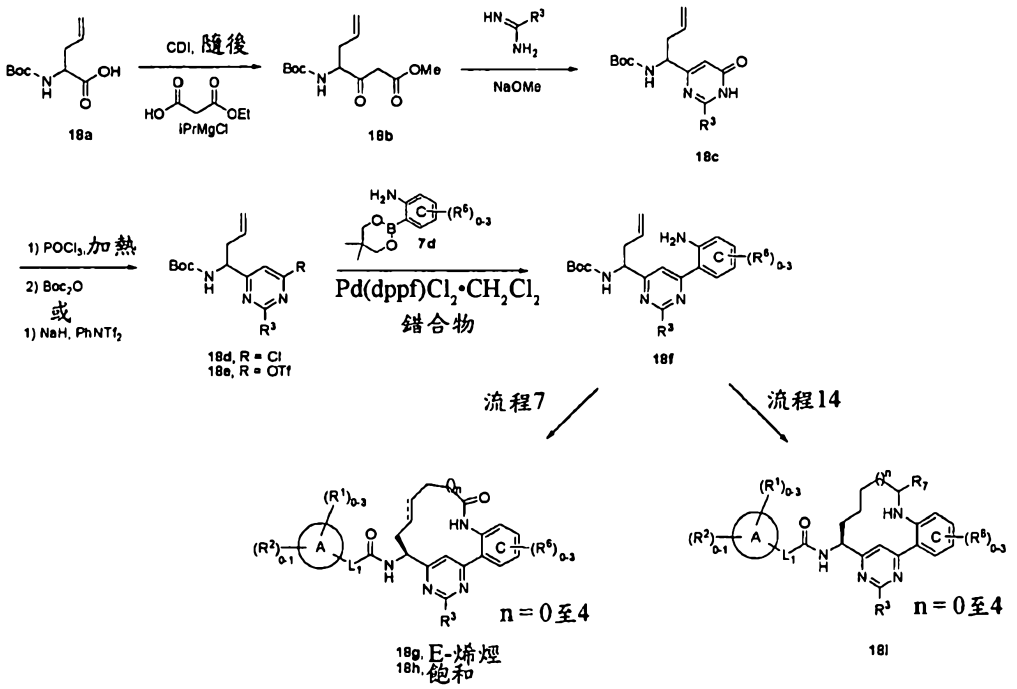
流程17



本發明之代表性含嘧啶(環B=嘧啶)巨環類可如流程18中所示製備。根據Maibaum(*J. Org. Chem.*, 53:869 (1988))之修改程序製備之β-酮酯18b與經適當取代之脒在鹼性條件(諸如甲脒及甲醇鈉)下在甲醇中縮合，得到嘧啶酮18c。嘧啶酮可經氧氯化磷處理，隨後用Boc酸酐再保護胺，分兩個步驟轉化為氯嘧啶18d。或者，嘧啶酮可用氫化鈉及N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺直接轉化為相應三氟甲磺酸酯18e。18d或18e與經適當取代之芳基或雜芳基硼酸或酯7d之間在溶劑混合物(諸如二甲亞碸與水或二甲基甲醯胺)中

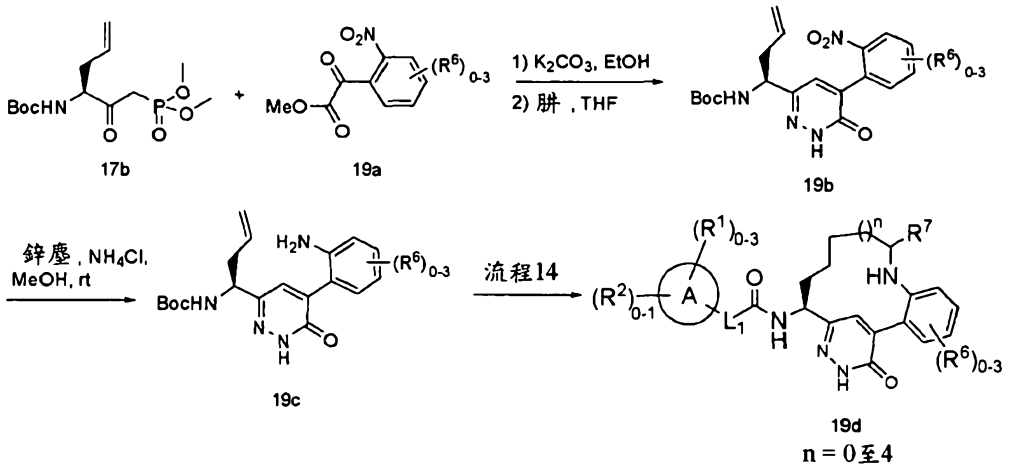
在鹼(諸如磷酸鉀)存在下利用預催化劑(諸如$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$錯合物)進行鈴木-宮浦偶合，得到18f。式18f化合物可根據流程7轉化為化合物18g-h，或根據流程14轉化為化合物18i。

流程18



本發明之代表性含噠嗪酮(環B=噠嗪酮)巨環類可如流程19中所示製備。17b之鉀鹽與可購得或利用Domagala (*Tetrahedron Lett.*, 21:4997-5000)所述之修改程序製備的經適當取代之α-酮酯19a在溶劑(諸如四氫呋喃)中縮合，產生α,β-不飽和酮衍生物，該衍生物隨後可與經適當取代之肼衍生物縮合，得到噠嗪酮19b。硝基可在甲醇中用鋅及氯化銨還原成苯胺19c。式19c化合物可根據流程14轉化為化合物19d。

流程19



應認識到，利用此項技術中已知之方法對經由流程1-19所獲得之化合物進行其他脫除保護基步驟及其他官能基操作隨後將得到本發明之其他化合物。

中間物及最終產物之純化經由正相或逆相層析進行。除非另外指出，否則正相層析利用預填充SiO_2濾筒用己烷與乙酸乙酯或二氯甲烷與甲醇之梯度溶離來進行。逆相製備型HPLC利用C18管柱用溶劑A(90%水、10%甲醇、0.1% TFA)與溶劑B(10%水、90%甲醇、0.1% TFA，UV 220 nm)之梯度或溶劑A(90%水、10%乙腈、0.1% TFA)與溶劑B(10%水、90%乙腈、0.1% TFA，UV 220 nm)之梯度或溶劑A(98%水、2%乙腈、0.05% TFA)與溶劑B(98%乙腈、2%水、0.05% TFA，UV 254 nm)之梯度溶離來進行。

除非另外說明，否則最終產物之分析藉由逆相分析型HPLC利用Waters SunFire管柱(3.5 μm C18，3.0×150 mm)進行。依序使用10-100%溶劑B(12分鐘)及100%溶劑B(3分鐘)之梯度溶離(1.0 mL/min)。溶劑A為(95%水，5%乙腈，

0.05% TFA)且溶劑B為(5%水，95%乙腈，0.05% TFA，UV 254 nm)。方法B：Agilent ZORBAX®(3.5 μm C18，4.6×75 mm)在2.5 mL/min下用100% A至100% B(A：10%甲醇，89.9%水，0.1% H_3PO_4；B：10%水，89.9%甲醇，0.1% H_3PO_4，UV 220 nm)之8分鐘梯度溶離。方法C：Waters SunFire管柱(3.5 μm C18，4.6×150 mm)，在1 mL/min下依序用10-100%溶劑B(10分鐘)及100%溶劑B(5分鐘)之梯度溶離(A：含0.01 M NH_4HCO_3之水:甲醇95:5。B：含0.01 M NH_4HCO_3之水:甲醇5:95。UV 254 nm)。方法D：Waters SunFire管柱(3.5 μm C18，3.0×150 mm)。依序使用(1.0 mL/min)10-100%溶劑B(10分鐘)及100%溶劑B(5分鐘)之梯度溶離。溶劑A為(95%水，5%乙腈，0.05% TFA)且溶劑B為(5%水，95%乙腈，0.05% TFA，UV 254 nm)。

IV.生物學

儘管凝血對調節生物體之止血為必要的，但其亦牽涉於許多病理學病狀中。在血栓形成中，血液凝塊或血栓可能局部形成且阻塞循環，導致缺血及器官損傷。或者，在稱為栓塞之過程中，凝塊可能移動且隨後截留於遠端血管中，在此處，凝塊再次引起缺血及器官損傷。由病理學血栓形成引起之疾病總稱為血栓栓塞病症且包括急性冠狀動脈症候群、不穩定心絞痛、心肌梗塞、心臟空腔中血栓形成、缺血性中風、深靜脈血栓症、周邊閉塞性動脈疾病、短暫缺血性發作及肺栓塞。另外，血栓形成發生在與血液

接觸之人工表面上，包括導管、支架、人工心臟瓣膜及血液透析膜。

一些條件造成發展血栓症之風險。舉例而言，血管壁變化、血液流量改變及血管代謝區之組成變化。該等風險因素總稱為魏克氏三要素(Virchow's triad)。(*Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*, 第5版, 第853頁, Colman, R. W.等人編, Lippincott Williams & Wilkins (2006))。

抗血栓劑通常給予處於因存在魏克氏三要素中之一或多個誘病風險因素而發展血栓栓塞疾病之風險中的患者，來預防閉塞性血栓之形成(初級預防)。舉例而言，在矯形外科手術環境(例如髖及膝置換)下，通常在外科手術之前投與抗血栓劑。抗血栓劑平衡血管流量變化(鬱積)、潛在外科手術血管壁損傷以及由與外科手術有關之急性期反應所致之血液組成變化所施加之促血栓刺激。使用抗血栓劑進行初級預防之另一實例為對處於發展血栓性心血管疾病之風險中之患者投與阿司匹靈、血小板活化抑制劑。該環境中之公認風險因素包括年齡、男性性別、高血壓、糖尿病、脂質變化及肥胖症。

抗血栓劑亦指定用於初次血栓發作之後的二級預防。舉例而言，給予具有因子V(亦稱為萊登第五因子(Factor V Leiden)突變及其他風險因素(例如妊娠)之患者抗凝血劑，以預防靜脈血栓症復發。另一實例為對具有急性心肌梗塞或急性冠狀動脈症候群病史之患者二級預防心血管事件。

在臨床環境中，可使用阿司匹靈與克羅匹多(或其他噻吩并吡啶)之組合來預防二次血栓性事件。

亦給予抗血栓劑，以在疾病病況已開始之後對其加以治療(亦即阻止其發展)。舉例而言，用抗凝血劑(亦即肝素、華法林或LMWH)治療呈現深靜脈血栓症之患者，以預防靜脈閉塞進一步發展。該等藥劑隨時間亦引起疾病病況好轉，因為促血栓因子與抗凝血/促纖維蛋白溶解路徑之間的平衡變得有利於後者。有關動脈血管床之實例包括用阿司匹靈及克羅匹多治療患有急性心肌梗塞或急性冠狀動脈症候群之患者，以預防血管閉塞進一步發展，且最終引起血栓性閉塞好轉。

因此，抗血栓劑廣泛用於初級及二級預防(亦即防治或降低風險)血栓栓塞病症，及治療已經存在的現有血栓過程。抑制凝血之藥物或抗凝血劑為「預防及治療血栓栓塞病症之關鍵藥劑」(Hirsh, J.等人*Blood*, *105*, 453-463 (2005))。

另一種引起凝血之方式為當血液暴露於人工表面時(例如血液透析、「體外循環(on-pump)」心血管外科手術、血管移植、細菌性敗血症期間)，在細胞表面、細胞受體、細胞碎片、DNA、RNA及細胞外基質上發生。該過程亦稱為接觸活化。因子XII之表面吸收引起因子XII分子之構形變化，由此促進活化成蛋白水解活性因子XII分子(因子XIIa及因子XIIf)。因子XIIa(或XIIf)具有多種目標蛋白質，包括血漿前血管舒緩素(plasma prekallikrein)及因子

XI。活性血漿血管舒緩素進一步活化因子XII，引起接觸活化放大。或者，絲胺酸蛋白酶脯胺醯基羧基肽酶可活化細胞及基質表面上所形成之多蛋白質複合物中的與高分子量激肽原(kininogen)複合的血漿血管舒緩素(Shariat-Madar等人, *Blood*, 108:192-199 (2006))。接觸活化為部分負責調節血栓形成及發炎之表面介導之過程，且至少部分由纖維蛋白溶解、補體、激肽原/激肽及其他體液及細胞路徑介導(關於回顧，Coleman, R.,「Contact Activation Pathway」, *Hemostasis and Thrombosis*, 第103-122頁, Lippincott Williams & Wilkins (2001)；Schmaier, A. H.,「Contact Activation」, *Thrombosis and Hemorrhage*, 第105-128頁 (1998))。接觸活化系統與血栓栓塞疾病之生物學相關性得到因子XII缺乏小鼠之表型支持。更特定言之，因子XII缺乏小鼠在數個血栓症模型以及中風模型中防止發生血栓性血管閉塞，且XII缺乏小鼠之表型與XI缺乏小鼠相同(Renne等人, *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005)；Kleinschmitz等人, *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006))。因子XI在因子XIIa下游之事實結合XII與XI缺乏小鼠之表型相同表明，接觸活化系統可能在活體內因子XI活化中發揮重要作用。

因子XI為胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶之酶原且以相對較低之濃度存在於血漿中。內部R369-I370鍵處之蛋白水解活化產生一重鏈(369個胺基酸)及一輕鏈(238個胺基酸)。後者含有典型的胰蛋白酶樣催化性三合物(H413、D464及

S557)。咸信，凝血酶活化因子XI發生在帶負電的表面上，很可能發生在活化之血小板的表面上。血小板含有對活化之因子XI具有高親和力(0.8 nM)的特異性位點(130-500個/血小板)。活化後，因子XIa保持表面結合且識別因子IX為其正常大分子受質。(Galiani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000))

除上述反饋活化機制外，凝血酶活化凝血酶活化之纖維蛋白溶解抑制劑(TAFI)，一種裂解血纖維蛋白上之C端離胺酸及精胺酸殘基的血漿羧基肽酶，從而降低血纖維蛋白增強組織型纖維蛋白溶酶元活化因子(tPA)依賴性纖維蛋白溶酶元活化之能力。在針對FXIa之抗體存在下，凝塊溶解可與血漿TAFI濃度無關地更快速地發生。(Bouma, B. N.等人, *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001)。)因此，預期因子XIa之抑制劑為抗凝血劑及促纖維蛋白溶解劑。

有關靶向因子XI之抗血栓栓塞作用的其他證據來源於缺乏因子XI之小鼠。已證明，完全fXI缺乏防止小鼠發生氯化鐵($FeCl_3$)誘發之頸動脈血栓症(Rosen等人, *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002)；Wang等人, *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005))。此外，因子XI缺乏援救完全蛋白質C缺乏之產期致死表型(Chan等人, *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001))。此外，針對人類因子XI之狒狒交叉反應性功能阻斷抗體防止狒狒發生動脈-靜脈分流通管血栓症(arterial-venous shunt thrombosis)(Gruber等人, *Blood*, 102:953-955 (2003))。公開之美國專利申請案

第2004/0180855A1號中亦揭示因子XIa之小分子抑制劑之抗血栓作用的證據。總之，該等研究表明，靶向因子XI將降低發展血栓及血栓栓塞疾病之傾向。

遺傳證據指示因子XI不為正常內穩定所需，暗示與競爭抗血栓機制相比，因子XI機制之安全性概況更佳。與A型血友病(因子VIII缺乏)或B型血友病(因子IX缺乏)相比，引起因子XI缺乏(C型血友病)之因子XI基因的突變僅產生主要特徵在於手術後或創傷後出血之輕度至中度出血素質，而很少產生自發性出血。手術後出血主要發生在具有高濃度內源性纖維蛋白溶解活性之組織(例如口腔及泌尿生殖系統)中。大多數情況因外科手術前aPTT(固有系統)延長而意外鑑別出，而無任何先前出血病史。

抑制XIa作為抗凝血療法之安全性增加進一步得到如下事實支持：無可偵測因子XI蛋白質之因子XI基因剔除小鼠正常發育且具有正常壽命。未注意到自發性出血跡象。aPTT(固有系統)以基因劑量依賴性方式延長。有趣的是，即使在強烈刺激凝血系統(尾巴橫切)之後，與野生型及異型接合同窩仔畜相比，出血時間亦不顯著延長。(Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001)；Gailani, D.等人，*Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997)。)總之，該等觀察結果表明，對因子XIa進行較高程度的抑制應會良好耐受。此與利用排除因子XII以外之其他凝血因子進行之基因靶向實驗形成對比。

因子XI之活體內活化可藉由與C1抑制劑或α1抗胰蛋白酶

形成複合物來測定。在50位急性心肌梗塞(AMI)患者之研究中，約25%之患者的值高於複合物ELISA之正常範圍上限。該研究可視為至少在AMI患者子群中因子XI活化促使凝血酶形成之證據(Minnema, M. C.等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000))。第二研究建立冠狀動脈硬化程度與因子XIa與α1抗胰蛋白酶複合之間的正相關性(Murakami, T.等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995))。在另一研究中，發現患者中因子XI含量高於90%使得靜脈血栓症風險增加2.2倍(Meijers, J. C. M.等人, *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000))。

血漿血管舒緩素為胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶之酶原且以35至50 μg/mL存在於血漿中。基因結構與因子XI相似。總體上，血漿血管舒緩素之胺基酸序列與因子XI具有58%同源性。因子XIIa在內部I389-R390鍵處之蛋白水解活化產生一重鏈(371個胺基酸)及一輕鏈(248個胺基酸)。血漿血管舒緩素之活性位點含於輕鏈中。血漿血管舒緩素之輕鏈與蛋白酶抑制劑(包括α2巨球蛋白及C1抑制劑)反應。有趣的是，肝素顯著加速在高分子量激肽原(HMWK)存在下抗凝血酶III對血漿血管舒緩素之抑制。在血液中，大多數血漿血管舒緩素以與HMWK之複合物循環。血漿血管舒緩素裂解HMWK以釋放緩激肽。緩激肽釋放使得血管滲透性及血管擴張增強(關於回顧，Coleman, R.,「Contact Activation Pathway」, *Hemostasis and Thrombosis*, 第103-122頁，

Lippincott Williams & Wilkins (2001)；Schmaier A. H.,「Contact Activation」, *Thrombosis and Hemorrhage*, 第105-128頁 (1998))。

此外，較佳在活體外凝結檢定中發現與已知絲胺酸蛋白酶抑制劑相比活性改良之新穎化合物，諸如活化部分凝血活酶時間(aPTT)或凝血酶原時間(PT)檢定。(關於aPTT及PT檢定之描述，請參見Goodnight, S. H.等人,「Screening Tests of Hemostasis」, *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 第2版, 第41-51頁, McGraw-Hill, New York (2001))。

亦需要且較佳發現，與已知絲胺酸蛋白酶抑制劑相比，在以下類別中之一或多者中具有有利且改良之特徵的化合物，該等類別以實例給出且並不欲加以限制：(a)藥物動力學性質，包括口服生物可用性、半衰期及清除率；(b)醫藥性質；(c)劑量需求；(d)降低血液濃度峰谷特徵之因素；(e)增加受體處活性藥物之濃度的因素；(f)降低臨床藥物-藥物相互作用之傾向性的因素；(g)降低不利副作用之可能性的因素，包括相對其他生物目標之選擇性；及(h)改良製造成本或可行性之因素。

臨床前研究證明小分子因子XIa抑制劑在動脈血栓症之兔子及大鼠模型中在保持止血之劑量下具有明顯的抗血栓作用。(Wong P. C.等人, *American Heart Association Scientific Sessions*, 摘要號6118, 2006年11月12-15日；Schumacher, W.等人, *J. Thromb. Haemost.*, 3(增刊1):P1228

(2005)；Schumacher, W. A.等人, *Eur. J. Pharmacol.*, 167-174 (2007))。此外，觀察到特異性XIa抑制劑在活體外使aPTT延長為在吾人血栓症模型中之功效的良好預測因子。因此，活體外aPTT測試可用作活體內功效之替代。

如本文所使用之術語「患者」涵蓋所有哺乳動物物種。

如本文所使用之「治療」涵蓋治療哺乳動物、尤其人類之疾病病況，且包括：(a)抑制疾病病況，亦即阻止其發展；及/或(b)減輕疾病病況，亦即引起疾病病況好轉。

如本文所使用之「防治」或「預防」涵蓋預防性治療哺乳動物、尤其人類之亞臨床疾病病況，旨在降低發生臨床疾病病況之可能性。基於已知與一般群體相比患臨床疾病病況之風險增加之因素，選擇用於預防性療法之患者。「防治」療法可分為(a)初級預防及(b)二級預防。初級預防定義為治療尚未呈現臨床疾病病況之個體，而二級預防定義為預防相同或類似臨床疾病病況之二次發生。

如本文所使用之「風險降低」涵蓋降低發展臨床疾病病況之發病率之療法。因而，初級及二級預防療法為風險降低之實例。

「治療有效量」意欲包括本發明化合物在單獨或組合投與時有效抑制因子XIa及/或血漿血管舒緩素及/或預防或治療本文所列之病症的量。當應用於組合時，該術語係指產生預防性或治療性效果之活性成分之組合量，無論是連續抑或同時組合投與。

如本文中所使用，術語「血栓症」係指血栓的形成或存

在；可能引起缺血之血管內凝結或由血管供給之組織的梗塞。如本文中所使用，術語「栓塞」係指由被血流帶至沈積位置之凝塊或外來物質所引起之動脈突發性阻塞。如本文中所使用，術語「血栓栓塞」係指由被血流自初始位置運載而堵塞另一血管之血栓性物質所引起之血管阻塞。術語「血栓栓塞病症」指「血栓」與「栓塞」病症(如上文所定義)。

如本文所使用，術語「血栓栓塞病症」包括動脈心血管血栓栓塞病症、靜脈心血管或腦血管血栓栓塞病症及心臟腔室或周邊循環系統之血栓栓塞病症。如本文中所使用，術語「血栓栓塞病症」亦包括選自(但不限於)以下之特定病症：不穩定心絞痛或其他急性冠狀動脈症候群、心房纖維顫動、初發性或復發性心肌梗塞、缺血性猝死、短暫缺血性發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈血栓症、深靜脈血栓症、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓症、腦動脈血栓症、腦栓塞、腎臟栓塞、肺栓塞及由使血液暴露於促進血栓形成之人工表面之醫學植入物、裝置或手術所引起的血栓症。醫學植入物或裝置包括(但不限於)：修復瓣膜、人工瓣膜、留置導管、支架、血液充氧器、分流通管、血管接口、心室輔助裝置及人工心臟或心臟腔室及血管移植物。手術程序包括(但不限於)：心肺繞道、經皮冠狀動脈介入術及血液透析。在另一實施例中，術語「血栓栓塞病症」包括急性冠狀動脈症候群、中風、深靜脈血栓症及肺栓塞。

在另一實施例中，本發明提供治療血栓栓塞病症之方法，其中該血栓栓塞病症選自不穩定心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房纖維顫動、心肌梗塞、短暫缺血性發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈血栓症、深靜脈血栓症、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓症、腦動脈血栓症、腦栓塞、腎臟栓塞、肺栓塞及由使血液暴露於促進血栓形成之人工表面之醫學植入物、裝置或手術所引起的血栓症。在另一實施例中，本發明提供治療血栓栓塞病症之方法，其中該血栓栓塞病症選自急性冠狀動脈症候群、中風、靜脈血栓症、心房纖維顫動及由醫學植入物及裝置所引起的血栓症。

在另一實施例中，本發明提供初級預防血栓栓塞病症之方法，其中該血栓栓塞病症選自不穩定心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房纖維顫動、心肌梗塞、缺血性猝死、短暫缺血性發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈血栓症、深靜脈血栓症、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓症、腦動脈血栓症、腦栓塞、腎臟栓塞、肺栓塞及由使血液暴露於促進血栓形成之人工表面之醫學植入物、裝置或手術所引起的血栓症。在另一實施例中，本發明提供初級預防血栓栓塞病症之方法，其中該血栓栓塞病症選自急性冠狀動脈症候群、中風、靜脈血栓症及由醫學植入物及裝置所引起的血栓症。

在另一實施例中，本發明提供二級預防血栓栓塞病症之方法，其中該血栓栓塞病症選自不穩定心絞痛、急性冠狀

動脈症候群、心房纖維顫動、復發性心肌梗塞、短暫缺血性發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈血栓症、深靜脈血栓症、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈血栓症、腦動脈血栓症、腦栓塞、腎臟栓塞、肺栓塞及由使血液暴露於促進血栓形成之人工表面之醫學植入物、裝置或手術所引起的血栓症。在另一實施例中，本發明提供二級預防血栓栓塞病症之方法，其中該血栓栓塞病症選自急性冠狀動脈症候群、中風、心房纖維顫動及靜脈血栓。

如本文中所使用，術語「中風」係指由頸總動脈、頸內動脈或腦內動脈中之閉塞性血栓症所引起之栓塞性中風或動脈血管栓塞性中風。

應注意，血栓症包括血管閉塞(例如在繞道後)及再閉塞(例如在經皮經管腔冠狀動脈血管成形術期間或之後)。血栓栓塞病症可由包括(但不限於)以下之病狀引起：動脈粥樣硬化、外科手術或外科手術併發症、長期固定、動脈纖維顫動、先天性易栓病、癌症、糖尿病、藥物或激素之作用及妊娠併發症。

血栓栓塞病症通常與患有動脈粥樣硬化之患者相關。動脈粥樣硬化之風險因素包括(但不限於)男性性別、年齡、高血壓、脂質病症及糖尿病。動脈粥樣硬化之風險因素同時為動脈粥樣硬化併發症(亦即血栓栓塞病症)之風險因素。

類似地，動脈纖維顫動通常與血栓栓塞病症相關。動脈

纖維顫動及繼發的血栓栓塞病症之風險因素包括心血管疾病、風濕性心臟病、非風濕性僧帽瓣病、高血壓心血管疾病、慢性肺病及多種混雜心臟異常以及甲狀腺中毒症。

糖尿病通常與動脈粥樣硬化及血栓栓塞病症相關。更常見之2型之風險因素包括(但不限於)家族史、肥胖症、身體不活動性、種族/種族性、先前空腹葡萄糖或葡糖耐量測試異常、妊娠期糖尿病病史或分娩「巨型兒」、高血壓、低HDL膽固醇及多囊性卵巢症候群。

先天性易栓病之風險因素包括凝血因子功能突變增加或抗凝血劑或纖維蛋白溶解路徑中之功能突變損失。

已發現血栓症與多種腫瘤類型相關，例如胰臟癌、乳癌、腦腫瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃腸惡性疾病及霍奇金氏(Hodgkins)或非霍奇金氏(non-Hodgkins)淋巴瘤。最近研究表明，患血栓症之患者中癌症的發生率反映一般群體中特定癌症類型之發生率(Levitan, N.等人, *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999)；Levine M.等人, *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996)；Blom, J. W.等人, *JAMA*, 293(6):715-722 (2005))。因此，男性中與血栓症相關的最常見的癌症為前列腺癌、結腸直腸癌、腦癌及肺癌，而在女性中為乳癌、卵巢癌及肺癌。在癌症患者中所觀察到之靜脈血栓栓塞(VTE)率顯著。不同腫瘤類型間不同的VTE率很可能與患者群體的選擇有關。處於血栓症風險之癌症患者可能具有任何或所有以下風險因素：(i)癌症階段(亦即，存在轉移)，(ii)存在中央靜脈導管，(iii)外科

手術及抗癌療法(包含化學療法)，及(iv)激素及抗血管生成藥物。因此，常見的臨床實踐為給予晚期腫瘤患者肝素或低分子肝素以預防血栓栓塞病症。已有多種低分子肝素製劑經FDA批准用於該等適應症。

當考慮預防醫學癌症患者之VTE時，存在三種主要的臨床情形：(i)患者臥床不起持續一段較長時間；(ii)非臥床患者正接受化學療法或輻射；及(iii)患者中存在中央靜脈導管。未分化肝素(UFH)及低分子量肝素(LMWH)對接受手術之癌症患者而言為有效的抗血栓劑。(Mismetti, P.等人, *Brit. J. Surg.*, 88:913-930 (2001)。)

A.活體外檢定

本發明化合物作為凝血因子VIa、VIIa、IXa、Xa、XIIa、血漿血管舒緩素或凝血酶之抑制劑的功效可分別使用相關經純化絲胺酸蛋白酶及適當的合成受質來測定。相關絲胺酸蛋白酶水解發色或螢光受質之速率可在無及有本發明化合物存在下量測。受質之水解導致釋放對硝基苯胺(pNA)，而pNA藉由以分光光度法量測405 nM下之吸光度的增加來監測；或釋放胺基甲基香豆素(AMC)，而AMC藉由以分光光度法量測在380 nM下激發時460 nM下之發射的增加來監測。在抑制劑存在下吸光度或螢光度變化之速率減小表明酶抑制。該等方法為熟習此項技術者所已知。該檢定之結果表述為抑制常數K_i。

因子XIa測定在含有145 mM NaCl、5 mM KCl及0.1% PEG 8000(聚乙二醇；JT Baker或Fisher Scientific)之50

mM HEPES緩衝液(pH 7.4)中進行。測定使用最終濃度為25-200 pM之經純化人類因子XIa(Haematologic Technologies)及濃度為0.0002-0.001 M之合成受質S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA；CHROMOGENIX®或AnaSpec)進行。

因子VIIa測定在含有0.1% PEG 8000之0.005 M氯化鈣、0.15 M氯化鈉、0.05 M HEPES緩衝液(pH 7.5)中進行。測定使用最終檢定濃度為0.5-10 nM之經純化人類因子VIIa(Haematologic Technologies)或重組人類因子VIIa(Novo Nordisk)、濃度為10-40 nM之重組可溶性組織因子及濃度為0.001-0.0075 M之合成受質H-D-Ile-Pro-Arg-pNA(S-2288；CHROMOGENIX®或BMPM-2；AnaSpec)進行。

因子IXa測定在0.005 M氯化鈣、0.1 M氯化鈉、0.0000001 M Refludan(Berlex)、0.05 M TRIS鹼及0.5% PEG 8000(pH 7.4)中進行。添加Refludan以抑制人類因子IXa之商業製劑中的少量凝血酶。測定使用最終檢定濃度為20-100 nM之經純化人類因子IXa(Haematologic Technologies)及濃度為0.0004-0.0005 M之合成受質PCIXA2100-B(CenterChem)或Pefafluor IXa 3688(H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC；CenterChem)進行。

因子Xa測定在含有0.2 M氯化鈉及0.5% PEG 8000之0.1 M磷酸鈉緩衝液(pH 7.5)中進行。測定利用最終檢定濃度為150-1000 pM之經純化人類因子Xa(Haematologic Technologies)及濃度為0.0002-0.00035 M之合成受質S-2222

(Bz-Ile-Glu (γ-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA；CHROMOGENIX®)進行。

因子XIIa測定在含有145 mM NaCl、5 mM KCl及0.1% PEG 8000之50 mM HEPES緩衝液(pH 7.4)中進行。測定利用最終濃度為4 nM之經純化人類因子XIIa(American Diagnostica)及濃度為0.00015 M之合成受質SPECTROZYME® #312(H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH；American Diagnostica)進行。

血漿血管舒緩素測定在含有0.1-0.2 M氯化鈉及0.5% PEG 8000之0.1 M磷酸鈉緩衝液(pH 7.5)中進行。測定利用最終檢定濃度為200 pM之經純化人類血管舒緩素(Enzyme Research Laboratories)及濃度為0.00008-0.0004 M之合成受質 S-2302(H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA；CHROMOGENIX®)進行。用於計算K_i之K_m值為0.00005至0.00007 M。

凝血酶測定在含有0.2 M氯化鈉及0.5% PEG 8000之0.1 M磷酸鈉緩衝液(pH 7.5)中進行。測定利用最終檢定濃度為200-250 pM之經純化人類α凝血酶(Haematologic Technologies或Enzyme Research Laboratories)及濃度為0.0002-0.0004 M之合成受質S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA；CHROMOGENIX®或AnaSpec)進行。

各蛋白酶水解受質之米氏常數(Michaelis constant)K_m在25℃下利用Lineweaver及Burk之方法測定。K_i值係藉由使蛋白酶與受質在抑制劑存在下反應來測定。反應進行20-180分鐘之時間(視蛋白酶而定)，且量測速度(吸光度或螢

光度隨時間變化的速率)。使用以下關係式計算K_i值：

$(v_o-v_s)/v_s=I/(K_i(1+S/K_m))$，用於具有一個結合位點之競爭性抑制劑；或

$v_s/v_o=A+((B-A)/1+((IC_{50}/(I)_n)))$；及

$K_i=IC_{50}/(1+S/K_m)$，用於競爭性抑制劑

其中：

v_o為無抑制劑存在下之對照的速度；

v_s為在抑制劑存在下的速度；

I為抑制劑之濃度；

A為保留之最小活性(通常鎖定為零)；

B為保留之最大活性(通常鎖定為1.0)；

n為希爾係數(Hill coefficient)，可能的抑制劑結合位點之數目及協同性之量度；

IC_{50}為在檢定條件下產生50%抑制之抑制劑濃度；

K_i為酶：抑制劑複合物之解離常數；

S為受質濃度；且

K_m為受質之米氏常數。

化合物之選擇性可藉由獲取指定蛋白酶之K_i值與相關蛋白酶之K_i值的比率來評估(亦即，對FXIa相對於蛋白酶P之選擇性=蛋白酶P之K_i/FXIa之K_i)。認為選擇性比率>20的化合物具有選擇性。選擇性比率>100的化合物較佳，且選擇性比率>500的化合物更佳。

本發明化合物作為凝血抑制劑之功效可利用標準或修改的凝結檢定來測定。在抑制劑存在下血漿凝結時間的增加

表明抗凝血作用。相對凝結時間為有抑制劑存在下的凝結時間除以無抑制劑存在下的凝結時間。該檢定之結果可表述為IC1.5×或IC2×，分別表示使凝結時間增加50%或100%所需的抑制劑濃度。IC1.5×或IC2×可由線性內插法利用涵蓋IC1.5×或IC2×之抑制劑濃度自相對凝結時間對抑制劑濃度曲線圖得知。

凝結時間利用含檸檬酸鹽之正常人類血漿以及自多個實驗室動物物種(例如大鼠或兔子)獲得之血漿測定。將化合物稀釋於血漿中，以10 mM DMSO儲備溶液開始。DMSO之最終濃度小於2%。在自動化凝血分析儀(Sysmex, Dade-Behring, Illinois)中進行血漿凝結檢定。可類似地測定已給予本發明化合物之實驗室動物物種或人類之凝結時間。

活化部分凝血活酶時間(aPTT)利用ALEXIN®(Trinity Biotech, Ireland)或ACTIN®(Dade-Behring, Illinois)遵循藥品說明書中之說明測定。使血漿(0.05 mL)升溫至37℃維持1分鐘。向血漿中添加ALEXIN®或ACTIN®(0.05 mL)且再培育2至5分鐘。向反應物中添加氯化鈣(25 mM，0.05 mL)以起始凝血。凝結時間為自添加氯化鈣之時刻起至偵測凝結為止的時間，以秒計。

凝血酶原時間(PT)利用凝血活酶(thromboplastin)(Thromboplastin C Plus，Dade-Behring, Illinois)遵循藥品說明書中之說明測定。使血漿(0.05 mL)升溫至37℃維持1分鐘。向血漿中添加凝血活酶(0.1 mL)以起始凝血。凝結時間為自添加凝血活酶之時刻起至偵測凝結為止的時間，

以秒計。

在上述因子XIa檢定中測試下文所揭示之例示性實例，且發現具有因子XIa抑制活性。觀察到因子XIa抑制活性(Ki值)範圍為≤10 μM(10000 nM)。下表1列出關於以下實例所量測之因子XIa Ki值。

表1

實例編號	因子XIa Ki(nM)
1	2983
3	6174
4	636
6	34
9	249
10	<5
11	6
19	96
21	4515
61	<5
89	1057
90	<5
93	<5
121	<5
122	25
136	962
137	192
138	20
167	157
I-4	<5
I-5	<5
I-9	1872
I-10	217
I-13	311
I-14	2920
I-17	351
I-21	<5
I-57	6.6
I-59	<5
I-60	616
I-67	203
I-70	270
I-72	289
I-77	<5

實例編號	因子XIa Ki(nM)
I-80	<5
I-84	580
I-94	3851
I-99	1322
I-104	435
I-106	24
I-107	29
I-108	3869
I-114	296
I-115	<5
I-121	736
I-124	<5
I-134	<5
I-136	183
I-137	2979
I-151	<5
I-152	21
I-153	1652
I-183	4949
I-211	2171
I-227	<5
I-242	456
I-251	<5
I-258	947
I-262	675
I-265	133
I-268	9
I-270	1745
I-278	<5
I-284	102
I-299	19
I-309	9
I-311	<5
II-3	<5
II-4	111
II-10	23
II-13	<5
II-15	4156
II-18	572
II-35	<5
II-43	938
II-58	21
II-62	<5

B.*活體內檢定*

本發明化合物作為抗血栓劑之功效可使用相關活體內血

栓症模型(包括活體內電誘發之頸動脈血栓症模型及活體內兔動靜脈分流通管血栓症模型)來測定。

a.活體內電誘發之頸動脈血栓症(ECAT)模型

在該研究中可使用Wong等人(*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000))所述之兔ECAT模型。將雄性紐西蘭白兔(New Zealand White rabbit)用氯胺酮(ketamine)(50 mg/kg+50 mg/kg/h IM)及甲苯噻嗪(xylazine)(10 mg/kg+10 mg/kg/h IM)麻醉。需要時補充此等麻醉劑。將電磁流量探針置放於分離之頸動脈之區段上以監測血液流量。測試劑或媒劑將在起始血栓症之前或之後給予(靜脈內、腹膜內、皮下或經口)。起始血栓症之前使用藥物處理來模擬測試劑預防及降低血栓形成風險之能力，而起始之後使用給藥來模擬治療現有血栓疾病之能力。藉由在4 mA下使用外部不鏽鋼雙極性電極電刺激頸動脈3 min來誘發血栓形成。經90 min時間連續量測頸動脈血液流量以監測血栓誘發之閉塞。由梯形法則計算90 min內之總頸動脈血液流量。隨後藉由將90 min內之總頸動脈血液流量換算成相對於對照血液流量連續維持90 min時所獲得之總對照頸動脈血液流量之百分比來測定90 min內之平均頸動脈流量。由非線性最小平方回歸程式利用Hill S形E_{max}等式(DeltaGraph；SPSS Inc., Chicago, IL)估算化合物之ED_{50}(使90 min內之平均頸動脈血液流量增加至對照之50%的劑量)。

b.活體內兔動靜脈(AV)分流通管血栓症模型

在該研究中可使用Wong等人(Wong, P. C.等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 292:351-357 (2000))所述之兔AV分流通管模型。將雄性紐西蘭白兔用氯胺酮(50 mg/kg+50 mg/kg/h IM)及甲苯噻嗪(10 mg/kg+10 mg/kg/h IM)麻醉。需要時補充此等麻醉劑。將股動脈、頸靜脈及股靜脈分離且插入導管。在股動脈與股靜脈插管之間連接經生理鹽水填充之AV分流通管裝置。該AV分流通管裝置由外部泰貢塑管(tygon tubing)件(長度=8 cm，內徑=7.9 mm)及內部塑管件(長度=2.5 cm，內徑=4.8 mm)組成。AV分流通管亦含有8 cm長之2-0絲線(Ethicon, Somerville, NJ)。血液自股動脈經由AV分流通管流至股靜脈中。流動之血液暴露於絲線誘發形成明顯血栓。40分鐘後，將分流通管斷開且稱量經血栓覆蓋之絲線。測試劑或媒劑在打開AV分流通管之前給予(靜脈內、腹膜內、皮下或經口)。測定各處理組之血栓形成抑制百分比。由非線性最小平方回歸程式使用希爾S形E_{max}等式(DeltaGraph；SPSS Inc., Chicago, IL)估算化合物之ID_{50}值(產生血栓形成之50%抑制之劑量)。

該等化合物之消炎作用可在伊文思藍染料(Evans Blue dye)外漏檢定中利用C1酯酶抑制劑缺乏小鼠來證明。在該模型中，給予小鼠本發明化合物，經由尾靜脈注射伊文思藍染料，且藉由分光光度方法自組織萃取物中測定藍色染料之外漏。

本發明化合物降低或預防例如體外循環(on-pump)心血管手術期間所觀察到之全身性發炎性反應症候群之能力可

在活體外灌注系統中或在較大哺乳動物(包含犬及狒狒)中利用體外循環外科手術測試。評估本發明化合物的益處之結果包括例如血小板損失減少、血小板/白血球複合體減少、血漿中中性粒細胞彈性蛋白酶含量降低、補體因子之活化降低及接觸活化蛋白質(血漿血管舒緩素、因子XII、因子XI、高分子量激肽原、C1酯酶抑制劑)之活化及/或消耗降低。

本發明化合物亦可適用作其他絲胺酸蛋白酶、尤其人類凝血酶、人類血漿血管舒緩素及人類纖維蛋白溶酶之抑制劑。由於該等化合物具有抑制作用，因此指示其可用於預防或治療生理反應，包括凝血、纖維蛋白溶解、血壓調節及發炎，及由上述類別之酶催化的創傷癒合。特定言之，化合物具有作為治療由前述絲胺酸蛋白酶之凝血酶活性升高引起之疾病(諸如心肌梗塞)的藥物及作為在血液加工成血漿以用於診斷及其他商業目的之過程中用作抗凝血劑的試劑的效用。

V.醫藥組合物、調配物及組合

本發明化合物可以諸如錠劑、膠囊(其中每一者包括持續釋放或時序釋放調配物)、丸劑、散劑、顆粒劑、酏劑、酊劑、懸浮液、糖漿及乳液之口服劑型來投與。其亦可以靜脈內(快速注射或輸注)、腹膜內、皮下或肌肉內形式來投與，其所有均使用一般熟習醫藥技術者所熟知之劑型。其可單獨投與，但一般將連同基於所選投藥途徑及標準醫藥實踐所選擇之醫藥載劑一起投與。

術語「醫藥組合物」意謂包含本發明化合物與至少一種其他醫藥學上可接受之載劑組合之組合物。「醫藥學上可接受之載劑」係指用於將生物活性劑傳遞至動物、尤其哺乳動物的業內公認之介質，其包括(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、潤滑劑及分散劑，其視投藥模式及劑型之性質而定。根據完全處於一般技術者之技能範圍內的許多因素來調配醫藥學上可接受之載劑。此等因素包括(但不限於)：所調配活性劑之類型及性質、含藥劑之組合物所投與的個體、組合物之預定投與途徑及所靶向之治療適應症。醫藥學上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質，以及多種固體及半固體劑型。該等載劑除活性劑以外亦可包括多種不同成分及添加劑，該等其他成分因一般技術者所熟知之多種原因而包括在調配物中，例如使活性劑穩定、黏合劑等。適合的醫藥學上可接受之載劑之描述及其選擇中所涉及之因素可見於多種可容易地獲得之資源中，諸如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版(1990)。

當然，本發明化合物之給藥方案將視已知因素而變，諸如特定藥劑之藥物動力學特徵及其投藥模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病狀及體重；症狀之性質及程度；並行治療之種類；治療頻率；投藥途徑；患者之腎臟及肝臟功能；及所要效果。醫師或獸醫師

可確定及規定預防、逆轉或阻止血栓栓塞病症發展所需之藥物的有效量。

作為一般指導，當用於指定效果時，各活性成分之日口服劑量將在約0.001至約1000毫克/公斤體重之間、較佳在約0.01至約100毫克/公斤體重/日之間，且最佳在約0.1至約20毫克/公斤/日之間的範圍內。靜脈內投藥時，在恆定速率輸注期間，最佳劑量將在約0.001至約10毫克/公斤/分鐘的範圍內。本發明化合物可以單次日劑量來投與，或總日劑量可以每日兩次、三次或四次之分劑量投與。

本發明化合物亦可藉由非經腸投藥(例如靜脈內、動脈內、肌肉內或皮下)投與。當靜脈內或動脈內投與時，劑量可連續或間歇給予。此外，調配物可經開發用於肌肉內及皮下傳遞以便確保活性醫藥成分逐漸釋放。

本發明化合物可以鼻內形式經由局部使用適合鼻內媒劑或經由經皮途徑使用經皮皮膚貼片來投與。當以經皮傳遞系統之形式投與時，劑量投藥在整個給藥方案中當然將為連續而非間歇性的。

化合物通常與關於預定投藥形式(例如口服錠劑、膠囊、酏劑及糖漿)及與習知醫藥實踐相一致而適當選擇之適合醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中總稱為醫藥載劑)混合投與。

舉例而言，對於以錠劑或膠囊形式經口投與，活性藥物組分可與以下口服、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑組合：諸如乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂

酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露糖醇、山梨糖醇及其類似物；對於以液體形式經口投與，口服藥物組分可與以下任何口服、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑組合：諸如乙醇、甘油、水及其類似物。此外，需要或必要時，亦可將適合黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。適合黏合劑包括澱粉；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(acacia)、黃芪膠(tragacanth)或海藻酸鈉；羧甲基纖維素；聚乙二醇；蠟；及其類似物。此等劑型中所使用之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、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(xanthan gum)及其類似物。

本發明化合物亦可以脂質體傳遞系統之形式來投與，諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒。脂質體可由諸如膽固醇、硬脂醯胺或磷脂醯膽鹼之多種磷脂形成。

本發明化合物亦可與作為可靶向藥物載體之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括聚乙烯吡咯啶酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚或聚環氧乙烷-經棕櫚醯基殘基取代之聚離胺酸。此外，本發明化合物可與以下適用於達成藥物之控制釋放的一類生物可降解聚合物偶合：例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、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。

適於投與之劑型(醫藥組合物)每劑量單位可含有約1毫克至約1000毫克活性成分。在此等醫藥組合物中，活性成分之存在量一般為以組合物之總重量計約0.1-95重量%。

明膠膠囊可含有活性成分及諸如乳糖、澱粉、纖維素衍生物、硬脂酸鎂、硬脂酸及其類似物之粉狀載劑。可使用類似稀釋劑來製造壓製錠劑。錠劑與膠囊可製造為持續釋放產品以提供藥物在數小時之時期內的連續釋放。壓製錠劑可經糖衣包覆或薄膜衣包覆以掩蓋任何令人不快之味道且保護錠劑免受大氣影響，或經腸溶衣包覆以使其在胃腸道中選擇性崩解。

用於經口投與之液體劑型可含有著色劑及調味劑以增加患者接受度。

一般而言，水、適合油、生理鹽水、右旋糖(葡萄糖)水溶液及相關糖溶液及二醇(諸如丙二醇或聚乙二醇)為用於非經腸溶液之適合載劑。用於非經腸投與之溶液較佳含有活性成分之水可溶性鹽、適合穩定劑，且必要時含有緩衝物質。單獨或組合之諸如亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉或抗壞血酸之抗氧化劑為適合之穩定劑。亦使用檸檬酸及其鹽及EDTA鈉鹽。另外，非經腸溶液可含有防腐劑，諸如氯化苯甲烴銨(benzalkonium chloride)、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯及氯丁醇。

適合醫藥載劑描述於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company(此領域中之標準參考

著作)中。

若將本發明化合物與其他抗凝血劑組合，則例如日劑量可為每公斤患者體重約0.1至約100毫克本發明化合物及約0.1至約100毫克。對於錠劑劑型，本發明化合物之存在量一般可為每劑量單位約5至約100毫克，且第二抗凝血劑之量為每劑量單位約1至約50毫克。

若本發明化合物與抗血小板劑組合投與，作為一般指導，則通常日劑量可為每公斤患者體重約0.01至約25毫克本發明化合物及約50至約150毫克抗血小板劑，較佳為約0.1至約1毫克本發明化合物及約1至約3毫克抗血小板劑。

若本發明化合物與血栓溶解劑組合投與，則通常日劑量可為每公斤患者體重約0.1至約1毫克本發明化合物，且在血栓溶解劑的狀況下，當與本發明化合物一起投與時，單獨投與時血栓溶解劑之常用劑量可減少約50-80%。

特定言之，當以單一劑量單位的形式提供時，組合之活性成分之間存在化學相互作用之可能性。出於此原因，當本發明化合物及第二治療劑組合為單一劑量單位時，其經調配以使得儘管將活性成分組合為單一劑量單位，但使活性成分之間的實體接觸最小(亦即，減少)。舉例而言，一種活性成分可經腸衣塗覆。藉由使活性成分中之一者經腸衣塗覆，有可能不僅使組合之活性成分之間的接觸最小，而且亦可能控制此等組分中之一者在胃腸道中之釋放，以使得此等組分中之一者不在胃中釋放而是在腸中釋放。活性成分中之一者亦可經影響整個胃腸道中之持續釋放的物

質塗覆且亦用來使組合之活性成分之間的物理接觸最小。此外，持續釋放之組分可另外經腸衣塗覆以使得此組分之釋放僅在腸中發生。又一方法將涉及組合產品的調配物，其中一種組分經持續及/或腸內釋放聚合物塗覆，且另一種組分亦經聚合物(諸如低黏度級羥丙基甲基纖維素(HPMC)或此項技術中已知之其他適當物質)塗覆以進一步隔開活性組分。聚合物塗覆用來形成與其他組分之相互作用的另一障壁。

使本發明之組合產品之組分(無論是以單一劑型投與抑或以獨立形式但以相同方式同時投與)之間的接觸最小的此等以及其他方式對熟習此項技術者而言根據本案將顯而易知。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其進一步包含選自以下之其他治療劑：鉀離子通道開啟劑、鉀離子通道阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、鈉氫交換器抑制劑、抗心律不整劑、抗動脈粥樣硬化劑、抗凝血劑、抗血栓劑、凝血酶原溶解劑、纖維蛋白原拮抗劑、利尿劑、抗高血壓劑、腺苷三磷酸酶(ATPase)抑制劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑、抗糖尿病劑、消炎劑、抗氧化劑、血管生成調節劑、抗骨質疏鬆劑、激素替代治療劑、激素受體調節劑、口服避孕劑、抗肥胖劑、抗抑鬱劑、抗焦慮劑、精神抑制劑、抗增生劑、抗腫瘤劑、抗潰瘍及胃食道逆流病劑、生長激素劑及/或生長激素促分泌素、甲狀腺模擬劑、抗感染劑、抗病毒劑、抗細菌劑、抗

真菌劑、膽固醇/脂質降低劑及脂質分佈治療劑，及模擬缺血預處理及/或心肌頓抑之藥劑，或其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其進一步包含選自以下之其他治療劑：抗心律不整劑、抗高血壓劑、抗凝血劑、抗血小板劑、凝血酶抑制劑、血栓溶解劑、纖維蛋白溶解劑、鈣離子通道阻斷劑、鉀離子通道阻斷劑、膽固醇/脂質降低劑，或其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其進一步包含選自以下之其他治療劑：華法林(warfarin)、未分化肝素、低分子量肝素、合成五碳糖、水蛭素、阿加曲班(argatroban)、阿司匹靈、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、吲哚美辛(indomethacin)、甲滅酸鹽(mefenamate)、雙嘧達莫(dipyridamol)、屈噁昔康(droxicam)、雙氯芬酸(diclofenac)、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、吡羅昔康(piroxicam)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、替羅非班(tirofiban)、埃替非巴肽(eptifibatide)、阿昔單抗(abciximab)、美拉加群(melagatran)、希美加群(ximelagatran)、二硫酸水蛭素(disulfatohirudin)、組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、改良之組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶及鏈激酶，或其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其中其他治療劑為抗高血壓藥劑，選自ACE抑制劑、AT-1受體拮

抗劑、β-腎上腺素激導性受體拮抗劑、ETA受體拮抗劑、雙重ETA/AT-1受體拮抗劑、腎素抑制劑(阿利吉侖(alliskerin))及血管肽酶抑制劑；抗心律不整劑，選自IKur抑制劑；抗凝血劑，選自凝血酶抑制劑、抗凝血酶III活化劑、肝素輔因子II活化劑、其他因子XIa抑制劑、其他血管舒緩素抑制劑、纖維蛋白溶酶元活化劑抑制劑(PAI-1)拮抗劑、凝血酶可活化纖維蛋白溶解抑制劑(TAFI)抑制劑、因子VIIa抑制劑、因子IXa抑制劑及因子Xa抑制劑；或抗血小板劑，選自GPIIb/IIIa阻斷劑、GP Ib/IX阻斷劑、蛋白酶活化受體1(PAR-1)拮抗劑、蛋白酶活化受體4(PAR-4)拮抗劑、前列腺素E2受體EP3拮抗劑、膠原蛋白受體拮抗劑、磷酸二酯酶-III抑制劑、$P2Y_1$受體拮抗劑、$P2Y_{12}$拮抗劑、血栓素(thromboxane)受體拮抗劑、環加氧酶-1抑制劑及阿司匹靈，或其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其中其他治療劑為抗血小板劑或其組合。

在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其中其他治療劑為抗血小板劑氯吡格雷。

本發明化合物可單獨投與或與一或多種其他治療劑組合投與。「組合投與」或「組合療法」意謂將本發明化合物與一或多種其他治療劑共同投與所治療之哺乳動物。當組合投與時，各組分可同時或以任意次序在不同時間點相繼投與。因此，各組分可分別但在時間上充分接近地投與以提供所要治療效果。

可與本發明化合物組合投與之化合物包括(但不限於)抗凝血劑、抗凝血酶劑、抗血小板劑、纖維蛋白溶解劑、降血脂劑、抗高血壓劑及抗缺血劑。

可與本發明化合物組合使用之其他抗凝血劑(或凝血抑制劑)包括華法林、肝素(未分化肝素或任何可購得之低分子量肝素，例如LOVANOX®)、合成五碳糖、直接作用凝血酶抑制劑(包括水蛭素及阿加曲班)，以及其他因子VIIa抑制劑、因子IXa抑制劑、因子Xa抑制劑(例如ARIXTRA®、阿匹西班(apixaban)、瑞瓦若西班(rivaroxaban)、LY-517717、DU-176b、DX-9065a，及WO 98/57951、WO 03/026652、WO 01/047919及WO 00/076970中所揭示之抑制劑)、因子XIa抑制劑，及此項技術中已知之活化之TAFI及PAI-1之抑制劑。

如本文中所使用，術語抗血小板劑(或血小板抑制劑)表示抑制血小板功能(例如，藉由抑制血小板凝集、黏著或粒狀內含物分泌)之藥劑。該等藥劑包括(但不限於)各種已知之非類固醇消炎藥(NSAID)，諸如乙醯胺苯酚(acetaminophen)、阿司匹靈、可待因(codeine)、雙氯芬酸、屈噁昔康、芬太尼(fentaynl)、布洛芬、吲哚美辛、酮洛酸(ketorolac)、甲滅酸鹽、嗎啡鹼(morphine)、萘普生、非那西汀(phenacetin)、吡羅昔康、舒芬太尼(sufentanyl)、苯磺唑酮、舒林酸，及其醫藥學上可接受之鹽或前藥。在NSAID中，阿司匹靈(乙醯水楊酸或ASA)及吡羅昔康較佳。其他適合血小板抑制劑包括醣蛋白IIb/IIIa

拮抗劑(例如替羅非班、埃替非巴肽、阿昔單抗及依替非巴肽(integrelin))、血栓素-A2-受體拮抗劑(例如伊非曲班(ifetroban))、血栓素-A-合成酶抑制劑、磷酸二酯酶-III(PDE-III)抑制劑(例如雙嘧達莫、西洛他唑(cilostazol))，及PDE-V抑制劑(諸如西地那非(sildenafil))、蛋白酶活化之受體1(PAR1)拮抗劑(例如E-5555、SCH-530348、SCH-203099、SCH-529153及SCH-205831)，及其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

適合在有或無阿司匹靈下與本發明化合物組合使用之抗血小板劑之其他實例為ADP(二磷酸腺苷)受體拮抗劑，較佳為嘌呤型受體$P2Y_1$及$P2Y_{12}$之拮抗劑，其中$P2Y_{12}$甚至更佳。較佳$P2Y_{12}$受體拮抗劑包括克羅匹多(clopidogrel)、噻氯匹定、普拉格雷(prasugrel)、替卡格雷(ticagrelor)及坎格雷洛(cangrelor)及其醫藥學上可接受之鹽或前藥。噻氯匹定及氯吡格雷亦為較佳化合物，此係因為已知其在使用中比阿司匹靈對胃-腸道之作用溫和之故。氯吡格雷為甚至更佳之藥劑。

較佳實例為本發明化合物、阿司匹靈及另一抗血小板劑之三重組合。抗血小板較佳為克羅匹多或普拉格雷，更佳為克羅匹多。

如本文中所使用，術語凝血酶抑制劑(或抗凝血酶劑)表示絲胺酸蛋白酶凝血酶之抑制劑。藉由抑制凝血酶，各種凝血酶介導之過程，諸如凝血酶介導之血小板活化(亦即例如血小板凝集，及/或血小板顆粒內含物(包括血清素)之

分泌)及/或纖維蛋白形成受到干擾。許多凝血酶抑制劑為熟習此項技術者所已知且預期此等抑制劑與本發明化合物組合使用。該等抑制劑包括(但不限於)硼精胺酸衍生物、硼肽、肝素、水蛭素、阿加曲班、達比加川(dabigatran)、AZD-0837，及WO 98/37075及WO 02/044145中所揭示之抑制劑，及其醫藥學上可接受之鹽及前藥。硼精胺酸衍生物及硼肽包括酮酸之N-乙醯基及肽衍生物，諸如離胺酸、鳥胺酸、精胺酸、高精胺酸及其相應異硫鎓類似物之C端a-胺基酮酸衍生物。如本文中所使用，術語水蛭素包括在本文中稱作水蛭肽(hirulog)的水蛭素之適合衍生物或類似物(諸如二硫酸水蛭素)。

如本文中所使用，術語血栓溶解(或纖維蛋白溶解)劑(或血栓溶解劑或纖維蛋白溶解劑)表示溶解血凝塊(血栓)之藥劑。此等藥劑包括組織血纖維蛋白溶酶原活化劑(TPA，天然或重組)及其改質形式、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶、鏈激酶、替奈普酶(tenecteplase)(TNK)、蘭替普酶(lanoteplase)(nPA)、因子VIIa抑制劑、凝血酶抑制劑、因子IXa、Xa及XIa之抑制劑、PAI-I抑制劑(亦即組織血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑之鈍化劑)、活化之TAFI之抑制劑、α-2-抗血纖維蛋白溶酶抑制劑及對甲氧苯甲醯基化血纖維蛋白溶酶原鏈激酶活化劑複合物，包括其醫藥學上可接受之鹽或前藥。如本文中所使用，術語阿尼普酶係指如例如歐洲專利申請案第028,489號中所述之對甲氧苯甲醯基化血纖維蛋白溶酶原鏈激酶活化劑複合物，該申請案之

揭示內容以引用之方式併入本文中。如本文中所使用，術語尿激酶意欲表示雙鏈及單鏈尿激酶，後者在本文中亦稱作尿激酶原。

適合與本發明化合物組合使用之膽固醇/脂質降低劑及脂質分佈療法之實例包括HMG-CoA還原酶抑制劑(例如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)及其他士他汀(statin))、低密度脂蛋白(LDL)受體活性調節劑(例如HOE-402、PCSK9抑制劑)、膽酸錯隔劑(例如消膽胺(cholestyramine)及考來替泊(colestipol))、菸鹼酸或其衍生物(例如NIASPAN®)、GPR109B(菸鹼酸受體)調節劑、非諾貝酸(fenofibric acid)衍生物(例如吉非貝齊(gemfibrozil)、氯貝特(clofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)及苯紮貝特(benzafibrate))及其他過氧化酶體增殖物活化受體(PPAR)α調節劑、PPARδ調節劑(例如GW-501516)、PPARγ調節劑(例如羅格列酮(rosiglitazone))、具有調節PPARα、PPARγ及PPARδ之各種組合之活性的多重功能的化合物、丙丁酚(probucol)或其衍生物(例如AGI-1067)、膽固醇吸收抑制劑及/或尼曼-匹克(Niemann-Pick)C1樣轉運體抑制劑(例如依澤替米貝(ezetimibe))、膽固醇酯轉移蛋白抑制劑(例如CP-529414)、角鯊烯合成酶抑制劑及/或角鯊烯環氧酶抑制劑或其混合物、醯基輔酶A:膽固醇基醯基轉移酶(ACAT)1抑制劑、ACAT2抑制劑、雙重ACAT1/2抑制劑、回腸膽酸轉

運抑制劑(或頂端鈉共依賴性膽酸轉運抑制劑)、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白抑制劑、肝臟-X-受體(LXR)α調節劑、LXRβ調節劑、LXR雙重α/β調節劑、FXR調節劑、ω3脂肪酸(例如3-PUFA)、植物固烷醇及/或植物固烷醇之脂肪酸酯(例如用於BENECOL®人造黃油中之穀固烷醇酯)、內皮脂肪酶抑制劑、及活化逆膽固醇轉運之HDL功能模擬劑(例如apoAI衍生物或apoAI肽模擬劑)。

本發明化合物亦適用作標準或參考化合物，例如作為在涉及抑制凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血漿血管舒緩素之測試或檢定中之品質標準或對照。該等化合物可於商業套組中提供，例如用於涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血漿血管舒緩素之醫藥研究。舉例而言，本發明化合物可在檢定中用作參考物以將其已知活性與具有未知活性之化合物作比較。尤其當測試化合物為參考化合物之衍生物時，此將使實驗者確保檢定適當進行且提供用於比較之基礎。當開發新的檢定或方案時，可使用本發明化合物測試其功效。

本發明化合物亦可用於涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血漿血管舒緩素之診斷檢定中。舉例而言，在未知樣品中凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血漿血管舒緩素的存在可藉由將相關發色受質(例如對於因子XIa而言使用S2366)添加至一系列含有測試樣品及視情況選用之一種本發明化合物的溶液中來測定。若在含有測試樣品之溶液中觀測到pNA產生，但在本發明化合物存在

下未觀測到，則推斷存在因子XIa。

針對目標蛋白酶之K_i值小於或等於0.001 μM且針對其他蛋白酶之K_i值大於或等於0.1 μM的極有效且具選擇性之本發明化合物亦可用於涉及定量血清樣品中之凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血漿血管舒緩素之診斷檢定中。舉例而言，血清樣品中因子XIa之量可藉由在相關發色受質S2366存在下用本發明之有效且選擇性的因子XIa抑制劑小心滴定蛋白酶活性來測定。

本發明亦涵蓋一種製品。如本文中所使用，製品意欲包括(但不限於)套組及包裝。本發明之製品包含：(a)第一容器；(b)位於該第一容器內之醫藥組合物，其中該組合物包含：第一治療劑，其包含：本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽形式；及(c)聲明該醫藥組合物可用於治療血栓栓塞及/或發炎性病症(如先前所定義)之藥品說明書。在另一實施例中，藥品說明書聲明醫藥組合物可與第二治療劑組合(如先前所定義)使用以治療血栓栓塞及/或發炎性病症。製品可進一步包含：(d)第二容器，其中組分(a)及(b)位於該第二容器內且組分(c)位於該第二容器內部或外部。位於第一及第二容器內意謂各別容器將物品容納在其邊界內。

第一容器為用於容納醫藥組合物之容器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/成批出售。第一容器意欲包括瓶、廣口瓶、小瓶、燒瓶、注射器、管(例如用於乳膏製劑)或任何其他用於製造、容納、儲存或分配醫藥產品之容器。

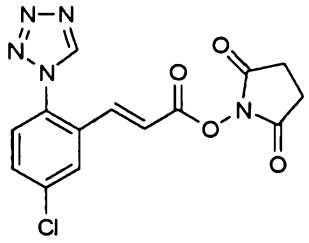
第二容器為用於容納第一容器及視情況選用之藥品說明書之容器。第二容器之實例包括(但不限於)盒子(例如紙板或塑膠盒)、板條箱、紙板箱、袋子(例如紙袋或塑膠袋)、囊及包。藥品說明書可經由膠帶、膠水、釘或其他附著方法實體附著於第一容器外部，或可將其置放於第二容器內部而不藉助於任何實體方式附著於第一容器。或者，藥品說明書位於第二容器外部。當位於第二容器外部時，較佳藥品說明書經由膠帶、膠水、釘或其他附著方法實體附著。或者，其可與第二容器外部相鄰或接觸而非實體附著。

藥品說明書為陳述與位於第一容器內之醫藥組合物相關之資訊的標記、標籤、標誌等。所陳述之資訊將通常由管理製品欲出售之地區的管理機構(例如美國食品及藥物管理局(United States Food and Drug Administration))來確定。較佳地，藥品說明書明確陳述醫藥組合物已經批准可用於之適應症。藥品說明書可由任何材料製成，人可讀取其中或其上所含之資訊。較佳地，藥品說明書為上面已形成(例如列印或塗佈)所要資訊之可列印材料(例如紙張、塑膠、紙板、箔片、背黏性紙張或塑膠等)。

本發明之其他特徵將在描述以下例示性實施例之過程中變得顯而易知，該等例示性實施例係出於說明本發明而給出，而不意欲限制本發明。以下實例已使用本文中所揭示之方法來製備、分離及表徵。

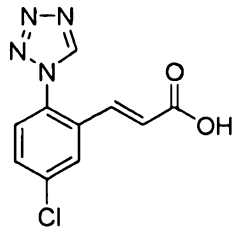
中間物1. (E)-3-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酸2,5-二

側氧基吡咯啶-1-基酯



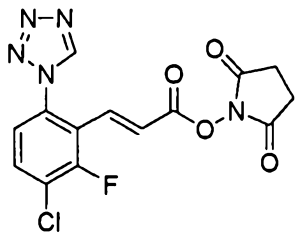
該合成係如09/17/2009公開之PCT國際申請案第WO 2009/114677號中之中間物1所述。

中間物2. (E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯酸



該合成係如09/17/2009公開之PCT國際申請案第WO 2009/114677號中之中間物1B所述。

中間物3. (E)-3-(3-氯-2-氟-6-四唑-1-基-苯基)-丙烯酸2,5-二側氧基-吡咯啶-1-基酯

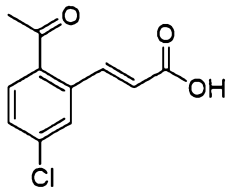


中間物3A. (E)-3-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酸：中間物3A之合成係如09/17/2009公開之PCT國際申請案第WO 2009/114677號中之中間物7所述。

中間物3. 向中間物3A(1.0 g，3.72 mmol)於THF(18.70 mL)及DMF(1.870 mL)中之輕微混濁混合物中添加1-羥基吡

咯啶-2,5-二酮(0.471 g，4.09 mmol)及DIC(0.638 mL，4.09 mmol)。在室溫下攪拌反應物，且隨時間形成白色沈澱物。藉由抽吸過濾收集固體，且用MeOH、水、MeOH洗滌，風乾，且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之中間物3(0.98 g，產率72.0%)。MS (ESI) *m/z*: 366.2 $(M+H)^+$。

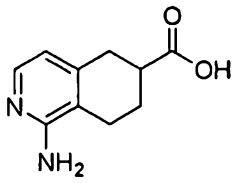
中間物4. (E)-3-(2-乙醯基-5-氯苯基)丙烯酸



中間物4A. (E)-3-(2-乙醯基-5-氯苯基)丙烯酸第三丁酯：向1-(2-溴-4-氯苯基)乙酮(1.0 g，4.28 mmol)、三丁胺(2.041 mL，8.57 mmol)及丙烯酸第三丁酯(1.255 mL，8.57 mmol)於DMF(10 mL)中之脫氣溶液中添加鈀/碳(0.456 g，0.428 mmol)及乙酸鈀(II)(0.096 g，0.428 mmol)。使反應混合物升溫至100℃。16小時後，冷卻反應物至室溫。過濾反應物，且用DMF沖洗固體。用EtOAc稀釋濾液，用水(2×)、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈棕色油狀之中間物4A(0.760 g，63%)。MS (ESI) *m/z*: 225.0 $(M-C_4H_8+H)^+$。

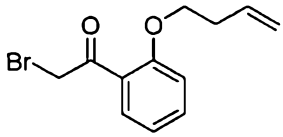
中間物4. 在室溫下攪拌中間物4A(0.048 g，0.171 mmol)於50% TFA/DCM(2 mL)中之溶液。1小時後，濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之中間物4(0.038 g，產率100%)。該物質不經進一步純化即使用。MS (ESI) *m/z*: 225.1 $(M+H)^+$。

中間物5. 1-胺基-5,6,7,8-四氫異喹啉-6-甲酸



該合成係如12/22/2005公開之美國專利申請案第2005/0282805號中之實例147部分E所述。

中間物6. 2-溴-1-(2-(丁-3-烯氧基)苯基)乙酮

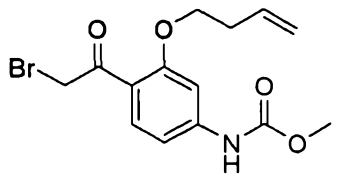


中間物6A. 1-(2-丁-3-烯氧基-苯基)-乙酮：向碳酸鉀(15.2 g，110 mmol)於丙酮(29.4 mL)中之白色懸浮液中添加5-溴丁-1-烯(3.73 mL，36.7 mmol)及1-(2-羥基苯基)乙酮(4.42 mL，36.7 mmol)。使所得灰白色懸浮液升溫至回流且攪拌隔夜。冷卻反應物至室溫，過濾且濃縮濾液。將殘餘物在水與EtOAc之間分配，且分離各層。用EtOAc(2×20 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到1.12 g(15%)呈深紫色油狀之中間物6A。MS (ESI) *m/z*: 205.2 $(M+H)^+$。

中間物6. 使中間物6A(1.1153 g，5.86 mmol)及溴化銅(II)(2.62 g，11.73 mmol)於EtOAc(10.47 mL)中之懸浮液升溫至回流。1小時後，冷卻懸浮液至室溫，過濾，且濃縮濾液，得到綠棕色殘餘物。將綠棕色殘餘物溶解於EtOAc(100 mL)中且用水(2×100 mL)洗滌。有機層隨後用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純

化，得到0.773 g(44%)呈黃色油狀之中間物6。MS (ESI) *m/z*: 271.1 $(M+H)^+$。

中間物7. 4-(2-溴乙醯基)-3-(丁-3-烯氧基)苯基胺基甲酸甲酯



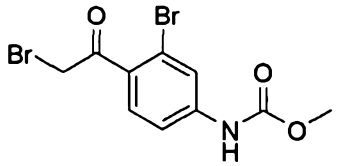
中間物7A. 1-(4-胺基-2-(丁-3-烯氧基)苯基)乙酮：在60℃下於密封管中加熱1-(4-胺基-2-羥基苯基)乙酮(3 g，19.85 mmol)、4-溴丁-1-烯(6.04 mL，59.5 mmol)及K_2CO_3(16.46 g，119 mmol)於丙酮(30 mL)中之懸浮液。18小時後，再添加2當量4-溴丁-1-烯，且在60℃下加熱反應物18小時。再重複此過程一次，且冷卻反應物至室溫，用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到1.055 g(14.24%)呈黃色固體狀之中間物7A。MS (ESI) *m/z*: 206.0 $(M+H)^+$。

中間物7B. 4-乙醯基-3-(丁-3-烯氧基)苯基胺基甲酸甲酯：向中間物7A(1.055 g)於DCM(9.42 mL)及吡啶(0.252 mL，3.11 mmol)中之黃色澄清冷(0℃)溶液中逐滴添加氯甲酸甲酯(0.230 mL，2.97 mmol)。在0℃下攪拌所得黃色懸浮液2小時。將反應物在EtOAc/飽和碳酸氫鈉之間分配，且分離各層。用EtOAc(1×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到黃色固體。藉由自DCM中濕磨純化固體。經由布氏漏斗過濾(Buchner funnel filtration)收集固體，且用DCM(3×2 mL)沖洗，風

乾，且在真空下乾燥，得到0.91 g呈白色固體狀之中間物7B。MS (ESI) *m/z*: 264.0 $(M+H)^+$。

根據中間物6中所述之程序，用中間物7B替代中間物6A，製備中間物7。該物質不經進一步純化即使用。MS (ESI) *m/z*: 341.9 $(M+H)^+$及343.9 $(M+2+H)^+$。

中間物8. [3-溴-4-(2-溴-乙醯基)-苯基]-胺基甲酸甲酯



中間物8A. 1-(4-胺基-2-溴苯基)乙酮：(**注意，可能存在爆炸危險！**)將1-(2-溴-4-氟苯基)乙酮(22.8 g，0.105 mol)於DMSO(105 mL)及氫氧化銨(68.2 mL，0.526 mol)中之無色澄清溶液分入19個20 mL微波小瓶中。密封小瓶，在150℃下微波處理1.5小時，隨後冷卻至室溫。合併所有反應物，在DCM與水(400 mL)之間分配，且分離各層。用DCM(2×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到35 g呈橙色油狀之中間物8A。該物質不經進一步純化即進行下一步驟。MS (ESI) *m/z*: 212.4 $(M+H)^+$及214.4 $(M+2+H)^+$。

根據中間物7中所述之程序，用中間物8A替代中間物7A，製備中間物8。MS (ESI) *m/z*: 352.1 $(M+H)^+$及354.1 $(M+2+H)^+$。

下文著重說明中間物8之替代製備：

替代中間物8A. 1-(4-胺基-2-溴苯基)乙酮：分數份向中

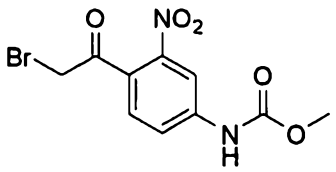
間物10C(19 g，0.077 mol)於乙醇(400 mL)中之溶液中添加氯化錫(II)(74 g，0.39 mol)。添加後，加熱反應物至回流隔夜。濃縮反應物，且將殘餘物溶解於10%氫氧化鈉水溶液(200 mL)中。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取溶液。合併之有機層用鹽水洗滌且濃縮，得到油狀物。添加石油醚(25 mL)，得到懸浮液。傾析石油醚，且將固體懸浮於20%乙酸乙酯/石油醚中。收集固體，得到14 g中間物8A。

替代中間物8B. (4-乙醯基-3-溴-苯基)-胺基甲酸甲酯：向替代中間物8A(14 g，0.065 mol)及休尼格鹼(Hunig's base)(12.7 g，0.098 mol)於無水二噁烷(140 mL)中之冷(10℃)混合物中逐滴添加氯甲酸甲酯(7.4 g，0.078 mol)。3小時後，用水(100 mL)淬滅反應物，隨後用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由自異丙醇中濕磨純化，得到14 g替代中間物8B。MS (ESI) *m/z*: 271.7 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.50 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 10.14 (s, 1H)。

替代中間物8. 經1小時，向替代中間物8B(90 g，0.33 mol)於無水二噁烷(900 mL)中之冷(10℃)溶液中逐滴添加溴(52.9 g，0.33 mol)於二噁烷(430 mL)中之溶液。2小時後，添加冰冷水(500 mL)，且用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取反應物。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到110 g粗產物。使粗產物於乙醇(1 L)中之懸

浮液升溫至50℃。形成澄清溶液後，逐滴添加水(1.0 L)，且逐漸冷卻混合物至35℃。藉由過濾收集沈澱固體，用乙醇(200 mL)洗滌，風乾，隨後在真空下在50℃下乾燥30分鐘，得到70 g替代中間物8。

中間物9. 4-(2-溴乙醯基)-3-硝基苯基胺基甲酸甲酯



中間物9A. 4-碘-3-硝基苯基胺基甲酸甲酯：向4-碘-3-硝基苯胺(8.46 g，32.0 mmol)於DCM(320 mL)及吡啶(2.85 mL，35.2 mmol)中之黃色冷(0℃)懸浮液中逐滴添加氯甲酸甲酯(2.61 mL，33.6 mmol)。在0℃下，攪拌所得淺黃色澄清溶液。1.5小時後，用DCM稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於極少量DCM(約100 mL)中，隨後添加己烷(600 mL)，得到黃色懸浮液。過濾懸浮液，且用己烷沖洗固體，隨後乾燥，得到呈黃色固體狀之中間物9A(10.3 g，100 %)。MS (ESI) *m/z*: 321.3 $(M-H)^-$。

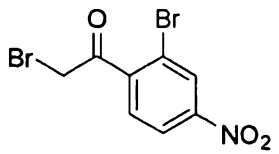
中間物9B. 4-(1-乙氧基乙烯基)-3-硝基苯基胺基甲酸甲酯：將中間物9A(6 g，18.63 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(7.55 mL，22.36 mmol)及氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(0.654 g，0.932 mmol)於甲苯(37.3 mL)中之溶液在110℃下加熱。2小時後，冷卻反應物至室溫。經0.45微米GMF過濾反應混合物，用EtOAc沖洗。濃縮濾液。藉由正

相層析純化，得到呈棕色固體狀之中間物9B(3.59 g，產率72.4%)。MS (ESI) *m/z*: 267.4 $(M+H)^+$。

中間物9. 向中間物9B(3.59 g，13.48 mmol)於THF(20 mL)及水(7 mL)中之輕微混濁橙色混合物中添加NBS(2.400 g，13.48 mmol)。在室溫下攪拌所得黃色澄清溶液20分鐘，隨後將反應物在EtOAc/鹽水之間分配。分離各層，且有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色泡沫狀之中間物9(4.28 g，產率100%)。此物質不經進一步純化即使用。MS (ESI) *m/z*: 317.3 $(M+H)^+$, 319.3 $(M+2+H)^+$。

或者，中間物9B可用1 N HCl水溶液水解，得到甲基酮，隨後可根據中間物6中所述之程序用溴化銅(II)溴化該甲基酮。

中間物10. 2-溴-1-(2-溴-4-硝基苯基)乙酮



中間物10A. 2-溴-4-硝基-苯甲酸：向吡啶(500 mL)及水(1.0 L)之溫(80℃)溶液中添加4-硝基-2-溴甲苯(100 g，0.46 mol)。攪拌所得懸浮液直至其變成澄清溶液。接著，經1.5小時分數份添加$KMnO_4$(600 g，3.8 mol)。攪拌反應物隔夜。冷卻反應混合物至室溫，隨後添加10%氫氧化鈉水溶液(200 mL)。15分鐘後，過濾反應物以移除固體。用10%氫氧化鈉水溶液(5×100 mL)沖洗固體。用MTBE(3×250

mL)萃取濾液。冷卻澄清水層至10℃，隨後用濃鹽酸酸化。用MTBE(4×500 mL)萃取水層。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到72 g中間物10A。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.96 (d, J=8 Hz, 1H), 8.28-8.48 (m, 1H), 8.49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 14.1 (br. s, 1H)。

中間物10B. 2-(2-溴-4-硝基-苯甲醯基)-丙二酸二乙酯：向中間物10A(50 g，0.2 mol)於甲苯(500 mL)中之溶液中添加三乙胺(24.6 g，0.24 mol)。冷卻反應物至15℃，且添加氯甲酸乙酯(24 g，0.22 mol)。45分鐘後，冷卻混合酸酐溶液至0℃。

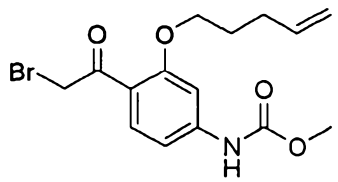
在另一燒瓶中：向鎂屑(5.4 g)於無水乙醚(300 mL)中之懸浮液中添加乙醇(3.0 mL)、四氯化碳(2.0 mL)及丙二酸二乙酯(34 mL，0.22 mol)。在40℃下攪拌混合物1小時以確保鎂完全溶解。反應物變成澄清溶液後，將其添加至混合酸酐之冷溶液中。2小時後，用2 N硫酸(200 mL)淬滅反應物，隨後用乙酸乙酯(4×100 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到80 g中間物10B。其不經進一步純化即用於下一步驟中。

中間物10C. 1-(2-溴-4-硝基-苯基)-乙酮：在105℃下攪拌中間物10B(80 g，0.2 mol)於乙酸(400 mL)及硫酸(400 mL)中之混合物。3小時後，冷卻反應物至室溫，隨後用乙酸乙酯(2×500 mL)萃取。合併之有機層用20%氫氧化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到43.0 g中間物10C。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.66 (s, 3H), 7.57 (d,

J=8 Hz, 1H), 8.21-8.24 (dd, 1H), 8.48 (d, J=2.0 Hz, 1H)。

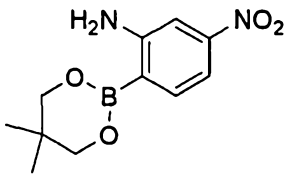
中間物10. 經1.5小時，向中間物10C(43 g，0.17 mol)於無水二噁烷(430 mL)中之冷(10℃)溶液中逐滴添加溴(31 g)於二噁烷(430 mL)中之溶液。攪拌反應物30分鐘，隨後添加冰冷水(150 mL)。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取反應物。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析(石油醚/乙酸乙酯)純化，得到30 g中間物10。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.46 (s, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.25-8.27 (dd, 1H), 8.50 (d, J=2.4 Hz, 1H)。

中間物11. 4-(2-溴乙醯基)-3-(戊-4-烯氧基)苯基胺基甲酸甲酯



根據中間物7中所述之程序，藉由用5-溴戊-1-烯替代4-溴丁-1-烯，製備此化合物。MS (ESI) *m/z*: 355.9 $(M+H)^+$, 357.9 $(M+2+H)^+$。

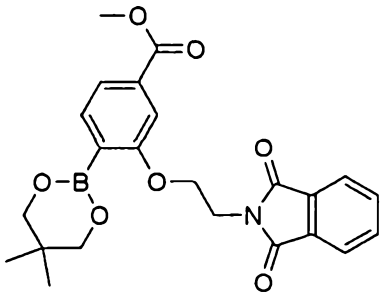
中間物12. 2-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-5-硝基-苯基胺



向含有2-溴-5-硝基苯胺(10.0 g，46.1 mmol)、雙(新戊二醇根基)二硼(13.01 g，57.6 mmol)、乙酸鉀(13.57 g，138 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.941 g，1.152 mmol)

之配備有回流冷凝器之火焰乾燥燒瓶中添加DMSO(132 mL)。用氬氣使所得深紅棕色懸浮液脫氣30分鐘，隨後使反應物升溫至80℃。4小時後，停止反應且冷卻至室溫。將反應物緩慢傾入劇烈攪拌的冰冷水(300 mL)中，得到棕色懸浮液。攪拌10分鐘後，過濾懸浮液以收集固體。用水(3×125 mL)沖洗固體，風乾，隨後在真空下乾燥，得到棕色固體。藉由正相層析純化，得到4.36 g呈橙色固體狀之中間物12。MS (ESI) *m/z*: 183.1 $(M-C_5H_8+H)^+$。

中間物13. 4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3-[2-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯

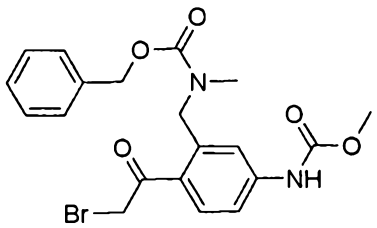


中間物13A. 4-溴-3-[2-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯：在0℃下，以小份向4-溴-3-羥基苯甲酸甲酯(2.0 g，8.66 mmol)及2-(2-溴乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.419 g，9.52 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加NaH(0.866 g，21.64 mmol)。在氬氣下在0℃下攪拌反應物2小時。使反應物升溫至60℃且攪拌4小時。冷卻至室溫後，用EtOAc稀釋反應混合物，用1 M HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈白色固體狀之中間物13A(0.36 g，產

率10.3%)。MS (ESI) *m/z*: 404.0/406.0 $(M+H)^+$。

根據中間物12中所述之程序，藉由用中間物13A替代2-溴-5-硝基苯胺且在90℃下於乙腈中進行反應，製備中間物13。MS (ESI) *m/z*: 352.1 $(M+H)^+$。

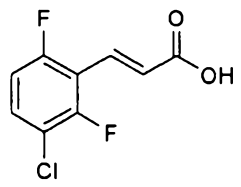
中間物14. [3-[(苯甲基氧基羰基-甲基-胺基)-甲基]-4-(2-溴-乙醯基)-苯基]-胺基甲酸甲酯



中間物14A. 5-胺基-2-溴苯甲基(甲基)胺基甲酸苯甲酯：在0℃下，向2-溴-5-硝基苯甲基(甲基)胺基甲酸苯甲酯(3.0 g，7.91 mmol)於MeOH(60 mL)中之混合物中添加氯化銨(2.116 g，39.6 mmol)及鋅(2.59 g，39.6 mmol)。使反應混合物溫至室溫，且在氬氣下攪拌3小時。濾出固體且移除溶劑，得到呈淡棕褐色固體狀之中間物14A(2.72 g，產率98%)。MS (ESI) *m/z*: 350.8 $(M+H)^+$。

根據中間物9中所述之程序，藉由用中間物14A替代4-碘-3-硝基苯胺，製備中間物14。MS (ESI) *m/z*: 449.0 $(M+H)^+$。

中間物15. (E)-3-(3-氯-2,6-二氟-苯基)-丙烯酸

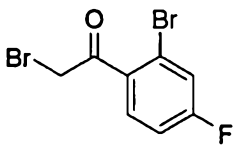


中間物15A. 3-氯-2,6-二氟苯甲醛：向(3-氯-2,6-二氟苯基)甲醇(1.07 g，5.99 mmol)於CH_2Cl_2(20 ml)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(3.05 g，7.19 mmol)。2小時後，濃縮反應物。藉由正相層析純化，得到呈白色固體狀之中間物15A(0.94 g，產率89%)。MS (ESI) *m/z*: 177.1 $(M+H)^+$。

中間物15B. (E)-3-(3-氯-2,6-二氟苯基)丙烯酸第三丁酯：向中間物15A(0.94 g，5.32 mmol)於THF(30 ml)中之溶液中添加2-(二甲氧基磷醯基)乙酸第三丁酯(1.194 g，5.32 mmol)及KO^tBu(0.896 g，7.99 mmol)。2小時後，用EtOAc稀釋反應物，用H_2O、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈無色澄清油狀之中間物15B(0.866 g，產率59.2%)。MS (ESI) *m/z*: 219.2 $(M-^tBu+H)^+$。

中間物15. 向中間物15B(0.866 g，3.15 mmol)於DCM(7.0 ml)中之溶液中添加TFA(3.0 mL，38.9 mmol)。1.5小時後，濃縮反應物，且在真空中乾燥殘餘物，得到呈灰白色固體狀之中間物15(0.689 g，產率100%)。MS (ESI) *m/z*: 219.1 $(M+H)^+$。

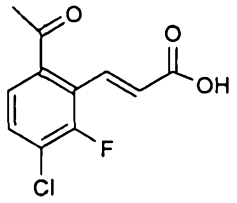
中間物17. 2-溴-1-(2-溴-4-氟-苯基)-乙酮



該合成係如02/17/2005公開之PCT國際申請案第WO

2005/014566號中第92頁之方法A-1所述。

中間物18. (E)-3-(6-乙醯基-3-氯-2-氟-苯基)-丙烯酸



中間物18A. 2-溴-4-氯-3-氟苯甲酸：向DIEA(4.9 mL，48 mmol)於THF中之冷(-78℃)溶液中逐滴添加n-BuLi(132 mL，2.3當量，2.5 M溶液)。在-30℃下攪拌混合物30分鐘。再冷卻反應混合物至-78℃，且經1小時添加4-氯-3-氟苯甲酸(25 g，143 mmol)於THF中之溶液。在-78℃下攪拌反應物隔夜。第二天，添加1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷(87 g，267 mmol)於THF中之溶液，且在-78℃下再攪拌反應物2小時，隨後在室溫下攪拌4小時。用水淬滅反應混合物，分離各層，且用Et_2O洗滌水層。用1.5 N HCl酸化水層，隨後用EtOAc(2×200 mL)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到中間物18A(30 g，83.3%)。MS (ESI) *m/z*: 252.6 $(M-H)^+$。

中間物18B. 2-((2-溴-4-氯-3-氟苯基)(羥基)亞甲基)丙二酸二乙酯：向中間物18A(14.6 g，57 mmol)於DCM(200 mL)中之懸浮液中添加亞硫醯氯(6.6 mL，88 mmol)。在回流下攪拌混合物3小時。移除溶劑，且在真空中乾燥殘餘物，得到呈淺棕色固體狀之酸氯化物。

向氫化鈉(3.66 g(60%)，91.5 mmol)於THF中之冷(0℃)懸浮液中添加丙二酸二乙酯(0.612 g，3.82 mmol)於THF(5

mL)中之溶液。10分鐘後，緩慢添加酸氯化物(16.4 g，60 mmol)於THF(160 mL)中之溶液。添加後，使反應物升溫至室溫。30分鐘後，移除溶劑，且用冷(0℃)1.2 M HCl (150 mL)處理殘餘物。用EtOAc(3×250 mL)萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之中間物18B(20 g，87%)。MS (ESI) *m/z*: 395/397 $(M+H)^+$。

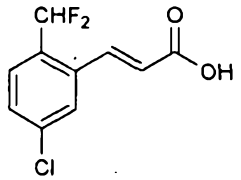
中間物18C. 1-(2-溴-4-氯-3-氟苯基)乙酮：在110℃下，攪拌中間物18B(18.6 g，47 mmol)於乙酸(200 mL)、H_2O(150 mL)及H_2SO_4(2.0 mL)中之溶液4小時。移除大部分溶劑，且用EtOAc(400 mL)稀釋殘餘物，用水(5×20 mL)、飽和$NaHCO_3$、1 N NaOH及鹽水洗滌。移除溶劑，得到呈低熔點固體狀之中間物18C(10 g，84%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.42 (q, *J*=6.8, 6.4 Hz, 1 H), 7.24 (q, *J*=6.4, 5.2 Hz, 1 H), 2.5 (s, 3H)。

中間物18D. (E)-3-(6-乙醯基-3-氯-2-氟苯基)丙烯酸第三丁酯：向中間物18C(50 g，198 mmol)、丙烯酸第三丁酯(50.9 g，397 mmol)及TEA(55 mL，397 mmol)於DMF(500 mL)中之混合物中添加$Pd(OAc)_2$(8.9 g，39.7 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物隔夜。冷卻反應物至室溫，過濾且濃縮濾液。藉由正相層析純化，得到呈淺黃色固體狀之中間物18D(30 g，50.8%)。MS (ESI) *m/z*: 242.7 $(M+H)^+$。

中間物18. 在室溫下攪拌中間物18D(25 g，84 mmol)於DCM(330 mL)及TFA(330 mL)中之溶液。1.5小時後，濃縮

溶劑，得到呈白色固體狀之中間物18(19.5 g，97.0)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.69 (bs, 1 H), 7.80-7.76 (m, 2 H), 7.62 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 6.30 (dd, *J*=2.4, 2.0 Hz, 1 H), 2.6 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z*: 241 $(M-H)^+$。

中間物19. (E)-3-(5-氯-2-(二氟甲基)苯基)丙烯酸



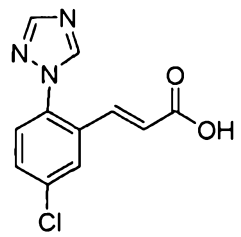
中間物19A. 2-溴-4-氯-1-(二氟甲基)苯：在0℃下，向2-溴-4-氯苯甲醛(1 g，4.56 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中添加DAST(0.903 mL，6.83 mmol)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。用EtOAc稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈澄清油狀之中間物19A(0.88 g，產率80%)。MS (ESI) *m/z*: 261.2 $(M+Na)^+$。

中間物19B. (E)-3-(5-氯-2-(二氟甲基)苯基)丙烯酸第三丁酯：向中間物19A(0.88 g，3.64 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加丙烯酸第三丁酯(1.401 g，10.93 mmol)、TEA(1.270 mL，9.11 mmol)及乙酸鈀(0.082 g，0.364 mmol)。使反應物升溫至90℃。5小時後，冷卻反應物至室溫，隨後過濾以移除固體。用EtOAc稀釋濾液，用1 M HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈棕褐色油狀之中間物19B(232 mg，產率22%)。MS (ESI) *m/z*: 233.1(M-

tBu)$^+$。

中間物19. 向中間物19B(232 mg，0.804 mmol)於DCM(2.0 mL)中之溶液中添加TFA(2.0 mL，26.0 mmol)。在氬氣下在室溫下攪拌反應物。1小時後，移除溶劑，且乾燥殘餘物，得到呈棕褐色固體狀之中間物19(191 mg，產率100%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (dt, *J*=15.8, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.01 (t, *J*=54.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=15.8 Hz, 1H)。^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -111.67 (s, 2F)。MS (ESI) *m/z*: 233.1$(M+H)^+$。

中間物20. (E)-3-(5-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)丙烯酸



中間物20A. 5-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醛：在50℃下，攪拌5-氯-2-氟苯甲醛(0.634 g，4 mmol)、1H-1,2,4-三唑(0.290 g，4.20 mmol)及碳酸銫(1.564 g，4.80 mmol)於DMF(6 mL)中之混合物。20小時後，冷卻反應物至室溫，在水與EtOAc之間分配，且分離各層。有機層用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物懸浮於DCM(5 mL)中，隨後過濾。用己烷洗滌固體，風乾，且在真空下乾燥，得到0.22 g(26.5%)呈黃色固體狀之中間物20A。MS (ESI) *m/z*: 208.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz,

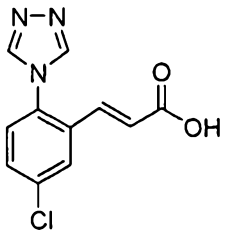
$CDCl_3$) δ: 7.48 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J=2.2 Hz, 8.2 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H)。

中間物20B. (E)-3-(5-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)丙烯酸第三丁酯：向NaH(60%，0.100 g，2.495 mmol)於THF(4 mL)中之懸浮液中逐滴添加2-(二甲氧基磷醯基)乙酸第三丁酯(0.530 mL，2.67 mmol)。在室溫下攪拌混濁的反應混合物45分鐘，隨後冷卻至0℃。接著，添加中間物20A(0.37 g，1.78 mmol)於THF(14 mL)中之溶液。反應混合物變成橙色。30分鐘後，用飽和NH_4Cl淬滅反應物，隨後用EtOAc及水稀釋反應物。分離各層，且有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到0.178 g(26%)呈黃色膠狀之中間物20B。MS (ESI) *m/z*: 306.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (s, 9 H), 6.38 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 7.34-7.42 (m, 2 H), 7.48 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H)。

中間物20. 向中間物20B(0.178 g，0.582 mmol)於DCM(1 ml)中之溶液中添加TFA(1 ml，12.98 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後濃縮至乾燥。添加MeOH(3 mL)，得到白色懸浮液。藉由過濾收集固體，用少量甲醇沖洗。風乾固體，且在真空下乾燥，得到0.076 g(52%)呈白色固體狀之中間物20。MS (ESI) *m/z*: 250.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.65 (d, 15.9 Hz, 1 H),

7.21 (d, 15.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=2.2 Hz, 8.2 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 12.64 (s, 1 H)。

中間物21. (E)-3-(5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)丙烯酸



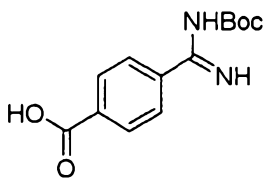
中間物21A. 4-(4-氯-2-碘苯基)-4H-1,2,4-三唑：依序向4-氯-2-碘苯胺(0.760 g，3 mmol)及N'-甲醯基甲醯肼(0.793 g，9 mmol)於吡啶(12 ml)中之懸浮液中逐滴添加氯三甲基矽烷(5.71 ml，45 mmol)及TEA(2.84 ml, 20.4 mmol)。在100℃下加熱反應混合物。4小時後，冷卻反應物至室溫，且濃縮反應物，得到固體。將固體懸浮於水中，且藉由過濾收集固體，用水洗滌。風乾固體，且在真空下乾燥，得到0.8 g灰白色固體。藉由正相層析純化，得到0.59 g(64%)呈白色固體狀之中間物21A。MS (ESI) *m/z*: 306.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=2.2 Hz, 8.2 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 2 H)。

中間物21B. (E)-3-(5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)丙烯酸第三丁酯：向中間物21A(0.48 g，1.571 mmol)、三丁胺(0.749 mL，3.14 mmol)及丙烯酸第三丁酯(1.151 mL，7.86 mmol)於DMF(7.86 mL)中之脫氣溶液中添加鈀/碳

(10% w/w，0.167 g，0.157 mmol)及乙酸鈀(II)(0.035 g，0.157 mmol)。在100℃下加熱反應物18小時。再添加丙烯酸第三丁酯(1.151 mL，7.86 mmol)及乙酸鈀(II)(0.035 g，0.157 mmol)，且在100℃下再攪拌反應物48小時。冷卻反應物至室溫，經0.45 μm GMF過濾，且用EtOAc沖洗。用EtOAc稀釋濾液，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。依序藉由正相層析及逆相層析純化，得到0.122 g(25%)呈白色固體狀之中間物21B。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.47 (s, 9 H), 6.51 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.62 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 8.86 (s, 2 H)。

中間物21. 向中間物21B(0.122 g，0.399 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA(0.5 mL，6.49 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時，隨後濃縮，得到0.100 g(100%)呈白色固體狀之中間物21。MS (ESI) *m/z*: 249.9 $(M+H)^+$。

中間物22. 4-(N-(第三丁氧基羰基)甲脒基)苯甲酸二氫氧化鈉鹽



中間物22A. 4-(N-羥基甲脒基)苯甲酸甲酯：向4-氰基苯甲酸甲酯(1.003 g，6.22 mmol)於MeOH(15 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(2.162 g，31.1 mmol)及TEA(4.34 mL，

31.1 mmol)。在室溫下攪拌反應物24小時，隨後濃縮反應物，得到白色固體。添加水及DCM，得到懸浮液。過濾懸浮液，且用水沖洗固體，隨後風乾，得到1.14 g(94%)呈白色固體狀之中間物22A。MS (ESI) *m/z*: 195.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.91 (s, 3 H), 7.74-7.77 (m, 2 H), 8.01-8.04 (m, 2 H)。該物質不經進一步純化即進行下一步驟。

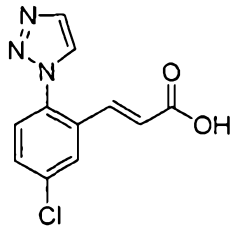
中間物22B. 4-甲脒基苯甲酸甲酯單乙酸鹽：向中間物22A(1.14 g，5.87 mmol)於乙酸(5 mL)中之溶液中添加乙酸酐(2 mL，21.20 mmol)。反應物變成白色凝膠。10分鐘後，依序添加MeOH(50 mL)及鈀/碳(10% w/w，0.625 g，0.587 mmol)。使氫氣鼓泡穿過反應混合物持續幾分鐘，隨後在氫氣球下攪拌反應物。24小時後，經由0.45 μm GMF用MeOH沖洗過濾反應物。濃縮濾液，得到1.32 g(94%)呈白色固體狀之中間物22B。MS (ESI) *m/z*: 179.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.90 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 7.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H)。

中間物22C. 4-(N-(第三丁氧基羰基)甲脒基)苯甲酸甲酯：向中間物22B(1.82 g，7.64 mmol)於DCM(102 mL)中之白色懸浮液中添加二碳酸二第三丁酯(2.452 g，11.24 mmol)及TEA(4.27 mL，30.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。反應物隨時間變成澄清溶液。72小時後，再添加二碳酸二第三丁酯(0.4當量，0.879 g)，且在室溫下攪拌反應物。再過24小時後，濃縮反應物。藉由正相層析純化，得

到0.84 g(30%)呈白色固體狀之中間物22C。MS (ESI) *m/z*: 277.3 $(M-H)^-$。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.52 (s, 9 H), 3.93 (s, 3 H), 7.86-7.91 (m, 2 H), 8.07-8.10 (m, 2 H)。

中間物22. 向中間物22C(0.84 g，3.02 mmol)於MeOH (15.09 mL)中之溶液中添加1 N NaOH(6.04 mL，6.04 mmol)，得到混濁的白色混合物。再添加MeOH(15.09 mL)，且在室溫下攪拌所得澄清溶液。24小時後，濃縮反應物，得到0.895 g(86%)呈白色固體狀之中間物22。MS (ESI) *m/z*: 265.3 $(M+H)^+$。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

中間物23. (E)-3-(5-氯-2-1,2,3-三唑-1-基-苯基)-丙烯酸



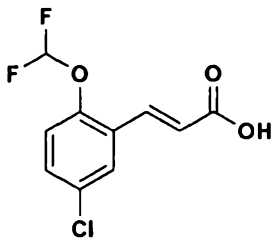
中間物23A. 5-氯-2-1,2,3-三唑-1-基-苯甲醛及中間物23B. 5-氯-2-1,2,3-三唑-2-基-苯甲醛：向5-氯-2-氟苯甲醛(1 g，6.31 mmol)於DMF(12.6 mL)中之溶液中添加1H-1,2,3-三唑(0.365 ml，6.31 mmol)及Cs_2CO_3(4.11 g，12.61 mmol)。在室溫下攪拌反應物18小時。向反應物中添加水，且用1 N HCl酸化所得懸浮液至pH<3，隨後過濾反應物。用EtOAc(3×)萃取濾液。合併有機層且用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。用DCM/己烷濕磨，得

到0.35 g呈黃色固體狀之中間物23A與中間物23B之混合物。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

中間物23C. (E)-3-(5-氯-2-1,2,3-三唑-1-基-苯基)-丙烯酸第三丁酯及中間物23D. (E)-3-(5-氯-2-1,2,3-三唑-2-基-苯基)-丙烯酸第三丁酯：根據中間物20B中所述之程序，藉由用中間物23A與中間物23B之混合物替代中間物20A，製備標題化合物。藉由正相層析分離三唑區位異構體，得到0.147 g(28.5%)中間物23C。MS (ESI) *m/z*: 306.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 6.36 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H)。

中間物23. 根據中間物20中所述之程序，藉由用中間物23C替代中間物20B，製備標題化合物。MS (ESI) *m/z*: 250.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.51 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J*=0.83 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J*=0.83 Hz, 1 H)。

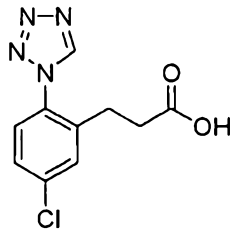
中間物24. (E)-3-(5-氯-2-二氟甲氧基-苯基)-丙烯酸



中間物24A. (E)-3-(5-氯-2-二氟甲氧基-苯基)-丙烯酸第三丁酯：向第三丁醇鉀(0.407 g，3.63 mmol)於THF(10 mL)中之冷(0℃)溶液中添加2-(二甲氧基磷醯基)乙酸第三丁酯(0.528 mL，2.66 mmol)及5-氯-2-(二氟甲氧基)苯甲醛(0.50 g，2.420 mmol)。使反應物升溫至室溫。4小時後，藉由添加飽和氯化銨淬滅反應物。用EtOAc稀釋反應物，用飽和氯化銨、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到550 mg(74%)呈白色固體狀之中間物24A。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (1 H, d, J=16.31 Hz), 7.58 (1 H, d, J=2.51 Hz), 7.31 (1 H, dd, J=8.66, 2.64 Hz), 7.12 (1 H, d, J=8.78 Hz), 6.52 (1 H, t, J=72.78 Hz), 6.40 (1 H, d, J=16.31 Hz), 1.53 (9 H, s)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -81.11。MS (ESI) *m/z*: 327.0 $(M+Na)^+$。

中間物24. 向中間物24A(458 mg，1.503 mmol)於DCM(4.0 mL)中之溶液中添加TFA(2.0 mL，26.0 mmol)。在氬氣下在室溫下攪拌反應物1小時。移除溶劑，得到呈白色固體狀之中間物24。MS (ESI) *m/z*: 249.0 $(M+H)^+$。

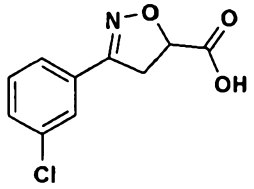
中間物25. 3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙酸



該合成係如06/21/2007公開之PCT國際申請案第WO

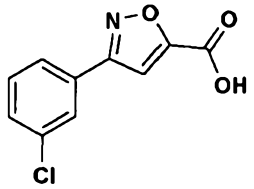
2007/070826號中之實例63A所述。

中間物26: 3-(3-氯苯基)-4,5-二氫異噁唑-5-甲酸



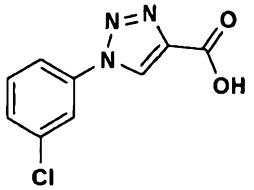
經由美國專利第4,889,551 A1 (1989)號所述之程序，獲得中間物26。

中間物27: 3-(3-氯苯基)異噁唑-5-甲酸



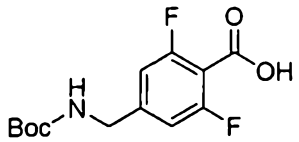
經由Gruenanger, F., *Gazz. Chim. Ital.*, 89:598-609 (1959)所述之程序，獲得中間物27。

中間物28: 1-(3-氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸



經由Sader Al, B.H.等人, *Tetrahedron Letters*, 4661-4664 (1985)所述之程序，獲得中間物28。

中間物29. 4-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-2,6-二氟-苯甲酸



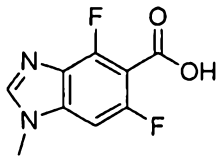
中間物29A. 4-氰基-2,6-二氟-苯甲酸：向3,5-二氟苯甲腈

(1 g，7.19 mmol)於THF(28.8 mL)中之無色澄清冷(-78℃)溶液中逐滴添加1.6 M正丁基鋰之己烷溶液(4.49 ml，7.19 mmol)，得到紅橙色溶液。45分鐘後，使二氧化碳(乾冰穿過燥石膏塔(drierite tower)昇華)鼓泡穿過反應物，最終得到黏稠灰白色懸浮液。25分鐘後，用1 M HCl(水溶液)淬滅反應物，且使反應物升溫至室溫。用EtOAc(2×)萃取反應物。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮成白色殘餘物。該粗殘餘物在EtOAc與1 M NaOH(水溶液)之間分配，且分離各層。用1 N NaOH(水溶液)(2×)萃取有機層。合併水層，隨後用EtOAc(2×)洗滌。水層隨後酸化至約pH 2，得到混濁的白色懸浮液。隨後用EtOAc(2×)萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到922.5 mg(65.3%)呈白色固體狀之中間物29A。MS (ESI) *m/z*: 184.0 $(M+H)^+$。

中間物29B. 4-胺基甲基-2,6-二氟-苯甲酸：用氫氣(氣球)使中間物29A(922.5 mg，5.04 mmol)及Pd/C(268 mg，0.126 mmol)於EtOH(50.4 mL)中之黑色懸浮液脫氣數分鐘。在氫氣氛圍下攪拌反應物24小時。經由CELITE®用1 M HCl(水溶液)及MeOH溶離過濾反應物。濃縮濾液，得到淡黃色固體。將固體溶解於(1:1)1 N HCl及EtOAc中，且分離各層。中和水層至pH 7，且用15%異丙醇/氯仿萃取。因為水層仍含有一些產物，所以濃縮有機層與水層且合併，得到呈灰白色固體狀之中間物29B。MS (ESI) *m/z*: 188.0 $(M+H)^+$。該產物不經進一步純化即使用。

中間物29. 依序向中間物29B(943 mg，4.22 mmol)於DCM(14.1 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(2.351 mL，16.87 mmol)及BOC_2O(1.077 mL，4.64 mmol)。添加DMF(5 mL)以促進混合。攪拌1.5小時後，用水及DCM稀釋微紫色懸浮液，且分離各層。使用1 N HCl(水溶液)中和水層至約pH 7，隨後用EtOAc(2×)萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到黏稠的粉紅色油狀物。藉由正相層析(0-10% DCM:MeOH)純化，得到803.2 mg(55.0%)呈澄清油狀之中間物29。MS (ESI) *m/z*: 232.2 $(M-C_4H_8+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 1.46 (s, 9 H), 4.24 (s, 2 H), 6.95 (d, *J*=9.3 Hz, 2 H)。

中間物30. 4,6-二氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



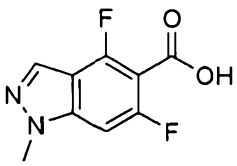
中間物30A. 3,5-二氟-N-甲基-2-硝基苯胺：在80℃下，攪拌1,3,5-三氟-2-硝基苯(1.0 g，5.65 mmol)及甲胺(8.47 mL，16.94 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液4小時。在真空中濃縮反應混合物，得到油狀物，其不經進一步純化即進行下一反應。MS (ESI) *m/z*: 189.2 $(M+H)^+$。

中間物30B. 4,6-二氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑：在80℃下加熱中間物30A(1.063 g，5.65 mmol)於甲酸(5 mL)中之溶液12小時。濃縮反應混合物後，用EtOAc(100 mL)稀釋且用1 N NaOH水溶液洗滌。有機溶液經Na_2SO_4乾燥且在

真空中濃縮，得到油狀混合物。藉由正相管柱層析純化，得到中間物30B(0.39 g，41.1%)。

中間物30.(參考文獻：WO 2009/083526)向中間物30B(227 mg，1.35 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中逐滴添加BuLi(0.74 mL，1.485 mmol)，且在-78℃下攪拌所得溶液0.5小時。向溶液中逐滴添加溴三甲基矽烷(0.175 mL，1.350 mmol)，且攪拌溶液15分鐘。向溶液中逐滴添加第二丁基鋰(1.298 mL，1.688 mmol)，且攪拌溶液0.5小時。隨後將溶液傾入乾冰(2塊)之THF溶液中。在-78℃下攪拌溶液1小時。隨後藉由添加1 N鹽酸淬滅反應物，且使反應物升溫至室溫。濃縮反應物，隨後利用逆相層析純化，得到中間物30(121 mg，41.0%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.80 (s, 1 H), 7.51 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H)。MS(ESI) *m/z*: 213.0 $(M+H)^+$。

中間物31. 4,6-二氟-1-甲基-1H-吲唑-5-甲酸



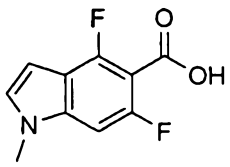
中間物31A. (E)-1-甲基-2-(2,4,6-三氟苯亞甲基)肼：在室溫下攪拌單甲基肼(2.158 g，46.8 mmol)及2,4,6-三氟苯甲醛(2.5 g，15.6 mmol)於THF(20 mL)中之溶液5小時。在真空中濃縮反應混合物，得到油狀殘餘物，其不經進一步純化即進行下一反應。MS (ESI) *m/z*: 189.4 $(M+H)^+$。

中間物31B. 4,6-二氟-1-甲基-1H-吲唑：在90℃下攪拌中

間物31A(8.84 g，47 mmol)於DMF(5 mL)及吡啶(5.00 mL)中之溶液12小時。在真空中濃縮反應混合物，得到油狀混合物，藉由正相層析純化，得到中間物31B(2.3 g，29.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.94 (s, 1 H), 6.78 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 6.55 (td, *J*=9.7, 1.8 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H)。MS (ESI) *m/z*: 169.0 $(M+H)^+$。

中間物31. 分數份向中間物31B(250 mg，1.48 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加LDA(0.89 μL，1.78 mmol)，且在-78℃下攪拌所得深色溶液0.5小時。向溶液中添加幾塊乾冰。在-78℃下攪拌所得溶液0.5小時，且在25℃下攪拌0.5小時。用EtOAc(40 mL)稀釋且用1 N HCl洗滌。有機溶液經$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，得到油狀物，隨後藉由逆相層析純化，得到中間物31(0.26 g，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.15 (s, 1 H), 7.27 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H)。MS (ESI) *m/z*: 212.9 $(M+H)^+$。

中間物32：4,6-二氟-1-甲基-1H-吲哚-5-甲酸

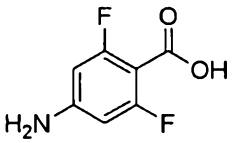


中間物32A. 4,6-二氟-1-甲基-1H-吲哚：該合成係如WO 2009/050235中所述。

中間物32. 在火焰乾燥之25 ml圓底燒瓶中，在氬氣下冷卻含二異丙胺(0.352 ml，2.51 mmol)之10 ml無水THF至0℃，添加丁基鋰(1.6 M於己烷中)(1.571 ml，2.51

mmol)，在0℃下攪拌30分鐘，之後冷卻至-78℃。逐滴添加含中間物32A(382 mg，2.285 mmol)之2 ml無水THF，在-78℃下攪拌1小時，之後向反應物中添加乾冰。在-78℃下攪拌反應物30分鐘，隨後溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應物，用EtOAc稀釋，用H_2O洗滌，再用EtOAc洗滌。用1 N HCl酸化水層，即刻形成白色沈澱物。用EtOAc萃取兩次。EtOAc層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濾出固體，濃縮，得到呈淡黃色固體狀之中間物32(177 mg，38%)。MS (ESI) *m/z*: 212.1 $(M+H)^+$。

中間物33：4-胺基-2,6-二氟-苯甲酸



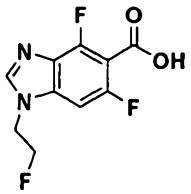
中間物33A. 4-溴-2,6-二氟苯甲酸甲酯：向4-溴-2,6-二氟苯甲酸(1.00 g，4.22 mmol)於30 mL甲醇中之溶液中添加TMS-Cl(1.1 ml，8.61 mmol)，且在60℃下在N_2下加熱混合物隔夜。再添加1 mL TMS-Cl，且在60℃下再繼續加熱4小時。冷卻反應混合物至室溫，且用NaOH水溶液稀釋，隨後用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用稀NaOH水溶液洗滌以移除未反應的起始物質，隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，獲得呈淡粉紅固體狀之中間物33A(0.86 g，81%)。MS (ESI) *m/z*: 251.05 $(M+H)^+$。

中間物33B. 4-(二苯亞甲基-胺基)-2,6-二氟-苯甲酸甲酯：稱量中間物33A(0.600 g，2.390 mmol)及碳酸銫(1.324

g，4.06 mmol)，放入50 mL三頸圓底燒瓶中，且用N_2吹拂。添加乙酸鈀(II)(10.73 mg，0.048 mmol)及rac-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.045 g，0.072 mmol)，接著添加7.5 mL甲苯。隨後向上述混合物中添加二苯甲酮亞胺(0.521 ml，3.11 mmol)，且在100℃下在攪拌下加熱反應物隔夜。用約50 mL Et_2O稀釋反應混合物並過濾。蒸發濾液，且利用急驟層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀之中間物33B，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z*: 352.2 $(M+H)^+$。

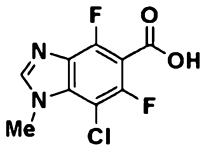
中間物33. 將中間物33B(0.840 g，2.39 mmol)溶解於MeOH(16 mL)中，且添加羥胺鹽酸鹽(0.332 g，4.78 mmol)及乙酸鈉(0.490 g，5.98 mmol)。攪拌混合物約1小時，隨後用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。將粗產物溶解於EtOH(約12 mL)中，且添加1 M NaOH(6 mL，6.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物3天。用1 M HCl中和反應混合物，隨後蒸發以移除乙醇。將殘餘物再溶解於MeOH中，過濾且蒸發(2×)以移除大部分無機鹽。蒸發濾液，且利用逆相HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之中間物33(0.36 g，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.99 (s, 2 H) 6.10 (d, *J*=10.99 Hz, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -111.82 (s, 2 F)。

中間物34. 4,6-二氟-1-(2-氟-乙基)-1*H*-苯并咪唑-5-甲酸



根據中間物30中所述之程序，藉由用2-氟乙胺鹽酸鹽替代甲胺，製備中間物34。MS (ESI) *m/z*: 245.1 $(M+H)^+$。

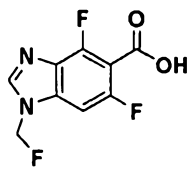
中間物35. 7-氯-4,6-二氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸



中間物35A. 2-氯-3,5-二氟-N-甲基-6-硝基苯胺：在70℃下，攪拌中間物30A(1.1 g，5.85 mmol)及NCS(0.781 g，5.85 mmol)於乙腈(25 mL)中之溶液12小時。在真空中濃縮反應混合物，得到黃色固體，將其再溶解於EtOAc中且用$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。濃縮有機溶液，得到油狀殘餘物，藉由正相層析純化，得到中間物35A(0.78 g，60%)。MS (ESI) *m/z*: 222.9/224.8 $(M+H)^+$。

中間物35. 根據中間物30中所述之程序，藉由用中間物35A替代中間物30A，製備中間物35。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 4.16 (s, 3 H)。MS (ESI) *m/z*: 246.9/248.8 $(M+H)^+$。

中間物36. 4,6-二氟-1-氟甲基-1*H*-苯并咪唑-5-甲酸

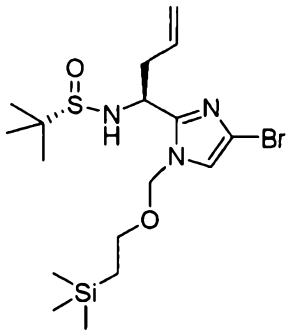


中間物36A. 4,6-二氟-1-(氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑：(參

考文獻：*Tetrahedron*, 63:10569-10575 (2007))向4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑(100 mg，0.649 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加NaH(57.1 mg，1.43 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液0.5小時。冷卻溶液至-78℃，且鼓入FCH_2Cl 10分鐘。隨後將反應混合物密封在微波小瓶中，且在80℃下攪拌2小時。用EtOAc(30 ml)稀釋反應混合物，且依序用1 N HCl(20 mL)及NH_4Cl水溶液洗滌。濃縮有機溶液，且經逆相層析純化，得到中間物36A(52 mg，43%)。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (d, 2 H), 7.29-7.40 (m, 1 H), 7.00-7.13 (m, 1 H), 6.82-6.98 (m, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 6.18 (d, *J*=5.5 Hz, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 1.59 (s, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 187.0 $(M+H)^+$。

中間物36. 根據中間物30中所述之程序，藉由用中間物36A替代中間物30B，製備中間物36。MS (ESI) *m/z*: 231.1 $(M+H)^+$。

中間物37. 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(S)-1-[4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-醯胺



中間物37A. 2,4,5-三溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑：向氫化鈉(0.9 g，0.03 mol)於THF(50 mL)中

之冷(0℃)懸浮液中逐滴添加2,4,5-三溴咪唑(5 g，0.016 mol)於THF(50 mL)中之溶液。1小時後，逐滴添加三甲基矽烷基乙氧基甲基氯(SEMCl)(3 mL，0.017 mol)於THF(30 mL)中之溶液。用飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物，隨後用乙酸乙酯[3×100 mL]萃取反應物。合併有機層，且用10%碳酸氫鈉溶液、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到7.2 g呈淡黃色油狀之中間物37A，其在靜置時固化。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z*: 435 $(M+2+H)^+$。

中間物37B. 4,5-二溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛：向中間物37A(16 g，0.03 mol)於THF (160 mL)中之冷(-78℃)溶液中逐滴添加n-BuLi溶液(13.5 mL，3 M於己烷中；0.04 mol)。1小時後，逐滴添加DMF(14 mL，0.2 mol)。1小時後，用飽和氯化銨溶液淬滅反應物，隨後使反應物升溫至室溫。用乙酸乙酯[2×100 mL]萃取反應物。合併有機層，且用10%碳酸氫鈉溶液、水、鹽水洗滌，隨後濃縮。藉由正相層析(梯度溶離石油醚:乙酸乙酯)純化，得到11.5 g(40%)中間物37B。MS (ESI) *m/z*: 384.1 $(M)^+$。

中間物37C. (S,E)-N-((4,5-二溴-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺：向中間物37B(35 g，0.09 mol)於二氯甲烷(350 mL)中之溶液中添加(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(22 g，0.18 mol)及無水硫酸銅(72 g, 0.45 mol)。在室溫下攪拌所得懸

浮液。20小時後，經CELITE®過濾反應物。濃縮濾液，且藉由正相層析(梯度溶離石油醚:乙酸乙酯)純化，得到42 g(94%)呈淡黃色油狀之中間物37C，其在靜置時固化。MS (ESI) *m/z*: 487.3 $(M+H)^+$。

中間物37D. 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(S)-1-[4,5-二溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-醯胺：向中間物37C(17 g，0.03 mol)於THF(170 mL)中之冷(-78℃)溶液中逐滴添加溴化烯丙基鎂(1 M於乙醚中，52.3 mL，0.05 mol)。1小時後，用飽和氯化銨溶液淬滅反應物，隨後使反應物升溫至室溫。用乙酸乙酯(2×250 mL)萃取反應混合物。合併有機層，且用碳酸氫鈉溶液、鹽水、水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析(梯度溶離；己烷:乙酸乙酯)純化，得到25 g(67%)呈淡黃色油狀之中間物37D。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.71 (m, 1H), 5.60 (d, 1H, J=11.6 Hz), 5.28 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.57 (q, 1H, J=7.2 Hz), 3.98 (d, 1H, J=8.4Hz), 3.55 (m, 2H), 2.70 (t, 2H, 7.2 Hz), 1.2 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), -0.01 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z*: 529.4 $(M+H)^+$。

中間物37. 用氬氣使中間物37D(5.25 g，9.92 mmol)於THF(33.1 mL)中之溶液脫氣15分鐘。冷卻溶液至-3℃(冰/鹽水)，且經20分鐘，逐滴添加氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物之THF溶液(8.00 mL，10.4 mmol)，在添加期間保持溫度低於0℃。30分鐘後，經20分鐘，逐滴添加第二當量氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物之THF溶液(8.00 mL，10.4

mmol)，在添加期間保持溫度低於0℃。30分鐘後，用飽和氯化銨(30 mL)淬滅反應物，且使反應物升溫至室溫。將反應物在EtOAc與飽和氯化銨之間分配，且分離各層。用EtOAc(1×)萃取水層。合併有機層，且用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到重量為4.67 g之黃色澄清黏稠油狀物。藉由正相層析純化，得到3.98 g(89%)呈白色固體狀之中間物37。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.20 (s, 1 H), 5.69-5.82 (m, 1 H), 5.49 (d, J=11.3 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=11.3 Hz, 1 H), 5.09 (dd, J=17.1, 1.7 Hz, 1 H), 5.04 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 4.62 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 3.51-3.67 (m, 2 H), 2.69 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 1.20 (s, 9 H), 0.85-1.04 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H)。MS (ESI) *m/z*: 450.1 $(M+H)^+$。$[\alpha]_D^{23.6}$=+ 70.13 (c=1.70；氯仿)。

或者，可根據以下順序製備中間物37：

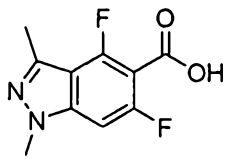
中間物37E. 2,4-二溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑：經20分鐘，向NaH(1.062 g，26.6 mmol)於THF(44.3 mL)中之冷(0℃)懸浮液中逐滴添加2,4-二溴-1H-咪唑(5.00 g，22.14 mmol)於THF(20 mL)中之淡黃色澄清溶液。在0℃下攪拌所得紫灰色懸浮液1小時。接著，逐滴添加SEMCl(4.71 mL，26.6 mmol)。將反應物維持在0℃下1小時，隨後藉由緩慢添加飽和氯化銨淬滅。用EtOAc稀釋反應物，且分離各層。用EtOAc(2×)萃取水層。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經硫酸鹽乾燥，過濾且濃縮，得到重量為9.06 g之澄清液體。藉由正相層析純

化，得到5.97 g(76%)呈無色澄清液體狀之中間物37E。根據HPLC，區位異構體之比率為14.7:1。MS (ESI) *m/z*: 357.0 $(M+2+H)^+$。

中間物37F. 4-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-甲醛：經10分鐘，向中間物37E(1.0 g，2.81 mmol)於THF(9.36 mL)中之無色澄清冷(-78℃)溶液中逐滴添加n-BuLi(1.930 mL，3.09 mmol)。在-78℃下攪拌所得金黃色澄清溶液1小時，隨後添加DMF(1.087 mL，14.04 mmol)。在-78℃下攪拌反應物1小時，隨後用飽和氯化銨淬滅反應物，且使反應物升溫至室溫。將反應物在EtOAc與水之間分配，且分離各層。有機層用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到0.130 g(16%)呈白色固體狀之中間物37F。MS (ESI) *m/z*: 339.1 $(M+CH_4O+2+H)^+$，與甲醇加成至醛之半縮醛一致。

中間物37. 根據中間物37C中所述之程序，藉由用中間物37F替代中間物37B；接著進行中間物37D中所述之程序，製備中間物37，得到9:1非對映異構體之混合物。

中間物38. 4,6-二氟-1,3-二甲基-1*H*-吲唑-5-甲酸

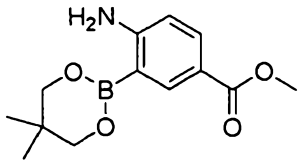


中間物38A. 4,6-二氟-1,3-二甲基-1*H*-吲唑：稱量K_2CO_3(1.191 g，8.61 mmol)及氧化銅(II)(0.023 g，0.287 mmol)，放入微波管中。抽真空並用Ar填充數次。添加甲

基肼(0.363 ml，6.89 mmol)。冷卻反應物至0℃。逐滴添加1-(2,4,6-三氟苯基)乙酮(0.767 ml，5.74 mmol)。將管置放於油浴中，且在100℃下加熱4小時，隨後冷卻至室溫隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋，用H_2O、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥。藉由正相層析純化，得到877 mg(84%)呈白色固體狀之中間物38A。MS (ESI) *m/z*: 183.0 $(M+H)^+$。

中間物38. 在火焰乾燥之25 ml圓底燒瓶中，在Ar下冷卻含二異丙胺(0.494 ml，3.52 mmol)之THF(14.68 ml)至0℃。添加丁基鋰(1.6 M於己烷中)(1.571 ml，2.51 mmol)。在0℃下攪拌反應物1小時，之後冷卻至-78℃。逐滴添加含4,6-二氟-1,3-二甲基-1H-吲唑(535 mg，2.94 mmol)之4 ml無水THF。在-78℃下攪拌反應物1小時，之後向反應物中添加乾冰。在-78℃下攪拌反應物30分鐘，隨後溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應物，用EtOAc稀釋，用H_2O洗滌。用1 N HCl酸化水層。過濾，且在真空烘箱中乾燥白色固體，得到160 mg(24%)呈白色固體狀之中間物38。MS (ESI) *m/z*: 227.0 $(M+H)^+$。

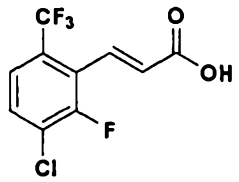
中間物39. 4-胺基-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-苯甲酸甲酯



向含有4-胺基-3-溴苯甲酸甲酯(2.5 g，10.87 mmol)、雙(新戊二醇根基)二硼(3.07 g，13.58 mmol)、乙酸鉀(3.20

g，32.6 mmol)及$PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2加合物(0.222 g，0.272 mmol)之配備有回流冷凝器之火焰乾燥燒瓶中添加脫氣之DMSO(31.0 mL)。使所得深紅棕色懸浮液升溫至85℃。2.5小時後，冷卻所得深黑色反應物至室溫，且傾入冷水(100 mL)中，得到懸浮液。用EtOAc(3×)萃取懸浮液。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到重量為3.1 g之棕色固體。藉由正相層析純化，得到1.64 g(55%)呈淡黃色固體狀之中間物39。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.35 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=8.53, 2.20 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 5.25 (br. s., 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.79 (s, 4 H), 1.03 (s, 6 H)。MS (ESI) *m/z*: 196.0 $(M-C_5H_8+H)^+$。

中間物40. (E)-3-(3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)丙烯酸

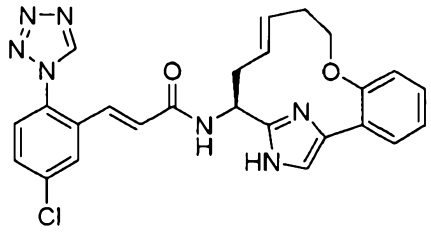


根據中間物24中所述之程序，藉由用3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛替代5-氯-2-(二氟甲氧基)苯甲醛，製備中間物40。MS (ESI) *m/z*: 292 $(M+Na)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 (1 H, dd, *J*=16.17, 2.02 Hz), 7.49-7.62 (2 H, m), 6.67 (1 H, dd, *J*=16.30, 1.39 Hz)。

實例1.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-(E)-(S)-8-氧雜-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-14-

基-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



1A. (S)-2-第三丁氧基羰基胺基-戊-4-烯酸2-(2-丁-3-烯氧基-苯基)-2-側氧基-乙酯：在室溫下攪拌(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸(515 mg，2.394 mmol)及碳酸氫鉀(0.288 g，2.87 mmol)於DMF(12.00 mL)中之懸浮液20分鐘。隨後冷卻反應物至0℃，且添加中間物6(0.773 g，2.87 mmol)。使所得黃色溶液升溫至室溫。攪拌隔夜後，冷卻反應物至0℃，隨後傾入冷水中，得到白色懸浮液。隨後用EtOAc(3×75 mL)萃取白色懸浮液。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到1.072 g呈黃色油狀之1A。其不經進一步純化即使用。MS (ESI) *m/z*: 304.3 $(M-C_5H_8O_2+H)^+$。

1B. {(S)-1-[4-(2-丁-3-烯氧基-苯基)-1*H*-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁酯：將化合物1A(1.07 g，2.66 mmol)溶解於二甲苯(26.6 mL)中，且均勻地分入兩個20 mL微波小瓶中。接著，向各小瓶中添加乙酸銨(2.04 g，26.6 mmol)。在140℃下微波處理小瓶30分鐘。合併所得亮橙色溶液，在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分配，且分離各層。用EtOAc(2×100 mL)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到桃紅色殘餘物。

藉由正相層析純化，得到0.626 g(62%)呈黃色黏性固體狀之1B。MS (ESI) *m/z*: 384.4$(M+H)^+$。

1C. {(S)-1-[4-(2-丁-3-烯氧基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁酯：向氫化鈉(58.7 mg，1.468 mmol)於THF(2.06 mL)中之冷(0℃)懸浮液中逐滴添加1B(536.2 mg，1.40 mmol)於THF(1.3 mL)中之溶液。使所得橙色溶液升溫至室溫。1小時後，冷卻反應物至0℃，且逐滴添加SEMCl(0.27 mL，1.52 mmol)。使所得桃紅色溶液升溫至室溫。1小時45分鐘後，冷卻混濁的黃色混合物至0℃，且用水(20 mL)淬滅。用EtOAc(3×20 mL)萃取反應物。合併之有機層用水(3×6 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到462.5 mg(64%)呈淡黃色油狀之1C。MS (ESI) *m/z*: 514.3$(M+H)^+$。

1D. [(E)-(S)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8-氧雜-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯單三氟乙酸鹽；及1E. [(Z)-(S)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8-氧雜-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯單三氟乙酸鹽：(燒瓶1)：向火焰乾燥之圓底燒瓶中添加Grubbs(II)(681 mg，0.802 mmol)。用氬氣使燒瓶脫氣數分鐘，隨後添加脫氣之DCM(10 mL)，得到暗紅色澄清溶液。(燒瓶2)：向另一火焰乾燥之圓底燒瓶中添加1C(412 mg，0.802 mmol)、pTsOH單水合物(168

mg，0.882 mmol)及DCM(779 mL)。給燒瓶配備回流冷凝器，且用氬氣使溶液脫氣30分鐘。接著，使反應物升溫至40℃。1小時後，逐滴添加Grubbs(II)之溶液。1小時後，冷卻反應物至室溫，且用$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到淡棕色油狀物。再藉由逆相層析純化，得到78.6 mg(20%)呈淡棕色油狀之1D(E-烯烴)及33.2 mg(9%)呈淡棕色油狀之1E(Z-烯烴)。1D：MS (ESI) *m/z*: 486.5 $(M+H)^+$。1E：MS (ESI) *m/z*: 486.5 $(M+H)^+$。

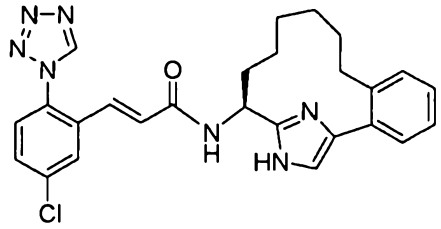
1F. (E)-(S)-(8-磷雜-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-14-基)胺二(三氟乙酸鹽)：加熱1D(59.2 mg，0.122 mmol)於5 M HCl(2.50 mL，82 mmol)及EtOH(2.44 mL)中之黃色溶液至50℃。攪拌隔夜後，濃縮反應物以移除EtOH，且用飽和K_2CO_3調節剩餘水層至pH >10。用EtOAc(3×)萃取反應物。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到棕色殘餘物。藉由逆相層析純化，得到0.0246 g(42%)呈無色澄清油狀之1F。MS (ESI) *m/z*: 256.3 $(M+H)^+$。

1G. 實例1：向中間物1(33.5 mg，0.096 mmol)及1F(24.6 mg，0.096 mmol)於DMF(0.321 mL)中之溶液中添加休尼格鹼(0.084 mL，0.482 mmol)。45分鐘後，添加水，得到懸浮液。藉由過濾收集固體。藉由逆相層析純化，在濃縮及凍乾後得到0.0195 g(33%)呈白色固體狀之實例1。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.40-2.71 (m, 3 H), 2.76-2.88 (m,

1 H), 3.68-3.84 (m, 1 H), 4.21-4.42 (m, 1 H), 5.13-5.28 (m, 2 H), 5.77-5.91 (m, 1 H), 6.81 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 7.14-7.23 (m, 2 H), 7.29 (dd, *J*=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.47 (td, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.57-7.62 (m, 2 H), 7.69 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 488.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.35 min。

實例2.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-(S)-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



2A. (S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸2-(2-溴苯基)-2-側氧基乙酯：向(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸(3.33 g，15.47 mmol)於DMF(38.7 mL)中之無色澄清溶液中添加碳酸氫鉀(1.859 g，18.57 mmol)。在室溫下攪拌反應物20分鐘，隨後冷卻至0℃。接著，逐滴添加2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮(4.3 g，15.47 mmol)於DMF(38.7 mL)中之溶液，且使反應物升溫至室溫。3小時後，冷卻反應物至0℃，傾入冰冷水中，隨後用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用水(1×)、鹽水(1×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃

縮，得到呈黃色油狀之2A(6.37 g)，其在儲存於冷凍箱中時固化。MS (ESI) *m/z*: 410.2 $(M-H)^-$, 412.2 $(M+2-H)^-$。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

2B. (S)-1-(5-(2-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：向2A(6.37 g，15.45 mmol)於二甲苯(155 mL)中之黃色澄清溶液中添加乙酸銨(11.91 g，155 mmol)。用迪恩-斯達克分水器(Dean-Stark trap)加熱反應混合物至回流以共沸移除水。4小時後，冷卻反應物至室溫，用EtOAc(500 mL)稀釋，隨後用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到棕色殘餘物。藉由正相層析純化，得到呈黃色固體狀之2B(2.768 g，45.7%)。MS (ESI) *m/z*: 392.3 $(M+H)^+$, 394.3 $(M+2+H)^+$。

2C. (S)-1-(4-(2-溴苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：向NaH(60%於礦物油中之分散液，0.299 g，7.48 mmol)於THF(10.0 mL)中之冷(0℃)懸浮液中逐滴添加2B(2.668 g，6.80 mmol)於THF(15.0 mL)中之溶液。觀察到氣體析出。用THF(2.2 mL)沖洗含有2B之燒瓶，隨後將該溶液添加至反應混合物中。在0℃下攪拌所得橙色澄清溶液30分鐘，隨後逐滴添加SEM-Cl(1.206 mL，6.80 mmol)。將所得橙色溶液維持在0℃下。3小時後，用飽和氯化銨淬滅反應物，且用EtOAc(200 mL)及水稀釋。分離各層，且用EtOAc(1×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到橙色澄清油狀物。藉由正相層

析純化，得到呈黃色油狀之2C(2.76 g，78%)。MS (ESI) *m/z*: 522.5 $(M+H)^+$, 524.5 $(M+2+H)^+$。

2D. (S)-1-(4-(2-(戊-4-烯基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：向火焰乾燥之厚壁小瓶中置放2C(1.085 g，2.076 mmol)、戊-4-烯基硼酸(0.757 g，6.64 mmol)、氧化銀(1.203 g，5.19 mmol)、碳酸鉀(1.722 g，12.46 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.170 g，0.208 mmol)。用氬氣淨化小瓶數分鐘，隨後添加脫氣之THF(8.3 mL)。用經鐵氟龍(teflon)塗佈之螺旋蓋密封小瓶，且使黑色懸浮液升溫至80℃。16小時後，冷卻反應物至室溫。用EtOAc稀釋反應混合物，用水、飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到橙棕色殘餘物。藉由正相層析純化，得到無色澄清油狀物，其為2D與起始物質之混合物。再藉由逆相層析純化該物質。用飽和碳酸氫鈉中和純溶離份，隨後濃縮以移除有機溶劑。用EtOAc(2×)萃取剩餘殘餘物。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色澄清油狀之2D(0.21 g，20%)。MS (ESI) *m/z*: 512.6 $(M+H)^+$。

2E. [(E)-(S)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯及2F. [(Z)-(S)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：(燒

瓶1)：向火焰乾燥之燒瓶中添加Grubbs(II)(0.139 g，0.164 mmol)。用氬氣使燒瓶脫氣數分鐘，隨後添加脫氣之DCM(2 mL)，得到暗紅色澄清溶液。(燒瓶2)：向另一火焰乾燥之圓底燒瓶中添加2D(0.21 g，0.410 mmol)、對甲苯磺酸單水合物(0.086 g，0.451 mmol)及DCM(420 mL)。給燒瓶配備回流冷凝器，且用氬氣使溶液脫氣30分鐘。加熱反應物至40℃。1小時後，逐滴添加Grubbs(II)之溶液。1小時後，冷卻反應物至室溫，用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到棕色泡沫體。藉由逆相層析純化，在如2D中所述進行中和及萃取處理後，得到呈黃色固體狀之2E(0.09 g，45.3%，E-烯烴)及呈黃色固體狀之2F(0.035 g，17.6%，Z-烯烴)。2E：MS (ESI) *m/z*: 484.6 $(M+H)^+$。2F: MS (ESI) *m/z*: 484.6 $(M+H)^+$。

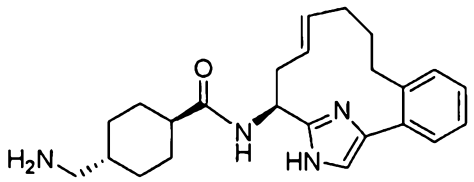
2G. [(S)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：向2E及2F(E/Z異構體之混合物)(0.049 g，0.101 mmol)於MeOH(3 mL)中之溶液中添加10%鈀/碳(10.78 mg，10.13 μmol)。在氫氣球下攪拌反應混合物。2小時後，經0.45 μm玻璃微纖維過濾器(GMF)過濾反應物，且用MeOH沖洗Pd/C。濃縮濾液，得到呈無色澄清殘餘物形式之2G(0.046 g，93%)。MS (ESI) *m/z*: 486.7 $(M+H)^+$。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

2H. 根據以下中所述之程序製備實例2：步驟1F，藉由用2G替代1D；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, 50℃,

CD_3OD) δ ppm 9.47 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.43-7.49 (m, 3 H), 7.32-7.39 (m, 2 H), 7.18 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 6.76 (dd, *J*=15.7, 3.6 Hz, 1 H), 4.99-5.04 (m, 1 H), 2.52-2.60 (m, 1 H), 2.40-2.48 (m, 1 H), 2.18-2.26 (m, 1 H), 1.84-1.90 (m, 1 H), 1.31-1.58 (m, 4 H), 1.21-1.29 (m, 2 H), 0.87-1.01 (m, 1 H), 0.40-0.54 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 488.0 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.78 min。

實例3.

二(三氟乙酸鹽)



3A. (E)-(S)-(16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-14-基)胺二(三氟乙酸鹽)：根據1F中所述之程序，用2E替代1D，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 254.5 $(M+H)^+$。

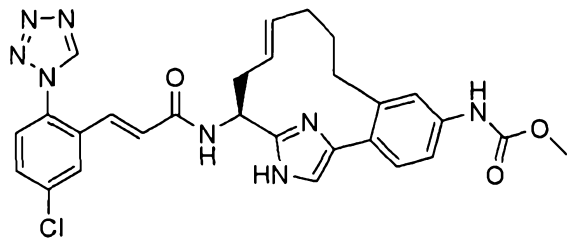
3B. {4-[(E)-(S)-(16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-14-基)胺甲醯基]-環己基甲基}-胺基甲酸第三丁酯：向3A(0.014 g，0.029 mmol)於DMF(0.5 mL)中之溶液中添加(1r,4r)-4-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)環己烷甲酸(8.23 mg，0.032 mmol)、EDC(0.011 g，0.058 mmol)、HOBt(8.91 mg，0.058 mmol)及休尼格鹼(0.015 g，0.116 mmol)。在室溫下攪拌反應物16小時，隨

後用水淬滅，得到懸浮液。藉由過濾收集固體，隨後用水沖洗固體，風乾，隨後在真空烘箱(50℃)中乾燥2小時，得到呈白色固體狀之3B(0.010 g，69.8%)。MS (ESI) *m/z*: 293.7 $(M+H)^+$。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

3C. 實例3：向3B(0.01 g，0.020 mmol)於DCM(0.3 mL)中之溶液中添加TFA(0.3 mL，3.89 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時，隨後濃縮。藉由逆相層析純化，得到呈白色固體狀之實例3(0.0095 g，73.7%)。^{1}H NMR (500 MHz, 50℃, CD_3OD) δ ppm 7.40-7.45 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.29-7.37 (m, 2 H), 5.48-5.56 (m, 1 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 5.01 (dd, *J*=10.4, 4.9 Hz, 1 H), 2.75-2.84 (m, 3 H), 2.58-2.66 (m, 1 H), 2.43-2.51 (m, 2 H), 2.35-2.45 (m, 1 H), 1.82-2.03 (m, 6 H), 1.44-1.69 (m, 4 H), 1.20-1.30 (m, 1 H), 1.06-1.18 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 393.6 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.70 min。

實例4.

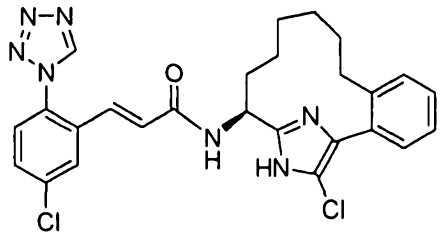
{(E)-(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例4：步驟2A，藉由用中間物8替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；接著進行步驟2B-2E；1F；及1G。^{1}H NMR (50℃, 500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.47 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.39 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.29-7.37 (m, 2 H), 7.19 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.50-5.60 (m, 1 H), 5.09-5.19 (m, 1 H), 5.02-5.09 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.77-2.86 (m, 1 H), 2.40-2.60 (m, 3 H), 1.95-2.05 (m, 1 H), 1.85-1.95 (m, 1 H), 1.49-1.62 (m, 1 H), 1.25-1.38 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 559.1 $(M+H)^+$ 及 561.1 $(M+2+H)^+$。分析型HPLC(方法D)：RT=5.42 min。

實例5.

(E)-*N*-((S)-17-氯-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.0^{2,7}]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



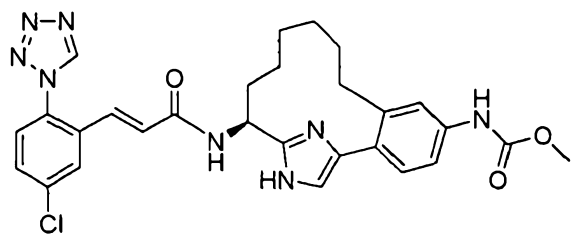
5A. [(S)-17-氯-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.0^{2,7}]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：向2G(0.068 g，0.140 mmol)於乙腈(0.5 mL)/$CHCl_3$(0.5 mL)中之溶液中添加NCS(0.022 g，

0.168 mmol)。用經鐵氟龍塗佈之螺旋蓋密封小瓶，且使反應物升溫至65℃。3小時後，冷卻反應物至室溫。用EtOAc稀釋反應物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相層析純化，在如步驟2D中所述進行中和純溶離份及處理後，得到0.020 g(27.5%)呈白色固體狀之5A。MS (ESI) *m/z*: 520.7 $(M+H)^+$。

5B. 根據以下中所述之程序製備實例5：步驟1F，藉由用5A替代1D；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, 50℃, CD_3OD) δ ppm 9.46 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.35-7.39 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.26-7.31 (m, 2 H), 7.14 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 4.86 (dd, *J*=10.4, 5.5 Hz, 1 H), 2.48-2.56 (m, 1 H), 2.36 -2.43 (m, 1 H), 2.08-2.16 (m, 1 H), 1.60-1.70 (m, 1 H), 1.33-1.55 (m, 3 H), 1.11-1.31 (m, 3 H), 0.97-1.08 (m, 1 H), 0.28-0.41 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 522.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=8.48 min。

實例6.

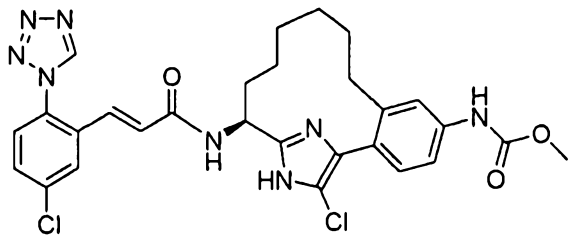
{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例6：步驟2A，藉由用中間物8替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；接著進行步驟2B-2G；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, 50℃, CD_3OD) δ ppm 9.47 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.41-7.44 (m, 2 H), 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.01 (dd, *J*=9.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.47-2.56 (m, 1 H), 2.36-2.44 (m, 1 H), 2.17-2.25 (m, 1 H), 1.82-1.91 (m, 1 H), 1.31-1.56 (m, 4 H), 1.23-1.26 (m, 2 H), 0.87-0.98 (m, 1 H), 0.38-0.53 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 561.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.45 min。

實例7.

{(S)-17-氯-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

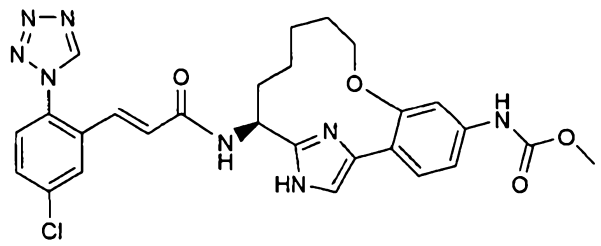


向實例6(0.012 g，0.018 mmol)於乙腈(0.3 mL)/氯仿(0.300 mL)中之溶液中添加NCS(2.85 mg，0.021 mmol)。用經鐵氟龍塗佈之螺旋蓋密封小瓶，且使反應物升溫至65℃。4小時後，再添加NCS(2.85 mg，0.021 mmol)。再過

1小時後，冷卻反應物至室溫，隨後濃縮。藉由逆相層析純化，得到0.0040 g(30.9%)呈黃色固體狀之實例7。^{1}H NMR (500 MHz, 50℃, CD_3OD) δ ppm 9.46 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J*=8.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 4.85 (dd, *J*=10.4, 5.5 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.43-2.52 (m, 1 H), 2.31-2.40 (m, 1 H), 2.05-2.15 (m, 1 H), 1.57 -1.68 (m, 1 H), 1.10-1.53 (m, 6 H), 0.95-1.07 (m, 1 H), 0.26-0.38 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 561.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.48 min。

實例8.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-氧雜-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

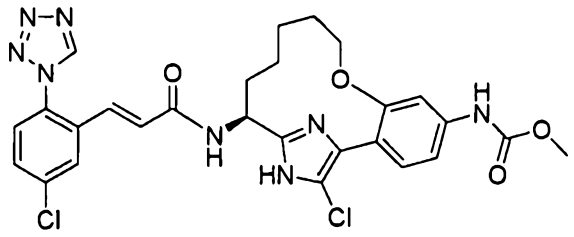


根據以下中所述之程序製備實例8：步驟2A，藉由用中間物7替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；接著進行步驟2B-2C；2E/2F-2G；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H),

7.59 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 2 H), 7.46 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J*=10.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.82-3.88 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.67-3.72 (m, 1 H), 2.19-2.28 (m, 1 H), 1.84-1.99 (m, 2 H), 1.46-1.62 (m, 2 H), 1.35-1.45 (m, 1 H), 1.11-1.21 (m, 1 H), 0.88-0.99 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 562.9 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.65 min。

實例9.

{(S)-17-氯-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-氧雜-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

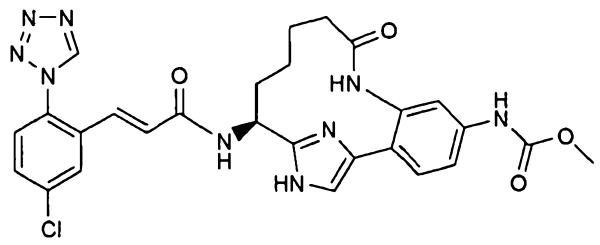


向實例8(0.013 g，0.019 mmol)於乙腈(0.5 mL)/氯仿(0.500 mL)中之溶液中添加休尼格鹼(6.69 μL，0.038 mmol)。在室溫下攪拌反應物10分鐘，隨後添加NCS(3.08 mg，0.023 mmol)。用經鐵氟龍塗佈之螺旋蓋密封小瓶，且使反應物升溫至65℃。4小時後，再添加NCS(3.08 mg，0.023 mmol)。再過2小時後，冷卻反應物至室溫，隨後濃縮。藉由逆相層析純化，得到0.0050 g(35.5%)呈黃色固體狀之實例9。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1

H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.47-7.51 (m, 2 H), 7.20 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.05 (dd, *J*=10.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.80 -3.85 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 2.13-2.22 (m, 1 H), 1.81-1.92 (m, 2 H), 1.49-1.61 (m, 2 H), 1.30-1.41 (m, 1 H), 1.10-1.20 (m, 1 H), 0.89-1.01 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 597.0 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=8.09 min。

實例10.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



10A. {3-溴-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-3*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：根據以下中所述之程序製備該化合物：步驟2A，藉由用中間物8替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；接著進行步驟2B。MS (ESI) *m/z*: 467.1 $(M+2+H)^+$。

10B. {3-溴-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：(下文為程序2C之替代程序)。向

10A(15 g，32.2 mmol)於THF(77 mL)中之冷(0℃)溶液中添加N,N-二環己基甲基胺(7.52 mL，35.5 mmol)，接著逐滴添加SEM-Cl(6.29 mL，35.5 mmol)。在0℃下攪拌反應物2小時，隨後使其緩慢溫至室溫。18小時後，用EtOAc稀釋黃色懸浮液，用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到12.24 g(63.8%)呈灰白色固體狀之10B。MS (ESI) *m/z*: 595.1 $(M+H)^+$及597.2 $(M+2+H)^+$。

10C. {3-胺基-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：將含有10B(2 g，3.36 mmol)、碘化銅(I)(0.128 g，0.672 mmol)、L-脯胺酸(0.155 g，1.343 mmol)及碳酸鉀(1.392 g，10.07 mmol)於DMSO(6.72 mL)中之溶液的厚壁小瓶抽真空，且用氬氣回填三次。隨後添加28%氫氧化銨水溶液(0.607 mL，4.37 mmol)。用經鐵氟龍塗佈之螺旋蓋密封小瓶，且使反應物升溫至85℃。20小時後，冷卻反應物至室溫，用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到1.05 g(58.8%)呈黃色固體狀之10C。MS (ESI) *m/z*: 532.5 $(M+H)^+$。

10C(替代路徑). 將化合物10B(1.0 g，1.679 mmol)、碘化銅(I)(0.032 g，0.168 mmol)、L-脯胺酸(0.058 g，0.504 mmol)及疊氮化鈉(0.131 g，2.015 mmol)添加至35 mL壓力管中。接著，添加EtOH(2.52 mL)、水(0.839 mL)及1 N

NaOH(0.504 mL，0.504 mmol)。將反應容器抽真空且用氬氣回填三次。用含有O形氟橡膠圈之鐵氟龍螺旋蓋密封壓力管，隨後使反應物升溫至95℃。20小時後，冷卻反應物至室溫，且再添加疊氮化鈉(0.131 g，2.015 mmol)、L-脯胺酸(0.058 g，0.504 mmol)、碘化銅(I)(0.032 g，0.168 mmol)、NaOH(0.504 mL，0.504 mmol)及EtOH(2.52 mL)。密封容器，且使反應物升溫至95℃。再過24小時後，冷卻反應物至室溫，用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到0.475 g(53.2%)呈橙色固體狀之10C。MS (ESI) *m/z*: 532.4 $(M+H)^+$。

10D. {3-丁-3-烯醯基胺基-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：向休尼格鹼(0.300 mL，1.715 mmol)、丁-3-烯酸(0.049 g，0.572 mmol)及10C(0.304 g，0.572 mmol)於乙酸乙酯(16.34 mL)中之冷(-10℃)溶液中添加1-丙烷磷酸環酐(T3P)(50%於EtOAc中，0.674 mL，1.143 mmol)。5分鐘後，使反應物升溫至室溫。在室溫下1小時後，濃縮反應物。藉由正相層析純化，得到0.30 g(87%)呈黃色固體狀之10D。MS (ESI) *m/z*: 600.3 $(M+H)^+$。

10E. [(E)-(S)-14-第三丁氧基羰基胺基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-5-基]-胺基甲

酸甲酯；及10F. [(Z)-(S)-14-第三丁氧基羰基胺基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-5-基]-胺基甲酸甲酯：根據2E/2F中所述之程序，藉由用10D替代2D製備化合物10E(E-烯烴)及化合物10F(Z-烯烴)。MS (ESI) *m/z*: 572.2 $(M+H)^+$。

10G. [(S)-14-第三丁氧基羰基胺基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基]-胺基甲酸甲酯：向10E(0.25 g，0.437 mmol)於MeOH(10 mL)/EtOAc(5 mL)中之懸浮液中添加10%鈀/碳(0.047 g，0.044 mmol)。使氫氣鼓泡穿過反應混合物持續5分鐘，隨後在氫氣氛圍(氣球)下劇烈攪拌反應物。24小時後，經由0.45 μm GMF用MeOH、DCM及EtOAc沖洗過濾反應物。濃縮濾液，且藉由逆相層析純化，得到0.220 g(88%)呈灰白色固體狀之10G。MS (ESI) *m/z*: 574.4 $(M+H)^+$。

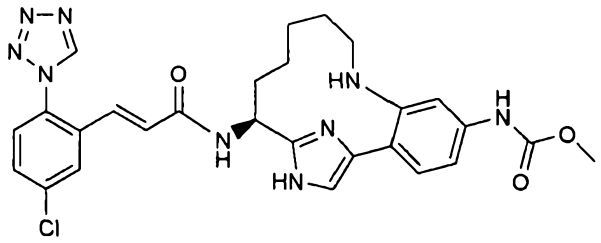
10H. ((S)-14-胺基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基)-胺基甲酸甲酯二鹽酸鹽：在50℃下，於密封管中加熱10G(0.099 g，0.173 mmol)與4 M HCl之二噁烷溶液(2 mL，8.00 mmol)之混合物。2小時後，冷卻黃色懸浮液至室溫，隨後濃縮。將殘餘物懸浮於MeOH(0.2 mL)及Et_2O中。藉由過濾收集固體。用Et_2O沖洗固體，風乾(極具吸濕性)，得到0.053 g(73.8%)呈黃色固體狀之10H。MS (ESI) *m/z*: 344.2

$(M+H)^+$。

10I. 根據1G中所述之程序，藉由用10H替代1F，製備實例10。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.50 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.42 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.13 (dd, *J*=10.2, 6.3 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.42-2.52 (m, 1 H), 2.17-2.29 (m, 1 H), 2.05-2.15 (m, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 1.51-1.71 (m, 2 H), 1.36-1.49 (m, 1 H), 0.92 -1.07 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 576.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.60 min。

實例11.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

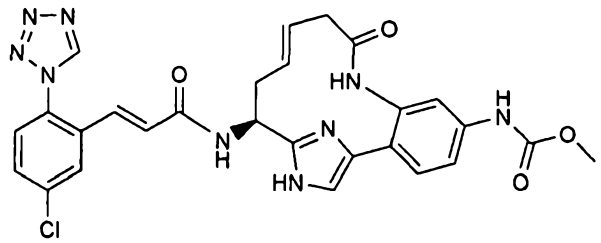


根據以下中所述之程序製備實例11：步驟10C，藉由用丁-3-烯基胺替代氫氧化銨且在90℃下進行反應；接著進行步驟10E/F；10G，藉由用EtOAc替代甲醇/EtOAc混合物；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.54 (s, 1 H), 8.01 (d,

J=2.2 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.28 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.29 (dd, *J*=10.7, 6.3 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.16-3.24 (m, 1 H), 2.93 (t, *J*=11.5 Hz, 1 H), 2.00-2.20 (m, 3 H), 1.82-1.92 (m, 1 H), 1.62-1.76 (m, 2 H), 1.27-1.41 (m, 1 H), 0.78-0.87 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 562.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.59 min。

實例12.

{(E)-(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

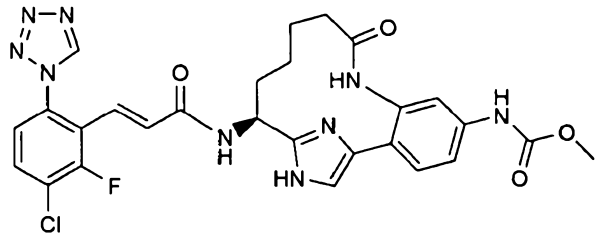


根據以下中所述之程序製備實例12：步驟10H，藉由用10E替代10G；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.66-7.72 (m, 2 H), 7.59 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.45 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.16 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.73-5.82 (m, 1 H), 5.21-5.29 (m, 1 H), 5.10 (dd, *J*=9.1, 5.2 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.91-3.03 (m, 2 H), 2.81-2.89 (m, 1

H), 2.48-2.59 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 574.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.78 min。

實例13.

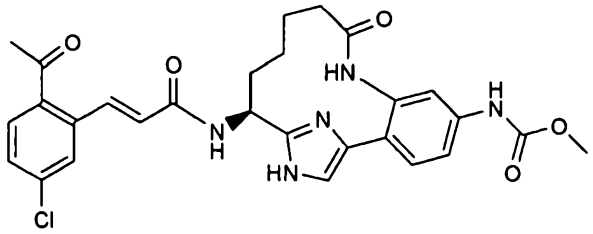
{(S)-14-[(E)-3-(3-氯-2-氟-6-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據1G中所述之程序，藉由用10H替代1F且用中間物3替代中間物1，製備實例13。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.78 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.40-7.52 (m, 4 H), 7.00 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.12 (dd, *J*=9.9, 6.6 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.42-2.51 (m, 1 H), 2.16-2.26 (m, 1 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 1.89 -2.00 (m, 1 H), 1.51-1.69 (m, 2 H), 1.36-1.48 (m, 1 H), 0.90-1.03 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 594.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.79 min。

實例14.

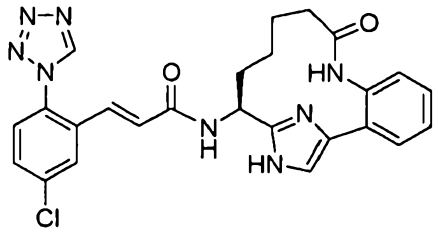
{(S)-14-[(E)-3-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據步驟1G中所述之程序，藉由用10H替代1F，藉由用中間物4替代中間物1且使用EDC、HOBt及三乙胺製備實例14。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.50 -7.55 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.43 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 6.54 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.17 (dd, *J*=10.2, 6.3 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.45-2.53 (m, 1 H), 2.20-2.31 (m, 1 H), 2.05-2.15 (m, 1 H), 1.92-2.02 (m, 1 H), 1.55-1.72 (m, 2 H), 1.40-1.52 (m, 1 H), 0.94-1.07 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 550.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.01 min。

實例15.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



15A. {(S)-1-[4-(2-硝基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁酯：

根據以下中所述之程序製備該化合物：步驟2A，藉由用2-溴-1-(2-硝基苯基)乙酮替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；接著進行步驟2B，藉由用甲苯替代二甲苯；及2C。MS (ESI) *m/z*: 489.4$(M+H)^+$。

15B. {(S)-1-[4-(2-胺基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁酯：向15A(1.0441 g，2.137 mmol)於MeOH(14.15 mL)中之黃色溶液中添加鋅塵(1.397 g，21.37 mmol)及氯化銨(1.143 g，21.37 mmol)。在室溫下劇烈攪拌灰色懸浮液。1小時後，給燒瓶配備回流冷凝器，且使反應物升溫至60℃。1小時後，冷卻反應物至室溫，且攪拌隔夜。經由0.45 μm GMF用甲醇溶離過濾反應物。濃縮濾液，得到黃色固體。該固體在EtOAc與0.5 M HCl(水溶液)之間分配。分離各層，且用EtOAc(1×)萃取水層。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到橙色油狀物。藉由正相層析純化，得到0.818 g(83%)呈黃色泡沫狀之15B。MS (ESI) *m/z*: 459.4$(M+H)^+$。

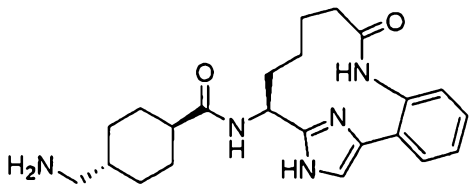
15C. (S)-14-胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-酮二鹽酸鹽：根據以下中之程序製備該化合物：步驟10D，藉由用15B替代10C；接著進行步驟2E/2F；2G，藉由用氫氣(50-55 psi)替代氫氣球；及10H。MS (ESI) *m/z*: 489.4 $(M+H)^+$。

15D. 實例15：在室溫下攪拌中間物2(0.074 g，0.296 mmol)、15C(0.113 g，0.329 mmol)、EDC(0.095 g，0.494

mmol)及HOBT(0.076 g，0.494 mmol)於DMF(1.65 mL)及休尼格鹼(0.172 mL，0.988 mmol)中之懸浮液隔夜。向棕色溶液中添加水，得到懸浮液。用EtOAc(2×)萃取混合物。合併有機層且用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相層析純化，得到0.0964 g(47%)呈白色固體狀之實例15。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.96-1.13 (m, 1 H), 1.37-1.50 (m, 1 H), 1.51-1.72 (m, 2 H), 1.90-2.01 (m, 1 H), 2.05-2.15 (m, 1 H), 2.18-2.28 (m, 1 H), 2.44-2.50 (m, 1 H), 5.13 (dd, *J*=10.2, 6.3 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J*=7.8, 0.7 Hz, 1 H), 7.44 (td, *J*=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.53 (td, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 503.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.72 min。

實例16.

4-胺基甲基-環己烷甲酸((S)-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基)-醯胺二(三氟乙酸鹽)



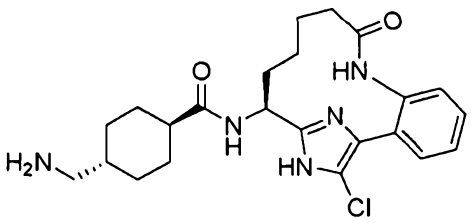
16A. [4-((S)-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基胺甲醯基)-環己基甲

基]-胺基甲酸第三丁酯：根據3B中所述之程序，藉由用15C替代3A，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 510.4 $(M+H)^+$。

16B. 根據3C中所述之程序，藉由用16A替代3B，製備實例16。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.91-1.18 (m, 3 H), 1.28 -1.75 (m, 6 H), 1.84-1.98 (m, 5 H), 2.07-2.23 (m, 2 H), 2.33 (tt, *J*=12.1, 3.3 Hz, 1 H), 2.43-2.53 (m, 1 H), 2.79 (d, *J*=6.9 Hz, 2 H), 5.05 (dd, *J*=10.7, 6.3 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.44 (td, *J*=7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.53 (td, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 410.4$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=1.56, 2.10 min。

實例17.

4-胺基甲基-環己烷甲酸((S)-17-氯-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基)-醯胺二(三氟乙酸鹽)



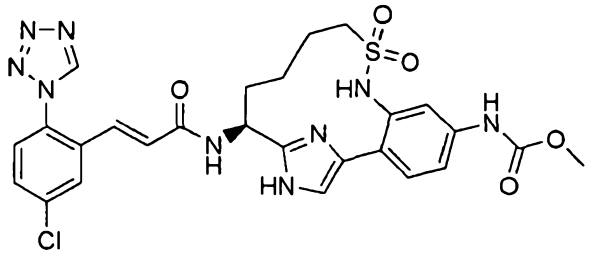
17A. [4-((S)-17-氯-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基胺甲醯基)-環己基甲基]-胺基甲酸第三丁酯：將化合物16A溶解於EtOAc中，且用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾

燥，過濾且濃縮，得到16A之游離鹼。向16A之游離鹼(0.067 g，0.131 mmol)於乙腈(1.32 mL)/氯仿(1.32 mL)中之懸浮液中添加NCS(0.018 mg，0.131 mmol)。用經鐵氟龍塗佈之螺旋蓋密封厚壁小瓶，且加熱反應物至65℃。1小時35分鐘後，冷卻反應物至室溫，且在EtOAc與水之間分配。分離各層，且用EtOAc(1×)萃取水層。合併有機層，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相層析純化，得到0.018 g(17%)呈白色固體狀之17A。MS (ESI) *m/z*: 544.3$(M+H)^+$。

17B. 根據3C中所述之程序，藉由用17A替代3B，製備實例17。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.93-1.17 (m, 3 H), 1.34 -1.80 (m, 7 H), 1.86-2.10 (m, 6 H), 2.25-2.34 (m, 1 H), 2.36-2.43 (m, 1 H), 2.80 (d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 4.93 (dd, *J*=10.7, 6.1 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.41 (td, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.46 (td, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 444.2$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.36 min。

實例18.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9,9-二側氧基-9λ⁶-硫雜-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



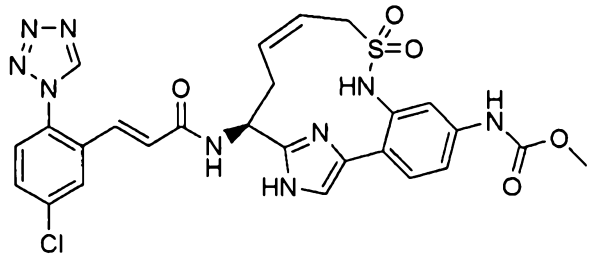
18A. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-(丙-2-烯-1-磺醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：向10C(178 mg，0.335 mmol)於CH_2Cl_2(2 mL)中之溶液中添加DIEA(0.117 mL，0.670 mmol)。冷卻反應物至0℃。接著，逐滴添加丙-2-烯-1-磺醯氯(54.5 mg，0.368 mmol)於DCM(1 mL)中之溶液。在0℃下攪拌所得混合物2小時。濃縮反應物，且藉由正相層析純化得到呈淡黃色固體狀之18A(124 mg，58%)。MS (ESI) *m/z*: 636.4 $(M+H)^+$。

18B. 根據以下中所述之程序製備實例18：步驟2E/2F，藉由用18A替代2D；接著進行步驟2G；10H；及1G。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.64-7.75 (m, 2 H), 7.54 -7.64 (m, 2 H), 7.43-7.54 (m, 2 H), 7.16 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.04 (dd, *J*=9.3, 4.9 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.92-3.01 (m, 2 H), 2.16-2.27 (m, 1 H), 1.88-1.98 (m, 1 H), 1.69-1.81 (m, 1 H), 1.52-1.66 (m, 1 H), 1.08-1.25 (m, 1 H), 0.72-0.93 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 612.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.92 min(方法B)。

實例19.

{(E)-(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺

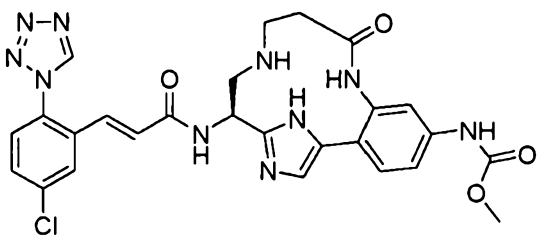
基]-9,9-二側氧基-9λ⁶-硫雜-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.0^{2,7}]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例19：步驟2E，藉由用18A替代2D；接著進行步驟10H；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.54-7.62 (m, 1 H), 7.46-7.54 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.17 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 5.88-6.06 (m, 1 H), 5.07-5.22 (m, 2 H), 3.85-4.08 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.81-2.95 (m, 1 H), 2.47-2.64 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 610.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.49 min(方法B)。

實例20.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,12,16,18-四氮雜-三環[13.2.1.0^{2,7}]十八-1(17),2,4,6,15-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



20A. {(S)-2-苯甲基氧基羰基胺基-2-[4-(2-溴-4-甲氧基羰基胺基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-乙基}-胺基甲酸第三丁酯：根據以下中所述之程序製備該化合物：步驟2A，藉由用(S)-2-苯甲基氧基羰基胺基-3-第三丁氧基羰基胺基-丙酸替代(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸且用中間物8替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮，接著進行步驟2B；及10B。MS (ESI) *m/z*: 720.5$(M+H)^+$。

20B. {4-[2-((S)-2-胺基-1-苯甲基氧基羰基胺基-乙基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-溴-苯基}-胺基甲酸甲酯：根據3C中所述之程序，藉由用20A替代3B，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 620.3$(M+H)^+$。

20C. 3-{(S)-2-苯甲基氧基羰基胺基-2-[4-(2-溴-4-甲氧基羰基胺基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-乙基胺基}-丙酸甲酯：在密封微波管中，向20B(204 mg，0.330 mmol)、丙烯酸甲酯(0.089 mL，0.989 mmol)及三乙胺(0.230 mL，1.649 mmol)之混合物中添加異丙醇(3 mL)。在80℃下攪拌反應物隔夜。濃縮反應混合物，得到呈米色固體狀之20C(208 mg，產率90%)。MS (ESI) *m/z*: 706.4$(M+H)^+$。

20D. 3-({(S)-2-苯甲基氧基羰基胺基-2-[4-(2-溴-4-甲氧基羰基胺基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-乙基}-第三丁氧基羰基-胺基)-丙酸甲酯：在0℃下，向20C(208 mg，0.295 mmol)於CH_2Cl_2(2952 μL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(64.4 mg，0.295 mmol)及

DMAP(3.61 mg，0.030 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物，且緩慢溫至室溫。4小時後，濃縮反應混合物，且藉由正相層析純化，得到呈淡黃色固體狀之20D(180 mg，0.224 mmol，產率76%)。MS (ESI) *m/z*: 806.2$(M+H)^+$。

20E. 3-({(S)-2-[4-(2-胺基-4-甲氧基羰基胺基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-2-苯甲基氧基羰基胺基-乙基}-第三丁氧基羰基-胺基)-丙酸：根據10C(替代程序)中所述之程序，藉由用20D替代10B，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 727.6$(M+H)^+$。

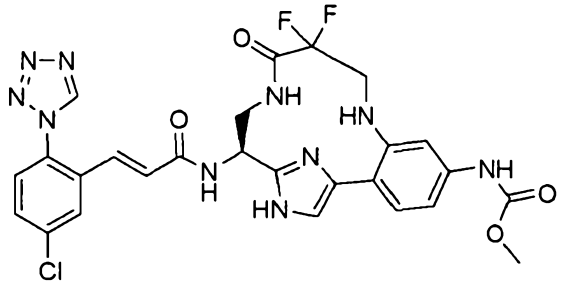
20F. (S)-14-苯甲基氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,12,16,18-四氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-12-甲酸第三丁酯：在室溫下，經5小時，經由注射泵向BOP(50.2 mg，0.113 mmol)於DCM(44.900 mL)及DMF(0.449 mL)中之溶液中添加20E(33 mg，0.045 mmol)及DIEA(0.079 ml，0.454 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液。濃縮反應混合物以移除DCM，隨後用乙酸乙酯稀釋且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用乙酸乙酯萃取水層，且合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。正相層析得到呈灰白色固體狀之20F(28 mg，產率87%)。MS (ESI) *m/z*: 709.3$(M+H)^+$。

20G. 根據以下中所述之程序製備實例20：步驟2G，藉由用20F替代2E/2F；接著進行步驟1G；及3C。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 9.49 (s, 1 H) 7.93 (d, *J*=2.2 Hz,

1 H) 7.66 (dd, *J*=8.79, 2.2 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H) 7.42 (m, 3 H) 7.22 (d, *J*=15.94 Hz, 1 H) 6.62 (d, *J*=15.39 Hz, 1 H) 5.40 (dd, *J*=6.05, 2.75 Hz, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.51-3.69 (m, 2 H) 3.25-3.39 (m, 2 H) 2.89-2.98 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 577.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.72 min。

實例21.

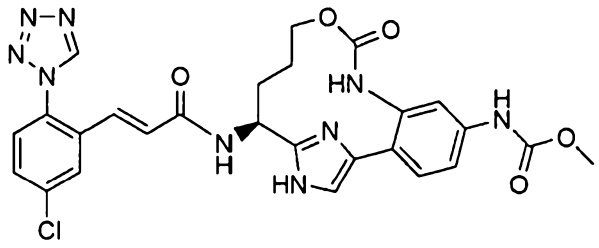
{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-10,10-二氟-11-側氧基-8,12,16,18-四氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例21：步驟10C(替代路徑)，藉由用3-胺基-2,2-二氟丙酸替代疊氮化鈉；接著進行步驟3C；20F；2G；1G；及3C。MS (ESI) *m/z*: 613.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.24 min。

實例22.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-10-氧雜-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



22A. (S)-5-(苯甲基氧基)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊酸2-(2-溴-4-硝基苯基)-2-側氧基乙酯：根據2A中所述之程序，藉由用(S)-5-(苯甲基氧基)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊烯酸替代(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸且用中間物10替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 565.4 $(M+2-H)^-$。

22B. (S)-5-(苯甲基氧基)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊酸2-(4-胺基-2-溴苯基)-2-側氧基乙酯：向22A(2.6 g，4.60 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加鐵粉(2.57 g，46.0 mmol)。簡單混合懸浮液，隨後添加1.0 M鹽酸水溶液(2.299 mL，2.299 mmol)。加熱反應混合物至50℃。2小時後，冷卻反應物至室溫，用乙酸乙酯稀釋，且經由CELITE®墊用乙酸乙酯溶離過濾。濃縮濾液，再溶解於乙酸乙酯中，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之22B(1.954 g，產率79%)。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z*: 537.4 $(M+2+H)^+$。

22C. {3-胺基-4-[2-((S)-4-苯甲基氧基-1-第三丁氧基羰基胺基-丁基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：根據以下中所述之程序製備該化合物：步驟中間物7B，藉由用中間物22B替代中間物

7A；接著進行步驟1B；10B；及10C(替代)。MS (ESI) *m/z*: 640.5 $(M+H)^+$。

22D. {3-胺基-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-4-羥基-丁基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：向22C(0.446 g，0.697 mmol)於EtOAc(10 mL)中之溶液中添加TFA(0.081 mL，1.046 mmol)。在室溫下攪拌反應物5分鐘，隨後添加10%鈀/碳(0.074 g，0.070 mmol)。使氫氣鼓泡穿過反應物持續幾分鐘，隨後在氫氣氛圍(氣球)下劇烈攪拌反應物。17小時後，經由0.45 μm GMF用EtOAc及MeOH沖洗過濾反應物。濃縮濾液，再溶解於EtOAc中，用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之22D(0.35 g，91%)。MS (ESI) *m/z*: 550.4 $(M+H)^+$。該物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

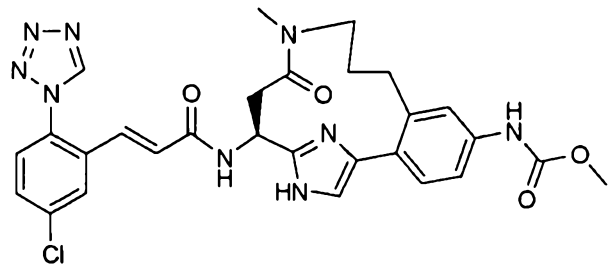
22E. [(S)-5-甲氧基羰基胺基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-10-氧雜-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：在0℃下，依序向22D(0.19 g，0.346 mmol)於DCM(15.03 mL)中之溶液中添加TEA(0.096 mL，0.691 mmol)及氯甲酸4-硝基苯基酯(0.077 g，0.380 mmol)。1小時後，使反應物升溫至室溫。18小時後，濃縮反應物。藉由逆相層析純化，得到呈黃色固體狀之22E(0.049 g，24.63%)。MS (ESI) *m/z*: 576.5 $(M+H)^+$。

22F. 根據以下中所述之程序製備實例22：步驟1F，藉

由用22E替代1E，用甲醇替代乙醇，且在75℃下進行反應；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.42 (s, 1 H), 7.76 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.59-7.68 (m, 2 H), 7.46-7.55 (m, 2 H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.65 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.26 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.61 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H), 2.08-2.22 (m, 2 H), 1.54 -1.74 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 578.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.70 min。

實例23.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11-甲基-12-側氧基-11,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



23A. (S)-3-[4-(2-溴-4-甲氧基羰基胺基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-3-第三丁氧基羰基胺基-丙酸苯甲酯：根據以下中所述之程序製備該化合物：2A，藉由用(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-丁二酸4-苯甲酯替代(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸，用中間物8替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮且用碳酸鉀替代碳酸氫鉀；接著進行步驟2B，藉由用甲苯替代二甲苯；及10B。MS

(ESI) *m/z*: 703.3, 705.3 $(M+H)^+$。

23B. 甲基-丙-2-炔基-胺基甲酸苯甲酯：在0℃下，向N-甲基丙-2-炔-1-胺(3.50 g，50.6 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液中逐滴添加TEA(8.47 mL，60.8 mmol)及Cbz-Cl(7.95 mL，55.7 mmol)。在氬氣下在0℃下攪拌反應物1小時。用CH_2Cl_2稀釋反應混合物，用1 M HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈澄清油狀之23B(10.02 g，產率97%)。MS (ESI) *m/z*: 204.1 $(M+H)^+$。

23C. (S)-3-[4-{2-[3-(苯甲基氧基羰基-甲基-胺基)-丙-1-炔基]-4-甲氧基羰基胺基-苯基}-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-3-第三丁氧基羰基胺基-丙酸苯甲酯：向23A(200 mg，0.284 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加23B(69.3 mg，0.341 mmol)、CuI(10.83 mg，0.057 mmol)、TEA(0.119 mL，0.853 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$(32.8 mg，0.028 mmol)。用氬氣淨化反應物3分鐘，隨後在氬氣下在90℃下攪拌6小時。冷卻反應物至室溫，且用EtOAc稀釋。有機層用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化粗產物，得到呈固體狀之23C(205 mg，產率87%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 826.5 $(M+H)^+$。

23D. (S)-3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(4-(4-(甲氧基羰基胺基)-2-(3-(甲基胺基)丙基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)丙酸三氟乙酸鹽：根據2G中所述之程序，藉由用23C替代2E，製備該化合物。MS (ESI)

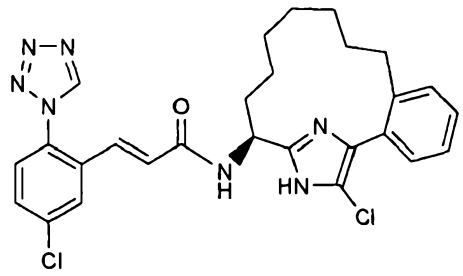
m/z: 606.4 $(M+H)^+$。

23E. [(S)-5-甲氧基羰基胺基-11-甲基-12-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-11,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：在室溫下，經1.5小時，經由注射泵向DMAP(23.19 mg，0.190 mmol)、DIEA(0.166 mL，0.949 mmol)及BOP(168 mg，0.380 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加23D(115 mg，0.190 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液。添加後，再攪拌反應物30分鐘，且移除溶劑。藉由逆相層析純化粗產物，得到呈固體狀之23E(44 mg，產率39.4%)。MS (ESI) *m/z*: 588.4 $(M+H)^+$。

23F. 根據以下中所述之程序製備實例23：步驟1F，藉由用23E替代1D且用甲醇替代乙醇；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, 旋轉異構體) δ ppm 9.52 (兩個單峰, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J*=8.6, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.19 (兩個雙重峰, *J*=16.0 Hz, 1H), 6.81 (兩個雙重峰, *J*=15.6 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J*=8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.12 (ddd, *J*=7.3, 6.0, 3.7 Hz, 1H), 3.75 (兩個單峰, 3H), 3.55-3.43 (m, *J*=9.2, 7.6, 5.9 Hz, 1H), 3.00 (兩個單峰, 3H), 2.81 (dd, *J*=13.9, 4.8 Hz, 1H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.48-2.28 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 1H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 590.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.328 min。

實例24.

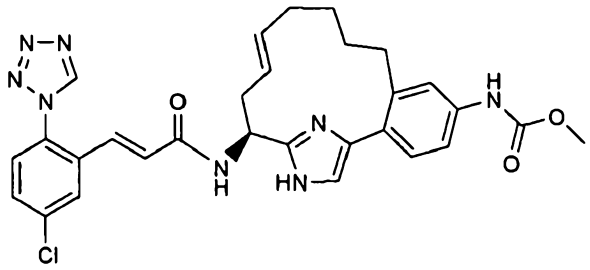
(E)-*N*-((S)-18-氯-17,19-二氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例24：步驟2D，藉由用己-5-烯基醚酸替代戊-4-烯基醚酸；接著進行步驟2E/2F；2G；1F；1G；及7。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.45 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.24-7.35 (m, 4 H), 7.13 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 4.91 (dd, *J*=9.6, 4.1 Hz, 1 H), 2.68-2.76 (m, 1 H), 2.39-2.48 (m, 1 H), 2.06-2.14 (m, 1 H), 1.89-1.99 (m, 1 H), 1.56-1.65 (m, 1 H), 1.23-1.45 (m, 7 H), 0.76-0.86 (m, 1 H), 0.49-0.59 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 536.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=8.84 min。

實例25.

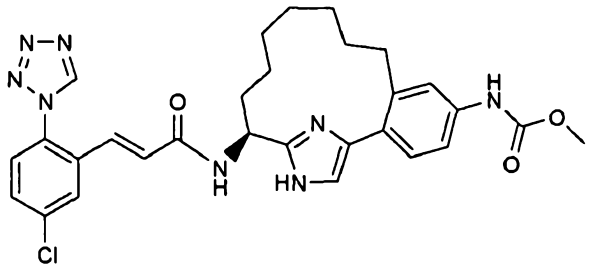
{(E)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17,19-二氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例25：步驟2D，藉由用10B替代2C且用己-5-烯基酮酸替代戊-4-烯基酮酸，接著進行步驟2E；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在50-75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, 50℃, CD_3OD) δ ppm 9.46 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 7.64-7.70 (m, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.37-7.46 (m, 2 H), 7.32-7.35 (m, 1 H), 7.28 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.48-5.58 (m, 1 H), 5.22-5.31 (m, 1 H), 5.09 (dd, *J*=9.9, 4.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.81-2.89 (m, 1 H), 2.69-2.78 (m, 1 H), 2.52-2.62 (m, 1 H), 2.38-2.48 (m, 1 H), 2.06-2.23 (m, 2 H), 1.38-1.59 (m, 2 H), 1.09-1.19 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 573.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.63 min。

實例26.

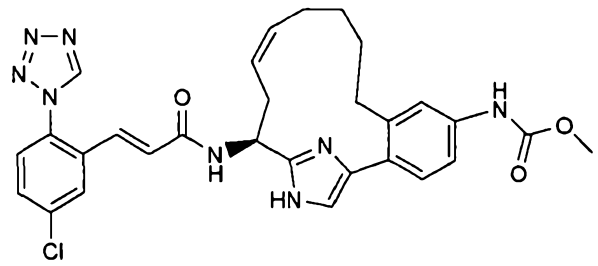
{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17,19-二氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例26：步驟2D，藉由用10B替代2C且用己-5-烯基醚酸替代戊-4-烯基醚酸，接著進行步驟2E/2F；2G；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在50-75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.43-7.46 (m, 2 H), 7.41 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.00 (dd, *J*=9.9, 4.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.56-2.67 (m, 2 H), 2.21-2.30 (m, 1 H), 2.03-2.13 (m, 1 H), 1.66-1.76 (m, 1 H), 1.25-1.57 (m, 7 H), 0.47-0.60 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 575.5 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.73 min。

實例27.

{(Z)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17,19-二氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

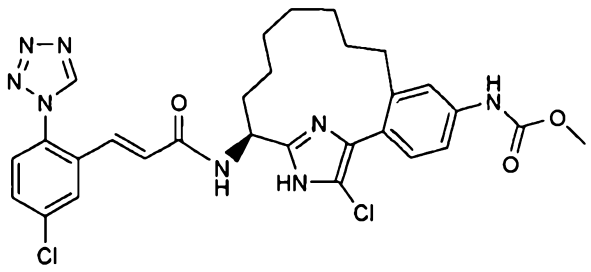


根據以下中所述之程序製備實例27：步驟2D，藉由用10B替代2C且用己-5-烯基醚酸替代戊-4-烯基醚酸，接著進行步驟2F；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在50-75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1

H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.41 (dd, *J*=8.3, 4.7 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.30 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.33-5.48 (m, 2 H), 5.10-5.17 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.71 -2.97 (m, 3 H), 2.44-2.61 (m, 1 H), 1.99-2.23 (m, 2 H), 1.48-1.58 (m, 2 H), 0.99-1.25 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 573.5 $(M+H)^+$。分析型 HPLC：RT=5.67 min。

實例28.

{(S)-18-氯-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17,19-二氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

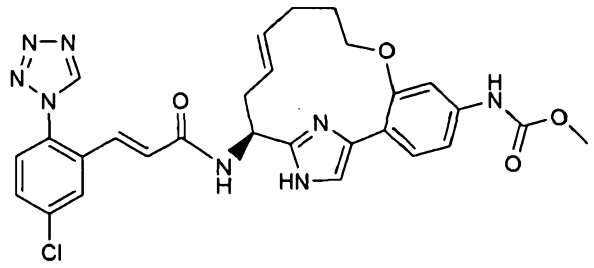


根據7中所述之程序，藉由用實例26替代實例6，製備實例28。^{1}H NMR (500 MHz, 50℃, CD_3OD) δ ppm 9.45 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.35 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 4.90 (dd, *J*=9.9, 4.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.62-2.73 (m, 1 H), 2.35-2.45 (m, 1 H), 2.07-2.16 (m, 1 H), 1.89-1.99 (m, 1 H), 1.56-1.67

(m, 1 H), 1.22-1.45 (m, 7 H), 0.72-0.86 (m, 1 H), 0.47-0.58 (d, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 609.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.81 min。

實例29.

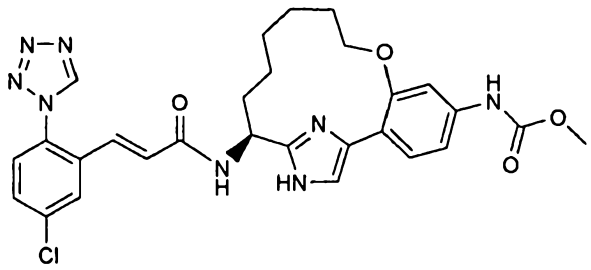
{(E)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-氧雜-17,19-二氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例29：步驟2A，藉由用中間物11替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；接著進行步驟2B；2C；2E；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.99 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.37 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.05 (dd, *J*=8.3, 1.6 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.66-5.74 (m, 1 H), 5.48-5.56 (m, 1 H), 5.11 (dd, *J*=10.2, 3.6 Hz, 1 H), 4.09 - 4.16 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.69-2.77 (m, 1 H), 2.52-2.61 (m, 1 H), 2.33-2.47 (m, 2 H), 2.01-2.09 (m, 1 H), 1.91-2.00 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 575.0 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.15 min。

實例30.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-氧雜-17,19-二氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

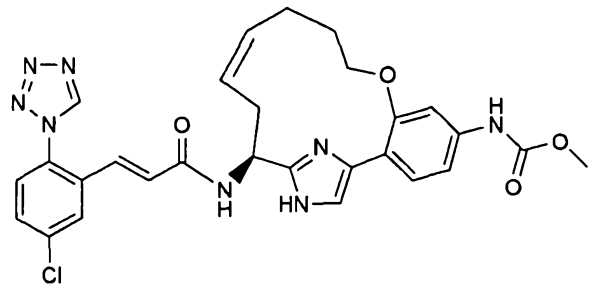


根據以下中所述之程序製備實例30：步驟2A，藉由用中間物11替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；接著進行步驟2B；2C；2E/2F；2G；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.33-7.38 (m, 2 H), 7.14 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.04 (dd, *J*=9.9, 4.4 Hz, 1 H), 4.05-4.10 (m, 1 H), 3.93 (td, *J*=8.2, 2.7 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.19-2.27 (m, 1 H), 1.94-2.03 (m, 1 H), 1.69-1.83 (m, 2 H), 1.49-1.63 (m, 4 H), 0.91 -1.09 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 577.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.16 min。

實例31.

{(Z)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-氧雜-17,19-二氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙

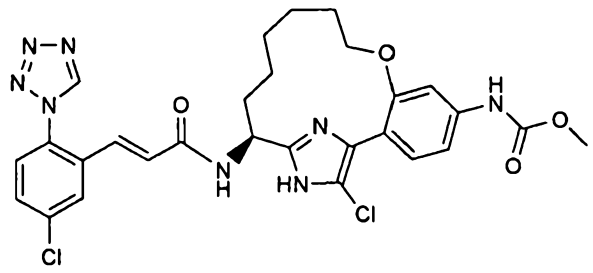
酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例31：步驟2A，藉由用中間物11替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；接著進行步驟2B；2C；2F；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.38 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.15-7.21 (m, 2 H), 6.74 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.41-5.51 (m, 2 H), 5.20-5.25 (m, 1 H), 3.74-3.82 (m, 4 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 2.95-3.06 (m, 1 H), 2.79-2.89 (m, 1 H), 2.47-2.58 (m, 1 H), 2.23-2.34 (m, 1 H), 1.89-2.03 (m, 1 H), 1.65-1.77 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 575.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.94 min。

實例32.

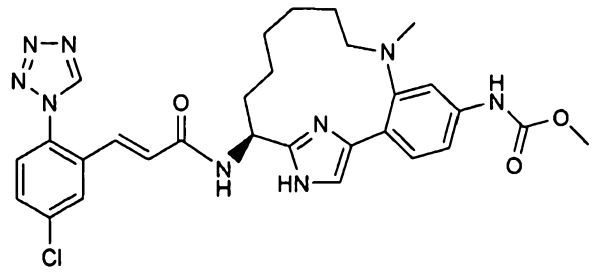
{(S)-18-氯-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-氧雜-17,19-二氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據9中所述之程序，藉由用實例30替代實例8，製備實例32。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.46 (s, 1 H), 7.94 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.32 -7.37 (m, 2 H), 7.15 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 4.94 (dd, *J*=9.6, 3.6 Hz, 1 H), 4.00-4.06 (m, 1 H), 3.88-3.94 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.12-2.20 (m, 1 H), 1.75-1.93 (m, 2 H), 1.65-1.74 (m, 1 H), 1.46-1.60 (m, 4 H), 1.0 -1.12 (m, 1 H), 0.92-1.02 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 610.9 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.74 min。

實例33.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-甲基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

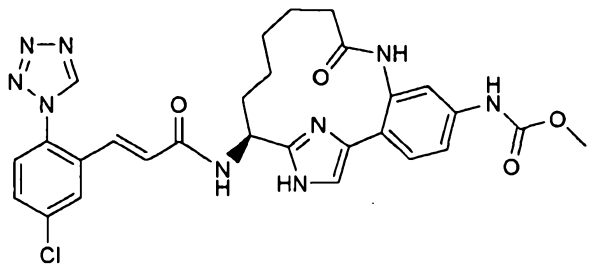


根據以下中所述之程序製備實例33：步驟10C，藉由用戊-4-烯基胺替代氫氧化銨且在90℃下進行反應；接著進行

步驟2E/F；2G(氫化步驟期間在甲醇存在下進行N-甲基化)；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, 50℃, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.63-7.71 (m, 2 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.46 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.08 (t, *J*=6.9 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.87-2.92 (m, 2 H), 2.15-2.22 (m, 2 H), 1.66-1.85 (m, 2 H), 1.39-1.65 (m, 4 H), 0.75-0.87 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 590.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.26 min。

實例34.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

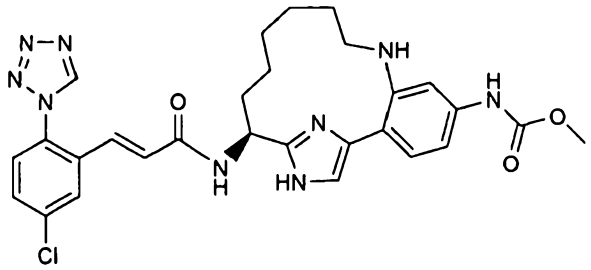


根據以下中所述之程序製備實例34：步驟10D，藉由用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E/2F；2G；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.38-7.45 (m, 3 H), 7.12 (d, *J*=15.9

Hz, H), 6.74 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.01 (dd, *J*=10.2, 4.7 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.28-2.41 (m, 2 H), 2.15-2.25 (m, 1 H), 1.95-2.07 (m, 1 H), 1.41-1.76 (m, 4 H), 0.71-0.98 (m,H)。MS (ESI) *m/z*: 590.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.96 min。

實例35.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

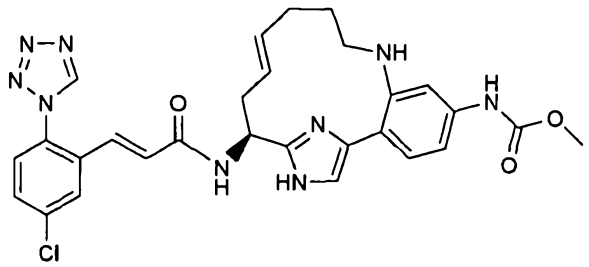


根據以下中所述之程序製備實例35：步驟10C，藉由用戊-4-烯基胺替代氫氧化銨且在90℃下進行反應；接著進行步驟2E/2F；2G，藉由用EtOAc替代MeOH；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.56-7.59 (m, 2 H), 7.26 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.12 (dd, *J*=9.9, 3.3 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.09-3.24 (m, 2 H), 2.31-2.43 (m, 1 H), 1.89-2.10 (m, 2 H), 1.53-1.85 (m, 5 H), 1.07-1.27 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 576.3 $(M+H)^+$。分析型

HPLC：RT=5.91 min。

實例36.

{(E)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

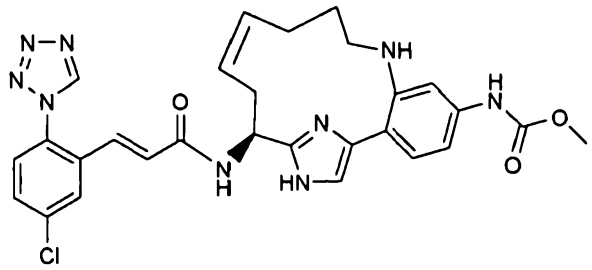


根據以下中所述之程序製備實例36：步驟10C，藉由用戊-4-烯基胺替代氫氧化銨且在90℃下進行反應；接著進行步驟2E；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.28-7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.69-5.79 (m, 1 H), 5.45-5.54 (m, 1 H), 5.15 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.03 -3.20 (m, 2 H), 2.72-2.82 (m, 1 H), 2.56-2.68 (m, 1 H), 2.28-2.48 (m, 2 H), 1.82-2.03 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 574.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.85 min。

實例37.

{(Z)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,

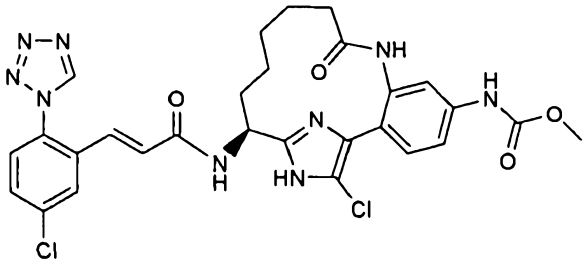
12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



根據以下中所述之程序製備實例37：步驟10C，藉由用戊-4-烯基胺替代氫氧化銨且在90℃下進行反應；接著進行步驟2F；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.48 (s, 1 H), 7.86-7.95 (m, 2 H), 7.69 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.54-7.58 (m, 2 H), 7.33 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 6.65 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.52-5.60 (m, 1 H), 5.36-5.44 (m, 1 H), 5.30 (dd, *J*=9.9, 3.3 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.10-3.28 (m, 3 H), 2.60-2.76 (m, 2 H), 2.36-2.47 (m, 1 H), 2.15-2.25 (m, 1 H), 1.96-2.07 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 574.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.88 min。

實例38.

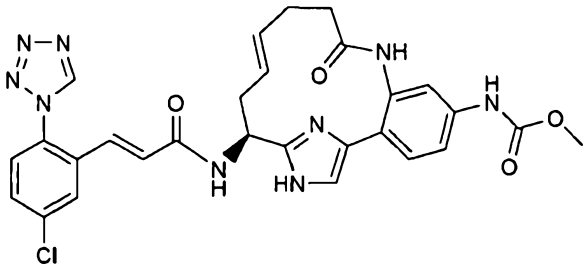
{(S)-18-氟-15-[(E)-3-(5-氟-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據7中所述之程序，藉由用實例34替代實例6，製備實例38。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6+2滴D_2O) δ ppm 9.76 (s, 1 H), 7.90 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 6.77-6.84 (m, 2 H), 4.76 (dd, *J*=10.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.07-2.21 (m, 2 H), 1.83-1.91 (m, 1 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.44-1.54 (m, 1 H), 1.34-1.44 (m, 1 H), 1.19-1.31 (m, 2 H), 0.85-0.96 (m, 1 H), 0.38-0.49 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 624.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.32 min。

實例39.

{(E)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



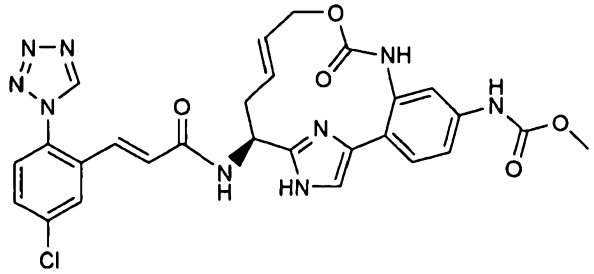
39A. ((E)-(S)-15-第三丁氧基羰基胺基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,

16(19)-己烯-5-基)-胺基甲酸甲酯：根據以下中所述之程序製備該化合物：步驟10D，藉由用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E。MS (ESI) *m/z*: 586.4 $(M+H)^+$。

39B. 根據以下中所述之程序製備實例39：步驟10H，藉由用39A替代10G；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.37-7.41 (m, 3 H), 7.14 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.50-5.59 (m, 1 H), 5.37-5.45 (m, 1 H), 5.08 (dd, *J*=10.2, 4.7 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.76-2.84 (m, 1 H), 2.32-2.60 (m, 5 H)。MS (ESI) *m/z*: 588.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.79 min

實例40.

{(E)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-10-氧雜-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

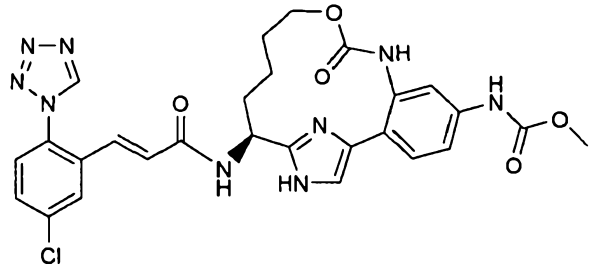


根據以下中所述之程序製備實例40：中間物7B，藉由用中間物10C替代7A且用氯甲酸烯丙酯替代氯甲酸甲酯；接著進行步驟2E；10H；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD)

δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.34-7.43 (m, 3 H), 7.14 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 5.83-5.93 (m, 1 H), 5.68-5.76 (m, 1 H), 5.13 (dd, *J*=10.2, 5.2 Hz, 1 H), 4.28 -4.43 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.88-2.97 (m, 1 H), 2.53-2.65 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 590.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.90 min。

實例41.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-10-氧雜-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

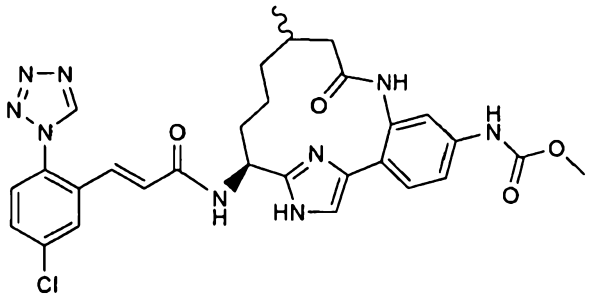


根據以下中所述之程序製備實例41：中間物7B，藉由用中間物10C替代7A且用氯甲酸烯丙酯替代氯甲酸甲酯；接著進行步驟2E/2F；2G，藉由用EtOAc替代甲醇；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下反應2小時；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.43-7.47 (m, 2 H), 7.39 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 4.98 (dd, *J*=10.4, 4.9 Hz, 1 H), 4.13-4.26

(m, 1 H), 3.89-4.03 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.18 -2.31 (m, 1 H), 1.84-1.98 (m, 1 H), 1.42-1.65 (m, 3 H), 1.19-1.35 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 592.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.11 min。

實例42.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽。非對映異構體之混合物



根據以下中所述之程序製備實例42(非對映異構體之混合物)：步驟10D，藉由用3-甲基戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E/2F；2G；10H；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50, 9.51 (s, 1 H), 7.94-7.98 (m, 1 H), 7.64-7.69 (m, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.37-7.44 (m, 3 H), 7.08-7.15 (m, 1 H), 6.70-6.82 (m, 1 H), 4.96-5.02 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.38-2.47 (m, 1 H), 2.19-2.26 (m, 0.5 H), 2.10-2.18 (m, 0.5 H), 1.87-2.07 (m, 3 H), 1.54-1.70 (m, 1 H), 1.36-1.52 (m, 1 H), 0.95-1.02 (m, 3.5 H), 0.80-0.89 (m, 0.5 H), 0.67-0.77 (m, 0.5 H), 0.46-0.55 (m, 0.5 H)。MS

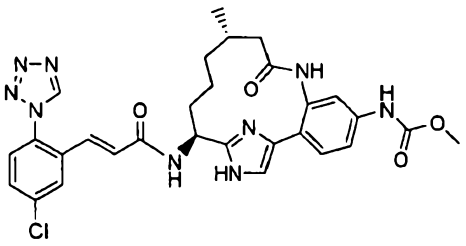
(ESI) *m/z*: 604.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.11 min。

實例43.

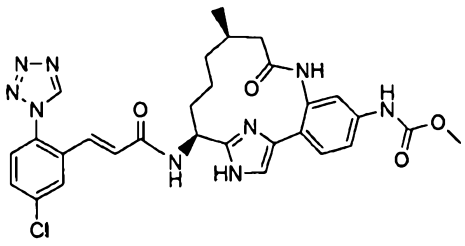
{(11S,15S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽；及

實例44.

{(11R,15S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



實例43



實例44

利用CHIRALCEL® OD-H管柱(等度；30% 1:1 MeOH:EtOH/庚烷；20 mL/min；254 nm偵測)分離實例42之非對映異構體。濃縮純溶離份，溶解於含有兩滴TFA之甲醇中，濃縮，隨後凍乾，得到0.0047 g呈白色固體狀之實例43及0.0042 g呈白色固體狀之實例44。

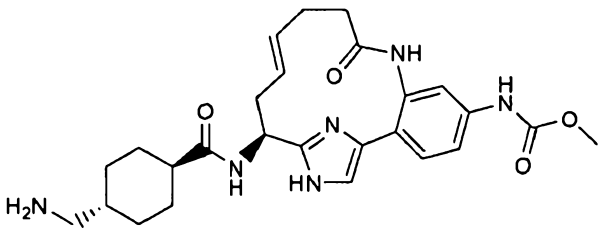
實例43：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.56-7.62 (m, 2 H), 7.37-7.44 (m, 3 H), 7.14 (d, *J*=15.9 Hz,

1 H), 6.77 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.00 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.43 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.18-2.30 (m, 1 H), 1.84-1.98 (m, 3 H), 1.61-1.74 (m, 1 H), 1.34-1.49 (m, 1 H), 0.93-1.05 (m, 4 H), 0.46-0.58 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 604.3 $(M+H)^+$及606.2 $(M+2+H)^+$。分析型HPLC(方法D)：RT=4.63 min。CHIRALCEL® OD(40% 1:1 MeOH:EtOH/庚烷；4.6×250 mm；1 mL/min.；220 nm)：10.08 min.(>99% de)。

實例44：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.60 (s, 1 H, 可互換), 9.50 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.57 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.36-7.45 (m, 3 H), 7.11 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 4.98 (dd, *J*=10.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.42 (d, *J*=11.0 Hz, 1 H), 2.08-2.19 (m, 1 H), 1.91-2.08 (m, 3 H), 1.56-1.65 (m, 1 H), 1.41-1.52 (m, 1 H), 0.99 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.81-0.94 (m, 1 H), 0.69-0.79 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 604.3 $(M+H)^+$及606.2 $(M+2+H)^+$。分析型HPLC(方法D)：RT=4.69 min。CHIRALCEL® OD(40% 1:1 MeOH:EtOH/庚烷；4.6×250 mm；1 mL/min.；220 nm)：13.74 min.(>99% de)。

實例45.

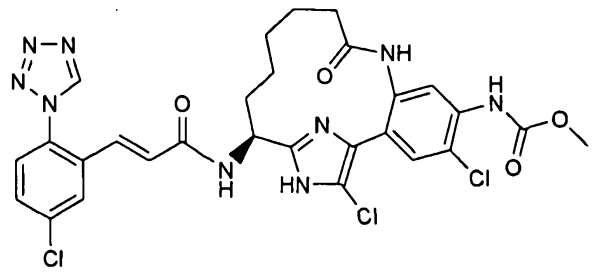
{(E)-(S)-15-[(4-胺基甲基-環己烷羰基)-胺基]-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



根據以下中所述之程序製備實例45：步驟10H，藉由用39A替代10G；接著進行步驟3B，藉由用三乙胺替代休尼格鹼且在50℃下進行反應；及3C。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.55 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.37-7.40 (m, 2 H), 5.46 -5.56 (m, 1 H), 5.34-5.43 (m, 1 H), 4.98 (dd, *J*=10.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.71 -2.82 (m, 3 H), 2.27-2.55 (m, 6 H), 1.83-1.99 (m, 4 H), 1.56-1.67 (m, 1 H), 1.39-1.53 (m, 2 H), 1.01-1.17 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 495.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=1.8, 2.4 min。

實例46.

{(S)-4,18-二氯-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

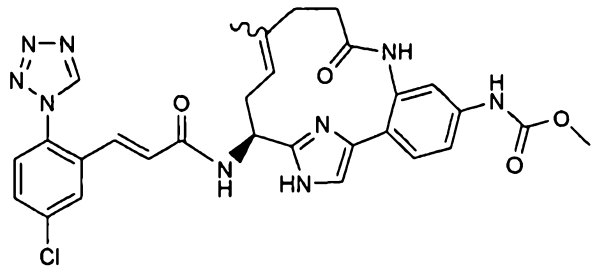


向實例34(0.023 g，0.033 mmol)於乙腈(1 mL)/氯仿(1.000 mL)中之溶液中添加NCS(5.23 mg，0.039 mmol)。用經鐵氟龍塗佈之螺旋蓋密封厚壁小瓶，且使反應物升溫

至65℃。6小時後，再添加NCS(5.23 mg，0.039 mmol)。再過4小時後，冷卻反應物至室溫且濃縮。藉由逆相層析純化，得到呈黃色固體狀之實例46(0.006 g，23.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.93-8.02 (m, 2 H), 7.62-7.68 (m, 1 H), 7.53-7.59 (m, 2 H), 7.10 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 4.79-4.98 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.26 -2.37 (m, 2 H), 2.01-2.12 (m, 1 H), 1.84-1.95 (m, 1 H), 1.59-1.72 (m, 2 H), 1.32-1.50 (m, 2 H), 1.05-1.19 (m, 1 H), 0.73-0.86 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 656.4 $(M-H)^-$。分析型HPLC：RT=7.49 min。

實例47.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-12-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

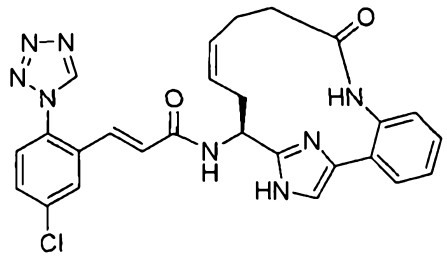


根據以下中所述之程序製備實例47：步驟10D，藉由用4-甲基戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E/2F；10H；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.99 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.55-7.62 (m, 2 H), 7.33-7.44 (m, 3 H), 7.15 (d, *J*=15.9 Hz,

1 H), 6.78 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.14-5.21 (m, 1 H), 5.06 (dd, *J*=10.2, 5.2 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.75-2.83 (m, 1 H), 2.48-2.69 (m, 3 H), 2.34-2.42 (m, 2 H), 1.56 (s, 3 H)。MS (ESI) *m/z*: 602.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.09 min。

實例48.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((Z)-(S)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽

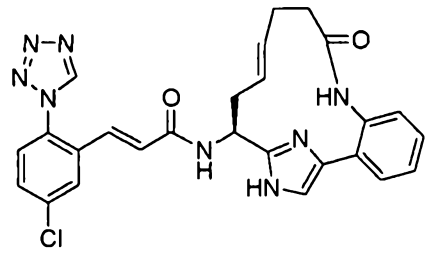


根據以下中所述之程序製備實例48：步驟10D，藉由用15B替代10C且用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2F；10H；及15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.25-3.00 (m, 6 H), 5.14-5.24 (m, 1 H), 5.41-5.54 (m, 1 H), 5.57-5.70 (m, 1 H), 6.75 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.33-7.40 (m, 3 H), 7.48-7.54 (m, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 515.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.06 min。

實例49.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((E)-(S)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,

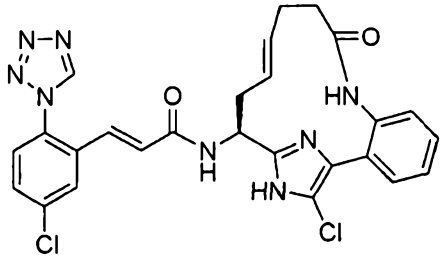
16(19)-己烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例49：步驟10D，藉由用15B替代10C且用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E；10H；及15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.32-2.62 (m, 5 H), 2.77-2.86 (m, 1 H), 5.09 (dd, *J*=10.2, 4.7 Hz, 1 H), 5.38-5.47 (m, 1 H), 5.52 -5.61 (m, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.41 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.52 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.55 (td, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 515.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.00 min。

實例50.

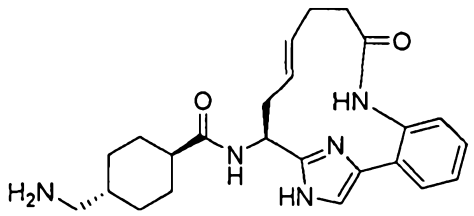
(E)-*N*-((E)-(S)-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據17A中所述之程序，藉由用實例49替代16A，製備實例50。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.30-2.53 (m, 5 H), 2.66-2.76 (m, 1 H), 4.97 (dd, *J*=10.3, 4.3 Hz, 1 H), 5.32-5.42 (m, 1 H), 5.49-5.59 (m, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.40 (td, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.48-7.53 (m, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 549.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.87 min。

實例51.

4-胺基甲基-環己烷甲酸((E)-(S)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-醯胺二(三氟乙酸鹽)

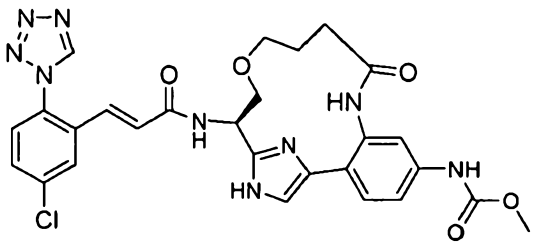


根據以下中所述之程序製備實例51：步驟10D，藉由用15B替代10C且用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E；10H；3B；及3C。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.03-1.17 (m, 2 H), 1.40-1.53 (m, 2 H), 1.56-1.67 (m, 1 H), 1.83-2.00 (m, 4 H), 2.29-2.45 (m, 4 H), 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.72-2.81 (m, 3 H), 5.00 (dd, *J*=10.6, 4.8 Hz, 1 H), 5.35 - 5.44 (m, 1 H), 5.47-5.56 (m, 1 H), 7.33 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz,

1 H), 7.42 (td, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.50 (dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.55 (td, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 422.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=1.62 min。

實例52.

{(R)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-13-氧雜-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



52A. (S)-3-烯丙氧基-2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸甲酯：根據*Organic Letters*, 10(17):3883 (2008)中所述之程序，製備該化合物。向N-(第三丁氧基羰基)-1-絲胺酸甲酯(0.781 mL，3.85 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加碳酸烯丙酯甲酯(0.524 mL，4.61 mmol)。用N_2淨化溶液，接著添加肆(三苯基膦)鈀(0)(444 mg，0.385 mmol)。密封容器，且在60℃下加熱隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。濃縮有機層。藉由正相層析純化，得到呈黃色油狀之52A(550 mg，產率55.2%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.75-5.94 (m, 1 H) 5.32-5.47 (m, 1 H) 5.11-5.29 (m, 2 H) 4.35-4.53 (m, 1 H) 3.92-4.03 (m, 2 H) 3.80-3.89 (m, 1 H) 3.76 (m, 3 H) 3.61-3.70 (m, 1 H) 1.46 (m, 9 H)。

52B. (S)-3-烯丙氧基-2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸：在室溫下攪拌52A(1000 mg，3.86 mmol)及氫氧化鋰(486 mg，11.57 mmol)於THF、水及MeOH中之溶液4小時。使用5 M HCl水溶液(約pH 3)酸化溶液。用EtOAc萃取混合物。濃縮合併之有機層，得到呈黃色油狀之52B(0.96 g，產率100%)。MS (ESI) *m/z*: 146.0 $(M+H\text{-}boc)^+$。

52C. (S)-3-烯丙氧基-2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸2-(2-溴-4-硝基-苯基)-2-側氧基-乙酯：向52B(0.95 g，3.87 mmol)及中間物10(1.376 g，4.26 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加碳酸氫鉀(0.465 g，4.65 mmol)。在室溫下1.5小時後，用EtOAc稀釋反應物，依序用水、飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈黏稠橙色油狀之52C(1.82 g，產率96%)。MS (ESI) *m/z*: 389.0$(M+H\text{-}boc)^+$。

52D. (S)-3-烯丙氧基-2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸2-(4-胺基-2-溴-苯基)-2-側氧基-乙酯：向52C(1700 mg，3.49 mmol)及鐵(3896 mg，69.8 mmol)於乙醇(15 mL)及水(15.00 mL)中之混合物中添加12 M濃鹽酸(0.204 mL，2.442 mmol)。在50℃下加熱懸浮液2小時。過濾深色懸浮液，用甲醇洗滌且濃縮，得到52D(1.7 g，100%)。MS (ESI) *m/z*: 359.0$(M+H\text{-}boc)^+$。

52E. (S)-3-烯丙氧基-2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸2-(2-溴-4-甲氧基羰基胺基-苯基)-2-側氧基-乙酯：向52D(1670 mg，3.65 mmol)及吡啶(0.325 mL，4.02 mmol)於二氯甲烷

(50 mL)中之冷(冰浴)溶液中添加氯甲酸甲酯(0.297 mL，3.83 mmol)。攪拌反應混合物10分鐘，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮，得到呈黃色泡沫狀之52E(1.8 g，產率96%)。MS (ESI) *m/z*: 417.1$(M+H-boc)^+$。

52F. {4-[2-((R)-2-烯丙氧基-1-第三丁氧基羰基胺基-乙基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-胺基-苯基}-胺基甲酸甲酯：根據以下中所述之程序製備該化合物：步驟1B，藉由用52E替代1A；接著進行步驟10B；及10C(替代)。MS (ESI) *m/z*: 562.3$(M+H)^+$。

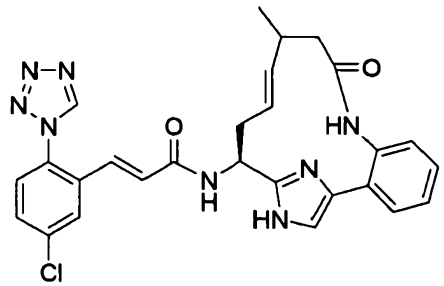
52G. {3-丙烯醯基胺基-4-[2-((R)-2-烯丙氧基-1-第三丁氧基羰基胺基-乙基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：在冰浴中冷卻52F(50 mg，0.089 mmol)及DIEA(50 μL，0.286 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。一次性向溶液中添加丙烯醯氯(10 μL，0.123 mmol)。隨後，移除冰浴，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。向反應混合物中添加飽和$NaHCO_3$，且用EtOAc萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層且濃縮，得到油狀殘餘物，其具有不可溶於CH_2Cl_2中之膠狀物質。藉由正相層析純化殘餘物之可溶部分，得到52G(43 mg，產率78%)。MS(ESI) *m/z*: 616.4 $(M+H)^+$。

52H. 根據以下中所述之程序製備實例52：步驟2E/2F，藉由用52G替代2D；接著進行步驟2G；10H；及1G。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.94 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.50-7.62 (m, 1 H) 7.42 (t, *J*=7.91 Hz, 2 H) 7.10 (br. s., 1

H) 6.60 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H) 5.22 (br. s., 1 H) 4.04-4.18 (m, 1 H) 3.92-4.02 (m, 1 H) 3.78 (s, 4 H) 3.60 (d, *J*=6.27 Hz, 2 H) 3.28-3.49 (m, 1 H) 2.81 (t, *J*=7.28 Hz, 1 H) 2.34 (s, 1 H) 2.05 (d, *J*=5.02 Hz, 2 H) 1.63 (br. s., 1 H) 0.88 (t, *J*=6.90 Hz, 2 H)。MS(ESI) *m/z*: 592.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.16 min。

實例53.

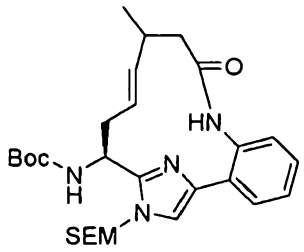
(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((E)-(S)-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



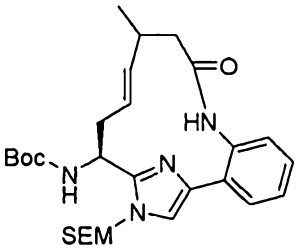
53A. {(S)-1-[4-[2-(3-甲基-戊-4-烯醯基胺基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁酯：根據10D中所述之程序，藉由用15B替代10C且用3-甲基-4-戊烯酸替代丁-3-烯酸，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 555.5$(M+H)^+$。

53B. [(E)-(S)-11-甲基-9-側氧基-17-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基]-胺基甲酸第三丁酯單三氟乙酸鹽，非對映異構體A；53C. [(E)-(S)-11-甲基-9-側氧基-17-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,17,19-三氮雜-三環

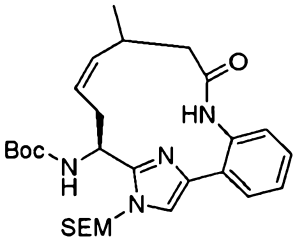
[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基]-胺基甲酸第三丁酯單三氟乙酸鹽，非對映異構體B；及53D. [(Z)-(S)-11-甲基-9-側氧基-17-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基]-胺基甲酸第三丁酯單三氟乙酸鹽



53B，非對映異構體A



53C，非對映異構體B



53D

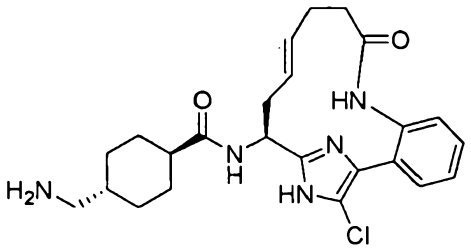
根據2E/2F中所述之程序，藉由用53A替代2D，製備該等化合物。藉由逆相層析純化，得到呈淡紫色泡沫狀之53B，非對映異構體A(16.3 mg，產率2.291%)；呈淡紫色泡沫狀之53C，非對映異構體B(180.6 mg，產率25.4%)；及呈淡紫色泡沫狀之53D(90.5 mg，產率12.72%)。

53E. 根據以下中所述之程序製備實例53：步驟10H，藉由用53C替代10G；接著進行步驟15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 2.13 (dd, *J*=13.9, 11.7 Hz, 1 H), 2.43-2.53 (m, 2 H), 2.65 -2.77 (m, 1 H), 2.83-2.91 (m, 1 H), 5.05 (dd, *J*=11.8, 4.7 Hz, 1 H), 5.28 (ddd, *J*=15.1, 9.4, 1.1 Hz, 1 H), 5.53 (ddd, *J*=15.1, 10.5, 4.1 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.51 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.56 (td, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.59 (d,

J=8.5 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 529.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.39 min。

實例54.

4-胺基甲基-環己烷甲酸((E)-(S)-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-醯胺二(三氟乙酸鹽)

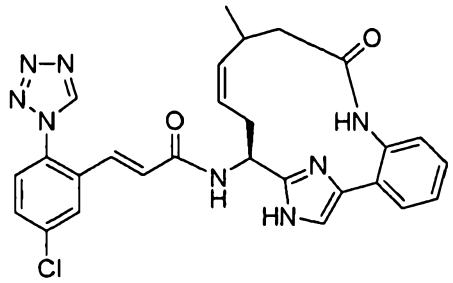


根據以下中所述之程序製備實例54：步驟10D，藉由用15B替代10C且用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E；10H；3B；17A；及3C。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.02-1.18 (m, 2 H), 1.40-1.55 (m, 2 H), 1.56-1.68 (m, 1 H), 1.84-1.98 (m, 4 H), 2.26 -2.53 (m, 6 H), 2.68-2.76 (m, 1 H), 2.79 (d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 4.88-4.92 (m, 1 H), 5.33 - 5.43 (m, 1 H), 5.46-5.55 (m, 1 H), 7.33 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.43 (td, *J*=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.51 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.55 (td, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 456.2$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.36 min。

實例55.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((Z)-(S)-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,

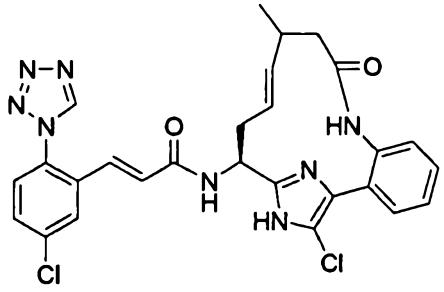
16(19)-己烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例55：步驟10H，藉由用53D替代10G；接著進行步驟15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 2.08 (t, *J*=12.0 Hz, 1 H), 2.47 (dd, *J*=12.4, 2.5 Hz, 1 H), 2.58 -2.67 (m, 1 H), 2.83-2.96 (m, 1 H), 2.99-3.08 (m, 1 H), 5.14 (dd, *J*=12.4, 4.4 Hz, 1 H), 5.33 (td, *J*=11.5, 3.4 Hz, 1 H), 5.46-5.54 (m, 1 H), 6.74 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 7.47-7.53 (m, 2 H), 7.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 529.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.35 min。

實例56.

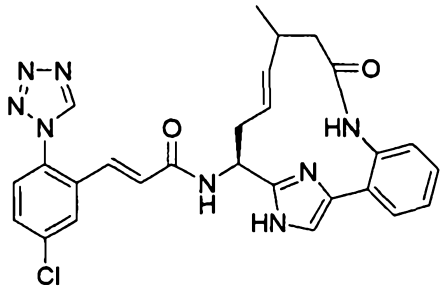
(E)-N-((E)-(S)-18-氯-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據17A中所述之程序，藉由用實例55替代16A，製備實例56。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 2.16 (dd, *J*=13.9, 11.7 Hz, 1 H), 2.30-2.39 (m, 1 H), 2.42 (dd, *J*=13.9, 3.2 Hz, 1 H), 2.64-2.79 (m, 2 H), 4.92 (dd, *J*=11.8, 4.1 Hz, 1 H), 5.19 (ddd, *J*=15.1, 9.4, 1.1 Hz, 1 H), 5.52 (ddd, *J*=14.9, 10.7, 4.1 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.40 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.51 (td, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 563.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.22 min。

實例57.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((E)-(S)-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽

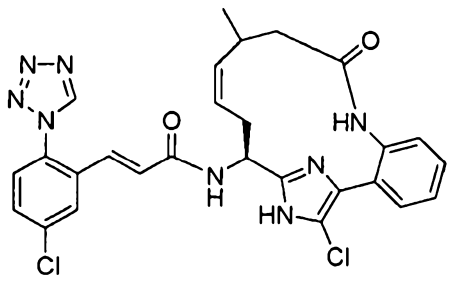


根據以下中所述之程序製備實例57：步驟10H，藉由用53B替代10G；接著進行步驟15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.08 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 2.26 (dd, *J*=14.3, 11.6 Hz, 1 H), 2.49 (dd, *J*=14.4, 3.7 Hz, 1 H),-2.75 (m, 3

H), 5.18 (dd, *J*=6.7, 5.4 Hz, 1 H), 5.44 (dd, *J*=15.5, 8.7 Hz, 1 H), 5.55-(m, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.40 (td, *J*=7.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.50-7.56 (m, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 529.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.03 min。

實例58.

(E)-*N*-((Z)-(S)-18-氯-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽

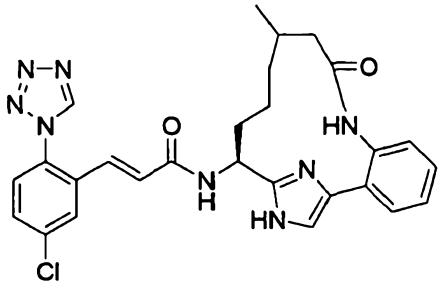


根據17A中所述之程序，藉由用實例55替代16A，製備實例58。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 2.16 (t, *J*=12.1 Hz, 1 H), 2.40 (dd, *J*=12.8, 2.3 Hz, 1 H), 2.54-2.63 (m, 1 H), 2.81 -2.96 (m, 2 H), 4.97 (dd, *J*=12.0, 4.3 Hz, 1 H), 5.35 (td, *J*=11.5, 3.4 Hz, 1 H), 5.50 (td, *J*=10.6, 1.7 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.39 (td, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.50 (td, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.66 (dd,

J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 563.3(M+H)$^+$。分析型HPLC：RT=6.93 min。

實例59.

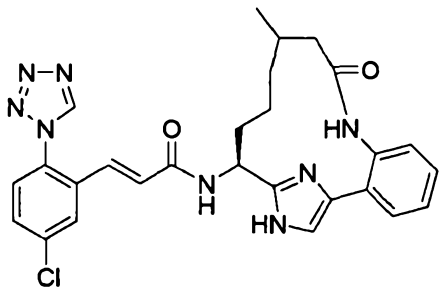
(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.0^{2,7}]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例59：步驟2G，藉由用53B與53C之混合物替代2E/2F且用氫氣(50 psi)替代氫氣球；接著進行步驟10H；及15D。MS (ESI) *m/z*: 531.3(M+H)$^+$。分析型HPLC：RT=5.79 min。

實例60.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.0^{2,7}]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



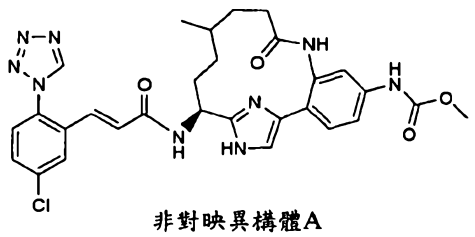
根據以下中所述之程序製備實例60：步驟2G，藉由用53C替代2E/2F且用氫氣(50 psi)替代氫氣球；接著進行步驟10H；及15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.48-0.60 (m, 1 H), 0.98-1.02 (m, 4 H), 1.34-1.49 (m, 1 H), 1.58-1.74 (m, 1 H), 1.86-2.02 (m, 3 H), 2.22-2.29 (m, 1 H), 2.40-2.47 (m, 1 H), 5.00 (dd, *J*=9.6, 4.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.41-7.47 (m, 2 H), 7.51-7.60 (m, 3 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 531.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.01 min。

實例61.

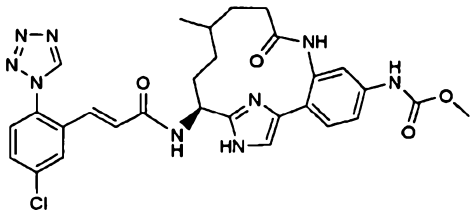
{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-12-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽，非對映異構體A；及

實例62.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-12-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽，非對映異構體B



非對映異構體A



非對映異構體B

61A. (S)-N-4-(2-(1-(第三丁氧基羰基胺基)丁-3-烯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-(4-甲基戊-4-烯醯胺基)苯基甲醯亞胺基過氧酸甲酯：根據10D中所述之程序，藉由用4-甲基戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 628.2 $(M+H)^+$。

61B. 向61A(0.066 g，0.105 mmol)於DCE(1 mL)中之溶液中添加Grubbs(II)(0.018 g，0.021 mmol)。將反應混合物抽真空，且用氬氣回填三次，隨後蓋上微波小瓶。在120℃下微波處理反應物20分鐘，冷卻至室溫且濃縮。藉由逆相層析純化，得到呈棕色固體狀之61B(E/Z異構體之混合物)(0.026 g，34.6%)。對於兩個峰，MS (ESI) *m/z*: 600.5 $(M+H)^+$。

61C. 根據以下中所述之程序製備實例61及實例62：步驟2G，藉由用61B(E/Z-異構體之混合物)替代2E/2F；接著進行步驟10H；及1G。隨後藉由逆相層析分離非對映異構體，得到實例61(非對映異構體A)及實例62(非對映異構體B)。

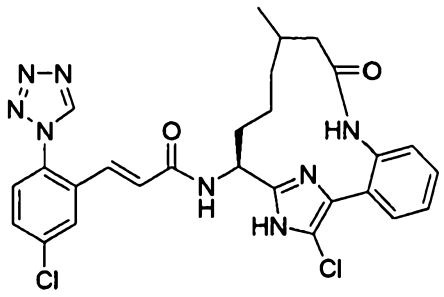
實例61：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.57-7.60 (m, 2 H), 7.38-7.44 (m, 3 H), 7.14 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 4.95 (dd, *J*=10.6, 4.5 Hz, 1

H), 3.76 (s, 3 H), 2.47-2.54 (m, 1 H), 2.23-2.33 (m, 2 H), 1.91-2.00 (m, 1 H), 1.53-1.61 (m, 1 H), 1.37-1.51 (m, 3 H), 0.86 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 0.27-0.36 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 604.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.28 min。

實例62：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.49 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.40-7.45 (m, 3 H), 7.12 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.00 (dd, *J*=9.5, 5.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.41-2.48 (m, 1 H), 2.24-2.32 (m, 1 H), 2.11-2.21 (m, 2 H), 1.60-1.69 (m, 1 H), 1.44-1.53 (m, 1 H), 1.27-1.42 (m, 2 H), 0.90 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 0.68-0.78 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 604.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.36 min。

實例63.

(E)-*N*-((S)-18-氯-11-甲基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽

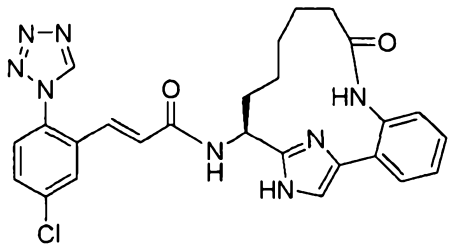


根據17A中所述之程序，藉由用實例60替代16A，製備實例63。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.65-0.76 (m,

1 H), 0.99 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 1.08-1.18 (m, 1 H), 1.31-1.45 (m, 1 H), 1.47-1.61 (m, 1 H), 1.80-1.91 (m, 1 H), 1.93-2.01 (m, 2 H), 2.06-2.15 (m, 1 H), 2.35-2.38 (m, 1 H), 4.90 (dd, *J*=10.2, 4.4 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.38-7.44 (m, 1 H), 7.48-7.53 (m, 2 H), 7.57 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 565.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.41 min。

實例64.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽

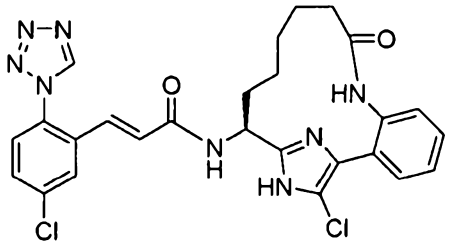


根據以下中所述之程序製備實例64：步驟10D，藉由用15B替代10C且用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2F；2G，藉由用氫氣(50 psi)替代氫氣球；10H；及15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.72-0.82 (m, 1 H), 0.83-0.94 (m, 1 H), 1.42-1.59 (m, 2 H), 1.59-1.77 (m, 2 H), 1.98-2.10 (m, 1 H), 2.16-2.25 (m, 1 H), 2.29-2.44 (m, 2 H), 5.05 (dd, *J*=10.0, 4.8 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H),

7.11 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.40-7.45 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.52-7.58 (m, 3 H), 7.65 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 517.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.02 min。

實例65.

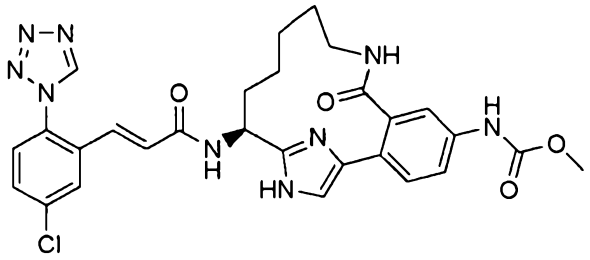
(E)-*N*-((S)-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據17A中所述之程序，藉由用實例64替代16A，製備實例65。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.75-0.94 (m, 1 H), 1.07-1.21 (m, 1 H), 1.33-1.54 (m, 2 H), 1.62-1.72 (m, 2 H), 1.86-1.99 (m, 1 H), 2.05-2.16 (m, 1 H), 2.30-2.36 (m, 2 H), 4.90 (dd, *J*=10.6, 4.5 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.41 (td, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.50 (td, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.50 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 551.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.98 min。

實例66.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-側氧基-9,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



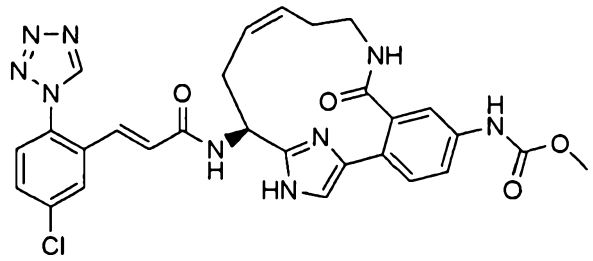
66A. 2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-5-甲氧基羰基胺基-苯甲酸：在-78℃下在Ar下，向10B(230 mg，0.386 mmol)於無水THF(2 mL)中之溶液中添加甲基鋰之THF溶液(0.515 mL，0.772 mmol)。在-78℃下攪拌反應物30分鐘，此後逐滴添加丁基鋰之THF溶液(0.232 mL，0.579 mmol)。30分鐘後，向反應混合物中添加固體乾冰，且在-78℃下攪拌混合物30分鐘。用濃氯化銨(水溶液)淬滅反應混合物。用乙醚萃取，且乙醚層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之66A。其為產物與起始物質之混合物。該混合物不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z*: 561.2 $(M+H)^+$。

66B. 根據以下中所述之程序製備實例66：步驟3B，藉由用66A替代(1R,4R)-4-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)環己烷甲酸且用丁-3-烯-1-胺替代3A；接著進行步驟2E/2F；2G；10H；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.63-7.70 (m, 2 H), 7.54-

7.63 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.30 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.14-7.24 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 6.70-6.81 (d, J=15.7 Hz, 1 H) 4.99-5.13 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.25-3.35 (m, 2 H), 2.24-2.44 (m, 1 H), 1.87-2.09 (m, 1 H), 1.42-1.82 (m, 4 H), 0.60-0.89 (m, 1 H), 0.30-0.60 (m, 1 H) MS (ESI) *m/z*: 590.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.28 min(方法B)。

實例67.

{(Z)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-側氧基-9,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

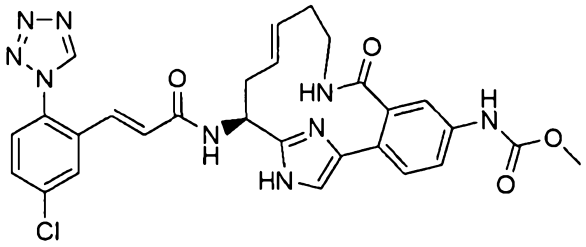


根據以下中所述之程序製備實例67：步驟3B，藉由用66A替代(1r,4r)-4-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)環己烷甲酸且用丁-3-烯-1-胺替代3A；接著進行步驟2F；10H；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.53-7.71 (m, 4 H), 7.41 (s, 1 H), 7.35 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.59-5.73 (m, 1 H), 5.29-5.41 (m, 1 H), 5.05-5.14 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.33 -3.46 (m, 2 H), 2.72-2.87 (m, 1 H), 2.51-2.65 (m, 1 H), 2.41-2.51 (m, 1 H), 2.34

(none, 1 H) MS (ESI) *m/z*: 588.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.60 min(方法B)。

實例68.

{(E)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-側氧基-9,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

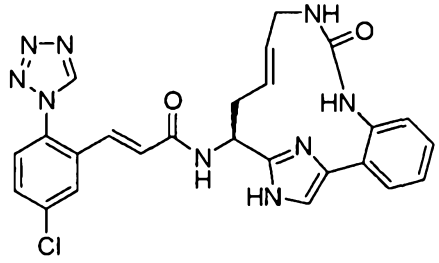


根據以下中所述之程序製備實例68：步驟3B，藉由用66A替代(1r,4r)-4-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)環己烷甲酸且用丁-3-烯-1-胺替代3A；接著進行步驟2E；10H；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.95 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.65-7.70 (m, 1 H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.46-7.54 (m, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.24-7.36 (m, 1 H), 7.13-7.17 (m, 1 H), 6.71-6.85 (m, 1 H), 5.50-5.62 (m, 1 H), 5.10-5.29 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 2.95-3.21 (m, 1 H), 2.63-2.87 (m, 1 H), 2.29-2.51 (m, 1 H), 2.06-2.29 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 588.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.62 min.(方法B)。

實例69.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((E)-(S)-9-側氧基-8,10,17,19-四氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,

16(19)-己烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



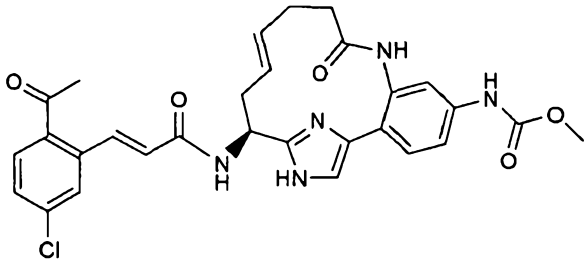
69A. {(S)-1-[4-[2-(3-烯丙基-脲基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁酯：向15B(150 mg，0.327 mmol)及吡啶(26.5 μL，0.327 mmol)於DCM(1308 μL)中之橙色冷(0℃)溶液中逐滴添加異氰酸烯丙酯(28.9 μL，0.327 mmol)。35分鐘後，再添加異氰酸烯丙酯(28.9 μL，0.327 mmol)。再過30分鐘後，添加飽和$NaHCO_3$(水溶液)(1.31 mL)，且劇烈攪拌反應物。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。將反應物在DCM與飽和$NaHCO_3$(水溶液)之1:1混合物之間分配，且分離各層。用DCM(2×)萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到橙色殘餘物。藉由正相層析純化，得到呈黃色泡沫狀之69A(109.8 mg，產率59.5%)。MS (ESI) *m/z*: 542.5$(M+H)^+$。

69B. 根據以下中所述之程序製備實例69：步驟2E，藉由用69A替代2D；接著進行步驟10H；及15D。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.52-2.70 (m, 1 H), 2.81-2.93 (m, 1 H), 3.48-3.59 (m, 2 H), 5.15 (dd, *J*=10.0, 5.4 Hz, 1 H), 5.56-5.73 (m, 2 H), 6.77 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.33 (td, *J*=7.6,

1.1 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 516.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.77 min。

實例70.

{(E)-(S)-15-[(E)-3-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

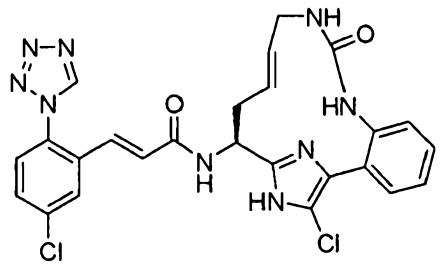


根據以下中所述之程序製備實例70：步驟10H，藉由用39A替代10G；接著進行步驟15D，藉由用中間物4替代中間物2且用三乙胺替代休尼格鹼。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.54 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.41-7.43 (m, 3 H), 6.55 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.54-5.62 (m, 1 H), 5.38-5.46 (m, 1 H), 5.13 (dd, *J*=9.9, 4.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.79-2.87 (m, 1 H), 2.34-2.63 (m, 8 H)。MS (ESI) *m/z*: 562.5 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.36 min。

實例71.

(E)-*N*-((E)-(S)-18-氯-9-側氧基-8,10,17,19-四氮雜-三環

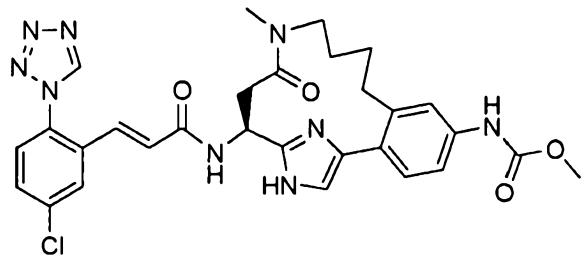
[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據17A中所述之程序，藉由用實例69替代16A，製備實例71。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.40-2.57 (m, 1 H), 2.72-2.84 (m, 1 H), 3.45-3.68 (m, 2 H), 5.03 (dd, *J*=9.9, 4.9 Hz, 1 H), 5.37-5.53 (m, 1 H), 5.54-5.67 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.43-7.48 (m, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.97-8.00 (m, 1 H), 9.52 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 550.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.48 min。

實例72.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-12-甲基-13-側氧基-12,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



72A. (S)-3-[4-(2-烯丙基-4-甲氧基羰基胺基-苯基)-1-(2-

三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-3-第三丁氧基羰基胺基-丙酸苯甲酯：將23A(0.30 g，0.426 mmol)、烯丙基三丁基錫烷(0.282 g，0.853 mmol)、CsF(0.162 g，1.065 mmol)、Pd_2dba_3(0.020 g，0.021 mmol)及三-(第三丁基)膦(0.173 g，0.085 mmol)與二噁烷(10 mL)添加在一起。在氬氣下加熱混合物至90℃。2.5小時後，再添加兩當量之烯丙基三丁基錫烷及CsF，及催化量之Pd_2dba_3及三-(第三丁基)膦。在氬氣下在90℃下攪拌混合物3小時。移除溶劑，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。EtOAc溶液用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由正相層析純化粗產物，得到72A(0.26 g，產率92%)。MS (ESI) *m/z*: 665.3 $(M+H)^+$。

72B. (S)-3-(4-(2-烯丙基-4-(甲氧基羰基胺基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3-(第三丁氧基羰基胺基)丙酸：將72A(0.26 g，0.39 mmol)溶解於THF(6 mL)中，且添加2 N LiOH(2 mL)。在氬氣下在室溫下攪拌混合物20小時。移除溶劑，且用水稀釋殘餘物且用1 N HCl酸化至pH值為約5。用EtOAc萃取混合物。合併之EtOAc溶液用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到72B(0.24 g，產率100%)。MS (ESI) *m/z*: 575.3 $(M+H)^+$。

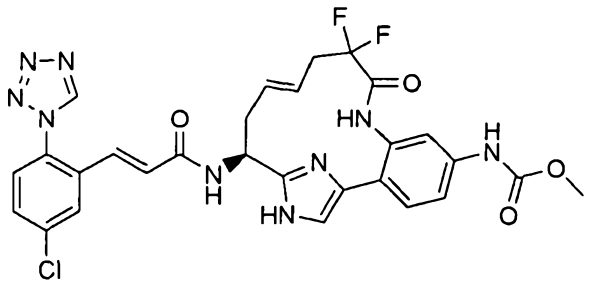
72C. {3-烯丙基-4-[2-[(S)-2-(烯丙基-甲基-胺甲醯基)-1-第三丁氧基羰基胺基-乙基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：向72B於DMF(4 mL)中之溶液中添加PyBOP(0.26 g，0.47 mmol)、Et_3N(0.22 mL，1.56 mmol)及甲基烯丙基胺(0.71 g，0.998

mmol)。在氫氣下在室溫下攪拌混合物1.5小時。添加水，且用EtOAc萃取混合物。合併之EtOAc溶液用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由正相層析純化粗產物，得到72C(0.16 g，產率64%)。MS (ESI) *m/z*: 628.4 $(M+H)^+$。

72D. 根據以下中所述之程序製備實例72：步驟2E/2F，藉由用72C替代2D；接著進行步驟2G；1F，藉由用甲醇替代乙醇；及1G。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD, 旋轉異構體) δ ppm 9.52 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.00 (dd, *J*=14.56及2.26 Hz, 1H), 7.64-7.77 (m, 1 H), 7.55-7.63 (m, 1 H), 7.46 (dd, *J*=10.42及2.13 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 1 H), 7.35 (d, *J*=1.25 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.03 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=15.69及5.14 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.75 (兩個單峰, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.25(m, 1H), 2.92 (兩個單峰, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.29 (m, 1H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 604.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.22/6.49 min(兩個旋轉異構體)。

實例73.

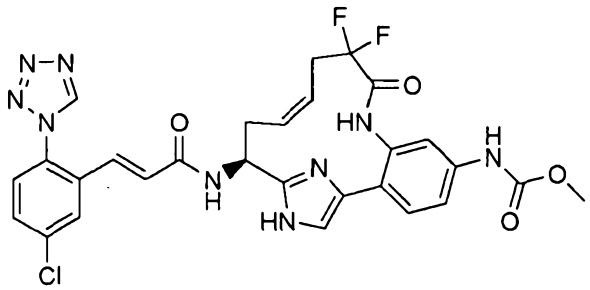
{(E)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-10,10-二氟-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例73：步驟10D，藉由用2,2-二氟戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E；10H；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.54-7.62 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.38-7.47 (m, 2 H), 7.12-7.16 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.74-6.78 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.69-5.81 (m, 1 H), 5.23-5.35 (m, 1 H), 5.06-5.14 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.75-3.00 (m, 3 H), 2.53-2.68 (m, 1 H) MS (ESI) *m/z*: 624.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.31 min(方法B)。

實例74.

{(Z)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-10,10-二氟-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

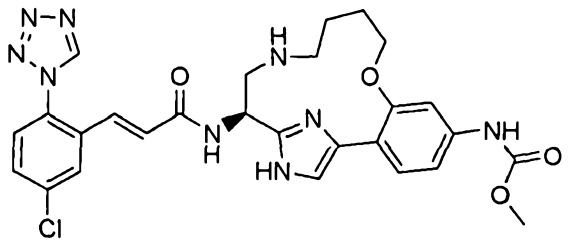


根據以下中所述之程序製備實例74：步驟10D，藉由用2,2-二氟戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2F；

10H；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.52-7.76 (m, 3 H), 7.27-7.52 (m, 3 H), 7.04-7.27 (m, 1 H), 6.66-6.87 (m, 1 H), 5.50-5.75 (m, 2 H), 5.09-5.29 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.52-3.18 (m, 4 H)。MS (ESI) *m/z*: 624.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.24 min(方法B)。

實例75.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8-氧雜-13,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



75A. (S)-2-苯甲基氧基羰基胺基-3-第三丁氧基羰基胺基-丙酸2-(2-羥基-4-甲氧基羰基胺基-苯基)-2-側氧基-乙酯：根據2A中所述之程序，藉由用(S)-2-苯甲基氧基羰基胺基-3-第三丁氧基羰基胺基-丙酸替代(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸且用4-(2-溴乙醯基)-3-羥基苯基胺基甲酸甲酯替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 546.3 $(M+H)^+$。

75B. (S)-2-苯甲基氧基羰基胺基-3-第三丁氧基羰基胺基-丙酸2-(2-烯丙氧基-4-甲氧基羰基胺基-苯基)-2-側氧基-乙酯：向75A(3.3 g，6.05 mmol)於DMF(8.5 mL)中之溶液

中添加碳酸鉀(1.254 g，9.07 mmol)，接著添加3-溴丙-1-烯(0.580 mL，6.65 mmol)。在70℃下加熱反應物2小時。反應混合物變成深紅色。冷卻，在水與EtOAc之間分配。有機層用水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濾出固體且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈淡黃色泡沫狀之75B(2.05 g，58%)。MS (ESI) *m/z*: 586.4 $(M+H)^+$。

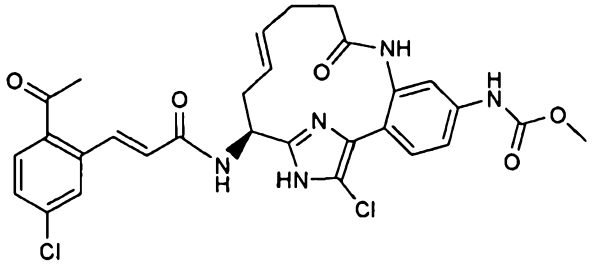
75C. {4-[2-((S)-2-烯丙基胺基-1-苯甲基氧基羰基胺基-乙基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-烯丙氧基-苯基}-胺基甲酸甲酯：根據以下中所述之程序製備該化合物：步驟2B，藉由用75B替代2A；接著進行步驟3C；及75B。MS (ESI) *m/z*: 636.5 $(M+H)^+$。

75D. 根據以下中所述之程序製備實例75：步驟20D，藉由用75C替代20C；接著進行步驟2E/2F；2G；1G；及10H。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.54 (s, 1 H), 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.23 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 6.98-7.02 (m, 1 H), 6.68 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 5.42 (dd, J=7.1, 3.3 Hz, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.51-3.59 (m, 1 H), 3.42-3.49 (m, 1 H), 3.10-3.22 (m, 2 H), 1.95-2.09 (m, 4 H)。MS (ESI) *m/z*: 578.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.63 min(方法B)。

實例76.

{(E)-(S)-15-[(E)-3-(2-乙醯基-5-氯-苯基)-丙烯醯基胺基]-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-

1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



76A. [(E)-(S)-18-氯-5-甲氧基羰基胺基-9-側氧基-17-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基]-胺基甲酸第三丁酯：向39A(0.37 g，0.632 mmol)於乙腈(3 mL)/氯仿(3 mL)中之溶液中添加NCS(0.101 g，0.758 mmol)。在65℃下加熱反應物3小時，冷卻至室溫且濃縮。藉由逆相層析純化，得到呈白色固體狀之76A(0.205 g，0.331 mmol，52.3%)。MS (ESI) *m/z*: 620.1 $(M+H)^+$。

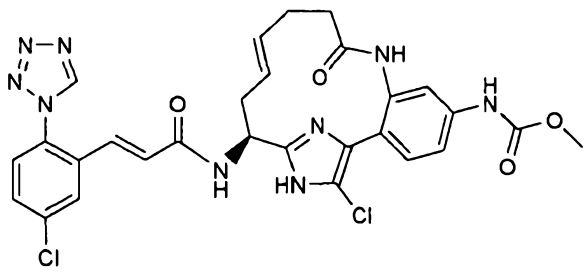
76B. ((E)-(S)-15-胺基-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基)-胺基甲酸甲酯二鹽酸鹽：在75℃下，加熱密封管中76A(0.205 g，0.279 mmol)與4 M HCl之二噁烷溶液(2 mL，8.00 mmol)之混合物。2小時後，冷卻反應物至室溫。藉由過濾收集固體，用己烷沖洗，隨後乾燥，得到呈白色固體狀之76B(0.12 g，93%)。MS (ESI) *m/z*: 390.1 $(M+H)^+$。

76C. 根據步驟15D中所述之程序，藉由用76B替代15C，用中間物4替代中間物2且用三乙胺替代休尼格鹼，

製備實例76。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.52 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.41 (s, 2 H), 6.55 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 5.52-5.60 (m, 1 H), 5.34 -5.42 (m, 1 H), 5.02 (dd, *J*=10.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.72-2.79 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.32-2.53 (m, 5 H)。MS (ESI) *m/z*: 596.0 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.86 min。

實例77.

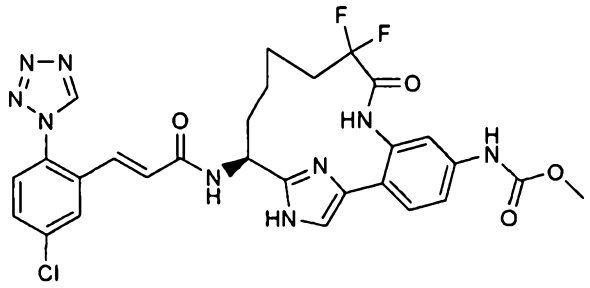
{(E)-(S)-18-氯-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據1G中所述之程序，藉由用76B替代1F，製備實例77。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 +2滴D_2O) δ ppm 9.76 (s, 1 H), 7.92 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.31 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 6.77-6.87 (m, 2 H), 5.37-5.47 (m, 1 H), 5.12-5.21 (m, 1 H), 4.87 (dd, *J*=10.2, 4.1 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 2.12 -2.33 (m, 6 H)。MS (ESI) *m/z*: 622.0 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.46 min。

實例78.

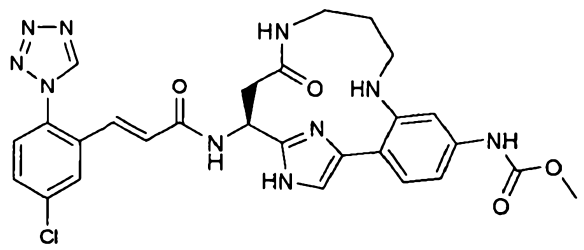
{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-10,10-二氟-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例78：步驟10D，藉由用2,2-二氟戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E/2F；2G；10H；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.96 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.47-7.50 (m, 1 H), 7.11 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 5.53-5.65 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 1.95-2.29 (m, 4 H), 1.56 (d, J=4.9 Hz, 2 H), 0.68 -0.94 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 626.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.27 min(方法B)。

實例79.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-13-側氧基-8,12,17,19-四氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



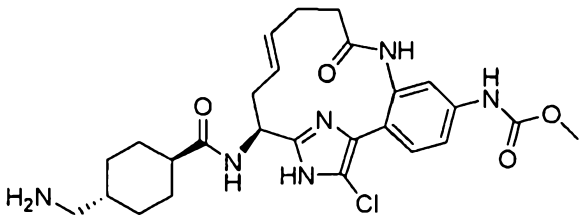
79A. (S)-3-(4-(2-(3-(苯甲基氧基羰基胺基)丙基胺基)-4-(甲氧基羰基胺基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-3-(第三丁氧基羰基胺基)丙酸苯甲酯：向23A(200 mg，0.284 mmol)於DMSO中之溶液中添加3-胺基丙基胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽(83 mg，0.341 mmol)、L-脯胺酸(6.54 mg，0.057 mmol)、CuI(5.41 mg，0.028 mmol)及K_2CO_3(118 mg，0.853 mmol)。用氬氣淨化反應物3分鐘。在80℃下攪拌反應物16小時。冷卻反應物至室溫，隨後用EtOAc稀釋，用H_2O、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化粗產物，得到呈淺棕褐色固體狀之79A(47 mg，產率20%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 831.4 $(M+H)^+$。

79B. 根據以下中所述之程序製備實例79：步驟2G，藉由用79A替代2E；接著進行步驟23E；1F，藉由用甲醇替代乙醇；及1G。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (1 H, s), 7.99 (1 H, d, *J*=2.26 Hz), 7.83 (1 H, s), 7.64-7.71 (2 H, m), 7.55-7.62 (2 H, m), 7.25 (1 H, dd, *J*=8.53, 2.01 Hz), 7.21 (1 H, d, *J*=15.56 Hz), 6.74 (1 H, d, *J*=15.56 Hz), 5.60 (1 H, dd, *J*=9.29, 4.27 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.61-3.71 (1 H, m), 3.43-3.51 (1 H, m), 3.34-3.40 (2 H, m), 2.85-2.94 (1 H, m), 2.75-2.84 (1 H, m), 2.13-2.27 (2 H, m)。LC-MS (ESI)

m/z: 591.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.836 min。

實例80.

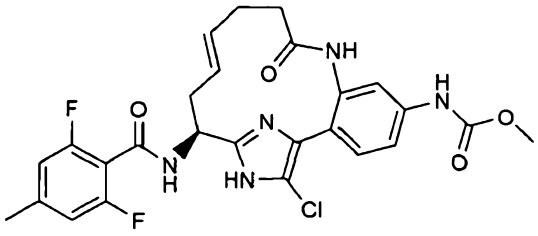
{(E)-(S)-15-[(4-胺基甲基-環己烷羰基)-胺基]-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



根據以下中所述之程序製備實例80：步驟3B，藉由用76B替代3A且在55℃下進行反應；接著進行步驟3C。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.53 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 5.46-5.54 (m, 1 H), 5.27-5.36 (m, 1 H), 4.79-4.90 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.79 (d, *J*=6.9 Hz, 2 H), 2.58-2.66 (m, 1 H), 2.26-2.48 (m, 6 H), 1.85 -1.98 (m, 4 H), 1.57-1.67 (m, 1 H), 1.42-1.55 (m, 2 H), 1.03-1.16 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 529.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.31 min。

實例82.

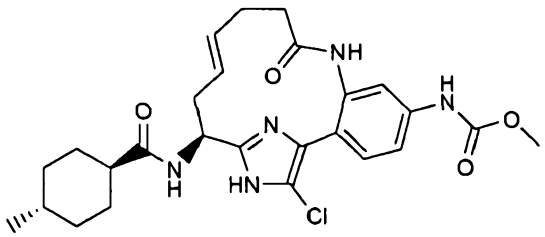
[(E)-(S)-18-氯-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據步驟15D中所述之程序，藉由用76B替代15C，用2,6-二氟-4-甲基苯甲酸替代中間物2，用三乙胺替代休尼格鹼且在55℃下進行反應，製備實例82。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6+2滴D_2O) δ ppm 7.39 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 5.40-5.48 (m, 1 H), 5.17-5.24 (m, 1 H), 5.06 (dd, *J*=9.1, 4.1 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.37-2.43 (m, 1 H), 2.24-2.36 (m, 6 H), 2.15-2.22 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 544.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.67 min。

實例83.

{(E)-(S)-18-氯-15-[(4-甲基-環己烷羰基)-胺基]-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

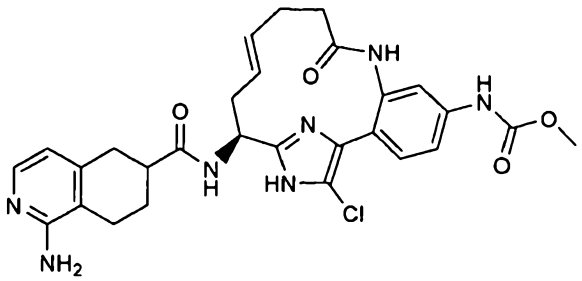


根據步驟15D中所述之程序，藉由用76B替代15C，用4-甲基環己烷甲酸替代中間物2，用三乙胺替代休尼格鹼且在55℃下進行反應，製備實例83。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6+2滴D_2O) δ ppm 7.40 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.32

(dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 5.37-5.45 (m, 1 H), 5.13-5.21 (m, 1 H), 4.81 (dd, *J*=9.6, 4.1 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.14-2.38 (m, 6 H), 2.03-2.11 (m, 1 H), 1.56-1.70 (m, 4 H), 1.16-1.32 (m, 3 H), 0.75-0.89 (m, 5 H)。MS (ESI) *m/z*: 514.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.84 min。

實例84.

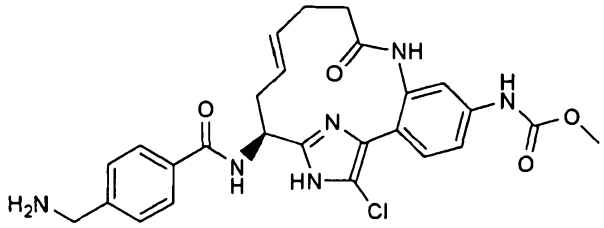
{(E)-(S)-15-[(1-胺基-5,6,7,8-四氫-異喹啉-6-羰基)-胺基]-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)(非對映異構體之混合物)



根據15D中所述之程序，藉由用76B替代15C，用中間物5替代中間物2，用三乙胺替代休尼格鹼且在55℃下進行反應，製備實例84。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6+2滴D_2O) δ ppm 7.65-7.70 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.28-7.33 (m, 1 H), 6.69-6.74 (m, 1 H), 5.42-5.51 (m, 1 H), 5.16-5.26 (m, 1 H), 4.86-4.92 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 2.77-2.85 (m, 2 H), 2.63-2.72 (m, 1 H), 2.45-2.53 (m, 1 H), 2.18-2.44 (m, 7 H), 2.00-2.09 (m, 1 H), 1.63-1.78 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 564.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.56 min。

實例85.

[(E)-(S)-15-(4-胺基甲基-苯甲醯基胺基)-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



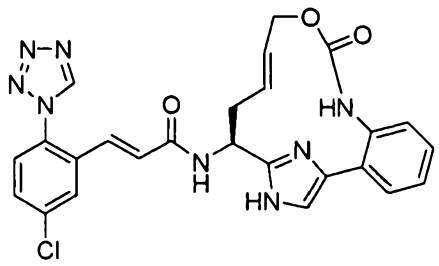
85A. {(E)-(S)-15-[4-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-苯甲醯基胺基]-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽：根據15D中所述之程序，藉由用76B替代15C，用4-((第三丁氧基羰基胺基)甲基)苯甲酸替代中間物2，用三乙胺替代休尼格鹼且在55℃下進行反應，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 623.3 $(M+H)^+$。

85B. 根據3C中所述之程序，藉由用85A替代3B，製備實例85。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6+2滴D_2O) δ ppm 7.93 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.39 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 5.52-5.60 (m, 1 H), 5.24-5.32 (m, 1 H), 5.15 (dd, *J*=9.4, 4.7 Hz, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 2.23-2.54 (m, 6 H)。MS (ESI) *m/z*: 523.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.44 min。

實例87.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((E)-(S)-9-側氧基-10-氧

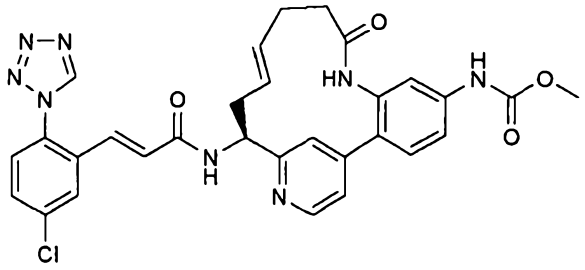
雜-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例87：步驟69A，藉由用氯甲酸烯丙酯替代異氰酸烯丙酯；接著進行步驟2E；10H；及15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.53-2.69 (m, 1 H), 2.88-2.98 (m, 1 H), 4.28 -4.43 (m, 2 H), 5.16 (dd, *J*=10.5, 5.2 Hz, 1 H), 5.63-5.79 (m, 1 H), 5.84-5.94 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.39 (t, *J*=7.4 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.48-7.54 (m, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 517.2$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.12 min。

實例88.

{(E)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,17-二氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2(7),3,5,12,16,18-庚烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



88A. (S,E)-N-((4-氯吡啶-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺：參考文獻：Liu, G.等人, *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999)。向S-(-)-第三丁基-亞磺醯胺(0.856 g，7.06 mmol)於二氯甲烷(14.13 mL)中之溶液中依次添加硫酸銅(II)(2.481 g，15.54 mmol)及4-氯吡啶甲醛[1.0 g，7.06 mmol，根據Negi(*Synthesis*, 991 (1996))所述之修改程序製備]。在室溫下攪拌白色懸浮液。3小時後，經由CELITE®用DCM溶離過濾棕色懸浮液，得到棕色澄清濾液。濃縮得到棕色油狀物，重量為1.85 g。藉由正相層析純化，得到1.31 g呈黃色澄清油狀之88A。MS (ESI) *m/z*: 245.0 $(M+H)^+$。

88B. (S)-N-((S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺：利用Kuduk(*Tetrahedron Letters*, 45:6641 (2004))所述之修改程序。經25分鐘，向88A(2.50 g，10.21 mmol)於THF(34.0 mL)中之黃色澄清冷(-78℃)溶液中逐滴添加溴化烯丙基鎂(1.0 M於乙醚中，14.30 mL，14.30 mmol)。在-78℃下攪拌所得橙棕色懸浮液。30分鐘後，再添加溴化烯丙基鎂(1.40 mL)。1小時後，藉由用飽和NH_4Cl淬滅停止反應。使所得橙棕色懸浮液升溫至室溫。將反應物在水與EtOAc之間分配，且分離各層。用

EtOAc(1×)萃取水層。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到藍色油狀物，重量為3.22 g。藉由正相層析純化，得到2.55 g(87%)呈橙棕色固體狀之88B。根據反應混合物之HPLC，非對映異構體過量為1:5.7非對映異構體A:非對映異構體B。MS (ESI) *m/z*: 287.1 $(M+H)^+$。

88C. (S)-N-((S)-1-(4-(2-胺基-4-硝基苯基)吡啶-2-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺：向圓底燒瓶中添加88B(1.40 g，4.88 mmol)、中間物12(2.441 g，9.76 mmol)、$PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2加合物(0.399 g，0.488 mmol)及磷酸三鉀(2.072 g，9.76 mmol)。給圓底燒瓶配備回流冷凝器，隨後用氬氣淨化該裝置數分鐘。接著，依序添加脫氣之DMSO(24.41 mL)及脫氣之水(0.440 mL，24.41 mmol)。使亮橙色懸浮液升溫至90℃。5小時後，停止反應且冷卻至室溫。在用EtOAc沖洗下過濾黑色混合物以移除固體。隨後，將濾液在EtOAc與水之間分配，且分離各層。用EtOAc(1×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到黑色黏稠油狀物，重量為3.8 g。藉由正相層析純化，得到1.70 g非對映異構體之混合物。藉由逆相層析分離非對映異構體。如2D中所述中和及處理非對映異構體A之純溶離份，得到0.139 g呈橙色泡沫狀之非對映異構體A。如2D中所述中和及處理非對映異構體B之純溶離份，得到0.996呈橙色泡沫狀之88C。非對映異構體B：MS (ESI) *m/z*: 389.2 $(M+H)^+$。

88D. {(S)-1-[4-(2-胺基-4-硝基-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁酯：向88C(1.22 g，3.14 mmol)於甲醇(31.4 mL)中之橙色澄清溶液中添加4 M HCl之二噁烷溶液(15.70 mL，62.8 mmol)。因為反應物觸摸時感覺輕微放熱，所以使用水浴。1小時後，濃縮橙色溶液，得到橙色殘餘物。將殘餘物懸浮於DCM中，且濃縮。再將殘餘物懸浮於DCM中，隨後濃縮，得到呈橙色固體狀之胺。MS (ESI) *m/z*: 285.2 $(M+H)^+$。將橙色固體懸浮於DCM(10.46 mL)中，隨後添加BOC_2O(0.802 mL，3.45 mmol)。接著，添加三乙胺(1.750 mL，12.56 mmol)，且反應物變成橙棕色懸浮液。在室溫下攪拌反應物。2小時後，用EtOAc稀釋反應物，且用飽和$NaHCO_3$洗滌。用EtOAc(1×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到深棕色泡沫體，重量為1.53 g。藉由正相層析純化，得到1.15 g(95%)呈黃色泡沫狀之88D。MS (ESI) *m/z*: $(M+H)^+$。

88E. {(S)-1-[4-(4-硝基-2-戊-4-烯醯基胺基-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁酯：向88D(0.413 g，1.074 mmol)及戊-4-烯酸(0.220 mL，2.149 mmol)於乙酸乙酯(10.74 mL)中之黃色澄清冷(-5℃)溶液中添加休尼格鹼(0.563 mL，3.22 mmol)及丙烷膦酸酐(1.266 mL，2.149 mmol)。添加後，使反應物升溫至室溫，且攪拌隔夜。17.5小時後，再添加戊-4-烯酸(2×0.220 mL，2.149 mmol)、休尼格鹼(2×0.563 mL，3.22 mmol)及丙烷膦酸酐

(2×1.266 mL，2.149 mmol)。再過24小時後，停止反應，在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間分配，且分離各層。用EtOAc(1×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到橙色油狀物，重量為0.739 g。藉由正相層析純化，得到0.448 g(88%)呈淡黃色泡沫狀之88E。MS (ESI) *m/z*: 467.3 $(M+H)^+$。

88F. {4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-3-戊-4-烯醯基胺基-苯基}-胺基甲酸甲酯：向88E(0.330 g，0.707 mmol)於MeOH(14.15 mL)中之黃色澄清溶液中添加鋅塵(0.463 g，7.07 mmol)及氯化銨(0.378 g，7.07 mmol)。在室溫下劇烈攪拌灰色懸浮液。2小時後，停止反應，隨後經由0.45微米尼龍過濾器用甲醇溶離過濾。濃縮濾液，得到淡黃色澄清殘餘物。將殘餘物在EtOAc與0.25 M HCl(20 mL)之間分配，且分離各層。用0.25 M HCl(2×10 mL)萃取有機層。用1.5 M K_2HPO_4使酸層鹼化，隨後用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色泡沫狀之苯胺，重量為0.3047 g。MS (ESI) *m/z*: 437.3 $(M+H)^+$。向苯胺(0.3047 g，0.698 mmol)於二氯甲烷(6.98 mL)中之淡黃色澄清冷(-5℃)溶液中添加吡啶(0.056 mL，0.698 mmol)及氯甲酸甲酯(0.054 mL，0.698 mmol)。在-5℃下攪拌所得亮黃色溶液1小時。用EtOAc稀釋反應物，且用飽和$NaHCO_3$洗滌。用EtOAc(2×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到白色泡沫體，

重量為0.345 g。藉由正相層析純化，得到0.312 g(90%)呈白色泡沫狀之88F。MS (ESI) *m/z*: 495.3 $(M+H)^+$。

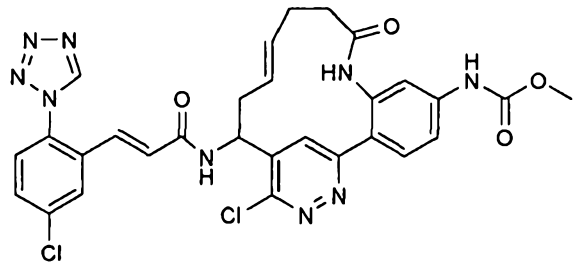
88G. ((E)-(S)-15-第三丁氧基羰基胺基-9-側氧基-8,17-二氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2(7),3,5,12,16,18-庚烯-5-基)-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽：向火焰乾燥之500 mL圓底燒瓶中添加88F(0.116 g，0.235 mmol)、pTsOH單水合物(0.049 g，0.258 mmol)及DCM(235 mL)。給燒瓶配備回流冷凝器，且用氬氣使無色澄清溶液脫氣30分鐘。隨後使反應物升溫至40℃維持1小時。在另一火焰乾燥之圓底燒瓶中添加Grubbs(II)(0.020 g，0.023 mmol)，且用氬氣淨化燒瓶數分鐘。添加脫氣之DCM(2 mL)，得到暗紅色澄清溶液。經5分鐘，向上述反應物中逐滴添加Grubbs(II)溶液。在40℃下，攪拌所得黃色澄清溶液。總計1.5小時後，停止反應。冷卻至室溫後，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌反應物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到深棕色固體，重量為0.134 g。藉由逆相層析純化，得到0.102 g(75%)呈灰白色固體狀之88G。MS (ESI) *m/z*: 467.3 $(M+H)^+$。

88H. 根據以下中所述之程序製備實例88：步驟3C，藉由用88G替代3B；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6及D_2O) δ ppm 9.89 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 8.63 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.73 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.38-7.48 (m, 3 H), 7.31 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.98 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.37-5.48 (m, 1 H), 5.18-5.28

(m, 1 H), 4.93 (dd, *J*=9.1, 3.6 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.50-2.55 (m, 1 H), 2.17-2.37 (m, 5 H)。MS (ESI) *m/z*: 599.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC(方法D)：RT=4.57 min。

實例89.

{(E)-17-氯-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,18,19-三氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2,4,6,12,16,18-庚烯-5-基}-胺基甲酸甲酯



89A. 1-(3,6-二氯噠嗪-4-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：向根據文獻程序(Cowden, C.J., *Org. Lett.*, 4497-4499 (2003))製備之(3,6-二氯噠嗪-4-基)甲基胺基甲酸第三丁酯(3.28 g，11.79 mmol)於THF(15 mL)中之冷(-78℃)溶液中添加TMEDA(1.780 mL，11.79 mmol)。隨後在-78℃下，逐滴添加第二丁基鋰(1.4 M於環己烷中，21.06 mL，29.5 mmol)。經30分鐘，使反應物升溫至-40℃，之後冷卻至-78℃。在-78℃下，添加烯丙基溴(1.496 mL，17.69 mmol)。在氬氣下在-78℃下攪拌反應物30分鐘，隨後用NH_4Cl溶液淬滅。用EtOAc稀釋反應混合物，用1 M HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化粗產物，得到呈固體狀之89A (1.49 g，產率40%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 318.1 $(M+H)^+$。

89B. 1-(6-(2-胺基-4-硝基苯基)-3-氯噠嗪-4-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：用氬氣淨化含有89A(1.49 g，4.68 mmol)、2-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吩-2-基)-5-硝基苯胺(1.756 g，7.02 mmol)及Cs_2CO_3(3.81 g，11.71 mmol)之燒瓶。在室溫下，向其中添加二噁烷(40 mL)、三-第三丁基膦四氟硼酸鹽(0.204 g，0.702 mmol)及Pd_2dba_3(0.429 g，0.468 mmol)。在氬氣下在90℃下攪拌反應物3小時。冷卻反應物至室溫。濾出固體，且移除溶劑，得到深色固體。藉由正相層析純化粗產物，得到呈深棕色固體狀之89B(0.66 g，產率34%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 420.2 $(M+H)^+$。

89C. 1-(3-氯-6-(4-硝基-2-戊-4-烯醯胺基苯基)噠嗪-4-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：在0℃下，向89B(0.66 g，1.572 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加TEA(0.438 mL，3.14 mmol)及戊-4-烯醯氯(0.208 mL，1.886 mmol)。在氬氣下在0℃下攪拌反應物1.5小時。用DCM稀釋反應混合物，用1 M HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之89C(0.79 g，產率100%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 502.2 $(M+H)^+$。

89D. 1-(6-(4-胺基-2-戊-4-烯醯胺基苯基)-3-氯噠嗪-4-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：在0℃下，向89C(0.79 g，1.574 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加鋅粉(0.515 g，7.87 mmol)及氯化銨(0.842 g，15.74 mmol)。在氬氣下在室溫下攪拌反應物4小時。經由CELITE®墊過濾固體，且濃縮濾液，得到呈深棕色固體狀之89D(0.74 g，產率

100%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 472.4 $(M+H)^+$。

89E. {4-[5-(1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-6-氯-喹噁-3-基]-3-戊-4-烯醯基胺基-苯基}-胺基甲酸甲酯：在0℃下，向89D(0.74 g，1.568 mmol)於DCM(20 mL)及DMF(2 mL)(使之更可溶)中之溶液中添加吡啶(0.254 mL，3.14 mmol)及氯甲酸甲酯(0.121 mL，1.568 mmol)。在氬氣下在0℃下攪拌反應物30分鐘。添加水以淬滅反應物。蒸發大部分DCM。用EtOAc稀釋反應混合物，用1 M HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化粗產物，得到呈棕色固體狀之89E(501 mg，產率60%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 530.3$^+$。

89F. ((E)-17-氯-5-甲氧基羰基胺基-9-側氧基-8,18,19-三氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2,4,6,12,16,18-庚烯-15-基)-胺基甲酸第三丁酯：在室溫下，向89E(350 mg，0.660 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加Grubbs(II)(168 mg，0.198 mmol)。用氬氣淨化溶液3分鐘，隨後在氬氣下在回流下攪拌1小時。移除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc中，用水及鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到深色固體。藉由正相層析純化粗產物，得到呈棕色固體狀之89F(185 mg，產率56%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 502.3 $(M+H)^+$。

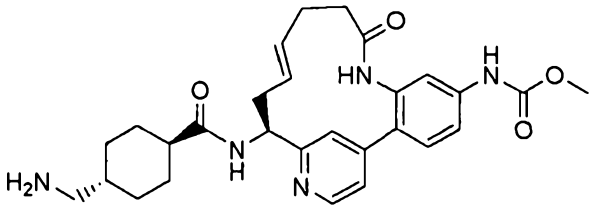
89G. 根據以下中所述之程序製備實例89：步驟3C，藉由用89F替代3B；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.14 (s,

1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=14.0, 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 5.34-5.11 (m, 2H), 4.58-4.36 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.19 (dd, *J*=17.9, 11.0 Hz, 3H), 1.30 (t, *J*=7.3 Hz, 1H). LC-MS (ESI) *m/z*: 634.3 $(M+H)^+$。

分析型HPLC：RT=7.596 min。

實例90.

{(E)-(S)-15-[(4-胺基甲基-環己烷羰基)-胺基]-9-側氧基-8,17-二氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2(7),3,5,12,16,18-庚烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

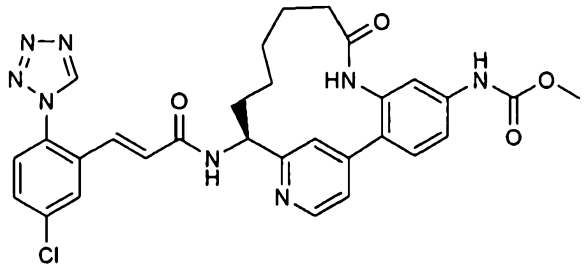


根據以下中所述之程序製備實例90：步驟3C，藉由用88G替代3B；接著進行步驟3B；及3C。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J*=6.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.53-7.63 (m, 2 H), 7.49 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 5.46-5.59 (m, 1 H), 5.36 (dd, *J*=15.7, 5.5 Hz, 1 H), 4.97 (dd, *J*=9.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.77 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 2.67-2.75 (m, 1 H), 2.44-2.58 (m, 2 H), 2.30-2.44 (m, 4 H), 1.79-1.97 (m, 4 H), 1.51-1.65 (m, 1 H), 1.32-1.50 (m, 2 H), 0.99-1.15 (m, 2

H)。MS (ESI) *m/z*: 506.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC(方法C)：RT=6.97 min。

實例91.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,17-二氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2(7),3,5,16,18-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



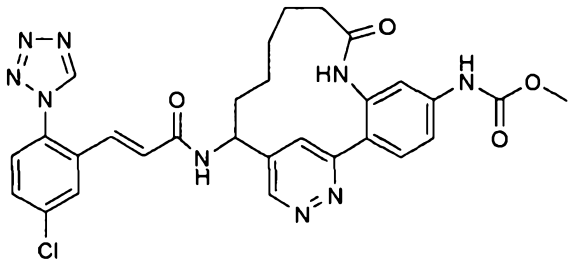
91A. ((S)-15-胺基-9-側氧基-8,17-二氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2(7),3,5,16,18-己烯-5-基)-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)：根據以下中所述之程序製備化合物91A：步驟2G，藉由用88G替代2E/2F；接著進行步驟3C。MS (ESI) *m/z*: 369.1 $(M+H)^+$。

91B. 根據步驟1G中所述之程序，藉由用91A替代1F，製備實例91。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)) δ ppm 9.81 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.56 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.53 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.28 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J*=4.9, 1.1 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.93 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 4.76-4.83 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.09-2.20 (m, 2 H), 1.76 -1.88 (m, 1 H), 1.56-1.68 (m, 2 H),

1.30-1.42 (m, 1 H), 1.07-1.26 (m, 3 H), 0.70-0.82 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 601.3 $(M+H)^+$及603.2 $(M+2+H)^+$。分析型HPLC(方法D)：RT=4.56 min。

實例92.

{15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,18,19-三氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2,4,6,16,18-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯

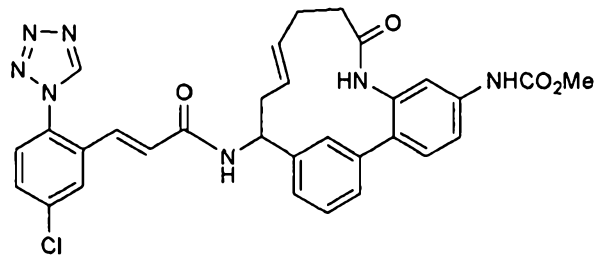


根據以下中所述之程序製備實例92：步驟2G，藉由用89F替代2E；接著進行步驟3C；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.27 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.23 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.58-1.17 (m, 6H)。LC-MS (ESI) *m/z*: 602.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.253 min。

實例93.

{(E)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8-氮雜-三環[14.3.1.02,7]二十-1(20),2,4,6,12,16,

18-庚烯-5-基}-胺基甲酸甲酯



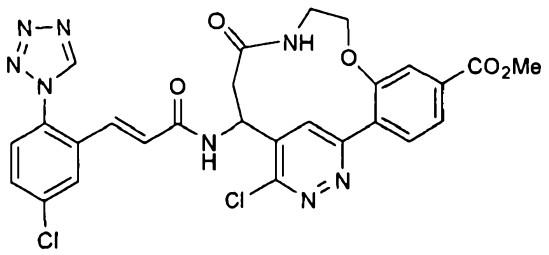
93A. [1-(3-溴-苯基)-丁-3-烯基]-胺基甲酸第三丁酯：將雙(三甲基矽烷)胺基鋰溶液(1 M於THF中，7.30 mL，7.3 mmol)添加至3-溴苯甲醛(1.33 g，7.3 mmol)之冷(0℃)THF(25 mL)溶液中，且冷攪拌0.5小時。冷卻反應混合物至-78℃，接著逐滴添加溴化烯丙基鎂(1 M，7.30 mL，7.3 mmol)。在該溫度下攪拌冷反應混合物1.5小時，隨後用飽和NH_4Cl淬滅，且逐漸使之升溫至室溫。用EtOAc(2×100 mL)萃取有機物質，乾燥($MgSO_4$)且蒸發，得到油狀物(1.1 g)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.52(s, 1H), 7.45-7.2(m, 3H), 5.77-5.68(m, 1H), 5.15-5.09(m, 2H), 3.99-3.95(m, 1H), 2.49-2.30(m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 326.0 $(M+H)^+$。將粗反應混合物溶解於二噁烷(50 mL)中，且向其中添加Boc_2O(0.74 g，3.4 mmol)，接著添加TEA(1 mL)，接著在室溫下攪拌隔夜。用水(100 mL)淬滅反應混合物，且用EtOAc(2×100 mL)萃取所要產物，乾燥($MgSO_4$)且蒸發，得到半固體塊，其逐漸固化(1.25 g，79%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.45-7.18(m, 4H), 5.66-5.61(m, 1H), 5.17-5.08(m, 2H), 4.89(bs, 1H), 4.68(bs, 1H), 2.48(bm, 2H), 1.41(bs, 9H)ppm。MS (ESI)

m/z: 3499 $(M+Na)^+$。

93B. 根據以下中所述之程序製備實例93：步驟88C，藉由用93A替代88B；接著進行步驟88E；88F，藉由用丙酮替代甲醇且用飽和氯化銨水溶液替代固體氯化銨；88G，藉由在無pTsOH下進行反應；3C；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.77(s, 1H), 9.68(bs, 1H), 9.12(s, 1H), 8.61(d, *J*=7.7Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.66(m, 2H), 7.40-7.10(m, 4H), 6.95(s, 1H), 6.81(q, 2H), 5.40-5.20, m, 2H), 4.78(m, 1H), 3.62(s, 3H), 2.25(m, 4H), 1.16(m, 2H)ppm。MS (ESI) *m/z*: 598.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.851 min。

實例94.

16-氯-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-12-側氧基-8-氧雜-11,17,18-三氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-5-甲酸甲酯



94A. 4-[5-(2-苯甲基氧基羰基-1-第三丁氧基羰基胺基-乙基)-6-氯-噠嗪-3-基]-3-[2-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯：向根據文獻程序(Cowden, C.J., *Org. Lett.*, 4497-4499 (2003))製備之3-(第三丁氧基羰基胺基)-3-(3,6-二氯噠嗪-4-基)丙酸苯甲酯(200 mg，0.469

mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加中間物13(308 mg，0.704 mmol)、Cs_2CO_3(382 mg，1.173 mmol)及三-第三丁基膦四氟硼酸鹽(13.61 mg，0.047 mmol)。用氬氣淨化溶液2分鐘，隨後添加Pd_2dba_3(21.48 mg，0.023 mmol)。在氬氣下在90℃下攪拌反應物2小時。濾出固體，且移除溶劑。藉由正相層析純化粗混合物，得到呈黃色固體狀之94A(128 mg，產率38%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 715.2 $(M+H)^+$。

94B. 4-[5-(1-第三丁氧基羰基胺基-2-羧基-乙基)-6-氯-噠嗪-3-基]-3-[2-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯：向94A(128 mg，0.179 mmol)於MeOH(5 mL)及乙酸乙酯(5 mL)(更可溶於EtOAc中)中之溶液中添加催化量之10% Pd/C。在氫氣球下在室溫下攪拌反應物3小時。濾出催化劑，且移除溶劑，得到呈黃色固體狀之94B (102 mg，產率91%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 625.2 $(M+H)^+$。

94C. 3-(2-胺基-乙氧基)-4-[5-(1-第三丁氧基羰基胺基-2-羧基-乙基)-6-氯-噠嗪-3-基]-苯甲酸甲酯三氟乙酸鹽：在室溫下，向94B(102 mg，0.163 mmol)於EtOH(5 mL)中之溶液中添加肼(0.1 mL，3.19 mmol)。在氬氣下在回流下攪拌反應物30分鐘。移除溶劑。藉由逆相層析純化，得到呈固體狀之94C(25 mg，產率25.2%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 495.1 $(M+H)^+$。

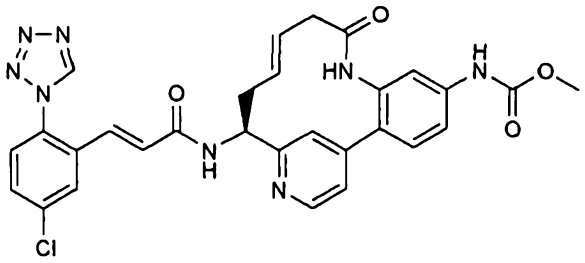
94D. 14-第三丁氧基羰基胺基-16-氯-12-側氧基-8-氧雜-11,17,18-三氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-

己烯-5-甲酸甲酯：在室溫下，經2小時，經由注射泵向BOP試劑(36.3 mg，0.082 mmol)、DIEA(0.036 mL，0.205 mmol)及DMAP(5.02 mg，0.041 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中添加94C(25 mg，0.041 mmol)於DMF(2.0 mL)中之溶液。添加後，再攪拌反應物30分鐘，且移除溶劑。藉由逆相層析純化粗產物，得到呈棕褐色固體狀之94D(3.0 mg，產率15.32%)。LC-MS (ESI) *m/z*: 477.1 $(M+H)^+$。

94E. 根據以下中所述之程序製備實例94：步驟3C，藉由用94D替代3B；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (400 MHz, DMF-d_7) δ ppm 9.84 (1 H, s), 8.80 (1 H, d, *J*=8.03 Hz), 8.33 (1 H, s), 8.19-8.28 (1 H, m), 8.11 (1 H, s), 7.83 (1 H, d, *J*=8.28 Hz), 7.73-7.80 (4 H, m), 7.00-7.09 (1 H, m), 6.90-6.99 (1 H, m), 5.47-5.63 (1 H, m), 4.24 (2 H, dd, *J*=5.65, 1.88 Hz), 3.94 (3 H, s), 3.61 (2 H, t, *J*=5.90 Hz), 3.03-3.14 (2 H, m)。LC-MS (ESI) *m/z*: 609.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.620 min。

實例95.

{(E)-(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-庚烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



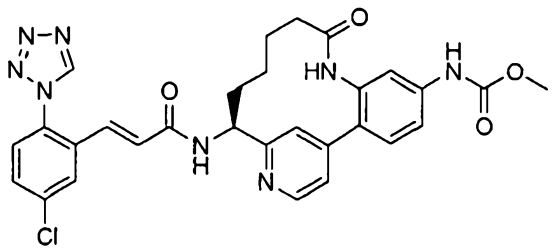
95A. ((E)-(S)-14-第三丁氧基羰基胺基-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-庚烯-5-基)-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽：根據以下中所述之程序製備該化合物：步驟88E，藉由用丁-3-烯酸替代戊-4-烯酸；接著進行步驟88F；及88G。MS (ESI) *m/z*: 453.3 $(M+H)^+$。

95B. 根據以下中所述之程序製備實例95：步驟3C，藉由用95A替代3B；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 8.64 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J*=6.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.8, 2.7 Hz, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.57 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.46-7.52 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.10 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.79-5.90 (m, 1 H), 5.08 (dd, *J*=9.6, 4.1 Hz, 1 H), 4.89-4.99 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.98 (dd, *J*=11.5, 8.8 Hz, 1 H), 2.75-2.89 (m, 2 H), 2.40-2.53 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 585.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC(方法D)：RT=5.07 min。

實例96.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),

3,5,15,17-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

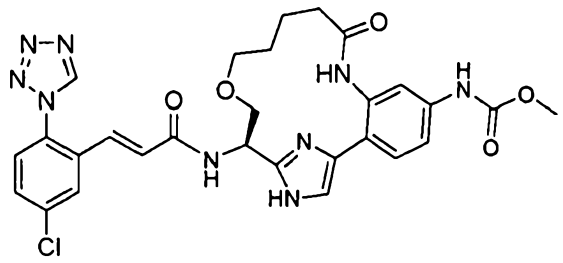


96A. ((S)-14-胺基-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-5-基)-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)：根據以下中所述之程序製備化合物96A：步驟2G，藉由用95A替代2E/2F；接著進行步驟3C。MS (ESI) *m/z*: 355.2 $(M+H)^+$。

96B. 根據步驟1G中所述之程序，藉由用96A替代1F，製備實例96。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 8.68 (d, *J*=6.0 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.54-7.58 (m, 2 H), 7.50 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.06-5.15 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.47-2.56 (m, 1 H), 2.08-2.19 (m, 1 H), 1.63-2.02 (m, 4 H), 1.33 -1.44 (m, 1 H), 0.66-0.81 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 587.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC(方法D)：RT=4.37 min。

實例113.

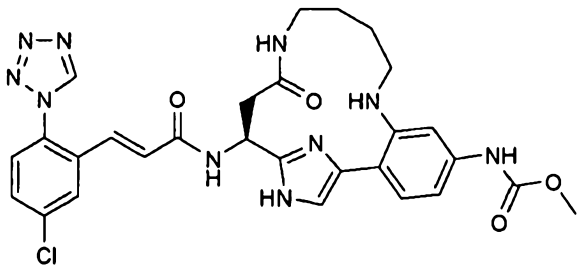
{(R)-16-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-14-氧雜-8,18,20-三氮雜-三環[15.2.1.$0^{2,7}$]二十-1(19),2,4,6,17(20)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例113：步驟10D，藉由用52F替代10C；接著進行步驟2E/2F；2G；10H；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.59 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H) 7.97 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 7.77 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 7.66-7.70 (m, 1 H) 7.56-7.61 (m, 1 H) 7.45-7.48 (m, 1 H) 7.44 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H) 7.36-7.42 (m, 1 H) 7.16 (d, *J*=15.81 Hz, 1 H) 6.80 (d, *J*=15.56 Hz, 1 H) 5.29 (t, *J*=4.14 Hz, 1 H) 3.84-3.97 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.58-3.69 (m, 1 H) 3.43-3.55 (m, 1 H) 2.26-2.44 (m, 2 H) 1.54-1.75 (m, 4 H)。MS(ESI) *m/z*: 606.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.28 min。

實例115.

{(S)-16-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-14-側氧基-8,13,18,20-四氮雜-三環[15.2.1.$0^{2,7}$]二十-1(19),2,4,6,17(20)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

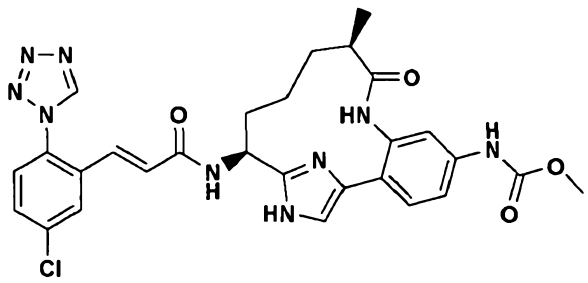


根據實例79中所述之程序，在79A中藉由用4-胺基丁基

胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽替代3-胺基丙基胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽，製備實例115。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.52 (1 H, s), 8.00 (1 H, d, *J*=2.26 Hz), 7.68 (1 H, dd, *J*=8.53, 2.26 Hz), 7.57-7.62 (2 H, m), 7.54 (1 H, d, *J*=8.53 Hz), 7.51 (1 H, s), 7.19 (1 H, d, *J*=15.56 Hz), 7.15 (1 H, dd, *J*=8.53, 2.01 Hz), 6.77 (1 H, d, *J*=15.81 Hz), 5.54 (1 H, dd, *J*=8.53, 5.02 Hz), 3.75 (3 H, s), 3.19-3.43 (4 H, m), 2.80-2.93 (1 H, m), 1.56-1.81 (4 H, m)。LC-MS (ESI) *m/z*: 605.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.950 min。

實例116.

{(10R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-10-甲基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽，非對映異構體A



116A. 在Ar下，冷卻實例10C(5 g，9.40 mmol)及三乙胺(1.564 ml，11.28 mmol)於EtOAc(體積：30 mL)中之溶液至0℃，逐滴添加三氟乙酸酐(1.458 ml，10.34 mmol)。1小時後，用水及鹽水洗滌反應混合物，經Na_2SO_4乾燥，濾出固體，濃縮。藉由正相層析純化，得到5.26 g(97%)呈淡黃色固體狀之116A。MS (ESI) *m/z*: 628.1 $(M+H)^+$。

116B. 2-甲基丁-3-烯酸苯甲酯：向2-甲基丁-3-烯酸(2 g，18.98 mmol)於CH_2Cl_2(38.0 mL)中之溶液中添加苯基甲醇(1.966 ml，18.98 mmol)、DCC(3.92 g，18.98 mmol)及DMAP(0.232 g，1.898 mmol)(輕微放熱)。在室溫下攪拌反應物4小時。濾出反應物中之固體，用己烷沖洗，濃縮。藉由正相層析純化，得到3.55 g(98%)呈無色油狀之116B。

116C. (6S,E)-6-(第三丁氧基羰基胺基)-6-(4-(4-(甲氧基羰基胺基)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-甲基己-3-烯酸苯甲酯：向116A(0.841 g，1.340 mmol)於DCM(體積：26.8 mL)中之溶液中添加pTsOH(0.255 g，1.340 mmol)。藉由鼓入Ar使反應混合物脫氣30分鐘，隨後在Ar下在40℃下攪拌混合物40分鐘，添加116B(1.53 g，8.04 mmol)，接著逐滴添加含Grubbs(II)(0.341 g，0.402 mmol)之2 ml脫氣之DCM。在40℃下攪拌反應物隔夜。用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅反應物，用DCM萃取，用鹽水洗滌且有機層經$MgSO_4$乾燥，濾出固體，濃縮。藉由正相層析純化，得到522 mg(49%)呈淺棕色油狀之116C。MS (ESI) *m/z*: 790.4 $(M+H)^+$。

116D. (6S)-6-(第三丁氧基羰基胺基)-6-(4-(4-(甲氧基羰基胺基)-2-(2,2,2-三氟乙醯胺基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-甲基己酸：將116C(810 mg，1.025 mmol)於MeOH(20.5 mL)中之溶液抽真空，且用Ar回填，隨後添加Pd/C 10% wt(109 mg，0.103 mmol)，抽真空且用H_2回填，在氫氣球下在室溫下攪拌隔夜。過濾反

應混合物，沖洗且濃縮，得到呈淺綠色泡沫狀之116D(709 mg，99%)，不進行進一步純化。MS (ESI) *m/z*: 702.5 $(M+H)^+$。

116E. (6S)-6-(4-(2-胺基-4-(甲氧基羰基胺基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-甲基己酸：向116D(709 mg，1.010 mmol)於MeOH(10.100 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(2 N水溶液)(3.54 ml，7.07 mmol)，密封且在60℃下加熱5小時。冷卻反應物且濃縮。用1 N鹽酸水溶液調節殘餘物至約pH 6，用EtOAc萃取直至水層中不再有產物。EtOAc層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濾出固體，濃縮，得到呈深黑色泡沫狀之116E(640 mg，100%)且其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z*: 606.4 $(M+H)^+$。

116F. 經8小時，經由注射泵向BOP(1.117 g，2.53 mmol)及DMAP(0.518 g，4.24 mmol)於CH_2Cl_2(比率：25，體積：324 mL)及DMF(比率：1.000，體積：12.95 mL)中之溶液中逐滴添加116E(0.612 g，1.010 mmol)及DIEA(1.235 ml，7.07 mmol)於8 ml DMF中之溶液。在室溫下攪拌隔夜。將反應物轉移至密封瓶中，且在60℃下加熱5小時，隨後冷卻至室溫且在室溫下攪拌過週末。添加MeOH以淬滅反應物。濃縮反應物，用EtOAc稀釋，用H_2O(2×)、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈淺黃色固體狀之116F(287 mg，48%)。藉由逆相層析分離116F，得到兩種非對映異構體。

116G. [(10R,14S)-5-甲氧基羰基胺基-10-甲基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：快溶離異構體。MS (ESI) *m/z*: 588.3 $(M+H)^+$。

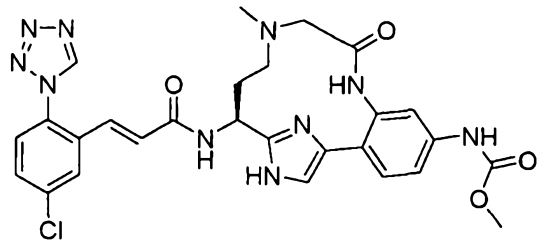
116H. [(10S,14S)-5-甲氧基羰基胺基-10-甲基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：慢溶離異構體。MS (ESI) *m/z*: 588.3 $(M+H)^+$。

116I. 根據以下中所述之程序製備實例116：1F，藉由用116G替代1D；接著進行1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.96 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.48 -7.54 (m, 1 H), 7.41-7.48 (m, 2 H), 7.13 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 5.02 (dd, J=10.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.43-2.56 (m, 1 H), 2.16-2.29 (m, 1 H), 1.83-1.97 (m, 1 H), 1.57 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 1.21-1.36 (m, 2 H), 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 1.05-1.18 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 590.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.16 min(方法B)。

實例117.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11-甲基-9-側氧基-8,11,16,18-四氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙

酸鹽)



117A. {3-溴-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-3-側氧基-丙基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：在0℃下，向10B(100 mg，0.168 mmol)於乙腈(4.00 mL)中之溶液中添加水(1 mL)、過碘酸鈉(144 mg，0.672 mmol)及四氧化鋨(0.105 ml，8.39 μmol)。攪拌反應混合物，且使之緩慢升溫至室溫，隨後用乙酸乙酯稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到棕色固體。正相層析得到呈棕色固體狀之117A(50 mg，產率49.8%)。MS (ESI) *m/z*: 631.5 $(M+H)^+$。

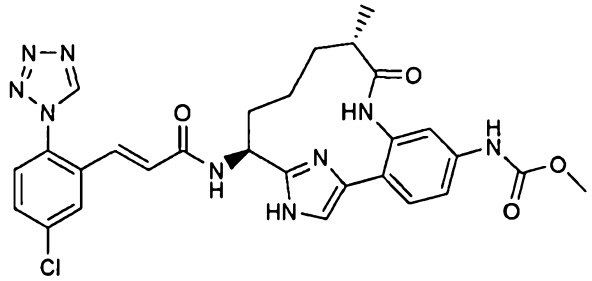
117B. ({(S)-3-[4-(2-溴-4-甲氧基羰基胺基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-3-第三丁氧基羰基胺基-丙基}-甲基-胺基)-乙酸：向117A(300 mg，0.502 mmol)於DCE(6 mL)中之溶液中添加2-(甲基胺基)乙酸(67.1 mg，0.753 mmol)及1滴乙酸(0.01 mL，0.175 mmol)。音波處理反應混合物，且在室溫下攪拌2小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(319 mg，1.506 mmol)，且在室溫下攪拌反應物3天。用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物。用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌且經硫酸鎂乾燥，過

濾且濃縮，得到117B。MS (ESI) *m/z*: 672.3$(M+H)^+$。

117C. 根據以下中所述之程序製備實例117：步驟10C(替代)，藉由用117B替代10B；接著進行步驟20F；10H；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 9.52 (s, 1 H) 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 7.67 (dd, *J*=8.53, 2.2 Hz, 1 H) 7.59 (m, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.52, 2.2 Hz, 1 H) 7.19 (d, *J*=15.68 Hz, 1H) 6.69 (d, *J*=15.41 Hz, 1 H) 5.26 (br s, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 3.75 (m, 4 H) 3.27 (m, 1 H) 3.00 (m, 1 H) 2.82 (s, 3 H) 2.44 (br s, 1 H) 2.37 (br s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 591.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.48 min。

實例118.

{(10S,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-10-甲基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

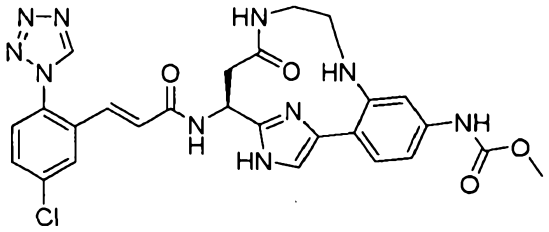


根據以下中所述之程序製備實例118：步驟1F，藉由用116H替代1D；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.56-7.62 (m, 2 H), 7.50 (d, *J*=8.2

Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.35-7.42 (m, 1 H), 7.14 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J*=9.9, 6.6 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.68-2.80 (m, 1 H), 2.12 -2.26 (m, 1 H), 1.90-2.05 (m, 1 H), 1.51-1.72 (m, 3 H), 1.03 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 0.70 (br. s., 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 590.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.08 min(方法B)。

實例119.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-12-側氧基-8,11,16,18-四氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

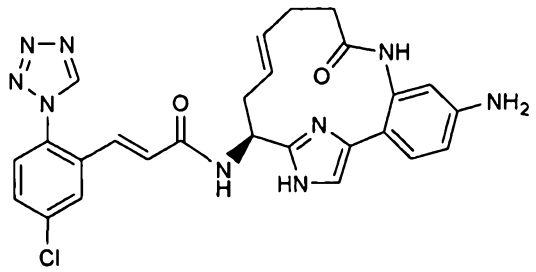


根據實例79中所述之程序，藉由在79A中用2-胺基乙基胺基甲酸苯甲酯替代3-胺基丙基胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽，製備實例119。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (1 H, s), 7.99 (1 H, d, *J*=2.26 Hz), 7.92 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=8.53 Hz), 7.67 (1 H, dd, *J*=8.53, 2.26 Hz), 7.55-7.61 (2 H, m), 7.34 (1 H, dd, *J*=8.53, 2.01 Hz), 7.21 (1 H, d, *J*=15.81 Hz), 6.76 (1 H, d, *J*=15.56 Hz), 5.48-5.64 (1 H, m), 3.78-3.93 (1 H, m), 3.77 (3 H, s), 3.33-3.72 (3 H, m), 2.81 (2 H, d, *J*=7.03 Hz)。LC-MS (ESI) *m/z*: 577.2

$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.621 min。

實例120.

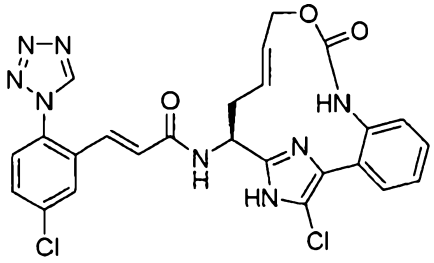
(E)-*N*-((E)-(S)-5-胺基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺二(三氟乙酸鹽)



根據以下中所述之程序製備實例120：步驟10H，藉由用39A替代10G且在75℃下反應20小時；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.24 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.71-6.80 (m, 3 H), 5.50-5.60 (m, 1 H), 5.35-5.44 (m, 1 H), 5.08 (dd, *J*=9.9, 4.9 Hz, 1 H), 2.74-2.83 (m, 1 H), 2.31-2.61 (m, 5 H)。MS (ESI) *m/z*: 530.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.24 min。

實例121.

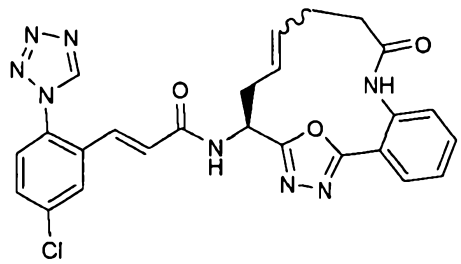
(E)-*N*-((E)-(S)-18-氟-9-側氧基-10-氧雜-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據17A中所述之程序，藉由用實例87替代16A，製備實例121。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.48-2.60 (m, 1 H), 2.81-2.93 (m, 1 H), 4.37 (br. s., 2 H), 5.05 (dd, *J*=10.5, 5.0 Hz, 1 H), 5.60-5.73 (m, 1 H), 5.76-5.89 (m, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.40 (td, *J*=7.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.49 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.52-7.56 (m, 1 H), 7.59 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 551.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.25 min。

實例122.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-9-側氧基-19-氧雜-8,17,18-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16-己烯-15-基)-丙烯醯胺，及(Z)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-9-側氧基-19-氧雜-8,17,18-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16-己烯-15-基)-丙烯醯胺



122A. (S)-1-(2-(2-硝基苯甲醯基)肼基)-1-側氧基戊-4-烯-2-基胺基甲酸第三丁酯：在氮氣下在室溫下，攪拌[(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸(0.500 g，2.323 mmol)、HATU(1.060 g，2.79 mmol)及DIPEA(1.623 mL，9.29 mmol)於DCM(15 mL)中之混合物3天。再用DCM稀釋反應混合物，隨後用水、5%檸檬酸水溶液、$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌，隨後經無水Mg_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。藉由正相層析純化殘餘物，得到醯基肼(0.7 g，產率79.60%)。MS (ESI) *m/z*: 379.3 $(M+H)^+$; 323.3 $(M+H-tBu)^+$; 279.3 $(M+H-Boc)^+$。

122B. (S)-1-(5-(2-硝基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：向150 mL壓力容器中裝入122A(0.57 g，1.506 mmol)於無水THF(30 mL)中之溶液，且添加伯傑士試劑(1.077 g，4.52 mmol)。在Ar下密封容器，且在防爆屏蔽後面在攪拌下在75℃油浴中加熱混合物2小時。冷卻反應物至室溫，通風，隨後在室溫下靜置隔夜。藉助於少許MeOH將反應混合物轉移至圓底燒瓶中，且蒸發至乾燥。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到噁二唑產物(0.327 g，0.907 mmol，產率60.2%)。MS (ESI) *m/z* 383.3 $(M+Na)^+$ 305.3 $(M+H-tBu)^+$。

122C. (S)-1-(5-(2-胺基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：將122B(0.325 g，0.902 mmol)溶解於乙醇(4.5 mL)中，且添加鐵粉(1.007 g，18.04 mmol)。在室溫下攪拌混合物1-2分鐘，隨後添加0.1 M HCl(4.51

mL，0.451 mmol)，且在氮氣下在攪拌下在50℃油浴中加熱反應物1.5小時。冷卻反應物至室溫，隨後經由CELITE®墊過濾兩次且固體用水、EtOH及EtOAc洗滌並隨後捨棄。蒸發濾液，且用$NaHCO_3$稀釋剩餘水溶液(至pH 8)，且用EtOAc萃取3次。合併之萃取物用$NaHCO_3$飽和水溶液及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到呈白色結晶固體狀之胺(0.216 g，0.654 mmol，產率72.5%)。MS (ESI) *m/z*: 331.4 $(M+H)^+$; 275.3 $(M+H-tBu)^+$; 231.3 $(M+H-Boc)^+$。

122D. (S)-1-(5-(2-戊-4-烯醯胺基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：將122C溶解於DCM(3.5 mL)中，且添加吡啶(0.105 mL，1.302 mmol)。在冰/鹽水浴中冷卻溶液至約0℃，隨後在攪拌下在氮氣下逐滴添加4-戊烯醯氯(0.072 mL，0.651 mmol)。在0-5℃下攪拌所得混合物1小時，隨後使之升溫至室溫。2小時後，用EtOAc稀釋反應物且用水、1 M HCl、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，隨後經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到醯胺(0.242 g，0.587 mmol，產率90%)。MS (ESI) *m/z*: 413.4 $(M+H)^+$; 357.3 $(M+H-tBu)^+$; 313.4 $(M+H-Boc)^+$。

122E. ((E)-(S)-9-側氧基-19-氧雜-8,17,18-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16-己烯-15-基)-胺基甲酸第三丁酯；及((Z)-(S)-9-側氧基-19-氧雜-8,17,18-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16-己烯-15-基)-胺基

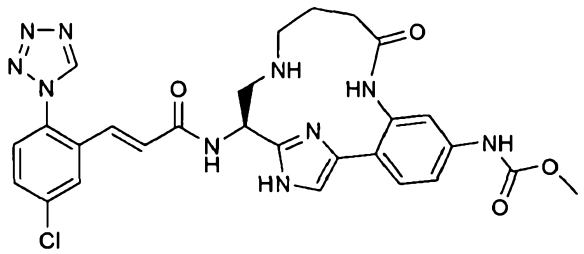
甲酸第三丁酯：將122D(135 mg，0.327 mmol)分配於5個20 mL微波小瓶中。隨後用氬氣吹拂小瓶10-15分鐘，接著添加無水DCM(4.8 mM)及Grubbs(II)(36 mol%)。在氬氣下進行所有操作且再用氬氣吹拂裝滿料的小瓶數分鐘，隨後加蓋，密封，且於微波中在75℃下加熱90分鐘，隨後靜置隔夜。合併5個小瓶之內容物且濃縮以移除DCM，再溶解於MeOH中，過濾且藉由逆相HPLC純化，得到呈反式/順式異構體之混合物形式的巨環烯烴(34 mg，27%)。MS (ESI) *m/z*: 385.2 $(M+H)^+$; 329.1 $(M+H-tBu)^+$。

122E. 實例122：將122E(34 mg，0.088 mmol)溶解於DCM(2 mL)中，且添加TFA(0.5 mL，6.49 mmol)。在室溫下在N_2下攪拌所得混合物約5小時，隨後汽提至乾燥。將殘餘物溶解於MeOH中且汽提(2×)，隨後在真空泵上乾燥。將粗胺三氟乙酸鹽(MS (ESI) m/z: 285.2 $(M+H)^+$；33 mg，0.116 mmol)溶解於DMF(1 mL)中，且添加(E)-3-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(46 mg，0.132 mmol)及DIPEA(0.1 mL，0.573 mmol)。在氬氣層下攪拌所得深色溶液隔夜。用水稀釋反應混合物，且用EtOAc萃取3次。合併之萃取物用5%檸檬酸水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，隨後經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物懸浮於MeOH中，音波處理且過濾。將固體溶解於DMSO/MeOH之1:1混合物中，過濾且藉由逆相HPLC純化，得到標題化合物(14 mg，23%)。MS (ESI) *m/z*: 517.3 $(M+H)^+$，如nmr及HPLC所測定，呈反

式/順式雙鍵異構體之約5:1混合物。分析型HPLC：主要反式異構體：RT=7.53 min；次要異構體：RT=7.41。

實例123.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,13,17,19-四氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

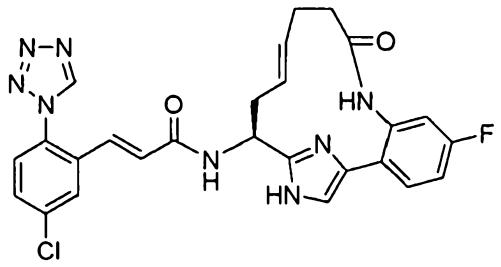


根據以下中所述之程序製備實例123：步驟117B，藉由用4-側氧基丁酸替代117A且用20B替代2-(甲基胺基)乙酸；接著進行步驟20D；10C(替代)；20F；2G；1G；及10H。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 9.54 (s, 1 H), 7.99 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.48-7.56 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.37-7.43 (m, 1 H), 7.24 (d, *J*=15.9 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.52 (dd, *J*=8.2, 3.8 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.42-3.61 (m, 2 H), 3.24-3.29 (m, 2 H), 2.50-2.78 (m, 2 H), 2.02-2.33 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 591.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.88 min(方法B)。

實例124.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((E)-(S)-5-氟-9-側氧基-

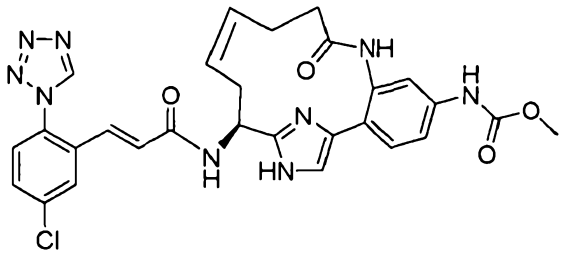
8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例124：步驟2A，藉由用中間物17替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；接著進行步驟2B；2C；10C；10D，藉由用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；2E；10H；及15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.33-2.62 (m, 5 H), 2.75-2.84 (m, 1 H), 5.05-5.12 (m, 1 H), 5.37-5.47 (m, 1 H), 5.52-5.62 (m, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.11-7.21 (m, 3 H), 7.43 (br. s., 1 H), 7.50-7.56 (m, 1 H), 7.56-7.61 (m, 1 H), 7.66 -7.71 (m, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 9.51 (br. s., 1 H)。^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ ppm -111.20。MS (ESI) *m/z*: 533.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.03 min。

實例125.

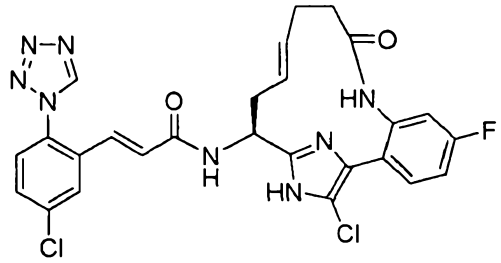
{(Z)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例125：步驟10D，藉由用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2F；10H，藉由在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, 50℃, CD_3OD) δ ppm 9.46 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.64-7.68 (m, 2 H), 7.57 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.35 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.18 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.57-5.64 (m, 1 H), 5.42-5.50 (m, 1 H), 5.16-5.22 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.87-2.97 (m, 1 H), 2.68-2.77 (m, 1 H), 2.47-2.64 (m, 2 H), 2.31-2.43 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 588.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.86 min。

實例126.

(E)-*N*-((E)-(S)-18-氯-5-氟-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽

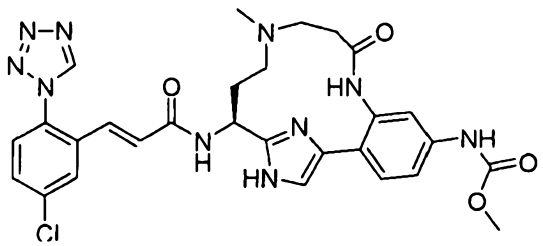


根據17A中所述之程序，藉由用實例124替代16A，製備

實例126。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.31-2.50 (m, 5 H), 2.66-2.74 (m, 1 H), 4.96 (dd, *J*=10.5, 4.4 Hz, 1 H), 5.30-5.40 (m, 1 H), 5.50-5.59 (m, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.11-7.18 (m, 3 H), 7.48-7.53 (m, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ ppm -112.21。MS (ESI) *m/z*: 567.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.41 min。

實例127.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-12-甲基-9-側氧基-8,12,17,19-四氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



127A. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：在0℃下，向10C(200 mg，0.376 mmol)於DCM(3 mL)中之懸浮液中依序添加三乙胺(0.157 ml，1.128 mmol)及三氟乙酸酐(0.064 ml，0.451 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後用EtOAc稀釋，用1 N HCl及鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥。

在減壓下移除溶劑，得到呈黃色泡沫狀之127A(271 mg，0.432 mmol，產率115%)。MS (ESI) *m/z*: 628.5$(M+H)^+$。

127B. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-3-側氧基-丙基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：根據117A中所述之程序，藉由用127A替代10B，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 630.4$(M+H)^+$。

127C. 3-({(S)-3-第三丁氧基羰基胺基-3-[4-[4-甲氧基羰基胺基-2-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-苯基]-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-丙基}-甲基-胺基)-丙酸：向127B(97 mg，0.154 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中添加3-(甲基胺基)丙酸(23.83 mg，0.231 mmol)及1滴乙酸，隨後添加氰基硼氫化鈉(4.84 mg，0.077 mmol)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。用飽和碳酸氫鈉淬滅反應物，用EtOAc萃取，且用鹽水洗滌有機層。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺橙色固體狀之127C(86 mg，0.120 mmol，產率78%)。MS (ESI) *m/z*: 717.5$(M+H)^+$。

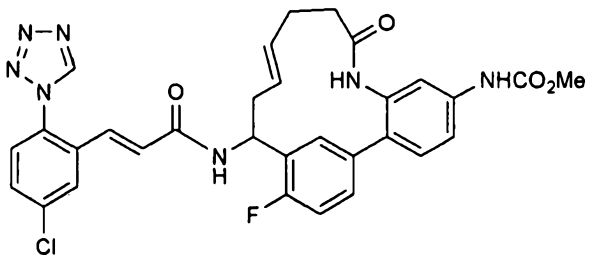
127D. [(S)-5-甲氧基羰基胺基-11-甲基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,11,16,18-四氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：向127C(86 mg，0.120 mmol)於甲醇(3 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(116 mg，0.840 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時，隨後儲存在-10℃下過週末。添加水(0.150 mL)及1 N氫氧化鈉水溶液(0.4 mL，0.400 mmol)，

且加熱反應物至50℃維持4小時。藉由逆相層析純化，得到呈深橙色固體狀之127D(41 mg，0.066 mmol，產率55.0%)。MS (ESI) *m/z*: 621.2$(M+H)^+$。

127E. 根據以下中所述之程序製備實例127：步驟23E，藉由用127D替代23D；接著進行步驟10H；及15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, *J*=2.5 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.5, 2.2 Hz), 7.58 (2 H, d, *J*=8.5 Hz), 7.53 (1 H, d, *J*=8.5 Hz), 7.48 (1 H, s), 7.33 (1 H, dd, *J*=8.5, 2.2 Hz), 7.19 (1 H, d, *J*=15.7 Hz), 6.69 (1 H, d, *J*=15.7 Hz), 5.40 (1 H, dd, *J*=7.4, 3.9 Hz), 3.71 -3.78 (3 H, m), 3.60 (1 H, br. s.), 3.39-3.49 (1 H, m), 3.01 (3 H, s), 2.84-2.92 (2 H, m), 2.38-2.46 (2 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 605.4$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.55 min。

實例128.

{(E)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-氟-9-側氧基-8-氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2,4,6,12,16,18-庚烯-5-基}-胺基甲酸甲酯

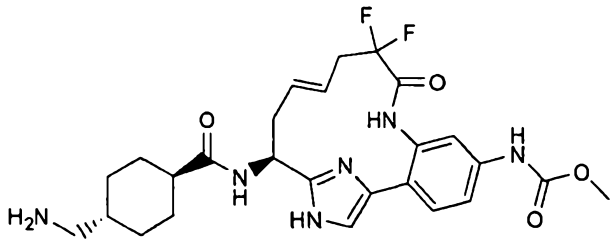


根據以下中所述之程序製備實例128：步驟93A，藉由用3-溴-6-氟苯甲醛替代3-溴苯甲醛；接著進行步驟88C；88E；88F，藉由用丙酮替代甲醇且用飽和氯化銨水溶液替

代固體氯化銨；88G，藉由在無pTsOH下進行反應；3C；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD/DMSO-d_6) δ ppm 9.38 (s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.01(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.72-6.63(dd, *J*=2.0 & 8.3 Hz, 3H), 6.63(dd, *J*=2.0 & 8.2 Hz, 1H), 6.32-6.20m, 5H), 6.09-6.05(d, *J*=15.4 Hz, 1H), 5.94-5.91(d, *J*=15.6 Hz, 1H), 4.58(m, 1H), 4.47(m, 2H), 2.80(s, 3H), 1.67(m, 1H), 1.51-1.46(m, 4H) ppm。MS (ESI) *m/z*: 616.0 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=8.55 min。

實例129.

{(E)-(S)-15-[(4-胺基甲基-環己烷羰基)-胺基]-10,10-二氟-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

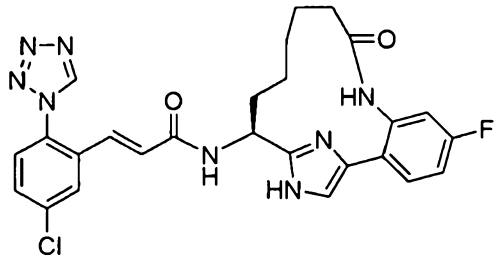


根據以下中所述之程序製備實例129：步驟10D，藉由用2,2-二氟戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E；10H；3B；及3C。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.67 (s, 1 H), 7.58 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.38-7.46 (m, 2 H), 5.66-5.80 (m, 1 H), 5.20-5.31 (m, 1 H), 4.99 (dd, *J*=11.0, 4.4 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.73-3.00 (m, 5 H), 2.48-2.61 (m, 1 H), 2.26-2.39 (m, 1 H), 1.83-2.00 (m, 3 H), 1.54-1.69 (m, 1 H), 1.38-1.54 (m, 2 H), 1.01-1.19

(m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 531.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=1.73 min(方法B)。

實例130.

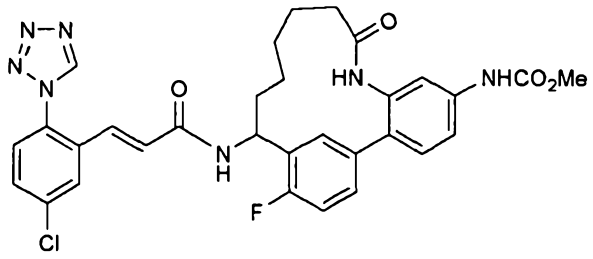
(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-5-氟-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例130：步驟2A，藉由用中間物17替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；接著進行步驟2B；2C；10C；10D，藉由用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；2F；10G，藉由用氫氣(55 psi)替代氫氣球；10H；及15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.81-0.91 (m, 1 H), 0.94-1.05 (m, 1 H), 1.41-1.60 (m, 2 H), 1.61 -1.78 (m, 2 H), 1.99-2.09 (m, 1 H), 2.16-2.24 (m, 1 H), 2.30-2.42 (m, 2 H), 5.03 (dd, *J*=10.2, 4.7 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.10-7.19 (m, 2 H), 7.22 (dd, *J*=9.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.55-7.62 (m, 2 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ ppm -111.56。MS (ESI) *m/z*: 535.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.18 min。

實例131.

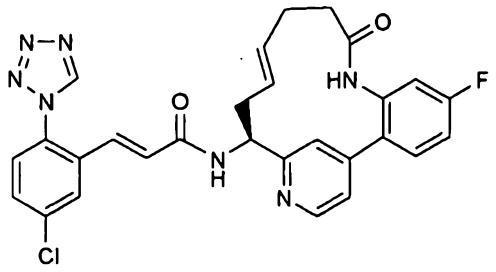
{15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-氟-9-側氧基-8-氮雜-三環[14.3.1.0^{2,7}]二十-1(20),2,4,6,16,18-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯



根據以下中所述之程序製備實例131：步驟93A，藉由用3-溴-6-氟苯甲醛替代3-溴苯甲醛；接著進行步驟88C；88E；88F，藉由用丙酮替代甲醇且用飽和氯化銨水溶液替代固體氯化銨；88G，藉由在無pTsOH下進行反應；2G，藉由用氫氣(55 psi)替代氫氣球，3C，用4 M HCl之二噁烷溶液替代TFA及DCM；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.83(s, 1H), 9.76(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.77(bs, 1H), 8.54(d, 1H), 7.90(s, 1H), 7.73-7.69(m, 2H), 7.50-7.42(m, 2H), 7.29-7.23(m, 3H), 6.83(s, 2H), 4.98(m, 1H), 3.69(s, 3H), 2.50-2.25(m, 4H), 1.90(m, 1H), 1.7(m, 1H), 1.50-1.01(m, 4H)。MS (ESI) *m/z*: 618.1 $(M+Na)^+$。分析型HPLC：RT=7.95 min。

實例132.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((E)-(S)-5-氟-9-側氧基-8,17-二氮雜-三環[14.3.1.0^{2,7}]二十-1(20),2(7),3,5,12,16,18-庚烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



132A. 2-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吖-2-基)-5-氟-苯基胺：根據中間物12中所述之程序，藉由用2-溴-5-氟苯胺替代2-溴-5-硝基苯胺，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 224.3 $(M+H)^+$。

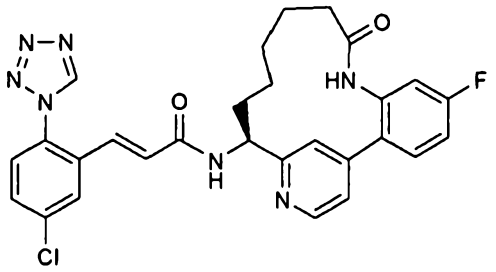
132B. 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(S)-1-[4-(2-胺基-4-氟-苯基)-吡啶-2-基]-丁-3-烯基}-醯胺：向圓底燒瓶中裝入88B(0.377 g，1.314 mmol)、132A(0.586 g，2.63 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.107 g，0.131 mmol)及磷酸三鉀(0.558 g，2.63 mmol)，隨後抽真空且用Ar吹拂三次。添加DMSO(6.57 mL)及水(0.118 mL，6.57 mmol)，且再次將反應物抽真空且用Ar吹拂三次。在90℃下加熱反應物2小時，隨後在室溫下靜置隔夜。用水稀釋反應物，且用EtOAc萃取三次。合併之有機層用水及鹽水洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到棕色殘餘物。將粗殘餘物再溶解於MeOH中，經由小CELITE®墊過濾且藉由逆相層析純化。用飽和$NaHCO_3$中和主峰之溶離份，部分濃縮以移除MeOH，隨後用EtOAc萃取三次。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發，得到橙色殘餘物，132B(0.280 g，0.775 mmol，產率58.9%)。MS (ESI) *m/z*: 362.3$(M+H)^+$。

132C. ((E)-(S)-5-氟-9-側氧基-8,17-二氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2(7),3,5,12,16,18-庚烯-15-基)-胺基甲酸第三丁酯：根據關於化合物88D、52D、88E及88G所述之程序，自132B藉由裂解第三丁基亞磺醯胺及引入Boc保護基，將硝基還原成相應苯胺，與4-戊烯酸偶合且接著進行所得雙烯之RCM，分四個步驟製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 412.3$(M+H)^+$。

132D. 根據步驟3C及1G中所述之程序，自132C藉由移除Boc保護基且與中間物1偶合，製備實例132。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.85 (1 H, s) 9.46 (1 H, s) 8.64 (1 H, d, *J*=7.70 Hz) 8.61 (1 H, d, *J*=4.95 Hz) 7.97 (1 H, d, *J*=1.65 Hz) 7.69-7.76 (2 H, m) 7.40 (1 H, dd, *J*=7.97, 6.32 Hz) 7.28 (1 H, d, *J*=4.95 Hz) 7.17-7.25 (2 H, m) 7.06 (1 H, d, *J*=15.39 Hz) 7.01 (1 H, s) 6.81 (1 H, d, *J*=15.39 Hz) 5.44 (1 H, ddd, *J*=15.12, 7.42, 7.15 Hz) 5.22 (1 H, ddd, *J*=15.53, 5.22, 5.08 Hz) 4.87-4.96 (1 H, m) 2.19-2.40 (6 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 544.3$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.18 min。

實例133.

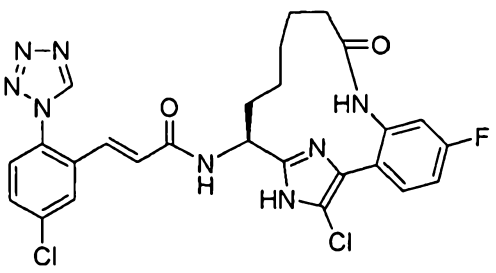
(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-5-氟-9-側氧基-8,17-二氮雜-三環[14.3.1.$0^{2,7}$]二十-1(20),2(7),3,5,16,18-己烯-15-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據步驟2G、3C及1G中所述之程序，自132C藉由氫化雙鍵，脫除Boc保護基且與中間物1偶合，製備實例133。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.84 (1 H, s) 9.50 (1 H, s) 8.67 (1 H, d, *J*=4.95 Hz) 8.62 (1 H, d, *J*=7.70 Hz) 7.94 (1 H, d, *J*=1.65 Hz) 7.69-7.77 (2 H, m) 7.48 (1 H, dd, *J*=9.07, 6.32 Hz) 7.33 (1 H, dd, *J*=4.95, 1.65 Hz) 7.21-7.28 (2 H, m) 7.15 (1 H, s) 6.99 (1 H, d, *J*=15.39 Hz) 6.79 (1 H, d, *J*=15.94 Hz) 4.88 (1 H, ddd, *J*=11.54, 7.42, 4.12 Hz) 2.21 (2 H, t, *J*=5.77 Hz) 1.88 (1 H, dd, *J*=13.19, 9.34 Hz) 1.71 (2 H, t, *J*=12.09 Hz) 1.42 (1 H, dd, *J*=13.74, 4.40 Hz) 1.32 (1 H, br. s.) 1.11-1.26 (2 H, m) 0.91 (1 H, d, *J*=4.40 Hz)。MS (ESI) *m/z*: 546.4$(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.34 min。

實例134.

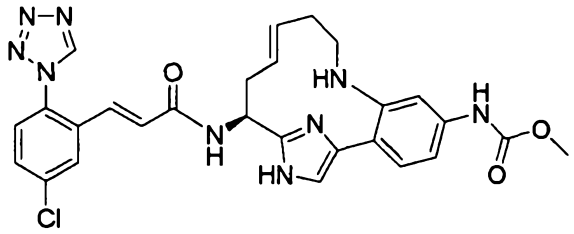
(E)-*N*-((S)-18-氯-5-氟-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-15-基)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽



根據17A中所述之程序，藉由用實例130替代16A，製備實例134。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.81-0.94 (m, 1 H), 1.04-1.21 (m, 1 H), 1.34-1.54 (m, 2 H), 1.63-1.72 (m, 2 H), 1.90-2.01 (m, 1 H), 2.04-2.15 (m, 1 H), 2.28-2.38 (m, 2 H), 4.91-4.95 (m, 1 H), 6.74 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.13-7.20 (m, 2 H), 7.52-7.58 (m, 2 H), 7.64 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H)。^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ ppm -112.04。MS (ESI) *m/z*: 569.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.54 min。

實例135.

{(E)-(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

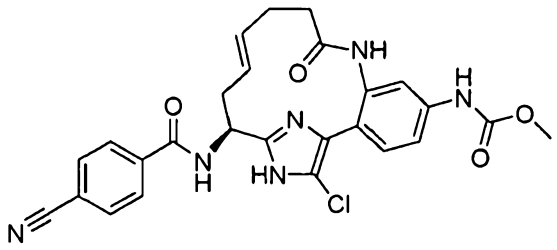


根據以下中所述之程序製備實例135：步驟10C，藉由用丁-3-烯基胺替代氫氧化銨且在90℃下進行反應；接著進行步驟10E；1F，藉由用甲醇替代乙醇且在75℃下進行反應；及1G。^{1}H NMR (500 MHz, 50℃, CD_3OD) δ ppm 9.47 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.55-7.62 (m, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.30 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.77 (d,

J=15.9 Hz, 1 H), 5.87-5.96 (m, 1 H), 5.20-5.28 (m, 1 H), 5.13 (ddd, *J*=15.3, 7.6, 7.4 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.29-3.35 (m, 2 H), 2.54-2.68 (m, 2 H), 2.43-2.50 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 560.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.53 min。

實例136.

[(E)-(S)-18-氯-15-(4-氰基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

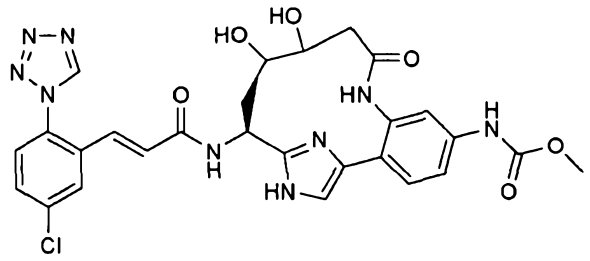


根據步驟15D中所述之程序，藉由用76B替代15C，用4-氰基-苯甲酸替代中間物2，用三乙胺替代休尼格鹼且在55℃下進行反應，製備實例136。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 1滴D_2O) δ ppm 8.01 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.29-7.37 (m, 2 H), 5.51 (ddd, *J*=15.3, 7.6, 7.4 Hz, 1 H), 5.22-5.32 (m, 1 H), 5.07 (dd, *J*=9.9, 4.4 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 2.19-2.61 (m, 6 H)。MS (ESI) *m/z*: 519.0 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.12 min。

實例137.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11,12-二羥基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十

八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽，非對映異構體A:B(1:1.3)



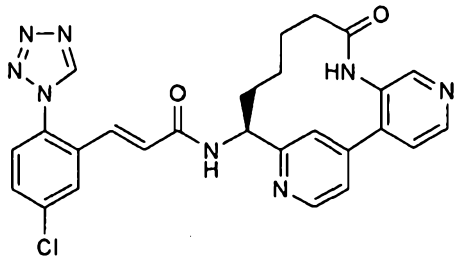
137A. [(S)-11,12-二羥基-5-甲氧基羰基胺基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯單三氟乙酸鹽，非對映異構體A:B(1:1.3)，及137B. [(S)-11,12-二羥基-5-甲氧基羰基胺基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯單三氟乙酸鹽，非對映異構體C：將OsO_4之1 g密封小瓶的內容物溶解於200 ml第三丁醇中。用3滴30% H_2O_2處理淡綠色溶液，且保持在室溫下隔夜。若溶液顏色變深，則重複逐滴添加30% H_2O_2，直至淡綠色持續存在。冷卻含化合物10E(67 mg，0.117 mmol)之丙酮(1.17 mL)至0℃。接著添加H_2O(0.021 mL，1.172 mmol)、NMO(21.23 mg，0.176 mmol)及四氧化鋨(0.293 mL，5.86 μmol)。在0℃下攪拌反應物，且逐漸升溫至室溫隔夜。向反應混合物中添加$MgSO_4$。濾出固體，用MeOH沖洗且濃縮濾液，得到黑色粗產物。藉由逆相層析純化，得到9 mg呈白色固體狀之137A，為非對映異構體A:B(1:1.3)之混合物；及7

mg呈白色固體狀之137B(非對映異構體C)。137A：MS (ESI) *m/z*: 606.4 $(M+H)^+$。137B：MS (ESI) *m/z*: 606.4 $(M+H)^+$。

137C. 根據以下中所述之程序製備實例137：步驟1F，藉由用137A替代1D；接著進行步驟1G。MS (ESI) *m/z*: 608.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.90, 4.06 min，比率1.3 :1(方法B)。

實例138.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-9-側氧基-5,8,16-三氮雜-三環[13.3.1.02,7]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-14-基)-丙烯醯胺二(三氟乙酸鹽)



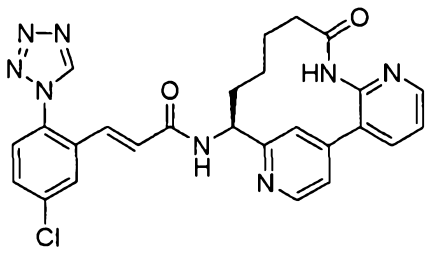
138A. 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S)-1-(3'-胺基-[4,4']聯吡啶-2-基)-丁-3-烯基]-醯胺：向含有088B(591 mg，2.483 mmol)之微波管中添加二噁烷(9 mL)及磷酸三鉀(2.483 ml，4.97 mmol)。藉由以Ar鼓泡穿過使混合物脫氣數分鐘。添加肆(三苯基膦)鈀(0)(191 mg，0.166 mmol)，且繼續鼓泡幾分鐘。加蓋且在100℃下加熱隔夜。再添加肆(三苯基膦)鈀(0)(80 mg)，且再在100℃下加熱反應物5小時。冷卻反應物至室溫且濃縮以移除二噁烷，用EtOAc/H_2O稀釋，再用EtOAc萃取2次。合併之有機層用鹽水洗滌，經

$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到350 mg(50%)呈略帶棕色之泡沫狀之138A。MS (ESI) *m/z*: 345.2 $(M+H)^+$。

138B. 根據以下中所述之程序製備實例138：步驟88D，藉由用138A替代88C；接著進行步驟88E，藉由用丁-3-烯酸替代戊烯酸；88G，藉由用2.2當量pTsOH替代1.1當量pTsOH；2G；3C；及1G。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.49 (1 H, s), 8.82 (1 H, d, *J*=5.5 Hz), 8.75 (1 H, d, *J*=5.5 Hz), 8.62 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 7.87-7.95 (2 H, m), 7.74 (1 H, dd, *J*=5.5, 2.2 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.8, 2.2 Hz), 7.56 (1 H, d, *J*=8.8 Hz), 7.08 (1 H, d, *J*=15.4 Hz), 6.81 (1 H, d, *J*=15.4 Hz), 5.12 (1 H, dd, *J*=11.0, 5.5 Hz), 2.47-2.59 (1 H, m), 2.04-2.18 (1 H, m), 1.53-2.01 (5 H, m), 1.29-1.49 (1 H, m), 0.63 (1 H, 無)。MS (ESI) *m/z*: 515.5 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.17 min(方法B)。

實例144.

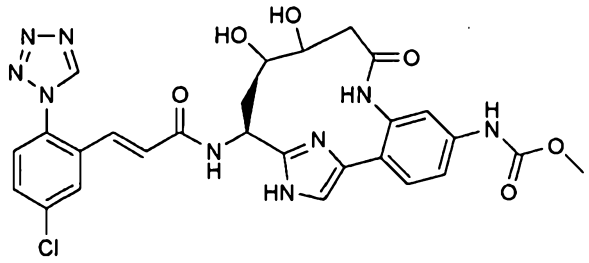
(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-9-側氧基-6,8,16-三氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-14-基)-丙烯醯胺二(三氟乙酸鹽)



根據以下中所述之程序製備實例144：步驟138A，藉由用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸第三丁酯替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯；接著進行步驟88D；88E，藉由用丁-3-烯酸替代戊烯酸；88G，藉由用2.2當量pTsOH替代1.1當量pTsOH；2G；3C；及1G。MS (ESI) *m/z*: 515.2 $(M+H)^+$。

實例145

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11,12-二羥基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽，非對映異構體C

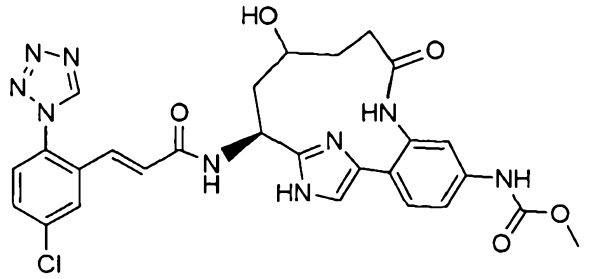


根據以下中所述之程序製備實例145：步驟1F，藉由用137B替代1D；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.56-7.62 (m, 2 H), 7.43-7.50 (m, 2 H), 7.38 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.10 (dd, *J*=10.4, 6.6 Hz, 1 H), 3.91-3.97 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.01 (m, 1 H), 2.63 (dd, *J*=11.6, 3.3 Hz, 1 H), 2.42-2.58 (m, 2 H), 2.02-2.12 (m,

1 H)。MS (ESI) *m/z*: 608.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.21 min(方法B)。

實例152.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-12-羥基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



152A. [(S)-11-羥基-5-甲氧基羰基胺基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：在0℃下，向10E/10F(56 mg，0.098 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷四氫呋喃錯合物(0.294 mL，0.294 mmol)。添加後，移除冰水浴，且使反應物升溫至室溫。2小時後，再冷卻反應混合物至0℃，且添加乙酸鈉水溶液(0.653 mL，1.959 mmol)。逐滴添加過氧化氫(0.300 mL，2.94 mmol)。添加後，使反應物升溫至室溫，且在室溫下攪拌2小時。用EtOAc萃取反應物兩次。合併之EtOAc層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濾出固體，濃縮。藉由逆相層析純化，得到152A(3.8 mg，淡黃色固體)、152B(3 mg，淡黃色固體)及152C(7.8 mg，淡黃色固

體)。

152A: MS (ESI) *m/z*: 590.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC(方法B):RT=6.09 min。

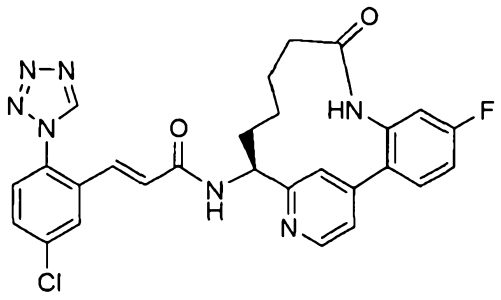
152B: MS (ESI) *m/z*: 590.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC(方法B):RT=6.17 min。

152C: MS (ESI) *m/z*: 590.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC(方法B):RT=6.44 min。

152D. 根據以下中所述之程序製備實例152:步驟1F,藉由用152A替代1D;接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.93-8.00 (m, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.46-7.52 (m, 1 H), 7.42-7.46 (m, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.18 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.11-5.18 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.19-3.27 (m, 1 H), 2.42-2.49 (m, 2 H), 2.16-2.24 (m, 2 H), 1.86-1.95 (m, 1 H), 1.21-1.34 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 592.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC:RT=3.76 min(方法B)。

實例153.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-*N*-((S)-5-氟-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-14-基)-丙烯醯胺單三氟乙酸鹽

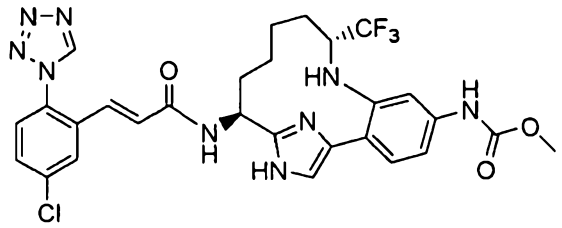


153A. ((E)-(S)-5-氟-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-庚烯-14-基)-胺基甲酸第三丁酯：根據關於化合物88D、88E(用丁-3-烯酸替代戊烯酸)及88G所述之程序，自132B藉由裂解第三丁基亞磺醯胺及引入Boc保護基，與3-丁烯酸偶合且接著進行所得雙烯之RCM，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 398.3 $(M+H)^+$。

153B. 根據關於化合物2G、3C及1G所述之程序，自153A藉由氫化，脫除Boc保護基且與中間物1偶合，製備實例153。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.85 (1 H, s) 9.84 (1 H, s) 8.74 (1 H, d, *J*=6.60 Hz) 8.71 (1 H, d, *J*=5.23 Hz) 7.93 (1 H, d, *J*=2.20 Hz) 7.70 -7.77 (2 H, m) 7.62-7.68 (2 H, m) 7.53 (1 H, d, *J*=4.40 Hz) 7.31 (1 H, td, *J*=8.46, 2.61 Hz) 7.11 (1 H, dd, *J*=9.77, 2.61 Hz) 6.93-6.99 (1 H, m) 6.81-6.86 (1 H, m) 4.99-5.06 (1 H, m) 2.35 (1 H, dd, *J*=10.32, 6.74 Hz) 1.85-1.93 (1 H, m) 1.73-1.81 (1 H, m) 1.61 -1.73 (2 H, m) 1.48 (1 H, ddd, *J*=11.14, 6.74, 4.40 Hz) 1.21 (1 H, dd, *J*=6.33, 4.40 Hz) 0.51-0.62 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 532.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.90 min。

實例154.

{(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-三氟甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



154A. {4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-3-[2,2,2-三氟-乙-(E)-亞基胺基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：向10C(0.805 g，1.514 mmol)於DCM(30.3 mL)中之溶液中添加1-乙氧基-2,2,2-三氟乙醇(0.436 g，3.03 mmol)、5 Å分子篩(5 g，1.514 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(0.014 g，0.076 mmol)。使反應物升溫至40℃。2天後，再添加1-乙氧基-2,2,2-三氟乙醇(0.436 g，3.03 mmol)。12天後，經由0.45微米GMF過濾器過濾反應物，且用DCM沖洗濾餅。濃縮濾液，隨後添加甲苯(3 mL)，隨後濃縮。再重複該過程一次，得到呈棕色油狀且呈非對映異構體之混合物形式的154A(0.926 g，產率100%)。MS (ESI) *m/z*: 612.6 $(M+H)^+$。其不經進一步純化即用於下一步驟中。

154B. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-3-(1-三氟甲

基-丁-3-烯基胺基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：向154A(0.926 g，1.514 mmol)於THF(30 mL)中之冷(0℃)溶液中添加溴化烯丙基鎂(1 M於Et_2O中，5.00 mL，5.00 mmol)。30分鐘後，使反應物升溫至室溫。1.5小時後，用飽和NH_4Cl淬滅反應物。隨後用EtOAc稀釋反應混合物，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈黃色固體狀且呈非對映異構體之混合物形式的154B(0.49 g，產率49.5%)。MS (ESI) *m/z*: 654.5 $(M+H)^+$。

154C. [(9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-9-三氟甲基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基]-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)(非對映異構體A)；及154D. [(9S,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-9-三氟甲基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基]-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)(非對映異構體B)。根據步驟2E/2F中所述之程序，藉由用154B替代2D，製備閉環複分解產物(E-烯烴與Z-烯烴異構體之混合物以及α胺之非對映異構體)。向閉環複分解產物(1.01 g，1.614 mmol)於EtOAc(32.3 mL)中之溶液中添加TFA(0.249 mL，3.23 mmol)及10%鈀/碳(0.172 g，0.161 mmol)。用氫氣給反應容器加壓至55 psi。3天後，停止反應且經由0.45 μm GMF過濾反應物，且用MeOH沖洗催化劑。濃縮濾液。藉由逆相層析純化，得到0.074 g (5.4%)154C(非對映異構體A)及0.410 g(30%)154D(非對映

異構體B)。MS (ESI) *m/z*: 628.4 $(M+H)^+$。或者，可用氧化鉑替代鈀/碳催化劑。

154E. ((9R,14S)-14-胺基-9-三氟甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基)-胺基甲酸甲酯：使含有154D(非對映異構體B)(0.0590 g，0.069 mmol)及2-胺基-3-巰基丙酸(0.042 g，0.345 mmol)於4 M HCl之二噁烷溶液(1.551 mL，6.20 mmol)中之輕微混濁混合物的具經鐵氟龍塗佈之螺旋蓋之高壓小瓶升溫至75℃。隨時間形成白色沈澱物。1.5小時後，停止反應且濃縮，得到固體。將固體溶解於飽和$NaHCO_3$中，隨後用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色泡沫狀之154E。MS (ESI) *m/z*: 398.1 $(M+H)^+$。

154F. 根據15D中所述之程序，藉由用154E替代15C，製備實例154。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.94 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.27 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.06-7.14 (m, 2 H), 6.76 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 5.13 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.93-3.01 (m, 1 H), 2.34-2.43 (m, 1 H), 1.95-2.04 (m, 1 H), 1.62-1.75 (m, 2 H), 1.48-1.59 (m, 2 H), 1.35-1.46 (m, 1 H), 0.48-0.59 (m, 1 H)。^{19}F NMR (470 MHz, CD_3OD) δ ppm -75.22。MS (ESI) *m/z*: 630.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.13 min。

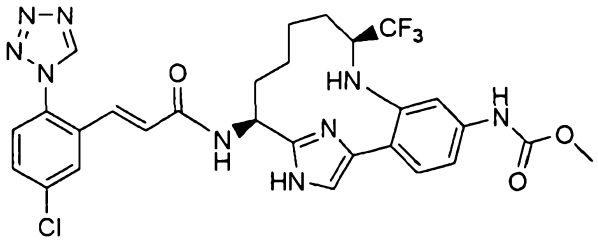
或者，可根據以下程序將10C與1-乙氧基-2,2,2-三氟乙

醇縮合，得到154G，而非亞胺(154A)。化合物154G可在步驟154B中替代154A。

154G. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-3-(1-乙氧基-2,2,2-三氟-乙基胺基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：向10C(2.0 g，3.76 mmol)於EtOH(7.52 mL)中之暗黃色澄清溶液中添加1-乙氧基-2,2,2-三氟乙醇(1.734 ml，15.05 mmol)。在微波中在120℃下加熱反應物3小時。冷卻反應物至室溫，隨後濃縮反應物。藉由正相層析純化，得到1.75 g(66%)呈橙色泡沫狀且呈非對映異構體之混合物形式的154A。MS (ESI) *m/z*: 658.4 $(M+H)^+$。

實例155.

{(9S,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-三氟甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



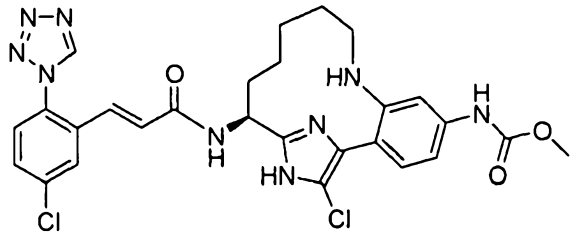
155A. (9S,14S)-14-胺基-9-三氟甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基)-胺基甲酸甲酯。根據154E中所述之程序，藉由用154C(非對映異構體A)替代154D，製備化合物155A。MS (ESI) *m/z*: 398.1

$(M+H)^+$。

155B. 根據15D中所述之程序，藉由用155A替代15C，製備實例155。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.09-7.18 (m, 2 H), 6.76 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.24 (dd, *J*=11.0, 7.1 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 2.24-2.37 (m, 1 H), 1.97 -2.08 (m, 1 H), 1.67-1.84 (m, 2 H), 1.43-1.63 (m, 3 H), 0.30-0.42 (m, 1 H)。^{19}F NMR (470 MHz, CD_3OD) δ ppm -74.66。MS (ESI) *m/z*: 630.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.29 min。

實例156.

{(S)-17-氯-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

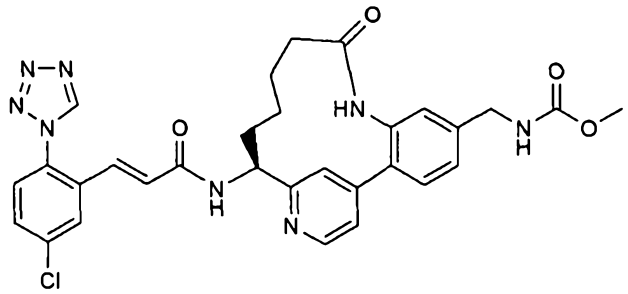


根據實例7中所述之程序，藉由用實例11替代實例6，合成實例156。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.54 (s, 1 H), 8.02 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 7.84 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.26 (d,

J=15.7 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 5.20 (dd, *J*=11.0, 6.3 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.18-3.25 (m, 1 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 1.97-2.19 (m, 3 H), 1.82-1.90 (m, 1 H), 1.62-1.72 (m, 2 H), 1.33-1.43 (m, 1 H), 0.76-0.87 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 596.5 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.01 min。

實例159.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-5-基甲基}-胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽



159A. 3-胺基-4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吩-2-基)-苯甲腈：根據關於中間物12所述之程序，藉由用3-胺基-4-溴苯甲腈替代2-溴-5-硝基苯胺，製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 163.1$(M+H)^+$。

159B. ((E)-(S)-5-氰基-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-庚烯-14-基)-胺基甲酸第三丁酯：根據關於化合物88C、88D、88E(用3-丁烯酸替代4-戊烯酸)及88G所述之程序，自159A藉由與88B進行鈴木偶合(Suzuki coupling)，裂解第三丁基亞磺醯胺及

引入Boc保護基，與3-丁烯酸偶合且接著進行所得雙烯之RCM，分四個步驟製備該化合物。MS (ESI) *m/z*: 405.2 $(M+H)^+$。

159C. ((S)-5-胺基甲基-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-14-基)-胺基甲酸第三丁酯：將155B(0.023 g，0.057 mmol)溶解於MeOH(2.0 mL)中，且在氫氣下轉移至含有10% Pd/C於1-2 mL MeOH中之懸浮液的燒瓶中。將混合物抽真空且用Ar回填3次，隨後在1 atm氫氣下攪拌3天。藉由經由CELITE®過濾移除催化劑且用MeOH洗滌；濃縮濾液，得到155C(0.023 g，99%)，MS (ESI) *m/z* 411.3$(M+H)^+$。

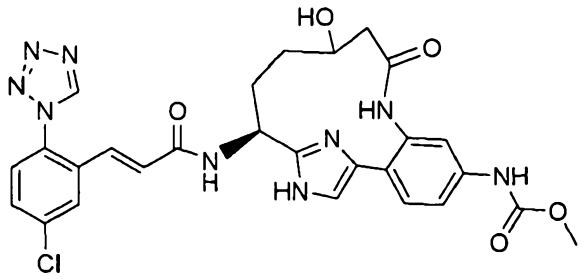
159D. [(S)-5-(甲氧基羰基胺基-甲基)-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：將155C(0.023 g，0.056 mmol)溶解於CH_2Cl_2(0.5 mL)中，且添加TEA(0.016 mL，0.112 mmol)。在Ar下在冰/鹽水浴中攪拌該混合物。向冷混合物中逐滴添加氯甲酸甲酯(4.56 μL，0.059 mmol)。經2小時，隨著冰浴熔融，反應物逐漸達到室溫。用水淬滅反應物且用EtOAc稀釋。有機層隨後用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經無水$MgSO_4$短暫乾燥，過濾且蒸發，得到呈淺黃色玻璃狀之159D(0.017 g，64.8%)。MS (ESI) *m/z*: 469.3 $(M+H)^+$。

159E. 根據關於步驟3C及1G所述之程序，自159D藉由脫除Boc保護基且與中間物1偶合，製備實例159。^{1}H NMR

(500 MHz, MeOD) δ ppm 9.48 (1 H, s) 8.71 (1 H, d, *J*=5.78 Hz) 7.97 (2 H, d, *J*=1.93 Hz) 7.77 (1 H, dd, *J*=5.64, 1.51 Hz) 7.62-7.69 (2 H, m) 7.57 (1 H, d, *J*=8.53 Hz) 7.42 (1 H, d, *J*=7.98 Hz) 7.23 (1 H, s) 7.10 (1 H, d, *J*=15.68 Hz) 6.79 (1 H, d, *J*=15.68 Hz) 5.11 (1 H, dd, *J*=10.87, 5.64 Hz) 4.36 (2 H, s) 3.67 (3 H, s) 2.46-2.53 (1 H, m) 2.07-2.18 (1 H, m) 1.83-2.00 (2 H, m) 1.70-1.81 (1 H, m) 1.60-1.70 (1 H, m) 1.35-1.44 (1 H, m) 0.70-0.81 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 601.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.54 min。

實例160.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11-羥基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽

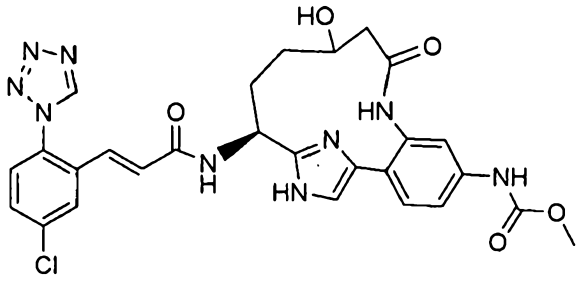


根據以下中所述之程序製備實例160：步驟1F，藉由用152B替代1D；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.49 (s, 1 H), 7.91-8.01 (m, 1 H), 7.65-7.72 (m, 1 H), 7.55-7.63 (m, 2 H), 7.43-7.52 (m, 2 H), 7.34-7.43 (m, 1 H), 7.15 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 6.73 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 5.08-5.19 (m, 1 H), 3.85-3.95 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.68-2.76 (m, 1 H), 2.40-2.54 (m, 1 H), 2.12-2.23 (m, 1 H),

1.93-2.06 (m, 1 H), 1.39-1.51 (m, 1 H), 1.21-1.34 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 592.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.86 min(方法B)。

實例161.

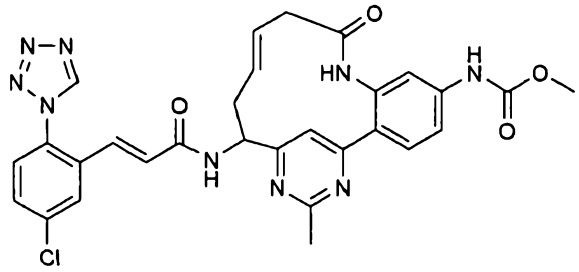
{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11-羥基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



根據以下中所述之程序製備實例161：步驟1F，藉由用152C替代1D；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H), 7.92-8.04 (m, 1 H), 7.64-7.72 (m, 1 H), 7.56-7.63 (m, 2 H), 7.50-7.56 (m, 1 H), 7.41-7.49 (m, 2 H), 7.17 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.26-5.38 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.63-3.72 (m, 1 H), 2.51-2.64 (m, 1 H), 2.30-2.44 (m, 2 H), 1.95-2.05 (m, 1 H), 1.65-1.78 (m, 1 H), 1.30-1.47 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 592.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.69 min(方法B)。

實例167.

{(E)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-甲基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,11,15,17-庚烯-5-基}-胺基甲酸甲酯



167A. (S)-4-第三丁氧基羰基胺基-3-側氧基-庚-6-烯酸乙酯：在室溫下，向(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸(5.0 g，23.23 mmol)於THF(40 mL)中之溶液中添加碳化二亞胺(4.52 g，27.9 mmol)。在氬氣下在室溫下攪拌反應物5小時。在0℃下，向含有3-乙氧基-3-側氧基丙酸(4.60 g，34.8 mmol)於THF(40 mL)中之溶液的另一燒瓶中逐滴添加氯化異丙基鎂(34.8 mL，69.7 mmol)。添加後，在0℃下攪拌反應物30分鐘，在室溫下攪拌30分鐘，隨後在48℃下攪拌30分鐘。冷卻反應物至室溫，且轉移至於第一燒瓶中製備之冷溶液(0℃)中，得到乳白色懸浮液。在室溫下攪拌反應物隔夜。在0℃下將反應混合物緩慢傾入1.0 N HCl(200 mL)中，且析出氣體。用EtOAc萃取反應混合物，用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到無色澄清油狀物。藉由正相層析純化粗產物，得到呈白色固體狀之167A(5.36 g，產率81%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.61-5.78 (1 H, m), 5.17 (1 H, d, *J*=3.26 Hz), 5.13 (2 H, d, *J*=2.26 Hz), 4.32-4.50 (1 H, m), 4.20 (2 H, q, *J*=7.28 Hz), 3.47-3.64 (2 H, m), 2.52-2.70 (1 H, m), 2.35-2.52 (1 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.28 (3 H, t, *J*=7.15 Hz)。MS (ESI) *m/z*: 308.1 $(M+Na)^+$。

167B. [1-(6-羥基-2-甲基-嘧啶-4-基)-丁-3-烯基]-胺基甲酸第三丁酯：在室溫下，向乙脒鹽酸鹽(0.928 g，9.81 mmol)於MeOH(30 mL)中之溶液中添加甲醇鈉溶液(25% wt/wt，4.49 mL，19.63 mmol)及167A(2.0 g，7.01 mmol)溶解於MeOH(15 mL)中之溶液。在氬氣下在室溫下攪拌反應物3小時。用1.0 N HCl中和反應物。移除大部分溶劑。用氯仿萃取反應混合物。有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化粗產物，得到呈白色固體狀之167B(1.82 g，產率93%)。MS (ESI) *m/z*: 280.1 $(M+H)^+$。

167C. [1-(6-氯-2-甲基-嘧啶-4-基)-丁-3-烯基]-胺基甲酸第三丁酯：在室溫下，向含有167B(1.82 g，6.52 mmol)之燒瓶中添加$POCl_3$(12.15 mL，130 mmol)。在氬氣下在50℃下攪拌懸浮液，且懸浮液變成淺棕色澄清溶液。2小時後，在減壓下移除過量$POCl_3$，且與甲苯共蒸發殘餘物兩次，得到深色焦油。在0℃下，將該中間物溶解於乙腈(30 mL)中，向其中添加Na_2CO_3(3.46 g，32.6 mmol)及BOC_2O(1.817 mL，7.82 mmol)。在氬氣下在0℃下攪拌反應物1.5小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用H_2O及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之167C(0.65 g，產率34%)。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.30 (1 H, s), 5.70-5.88 (1 H, m, *J*=17.13, 10.16, 6.93, 6.93 Hz), 5.02-5.15 (2 H, m), 4.63 (1 H, dd, *J*=8.28, 5.27 Hz), 2.64 (3 H,

s), 2.54-2.62 (1 H, m), 2.36-2.49 (1 H, m), 1.43 (9 H, s)。MS (ESI) *m/z*: 298.1 $(M+H)^+$。

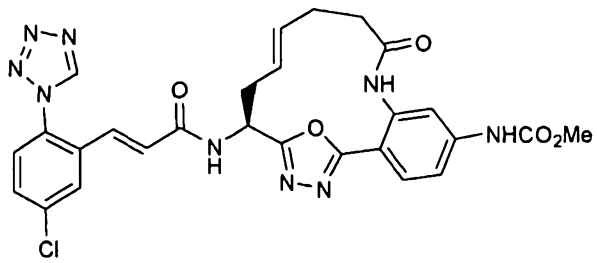
167D. {3-丁-3-烯醯基胺基-4-[6-(1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：根據以下中所述之程序製備該化合物：步驟88C，藉由用167C替代88B；接著進行步驟88E；及88F。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.23 (1 H, s), 7.63 -7.72 (2 H, m), 7.40 (1 H, s), 5.92-6.07 (1 H, m, *J*=17.07, 10.10, 7.00, 7.00 Hz), 5.61 -5.72 (1 H, m), 5.19-5.30 (2 H, m), 5.08 (2 H, d, *J*=12.05 Hz), 4.62-4.78 (1 H, m), 3.75 (3 H, s), 3.18 (2 H, d, *J*=7.03 Hz), 2.73 (3 H, s), 2.45-2.64 (2 H, m), 1.40 (9 H, br. s.)。MS (ESI) *m/z*: 496.1 $(M+H)^+$。

167E. ((E)-5-甲氧基羰基胺基-17-甲基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.3.1.02,7]十九-1(19),2,4,6,11,15,17-庚烯-14-基)-胺基甲酸第三丁酯：在室溫下，用氬氣淨化167D(25 mg，0.050 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液，隨後添加4 M HCl之二噁烷溶液(0.1 mL，0.400 mmol)。加熱溶液至回流，隨後添加Grubbs(II)催化劑(17.13 mg，0.020 mmol)。在氬氣下在回流下攪拌反應物4小時。冷卻反應物至室溫，且移除溶劑。藉由逆相層析純化，得到呈深棕色固體狀之167E(5.1 mg，產率22%)。MS (ESI) *m/z*: 468.0 $(M+H)^+$。

167F. 根據以下中所述之程序製備實例167：步驟3C，藉由用167E替代3B；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ ppm 9.55 (1 H, s), 9.50 (1 H, s), 8.01 (1 H, d, *J*=2.26 Hz), 7.66 (1 H, dd, *J*=8.53, 2.26 Hz), 7.59-7.63 (2 H, m), 7.56 (1 H, d, *J*=8.53 Hz), 7.48 (1 H, dd, *J*=8.66, 2.13 Hz), 7.11 (1 H, d, *J*=15.56 Hz), 6.96 (1 H, s), 6.89 (1 H, d, *J*=15.56 Hz), 5.74-5.85 (1 H, m), 4.96 -5.03 (2 H, m), 3.76 (3 H, s), 3.00 (1 H, dd, *J*=11.80, 9.29 Hz), 2.75-2.85 (2 H, m), 2.74 (3 H, s), 2.21-2.33 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 600.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.383 min。

實例168.



168A. 4-胺基-2-硝基苯甲酸甲酯：在攪拌下在氮氣下在冰/鹽水浴中冷卻4-胺基-2-硝基苯甲酸(1.0 g，5.49 mmol)於MeOH(25 mL)中之懸浮液，同時緩慢逐滴添加$SOCl_2$(0.601 mL，8.24 mmol)。在回流下加熱所得琥珀色溶液隔夜。冷卻反應物至室溫且蒸發以移除MeOH。將殘餘物在EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間分配，且用EtOAc再萃取水層2次。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到呈黃橙色固體狀之酯(0.95 g，88%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) d ppm 7.61 (1 H, d, *J*=8.53 Hz) 6.83 (1 H, d, *J*=2.20 Hz) 6.74 (1 H, dd, *J*=8.67, 2.34 Hz) 6.54 (2 H, s) 3.72 (3 H, s)。

168B. 4-(肼羰基)-3-硝基苯基胺基甲酸甲酯：將168A (0.94 g，4.79 mmol)懸浮於DCM(25 mL)中，添加吡啶(0.775 mL，9.58 mmol)，且在攪拌下在氮氣下於冰浴中冷卻混合物。向冷混合物中逐滴添加氯甲酸甲酯(0.390 mL，5.03 mmol)。在冰浴中繼續攪拌約30分鐘，隨後在室溫下攪拌4小時。再用DCM稀釋反應物，用1 M HCl、水及鹽水洗滌2次，隨後經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到淺橙色固體。將所獲得之固體(1.2 g，4.72 mmol)懸浮於乙醇(24 mL)中，且添加肼(2.4 ml，76 mmol)。在回流下在氮氣下，在攪拌下於80℃油浴中加熱混合物隔夜，隨後冷卻至室溫且過濾。用EtOH及Et_2O洗滌淡黃色固體，隨後風乾。蒸發濾液，且將殘餘物懸浮於EtOAc/H_2O中。藉由過濾收集所分離之固體，用EtOAc及Et_2O洗滌，乾燥且與初始固體合併。將粗醯肼懸浮於MeOH中且音波處理10-15，藉由過濾移除不溶性固體且用MeOH洗滌。蒸發濾液，得到呈亮黃色固體狀之產物168B(0.363 g，30.2%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) d ppm 10.28 (1 H, s) 9.60-9.71 (1 H, m) 8.13 (1 H, d, *J*=1.93 Hz) 7.71 (1 H, dd, *J*=8.39, 2.06 Hz) 7.51 (1 H, d, *J*=8.53 Hz) 4.45 (2 H, d, *J*=4.13 Hz) 3.72 (3 H, s)。

168C. {4-[5-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-硝基-苯基}-胺基甲酸甲酯：將168B(0.3 g，0.393 mmol)及(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸(0.085 g，0.393 mmol)溶解於15 mL圓底燒瓶中

之DMF(2 mL)中，且添加TEA(0.274 mL，1.967 mmol)。在氮氣下在室溫下攪拌混合物，同時逐滴添加丙烷膦酸酐(T3P)，50%於EtOAc中(0.293 mL，0.983 mmol)。給燒瓶配備回流冷凝器，且於80℃油浴中攪拌所得混合物5小時。將反應混合物傾入冰水中，且用EtOAc萃取3次。合併之萃取物用飽和$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到呈淺黃色固體狀之{4-[N'-((S)-2-第三丁氧基羰基胺基-戊-4-烯醯基)-肼基羰基]-3-硝基-苯基}-胺基甲酸甲酯(0.46 g，86%)，其不經進一步純化即使用。在氬氣下將固體(0.46 g，1.019 mmol)溶解於無水THF(20 mL)中，且將溶液轉移至75 mL壓力燒瓶中。添加伯傑士試劑(1.33 g，5.58 mmol)，用減壓蓋密封燒瓶，隨後在爆炸屏蔽後面於75℃油浴中加熱2小時，隨後在室溫下靜置隔夜。在旋轉蒸發器上蒸發反應混合物。藉由正相層析純化殘餘物，得到呈淺黃色泡沫狀之168C(0.315 g，71.3%)。MS (ESI) *m/z*: 434.3 $(M+H)^+$ 378.3 $(M+H-tBu)^+$。

168D. {3-胺基-4-[5-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：將168C(0.315 g，0.727 mmol)溶解於乙醇(4.5 mL)中，且添加鐵粉(0.812 g，14.54 mmol)。在室溫下攪拌混合物1-2分鐘，隨後添加0.1 M HCl(3.63 mL，0.363 mmol)，且在氮氣下在攪拌下在50℃油浴中加熱反應物1.5小時。冷卻反應物至室溫，且經由CELITE®墊過濾，且固體用水、EtOH及

EtOAc洗滌並隨後捨棄。蒸發濾液，且用$NaHCO_3$稀釋剩餘水溶液至pH 8，隨後用EtOAc萃取3次。合併之萃取物用飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。蒸發溶劑，得到呈結晶固體狀之168D(0.257 g，88%)。MS (ESI) *m/z*: 404.3 $(M+H)^+$ 348.3 $(M+H-tBu)^+$。

168E. -[5-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-3-戊-4-烯醯基胺基-苯基}-胺基甲酸甲酯：將168D(0.275 g，0.682 mmol)溶解於DCM(3.5 mL)中，且添加吡啶(0.110 mL，1.363 mmol)。在冰/鹽水浴中冷卻溶液至約0℃，隨後逐滴添加4-戊烯醯氯(0.075 mL，0.682 mmol)。在0-5℃下攪拌所得混合物1小時，隨後使之升溫至室溫。在室溫下再過2小時後，用EtOAc稀釋反應物且用水、1 M HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，隨後經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。藉由正相層析純化粗產物，得到呈白色固體狀之168E(0.276 g，83%)。MS (ESI) *m/z*: 486.3 $(M+H)^+$ 430.3 $(M+H-tBu)^+$。

168F. ((E)-(S)-15-第三丁氧基羰基胺基-9-側氧基-19-氧雜-8,17,18-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16-己烯-5-基)-胺基甲酸甲酯：在配備有隔板、回流冷凝器及氬氣入口之1 L火焰乾燥之三頸燒瓶中，將168E(0.15 g，0.309 mmol)溶解於DCE(500 mL)中。藉由使Ar鼓泡穿過溶液30分鐘，使溶液脫氣。在氬氣下稱量Grubbs(II)(0.094 g，0.111 mmol)催化劑，且溶解於5 mL脫氣之DCE中，且經5-10分鐘，向上述溶液中逐滴添加該深

紅色溶液。於75℃油浴中加熱所得混合物約2小時。冷卻反應物至室溫且在旋轉蒸發器上移除溶劑。將殘餘物再溶解於DCM中，且添加0.375 g參(羥基甲基)膦及0.78 mL TEA。攪拌混合物10分鐘，隨後添加水，且繼續劇烈攪拌15分鐘。分離各相，且有機層用鹽水洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。藉由矽膠層析純化粗產物混合物，得到主要產物反式異構體168F(27 mg，19.1%)。MS (ESI) *m/z*: 458.3 $(M+H)^+$ 402.1 $(M+H-tBu)^+$。

168G：根據關於化合物3C及1G所述之程序，自168F藉由移除Boc保護基且與中間物1偶合，製備實例168。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.04 (1 H, s) 9.91 (1 H, s) 9.84 (1 H, s) 9.04 (1 H, d, *J*=7.33 Hz) 7.96 (1 H, d, *J*=1.77 Hz) 7.64-7.81 (3 H, m) 7.52 (1 H, s) 7.41 (1 H, dd, *J*=8.46, 1.64 Hz) 6.91 (1 H, d, *J*=16.00 Hz) 6.81 (1 H, d, *J*=16.00 Hz) 5.43-5.63 (2 H, m) 5.11-5.22 (1 H, m) 3.70 (3 H, s) 2.57-2.70 (1 H, m) 2.35-2.47 (3 H, m) 2.15-2.27 (2 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 590.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC RT=5.80 min。

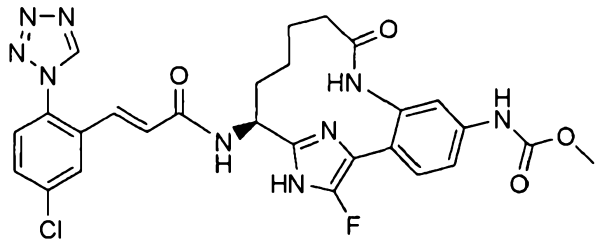
除非另外說明，否則下表中所列之化合物可由熟習有機合成技術者利用實例1-168中所述之程序製備。

藉由利用步驟15D中所述之偶合條件使10H與經適當取代之羧酸衍生物(R-CO_2H)偶合，製備實例I-1至I-17(表I-1)。在實例I-4、I-12及I-15之情況下，需要如步驟3C中所述之額外的脫除Boc保護基的步驟。藉由利用步驟15D中

所述之偶合條件使10H與經適當取代之羧酸衍生物(R-CO_2H)偶合，接著如實例7中所述氯化，製備實例I-18。

實例I-20.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-氟-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽



I-20A. ((S)-14-第三丁氧基羰基胺基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基)-胺基甲酸甲酯：依序向10H(74.1 mg，0.178 mmol)於THF(4 mL)及水(2 mL)中之棕色溶液中添加碳酸鉀(98 mg，0.712 mmol)及二碳酸二第三丁酯(0.062 mL，0.267 mmol)。在室溫下攪拌反應物12小時。向溶液中添加NH_4Cl水溶液(10 mL)及100 μl飽和NH_4OH以淬滅反應物。隨後用EtOAc(30 mL×2)萃取反應混合物。有機溶液經$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，得到油狀混合物，經正相管柱層析(EtOAc/Hex)純化，得到40 mg(0.090 mmol，產率50.7%)呈淺棕色油狀之I-20A。MS (ESI) *m/z*: 444.2 $(M+1)^+$。

I-20B. ((S)-14-胺基-17-氟-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基)-胺基甲

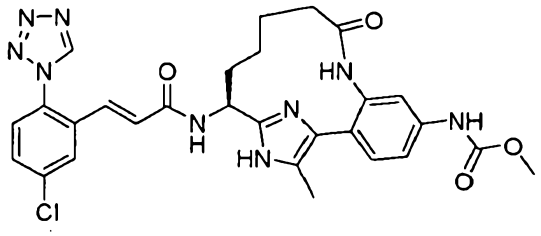
酸甲酯：分別一次性向I-20A(40 mg，0.090 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(12.43 mg，0.117 mmol)及1-氟-4-羥基-1,4-二氮陽離子雙環[2,2,2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(50%於氧化鋁中)(62.9 mg，0.090 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液2小時。用MeOH稀釋反應混合物，且藉由逆相層析純化，得到((S)-14-第三丁氧基羰基胺基-17-氟-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基)-胺基甲酸甲酯與((S)-14-胺基-17-氟-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基)-胺基甲酸甲酯。將混合物溶解於4 N HCl之二噁烷溶液(10 mL)中，且在50℃下攪拌隔夜。濃縮溶液，得到11 mg I-20B(34%)。

I-20C. 根據步驟1G中所述之程序，藉由用I-20B替代1F，製備實例I-20。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.40-9.59 (m, 1 H), 7.88-8.10 (m, 1 H), 7.62-7.85 (m, 1 H), 7.53-7.62 (m, 1 H), 7.31-7.52 (m, 2 H), 7.07-7.22 (m, 1 H), 6.71-6.94 (m, 1 H), 4.92-5.03 (m, 1 H), 2.36-2.50 (m, 1 H), 1.94-2.30 (m, 2 H), 1.75 (br. s., 2 H), 1.45 (br. s., 2 H), 0.99 (br. s., 1 H)。MS(ESI) *m/z*: 594.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.79 min。

實例I-22.

N-[(14S)-14-[(2E)-3-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]丙-2-烯醯胺基]-17-甲基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2(7),3,5,15(18)-戊烯-5-基]胺基甲

酸甲酯三氟乙酸鹽



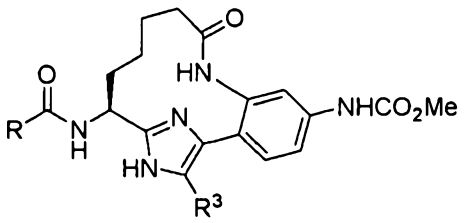
I-22A. N-[(14S)-17-溴-5-[(甲氧基羰基)胺基]-9-側氧基-16-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮雜三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2(7),3,5,15(18)-戊烯-14-基]胺基甲酸第三丁酯：向10G(0.53 g，0.924 mmol)於$CHCl_3$(10 mL)中之冷(<0℃)溶液中添加NBS(0.164 g，0.924 mmol)。在氬氣下在0℃下攪拌反應物30分鐘。移除溶劑。藉由正相層析純化粗產物，得到呈固體狀之I-22A(0.58 g，96%)。MS (ESI) *m/z*: 652.2 $(M+H)^+$及654.2 $(M+2+H)^+$。

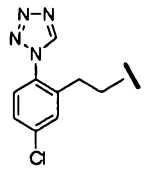
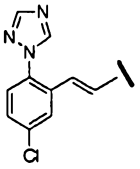
I-22B. N-[(14S)-5-[(甲氧基羰基)胺基]-17-甲基-9-側氧基-16-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮雜三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2(7),3,5,15(18)-戊烯-14-基]胺基甲酸第三丁酯：在室溫下，向I-22A(0.53 g，0.812 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3(0.430 g，4.06 mmol)、甲基硼酸(0.097 g，1.624 mmol)及雙(三-第三丁基膦)鈀(0)(0.042 g，0.081 mmol)。用氬氣淨化反應混合物，隨後在氬氣下在80℃下攪拌反應物5小時。冷卻反應物至室溫。用EtOAc稀釋反應混合物，用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。為移除脫溴副產物以便更好地純化，根據I-22A中所述之程序，使其

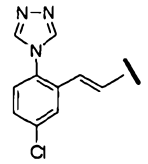
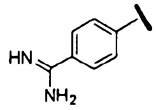
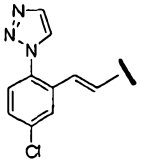
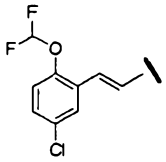
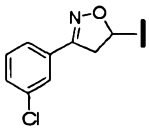
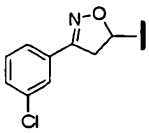
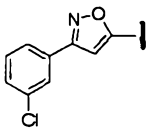
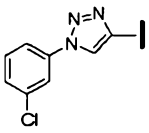
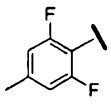
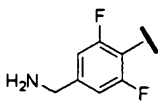
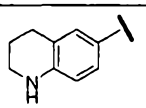
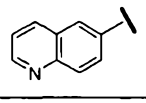
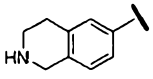
再轉化成溴咪唑起始物質。藉由逆相層析純化粗產物，得到I-22B(44 mg，產率10%)。MS (ESI) *m/z*: 588.4 $(M+H)^+$。

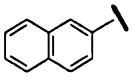
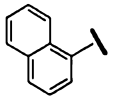
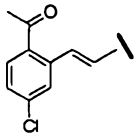
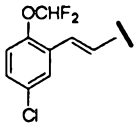
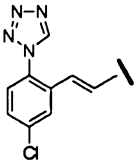
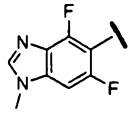
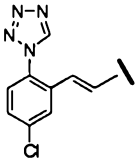
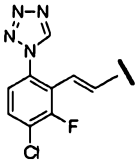
I-22C. 根據以下中所述之程序製備實例I-22：10H，藉由用I-22B替代10G；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.57 (1 H, s, br), 9.50 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, J=2.01 Hz), 7.68 (1 H, dd, J=8.53, 2.26 Hz), 7.55-7.61 (2 H, m), 7.39-7.47 (2 H, m), 7.14 (1 H, d, J=15.56 Hz), 6.73 (1 H, d, J=15.81 Hz), 5.03 (1 H, dd, J=10.16, 6.40 Hz), 3.76 (3 H, s), 2.37-2.48 (1 H, m), 2.31 (3 H, s), 2.15-2.28 (1 H, m), 2.00-2.12 (1 H, m), 1.84-1.97 (1 H, m), 1.41-1.66 (3 H, m), 0.96-1.18 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 590.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.38 min。

表I-1：實例I-1至I-23



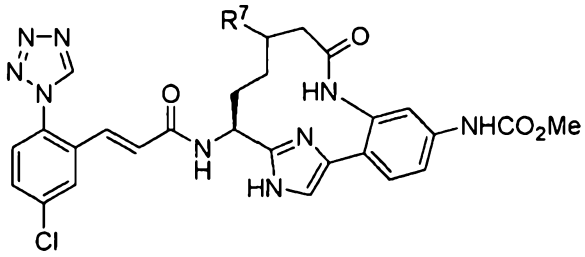
實例編號	R	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-1		H	578.2	4.7
I-2		H	575.2	4.5

實例編號	R	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-3		H	575.2	4.2
I-4		H	490.1	2.0(B)
I-5		H	575.2	5.0
I-6		H	574.2	6.1
I-7		H	551.1	5.0 4.8(B)
I-8		H	551.1	5.0 4.9(B)
I-9		H	549.2	6.2
I-10		H	549.2	5.6
I-11		H	498.2	4.0
I-12		H	513.2	6.2(C)
I-13		H	503.4	5.2
I-14		H	499.2	3.7
I-15		H	503.3	4.0

實例編號	R	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-16		H	498.3	5.9
I-17		H	498.3	5.6
I-18		Cl	584.3	5.9(B)
I-19		Cl	608.2	8.0
I-20		F	594.2	6.8
I-21		F	556.2	4.9
I-22		Me	590.2	4.4
I-23		Me	608.2	5.2

根據實例116及118中所述之程序，藉由用3-甲基丁-3-烯酸替代2-甲基丁-3-烯酸，製備實例I-24及I-25(表I-2)。

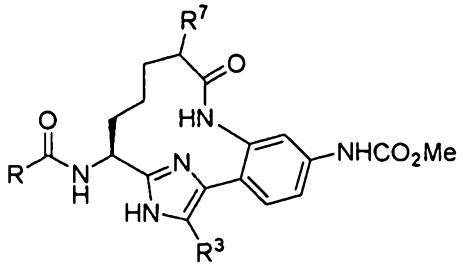
表I-2：實例I-24及I-25

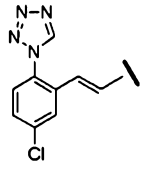
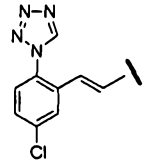
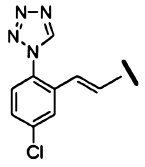
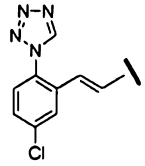
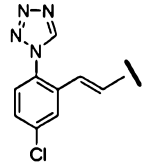
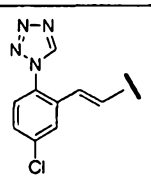
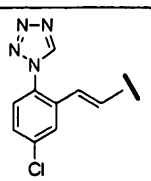


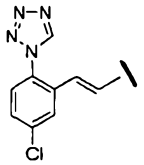
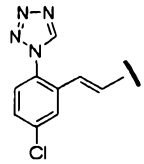
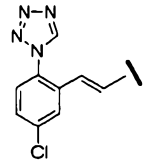
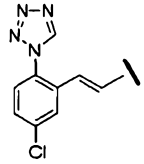
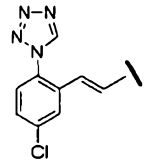
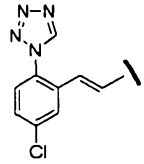
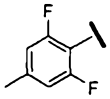
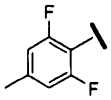
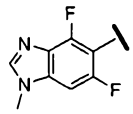
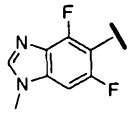
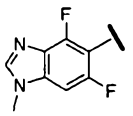
實例編號	R^7	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-24	Me (單一對掌性)	590.3	5.0
I-25	Me (單一對掌性)	590.3	5.0

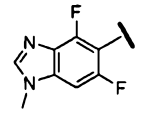
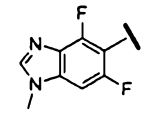
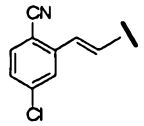
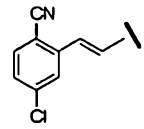
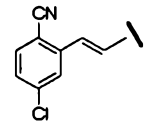
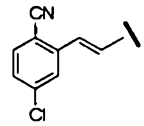
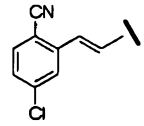
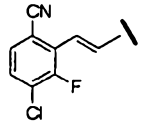
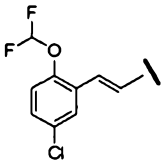
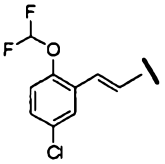
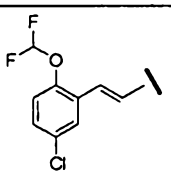
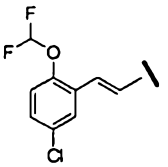
根據實例116及118中所述之一般程序，製備實例I-26至I-34(表I-3)。如實例116C中所述藉由用2-羥基丁-3-烯酸甲酯替代2-甲基丁-3-烯酸苯甲酯；接著進行116D，額外步驟為利用DAST用氟基置換羥基；接著進行步驟116E；116F；及116I，製備實例I-26及I-27。如實例116C中所述藉由用2-羥基丁-3-烯酸甲酯替代2-甲基丁-3-烯酸苯甲酯，製備實例I-30及I-31。如實例116C中所述藉由用2-乙基丁-3-烯酸苯甲酯或2-異丙基丁-3-烯酸苯甲酯替代2-甲基丁-3-烯酸苯甲酯，製備實例I-28、I-29及I-33。如實例116C中所述藉由用2-羥基丁-3-烯酸甲酯替代2-甲基丁-3-烯酸苯甲酯；接著進行116D；額外步驟為利用戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin's reagent)將羥基氧化成酮接著用DAST氟化；接著進行步驟116E；116F；及116I，製備實例I-32。如實例7中所述，藉由對實例116G、116H、I-33及I-34進行氟化，製備實例I35-I38。藉由利用步驟15D中所述之偶合條件使巨環核心與經適當取代之羧酸衍生物($R-CO_2H$)偶合，製備實例I-39至I-59。藉由利用步驟15D中所述之偶合條件使巨環核心與經適當取代之羧酸衍生物($R-CO_2H$)偶合，接著進行如實例7所述之氟化，製備實例I-40、I-44、I-49至I-51、I-54、I-55、I-57、I-59。

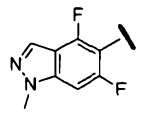
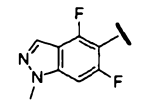
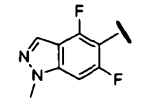
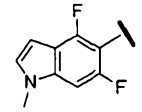
表 I-3：實例 I-26 至 I-59



實例編號	R	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-26		F (單一對掌性)	H	593.9	3.7(B)
I-27		F (單一對掌性)	H	593.9	3.6(B)
I-28		Et	H	604.1	4.2(B)
I-29		Et	H	604.1	4.2(B)
I-30		OMe (單一對掌性)	H	606.2	5.3
I-31		OMe (單一對掌性)	H	606.3	6.0
I-32		Bis-F	H	612.1	3.8(B)

實例編號	R	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-33		(非對映異構體A)	H	618.3	4.5(B)
I-34		(非對映異構體B)	H	618.3	4.5(B)
I-35		Me	Cl	624.3	7.0
I-36		Me	Cl	624.3	6.7
I-37		(非對映異構體B)	Cl	652.3	5.8(B)
I-38		(非對映異構體A)	Cl	652.3	5.8(B)
I-39		Me	H	512.2	4.8
I-40		Me	Cl	546.2	6.9
I-41		Me	H	552.2	3.5
I-42		Me (非對映異構體混合物)	H	552.4	3.3
I-43		(非對映異構體A)	H	580.3	4.3

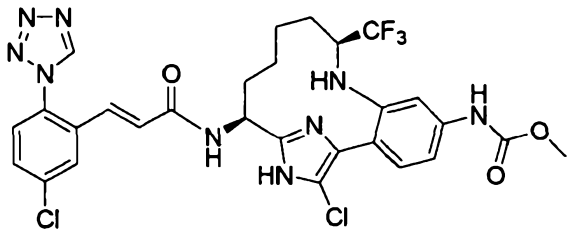
實例編號	R	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-44		Me (非對映異構體混合物)	Cl	586.3	4.7 4.9
I-45		Me	H	552.3	2.9
I-46		Me	H	547.3	5.2
I-47		Et	H	561.3	5.7
I-48		(非對映異構體A)	H	575.3	5.3(B)
I-49		Me	Cl	581.3	7.5
I-50		Et	Cl	595.3	7.7
I-51		Me	Cl	599.2	7.8
I-52		Et	H	602.3	6.4
I-53		Me	H	588.2	5.9
I-54		Me	Cl	622.3	7.9
I-55		Et	Cl	636.3	8.4

實例編號	R	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-56		Me	H	552.3	3.8(B)
I-57		Me	Cl	586.2	4.9(B)
I-58		Et	H	566.4	4.6
I-59		Me	Cl	585.4	7.7

根據實例7中所述之程序，藉由用實例154替代實例6，製備實例I-60。

實例I-61.

{(9S,14S)-17-氯-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-三氟甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



I-61A及I-61AA. [(9S,14S)-17-氯-5-甲氧基羰基胺基-9-三氟甲基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯二(三氟乙酸鹽)(I-61A)，及[(9S,14S)-4,17-二氯-5-甲氧基羰基胺基-9-三氟甲基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-

1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯二(三氟乙酸鹽)(I-61AA)：向154C(非對映異構體A)(0.124 g，0.145 mmol)於乙腈(1 mL)/氯仿(1.000 mL)中之溶液中添加NCS(0.029 g，0.217 mmol)及DIPEA(0.076 mL，0.435 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物44小時。再添加NCS(0.029 g，0.217 mmol)。再過2.5小時後，濃縮反應混合物。藉由逆相層析純化，得到0.024 g(18.6%)呈黃色固體狀之I-61A及0.010 g(7.5%)呈白色固體狀之I-61AA。I-61A：MS (ESI) *m/z*: 662.4 $(M+H)^+$。I-61AA：MS (ESI) *m/z*: 696.3 $(M+H)^+$。

I-61B. ((9S,14S)-14-胺基-17-氟-9-三氟甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基)-胺基甲酸甲酯三(三氟乙酸鹽)：向I-61A(0.032 g，0.036 mmol)於MeOH(0.5 mL)中之溶液中添加5 N HCl(0.5 mL，2.5 mmol)及甲氧基胺鹽酸鹽(25-30 wt.%水溶液，0.055 mL，0.180 mmol)。使反應混合物升溫至75℃維持1小時，隨後冷卻至室溫。藉由逆相層析純化，得到呈白色固體狀之I-61B(0.02 g，71.9%)。MS (ESI) *m/z*: 432.2 $(M+H)^+$。

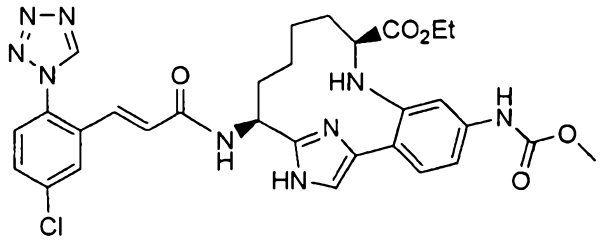
I-61C. 根據15D中所述之程序，藉由用I-61B替代15C，製備實例I-61。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.30-7.34 (m, 2 H), 7.12 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 6.77 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 5.14 (dd, *J*=10.6, 7.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.84-

2.92 (m, 1 H), 2.13-2.22 (m, *J*=13.0, 13.0, 7.1, 2.9 Hz, 1 H), 1.87-1.95 (m, 1 H), 1.63-1.81 (m, 2 H), 1.39-1.55 (m, 3 H), 0.44 -0.55 (m, 1 H)。^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -74.96, -77.49。MS (ESI) *m/z*: 664.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=8.89 min。

藉由利用步驟15D中所述之偶合條件使胺155A與經適當取代之羧酸衍生物(R-CO_2H)偶合，合成實例I-62至I-64。在實例I-62及I-63之情況下，需要如步驟3C中所述之額外的脫除Boc保護基的步驟。

實例I-67.

(9S,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸乙酯二(三氟乙酸鹽)



I-67A. 2-{2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-5-甲氧基羰基胺基-苯基胺基}-戊-4-烯酸乙酯：向10C(4.50 g，8.46 mmol)及順丁烯二酸(0.982 g，8.46 mmol)於乙腈(33.9 mL)中之黃棕色澄清溶液中依序添加2-側氧基乙酸乙酯於甲苯中之50%溶液(2.52 mL，12.69 mmol)及烯丙基三丁基錫(4.72 mL，15.23 mmol)。劇烈攪拌所得橙色溶液。18小時

後，用EtOAc稀釋反應物，隨後用1.0 N NaOH(75 mL×2)、鹽水洗滌反應物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到橙色黏稠油狀物。藉由正相層析純化，得到3.96 g(76%)呈橙色泡沫狀之I-67A。^{1}H NMR指示為非對映異構體之約1:1混合物。MS (ESI) *m/z*: 658.4 $(M+H)^+$。

I-67B. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸乙酯(非對映異構體A)二(三氟乙酸鹽)，及I-67C. (9S,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸乙酯(非對映異構體B)二(三氟乙酸鹽)。

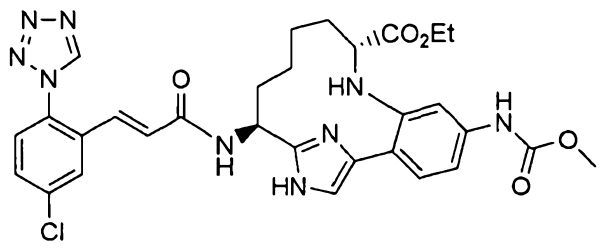
根據以下中所述之程序製備化合物I-67B(非對映異構體A)及I-67C(非對映異構體B)：I-74C，藉由用I-67A替代I-74B；接著進行步驟I-74D。藉由逆相層析分離非對映異構體。MS (ESI) *m/z*: 632.5 $(M+H)^+$。

I-67D. 根據以下中所述之程序製備實例I-67：154E，藉由用I-67C(非對映異構體B)替代154D；接著進行步驟15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 7.94 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.55-7.60 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.28-7.35 (m, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.09-7.15 (m, 2 H), 6.77 (d, *J*=15.4 Hz, 1 H), 5.15 (t, *J*=6.6 Hz, 1 H), 3.96-4.12 (m, 2

H), 3.73 (s, 3 H), 3.09 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.31-2.42 (m, 1 H), 1.94 -2.07 (m, 1 H), 1.56-1.79 (m, 2 H), 1.44-1.55 (m, 3 H), 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.54 -0.66 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 634.3 $(M+H)^+$及636.2 $(M+2+H)^+$。分析型HPLC(方法D)：RT=4.9 min。

實例I-68.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸乙酯二(三氟乙酸鹽)



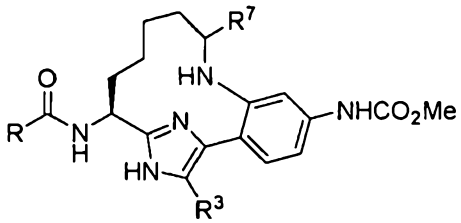
I-68A. (9R,14S)-14-胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸乙酯：根據154E中所述之程序，藉由用I-67B(非對映異構體A)替代154D，製備化合物I-68A。MS (ESI) *m/z*: 632.5 $(M+H)^+$。

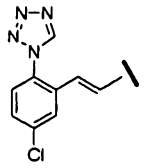
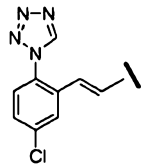
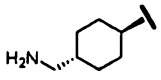
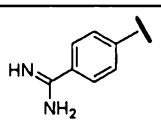
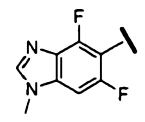
I-68B. 根據15D中所述之程序，藉由用I-68A替代15C，製備實例I-68。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.35 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.12-7.19 (m, 2 H), 6.77 (dd, *J*=15.4, 2.2 Hz, 1 H), 5.20-5.30 (m, 1 H), 3.94-

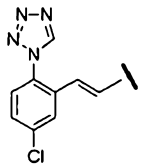
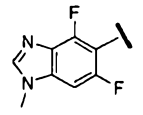
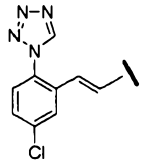
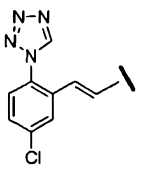
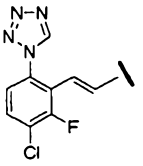
4.11 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.05 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.22-2.37 (m, 1 H), 1.96-2.07 (m, 1 H), 1.72-1.93 (m, 2 H), 1.37-1.62 (m, 3 H), 1.12 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.30-0.43 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 634.3 $(M+H)^+$及636.2 $(M+2+H)^+$。分析型HPLC(方法D)：RT=5.2 min。

根據15D中所述之程序，藉由用I-68A替代15C且用中間物3A替代中間物2，製備實例I-69。

表I-4：實例I-60至I-69



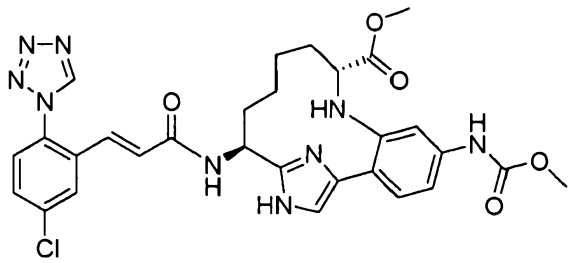
實例編號	R	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-60			Cl	664.1	8.6
I-61			Cl	664.3	8.9
I-62			H	537.2	3.8
I-63			H	544.4	4.1
I-64			H	592.3	4.4(D)

實例編號	R	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-65		CF_3	F	648.2	8.8
I-66		CF_3	F	610.2	7.1
I-67		CO_2Et	H	634.3	4.9(D)
I-68		CO_2Et	H	634.3	5.2(D)
I-69		CO_2Et	H	652.3	5.7(D)

根據關於實例I-67所述之程序，藉由用經適當取代之醛替代2-側氧基乙酸乙酯，製備實例I-72及I-73。

實例I-74.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



I-74A. (R)-2-(2-(2-((S)-1-(第三丁氧基羰基胺基)丁-3-烯

基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-5-(甲氧基羰基胺基)苯基胺基)戊-4-烯酸：向厚壁燒瓶中裝入10B(5 g，8.39 mmol)、碘化銅(I)(0.160 g，0.839 mmol)、碳酸鉀(2.90 g，20.99 mmol)、(R)-2-胺基戊-4-烯酸(1.160 g，10.07 mmol)及DMSO(16.8 mL)。將燒瓶抽真空且用氬氣回填三次，隨後用鐵氟龍螺旋蓋密封燒瓶。蓋上反應物，加熱至90℃維持18小時，隨後冷卻反應物至室溫。用乙酸乙酯及水稀釋反應混合物，且分離各層。用EtOAc(2×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之I-74A(5.5 g，83%)。MS (ESI) *m/z*: 630.4 $(M+H)^+$。該物質不經進一步純化即進行下一步驟。

I-74B. (R)-2-{2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-5-甲氧基羰基胺基-苯基胺基}-戊-4-烯酸甲酯：向I-74A(5.5 g，6.99 mmol)於DMF(100 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(0.966 g，6.99 mmol)及MeI(0.437 mL，6.99 mmol)。在室溫下攪拌反應物24小時。將反應物在EtOAc與水之間分配，且分離各層。用EtOAc(1×)萃取水層。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈棕色固體狀之I-74B(2.36 g，52.5%)。MS (ESI) *m/z*: 644.5 $(M+H)^+$。

I-74C. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三

環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-9-甲酸甲酯：在微波中在120℃下加熱I-74B(0.4 g，0.621 mmol)、Grubbs(II)(0.211 g，0.249 mmol)於DCE(15.53 mL)中之溶液20分鐘。冷卻反應物至室溫。再重複相同反應8次。合併所有九個反應物，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈棕色固體狀之I-74C(1.03 g，30%)。MS (ESI) *m/z*: 616.5 $(M+H)^+$。

I-74D. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯(非對映異構體A)二(三氟乙酸鹽)；及I-74E. (9S,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯(非對映異構體B)二(三氟乙酸鹽)：向I-74C(1.03 g，1.673 mmol)於EtOAc(15 mL)/EtOH(5.00 mL)中之溶液中添加TFA(0.258 ml，3.35 mmol)及10%鈀/碳(0.178 g，0.167 mmol)。使氫氣鼓泡穿過反應混合物持續5分鐘。在氫氣球下攪拌反應物4天。經由含有CELITE®之0.45 μm GMF過濾反應物。用MeOH沖洗固體，且濃縮濾液。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈黃色固體狀之I-74D(0.3 g，產率29.0%)。MS (ESI) *m/z*: 618.4 $(M+H)^+$。亦獲得呈黃色固體

狀之I-74D與I-74E之混合物(0.55 g)。藉由逆相層析純化該混合物，得到0.325 g(23.0%)呈白色固體狀之I-74D(非對映異構體A)及0.23 g(16.3%)呈白色固體狀之I-74E(非對映異構體B)。I-74D：MS (ESI) *m/z*: 618.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.73 (s, 1 H), 7.37 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 5.66 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 5.53 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 5.12 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 3.65-3.77 (m, 5 H), 3.51 (s, 3 H), 3.03 (d, J=10.7 Hz, 1 H), 2.07-2.16 (m, 2 H), 1.68-1.81 (m, 2 H), 1.31-1.55 (m, 12 H), 0.90-1.04 (m, 2 H), 0.26-0.38 (m, 1 H), 0.01 (s, 9 H)。[α]=-6.9 (c=1.23, MeOH)。

I-74E：MS (ESI) *m/z*: 618.4 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.71 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.32 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.13-7.17 (m, 1 H), 5.85 (d, J=10.7 Hz, 1 H), 5.51 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 5.13 (t, J=6.3 Hz, 1 H), 3.70-3.76 (m, 5 H), 3.52-3.57 (m, 3 H), 3.09 (dd, J=9.4, 3.3 Hz, 1 H), 2.27-2.36 (m, 1 H), 1.91-2.00 (m, 1 H), 1.70-1.79 (m, 1 H), 1.31-1.69 (m, 13 H), 0.89-1.07 (m, 2 H), 0.43-0.54 (m, 1 H), 0.00 (s, 9 H)。

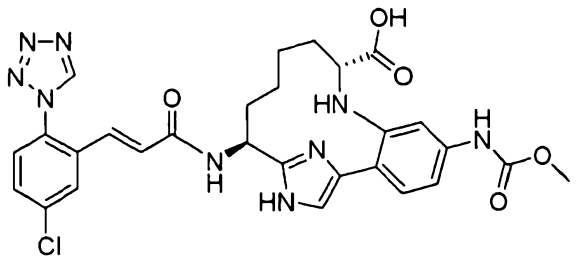
I-74F. (9R,14S)-14-胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯：根據154E中所述之程序，藉由用I-74D(非對映異構體A)替代154D，製備化合物I-74F。MS (ESI) *m/z*: 388.1 $(M+H)^+$。

I-74G. 根據1G中所述之程序，藉由用I-74F替代1F，製備實例I-74。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.41 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.12-7.21 (m, 2 H), 6.76 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 5.25 (dd, J=11.0, 7.1 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.07 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 2.25-2.36 (m, 1 H), 1.97-2.06 (m, 1 H), 1.72-1.90 (m, 2 H), 1.38-1.62 (m, 3 H), 0.30-0.43 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 620.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.66 min。

根據實例7中所述之程序，藉由用實例I-74替代實例6且在室溫下在乙腈中進行反應，製備實例I-75。

實例I-76.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸二(三氟乙酸鹽)



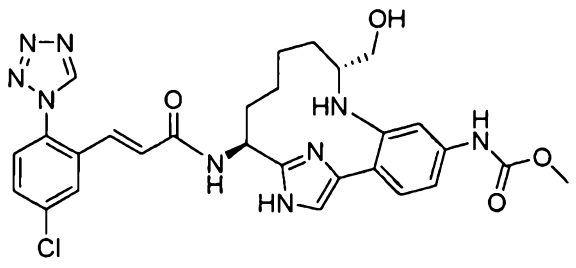
I-76A. (9R,14S)-14-胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸三鹽酸鹽：向I-74F(0.079 g，0.204 mmol)於MeOH(2.0 mL)中之淡黃色澄清溶液中添加1 N氫氧化鈉(0.408 ml，0.408

mmol)。在55℃下劇烈攪拌溶液1.5小時，冷卻至室溫，用1.0 N HCl(1 mL)酸化且濃縮，得到呈灰白色固體狀之I-76A(0.098 g，0.187 mmol，產率92%)。MS (ESI) *m/z*: 374.1 $(M+H)^+$。該物質不經進一步純化即進行下一步驟。

I-76B. 根據1G中所述之程序，藉由用I-76A替代1F，製備實例I-76。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.40 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 5.26 (dd, J=11.0, 7.2 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.04 (d, J=10.2 Hz, 1 H), 2.26-2.35 (m, J=13.3, 13.3, 7.2, 3.0 Hz, 1 H), 1.98-2.06 (m, 1 H), 1.73-1.94 (m, 2 H), 1.44-1.63 (m, 3 H), 0.35-0.46 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 606.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.47 min。

實例I-77.

{(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-羥基甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



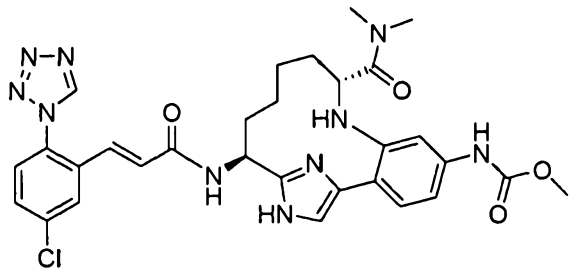
I-77A. [(9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-9-羥基甲基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基]-胺基甲酸甲酯：向I-74D(0.22 g，0.356 mmol)於THF(5 mL)中之冷(0℃)溶液中添加LAH(0.178 ml，0.356 mmol)(2 M於THF中)。在0℃下攪拌反應物。1小時後，再添加LAH(0.05 ml，0.1 mmol)(2 M於THF中)。再過1小時後，用1 N HCl(水溶液，1 mL)淬滅反應物。反應物用EtOAc稀釋，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到0.217 g(103%)呈黃色固體狀之I-77A。MS (ESI) *m/z*: 590.5 $(M+H)^+$。該物質不經進一步純化即進行下一步驟。

I-77B. 根據以下中所述之程序製備實例I-77：154E，藉由用I-77A替代154D；接著進行步驟15D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.99 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.65-7.71 (m, 2 H), 7.53-7.61 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.30 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 5.29 (dd, J=11.1, 6.7 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.52 (dd, J=11.6, 4.7 Hz, 1 H), 3.39-3.43 (m, 1 H), 2.82-2.88 (m, 1 H), 2.16-2.26 (m, J=13.0, 13.0, 6.9, 3.4 Hz, 1 H), 1.98-2.09 (m, 2 H), 1.86-1.94 (m, 1 H), 1.44-1.64 (m, 3 H), 0.58-0.69 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 592.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.62 min。

實例I-78.

{(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺

基]-9-二甲基胺甲醯基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



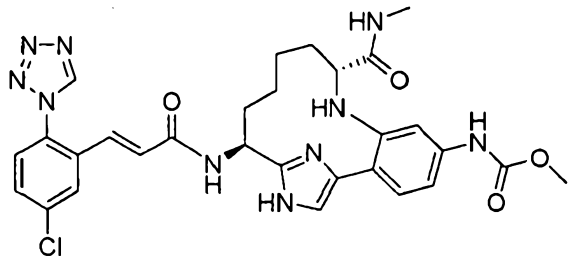
I-78A. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸二鹽酸鹽：根據I-76A中所述之程序，藉由用I-74D替代I-74F，製備化合物I-78A。MS (ESI) *m/z*: 604.5 $(M+H)^+$。該物質不經進一步純化即進行下一步驟。

I-78B. [(9R,14S)-9-二甲基胺甲醯基-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：向I-78A(0.088 g，0.074 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中添加EDC(0.028 g，0.148 mmol)、HOBT(0.023 g，0.148 mmol)、二甲胺鹽酸鹽(7.26 mg，0.089 mmol)及TEA(0.041 mL，0.297 mmol)。在室溫下攪拌反應物。18小時後，用EtOAc稀釋反應物，隨後用水、飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到0.047 g(100%)呈棕色固體狀之I-78B。MS (ESI) *m/z*: 631.5 $(M+H)^+$。該物質不經進一步純化即進行下一步驟。

I-78C. 根據以下中所述之程序製備實例I-78：154E，藉由用I-78B替代154D；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.56-7.63 (m, 2 H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 5.27 (dd, J=11.3, 7.2 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.52 (d, J=10.7 Hz, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.26-2.36 (m, 1 H), 1.87-2.06 (m, 2 H), 1.68-1.77 (m, 1 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.43-1.54 (m, 1 H), 1.25-1.33 (m, 1 H), 0.32-0.43 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 633.5 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.64 min。

實例I-79.

{(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-甲基胺甲醯基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

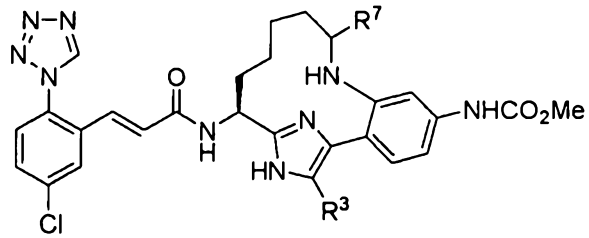


根據15D中所述之程序，藉由用實例I-76替代中間物2且用甲胺鹽酸鹽替代15C，製備實例I-79。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 7.98 (d, J=2.5 Hz, 1 H),

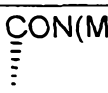
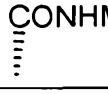
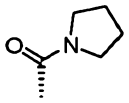
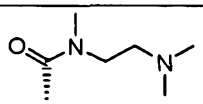
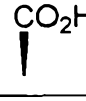
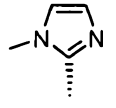
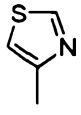
7.68 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.37-7.41 (m, 1 H), 7.25-7.29 (m, 2 H), 7.16 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 5.26 (dd, J=11.1, 7.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.03 (dd, J=11.7, 1.5 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.24 -2.33 (m, 1 H), 1.76-2.03 (m, 3 H), 1.41-1.58 (m, 2 H), 1.26-1.34 (m, 1 H), 0.43-0.54 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 619.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.78 min。

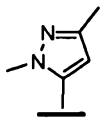
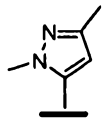
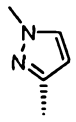
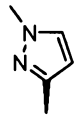
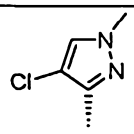
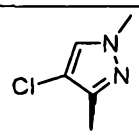
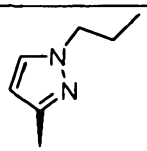
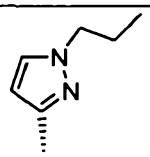
根據實例I-79，藉由用經適當取代之胺替代甲胺鹽酸鹽，製備實例I-80及I-81。根據關於實例I-74至I-77所述之程序，製備實例I-82至I-85。根據關於實例I-67所述之程序，藉由用經適當取代之醛替代2-側氧基乙酸乙酯，製備實例I-86及I-100。關於化合物I-99及I-100之製備，藉由用在75℃下5 M H_2SO_4水溶液、半胱胺酸之甲醇溶液替代在75℃下4 M HCl之二噁烷溶液、半胱胺酸來實現脫除Boc及SEM保護基。

表I-5：實例I-70至I-100



實例編號	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-70	CF_3	Me	644.4	6.3

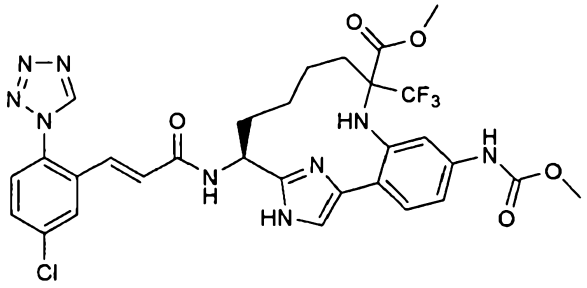
實例編號	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-71		Me	644.4	6.5
I-72		H	612.2	6.0
I-73		H	612.2	6.1
I-74		H	620.3	5.6
I-75		Cl	654.3	6.9(D)
I-76		H	606.3	4.6
I-77		H	592.4	5.6
I-78		H	633.3	5.5
I-79		H	619.4	4.8
I-80		H	659.4	6.5(D)
I-81		H	690.4	5.6(D)
I-82		H	620.2	5.6
I-83		Cl	654.2	7.5
I-84		H	606.3	5.1
I-85		H	592.3	4.3
I-86		H	642.3	4.6
I-87	 (非對映異構體混合物)	H	645.2	5.4 6.0

實例編號	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-88	 (單一對掌性)	H	656.3	5.4
I-89	 (單一對掌性)	H	656.4	5.4
I-90		H	642.3	5.3
I-91		H	642.3	5.8
I-92		H	642.3	5.7
I-93		H	676.3	7.2
I-94		H	676.3	7.1
I-95		H	670.4	7.3
I-96		H	670.3	7.3
I-97	Me (非對映異構體A)	H	576.3	5.6
I-98	Me (非對映異構體B)	H	576.3	5.5
I-99	(非對映異構體B)	H	632.4	6.8

實例編號	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-100	(非對映異構體A)	H	632.3	9.3

實例I-103.

(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-9-三氟甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯



I-103A. 2-{(E)-2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-5-甲氧基羰基胺基-苯基亞胺基}-3,3,3-三氟-丙酸甲酯：在0℃下在Ar下，向實例10C(164 mg，0.308 mmol)、3,3,3-三氟-2-側氧基丙酸甲酯(39 mg，0.250 mmol)及三乙胺(95 μl，0.679 mmol)於1 ml甲苯(體積：1028 μl)中之溶液中逐滴添加氯化鈦(IV)(1 M於DCM中)(308 μl，0.308 mmol)。添加後，移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物隔夜。用1 N NaOH(水溶液)淬滅反應混合物，在水與DCM之間分配，DCM層經Na_2SO_4乾燥，濾出固體，濃縮，得到橙色油狀物。藉由正相層析純化，得到呈橙色固體狀之I-103A(95

mg，46%)。MS (ESI) *m/z*: 670.4 $(M+H)^+$。

I-103B. 2-{2-[2-((S)-1-胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-5-甲氧基羰基胺基-苯基胺基}-2-三氟甲基-戊-4-烯酸甲酯：向I-103A(87 mg，0.130 mmol)於CH_2Cl_2(體積：2 mL)中之溶液中添加烯丙基三甲基矽烷(0.15 mL，0.940 mmol)。在Ar下冷卻反應物至-78℃。逐滴添加全氯錫烷(1 M於DCM中)(0.162 mL，0.162 mmol)。添加後，移除乾冰丙酮浴，且使反應物升溫至室溫且攪拌2天。在真空下濃縮反應混合物，得到粗固體產物。藉由逆相層析純化，得到呈淡黃色固體狀之I-103B(35 mg，44%)。MS (ESI) *m/z*: 612.3 $(M+H)^+$。

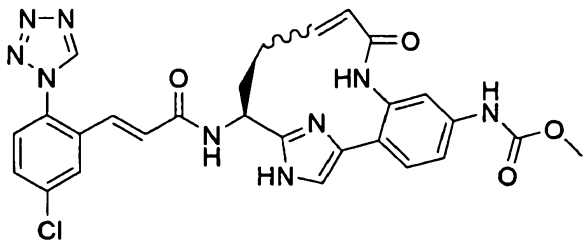
I-103C. 2-{2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-5-甲氧基羰基胺基-苯基胺基}-2-三氟甲基-戊-4-烯酸甲酯：向I-103B(35 mg，0.057 mmol)於二噁烷(體積：0.3 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(0.020 mL，0.086 mmol)及氫氧化鈉(1 N水溶液)(0.229 mL，0.229 mmol)。在室溫下攪拌反應物3小時，用EtOAc稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈淡黃色固體狀之I-103C(20 mg，49%)。MS (ESI) *m/z*: 712.5 $(M+H)^+$。

I-103D. 根據以下中所述之程序製備實例I-103：I-74C，藉由用I-103C替代I-74B；接著進行步驟I-74D/I-74E；I-74F；I-74G。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm

9.51 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.54-7.61 (m, 1 H), 7.36 (s, 3 H), 7.11-7.22 (m, 2 H), 6.71-6.81 (m, 1 H), 5.03-5.12 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.77-2.90 (m, 1 H), 1.99-2.17 (m, 2 H), 1.55-1.73 (m, 2 H), 1.42-1.54 (m, 1 H), 0.93-1.07 (m, 1 H), 0.80-0.93 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 688.3 $(M+H)^+$。

實例I-106.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,10,15(18)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯(90755-098)



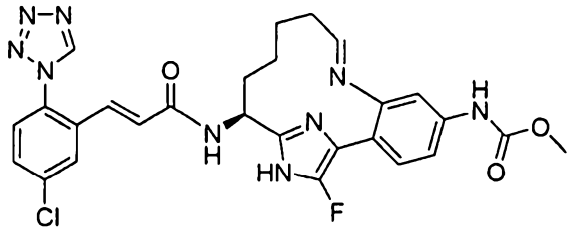
I-106A. [(S)-5-甲氧基羰基胺基-9-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,10,15(18)-己烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：在-78℃下在Ar下，向152A、152B及152C之混合物(20 mg，0.034 mmol)於0.5 ml DCM中之溶液中逐滴添加含甲烷磺醯氯(5.83 mg，0.051 mmol)之0.5 ml DCM。5分鐘後，逐滴添加三乙胺(10.29 mg，0.102 mmol)。用冰鹽浴替代反應浴，逐漸升溫至0℃。將反應混合物在水與DCM之間分配。DCM層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相層析純化，得到呈淡黃色固體狀之I-

106A(5.3 mg，27%)。MS (ESI) *m/z*: 572.3 $(M+H)^+$。

I-106B. 根據以下中所述之程序製備實例I-106：1F，藉由用I-106A替代1D；接著進行步驟1G。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.65-9.77 (m, 1 H), 9.51-9.56 (m, 1 H), 7.92-8.06 (m, 1 H), 7.65-7.74 (m, 1 H), 7.56-7.64 (m, 2 H), 7.36-7.55 (m, 3 H), 7.18-7.28 (m, 1 H), 6.61-6.76 (m, 1 H), 5.21-5.48 (m, 1 H), 4.40-4.64 (m, 1 H), 3.74-3.80 (m, 3 H), 2.09-2.61 (m, 4 H)。MS (ESI) *m/z*: 574.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=3.91 min(方法B)。

實例I-107.

{(E)-(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-氟-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,8,15(18)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽



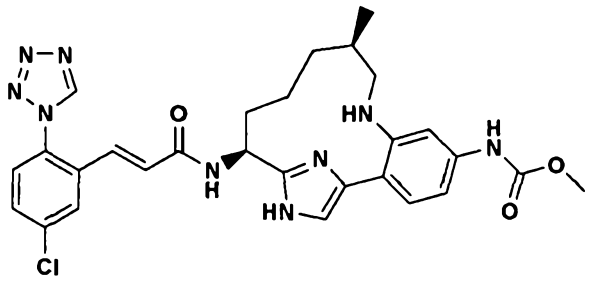
I-107A. ((E)-(S)-14-胺基-17-氟-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,8,15(18)-己烯-5-基)-胺基甲酸甲酯：向I-20B(18.67 mg，0.043 mmol)於THF(4 mL)中之黃色懸浮液中逐滴添加硼烷-THF錯合物(1 M)(0.430 mL，0.430 mmol)。密封且在60℃下加熱1小時，隨後冷卻至室溫。依序向溶液中添加MeOH及0.5 ml HCl(4 M之二噁烷溶液)。密封反應混合物且在室溫下儲存隔夜。隨後濃縮反

應混合物且藉由逆相層析純化，得到I-107A(4 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.31 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.16 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H) 6.79 (dd, *J*=8.46, 2.15 Hz, 1 H) 5.69 (dd, *J*=9.98, 3.41 Hz, 1 H) 4.69 (dd, *J*=11.37, 4.04 Hz, 1 H) 3.68-3.77 (m, 3 H) 2.11-2.32 (m, 1 H) 1.43-2.03 (m, 6 H) 0.68-0.97 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 329.3 $(M+H-NH_3)^+$。

I-107B. 根據步驟1G中所述之程序，藉由用I-107A替代1F，製備實例I-107。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (s, 1 H) 8.02 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 7.66 (dd, *J*=8.53, 2.26 Hz, 1 H) 7.50-7.59 (m, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J*=15.56 Hz, 2 H) 6.73-6.90 (m, 2 H) 5.74 (br. s., 1 H) 5.18 (br. s., 1 H) 3.72 (s, 3 H) 2.03-2.19 (m, 1 H) 1.55-1.97 (m, 5 H) 1.07-1.23 (m, 2 H)。^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ ppm -139.71 (br. s., 1 F)。MS(ESI) *m/z*: 578.3 $(M+H)^+$。

實例I-109.

{(10R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-10-甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



I-109A. ((10R,14S)-14-胺基-10-甲基-9-側氧基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基)-胺基甲酸甲酯三鹽酸鹽：根據1F中所述之程序，藉由用116G替代1D，製備I-109A。

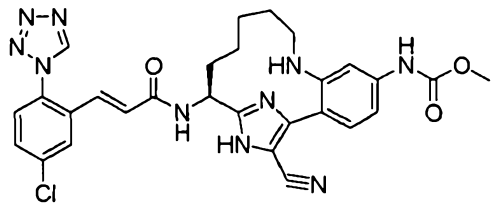
I-109B. ((10R,14S)-14-胺基-10-甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基)-胺基甲酸甲酯三(三氟乙酸鹽)：向I-109A鹽酸鹽(0.05 g，0.116 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之黃色懸浮液中添加硼烷-THF錯合物(1 M)(1.162 mL，1.162 mmol)。反應物變得無色澄清。密封且在60℃下加熱1小時，之後冷卻至室溫。添加MeOH，接著添加1 ml HCl(4 M之二噁烷溶液)。密封容器，且在60℃下加熱隔夜。濃縮反應混合物，溶解於MeOH中，濾出固體。藉由逆相層析純化，得到呈淡黃色固體狀之I-109B(5.3 mg，27%)。MS (ESI) *m/z*: 344.3 $(M+H)^+$。

I-109C. 根據1G中所述之程序，藉由用I-109B替代1F，製備實例I-109。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.54 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.71-7.76 (m, 1 H), 7.69 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.43-7.49 (m, 1 H), 7.23-7.32 (m, 3 H), 6.83 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 5.31

(dd, *J*=11.3, 6.3 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.02-3.04 (m, 1 H), 2.99-3.02 (m, 1 H), 2.67-2.74 (m, 1 H), 2.24-2.39 (m, 2 H), 2.05-2.15 (m, 1 H), 1.83-1.92 (m, 1 H), 1.54-1.65 (m, 1 H), 1.40-1.51 (m, 1 H), 0.96 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H)。MS (ESI) *m/z*: 576.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.26 min。

實例I-115.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-氰基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



I-115A. [(S)-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：自10B根據以下中所述之程序製備I-115A：步驟10C，藉由用丁-3-烯基胺替代氫氧化銨且在90℃下進行反應；接著進行步驟2E/F；及10G，藉由添加2當量TFA且用EtOAc替代甲醇/EtOAc混合物。MS (ESI) *m/z*: 560.5 $(M+H)^+$。

I-115B. [(S)-5-甲氧基羰基胺基-8-(2,2,2-三氟-乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：在氬氣下冷卻115A(1.21 g，2.162 mmol)及

TEA(0.362 ml，2.59 mmol)於EtOAc(10.81 mL)中之混合物至0℃，隨後逐滴添加TFAA(0.336 ml，2.378 mmol)。在0℃下約2小時後，用EtOAc稀釋反應混合物，用水(2×)及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到呈灰白色泡沫狀之I-115B(1.14 g，80%)。MS (ESI) *m/z*: 656.5 $(M+H)^+$。

I-115C. [(S)-17-溴-5-甲氧基羰基胺基-8-(2,2,2-三氟-乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：向I-115B(1.14 g，1.738 mmol)於$CHCl_3$(5.79 mL)中之冷(<0℃)溶液中添加NBS(0.325 g，1.825 mmol)。在氬氣下在0℃下攪拌反應物20分鐘。蒸發反應混合物，且藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到呈淺桃紅色泡沫狀之I-115C(1.3 g，102%)。MS (ESI) *m/z*: 734.5 $(M+H)^+$。

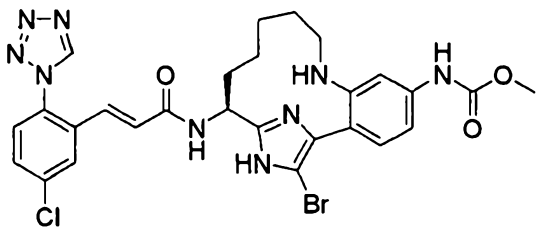
I-115D. [(S)-17-氰基-5-甲氧基羰基胺基-8-(2,2,2-三氟-乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：在微波小瓶中，向氰化鋅(0.016 g，0.136 mmol)於DMF(2.72 mL)中之溶液中添加I-115C(0.1 g，0.136 mmol)。將混合物抽真空/用Ar吹拂三次，隨後添加肆(三苯基膦)鈀(0)(7.86 mg，6.81 μmol)。再將小瓶抽真空/用Ar吹拂三次，隨後加蓋，且在微波中在120℃下加熱20分鐘。再添加0.05當量催化劑(7.86 mg)，蓋上反應小瓶

且抽真空/用Ar吹拂三次，隨後再在微波中在120℃下加熱20分鐘。蒸發反應物至乾燥，且藉由正相層析純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之I-115D(0.088 g，95%)。MS (ESI) *m/z*: 681.5 $(M+H)^+$。

I-115E. 自I-115D根據步驟I-61B及1G中所述之程序製備實例I-115，得到呈白色固體狀之實例115(0.0077 g，19.8%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.91 (1 H, s) 9.55 (1 H, d, *J*=1.10 Hz) 8.07 (1 H, br. s.) 8.02 (1 H, d, *J*=2.20 Hz) 7.97 (1 H, dd, *J*=8.25, 4.40 Hz) 7.69 (1 H, dd, *J*=8.80, 2.20 Hz) 7.59-7.63 (1 H, m) 7.41 (1 H, dd, *J*=8.80, 2.20 Hz) 7.19-7.25 (1 H, m) 6.83 (1 H, dd, *J*=15.95, 2.20 Hz) 5.29 (1 H, dd, *J*=11.00, 6.05 Hz) 3.76 (3 H, s) 3.28 (1 H, br. s.) 2.99-3.07 (1 H, m) 2.14-2.23 (1 H, m) 2.04-2.14 (2 H, m) 1.85-1.93 (1 H, m) 1.69 (2 H, t, *J*=12.92 Hz) 1.42 (1 H, t, *J*=9.62 Hz) 0.88 (1 H, q, *J*=11.18 Hz)。MS (ESI) *m/z*: 587.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.83 min。

實例I-116.

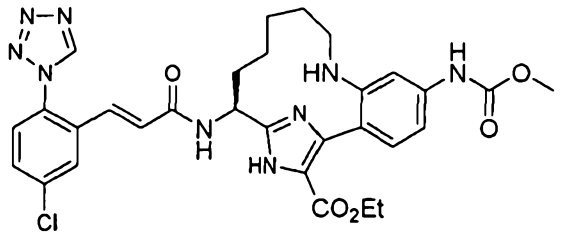
{(S)-17-溴-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



自I-115C根據步驟I-61B及1G中所述之程序，製備呈白色固體狀之實例I-116(0.046 g，78%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.75 (1 H, s) 9.55 (1 H, s) 8.88 (1 H, d, *J*=4.40 Hz) 8.02 (1 H, d, *J*=2.20 Hz) 7.98 (1 H, d, *J*=8.80 Hz) 7.96 (1 H, br. s.) 7.70 (1 H, dd, *J*=8.80, 2.20 Hz) 7.60-7.64 (1 H, m) 7.33 (1 H, dd, *J*=8.80, 2.20 Hz) 7.24 (1 H, d, *J*=15.40 Hz) 6.81 (1 H, d, *J*=15.40 Hz) 5.22 (1 H, dd, *J*=11.00, 6.60 Hz) 3.73 (3 H, s) 3.19-3.25 (1 H, m) 2.95 (1 H, t, *J*=12.10 Hz) 2.10-2.19 (1 H, m) 1.97-2.09 (2 H, m) 1.82-1.91 (1 H, m) 1.68 (2 H, t, *J*=12.37 Hz) 1.37 (1 H, br. s.) 0.72-0.84 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 640.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.34 min。

實例I-118.

(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-17-甲酸乙酯二(三氟乙酸鹽)



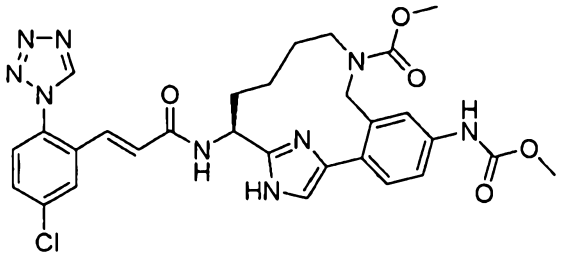
I-118A. (S)-14-胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-17-甲酸乙酯三(三氟乙酸鹽)：將I-115D(0.086 g，0.126 mmol)溶解於EtOH(0.5 mL)中，隨後在室溫下添加濃硫酸(10.10 μl，

0.189 mmol)。在90℃下在Ar下使反應物回流隔夜。再添加EtOH(2 mL)及濃硫酸(0.2 mL)，且再在90℃下加熱反應物18小時，隨後冷卻至室溫並傾入冷水中。用1 N NaOH調節水層至約pH 10且用EtOAc萃取3次；合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到I-118A(0.019 g，20.2%)。MS (ESI) *m/z*: 402.3 $(M+H)^+$。

I-118B. 自I-118A根據步驟1G中所述之程序，獲得呈淺黃色固體狀之實例I-118(0.014 g，58.5%)。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.78 (1 H, s) 9.52 (1 H, s) 8.32 (1 H, dd, *J*=8.67, 1.51 Hz) 8.03 (1 H, d, *J*=2.20 Hz) 8.01 (1 H, d, *J*=2.20 Hz) 7.68 (1 H, dd, *J*=8.39, 2.34 Hz) 7.60 (1 H, d, *J*=8.53 Hz) 7.32 (1 H, d, *J*=8.80 Hz) 7.19 (1 H, d, *J*=15.41 Hz) 6.80 (1 H, d, *J*=15.41 Hz) 5.32 (1 H, dd, *J*=10.04, 6.46 Hz) 4.32-4.41 (2 H, m) 3.77 (3 H, s) 3.21 (1 H, ddd, *J*=12.52, 4.13, 3.99 Hz) 2.93-3.03 (1 H, m) 2.09-2.19 (1 H, m) 1.81-2.05 (3 H, m) 1.68 (2 H, t, *J*=12.24 Hz) 1.37 (3 H, t, *J*=7.15 Hz) 1.30 (1 H, d, *J*=6.88 Hz) 0.69-0.81 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 634.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.46 min。

實例I-119.

(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-9,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯單三氟乙酸鹽



I-119A. {4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-甲醯基-苯基}-胺基甲酸甲酯：在-78℃下，向10B(351 mg，0.589 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加甲基鋰(0.786 ml，1.179 mmol)。在-78℃下攪拌反應物30分鐘，隨後逐滴添加丁基鋰(0.552 ml，0.884 mmol)之己烷溶液。30分鐘後，向反應混合物中添加DMF(0.055 ml，0.707 mmol)。在-78℃下攪拌反應物，之後用濃氯化銨(水溶液)淬滅，用乙醚(2×)萃取，合併之乙醚層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到黃色油狀物。藉由正相層析純化，得到呈淡黃色泡沫狀之I-119A(187 mg，58%)。MS (ESI) *m/z*: 545.2 $(M+H)^+$。

I-119B. {3-烯丙基胺基甲基-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：向I-119A(187 mg，0.343 mmol)於DCM(3.433 mL)中之溶液中添加丙-2-烯-1-胺(19.60 mg，0.343 mmol)及1滴AcOH。在室溫下攪拌反應物30分鐘，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(109 mg，0.515 mmol)。3小時後，用DCM稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純

化，得到呈白色泡沫狀之I-119B(145 mg，72%)。MS (ESI) *m/z*: 586.5 $(M+H)^+$。

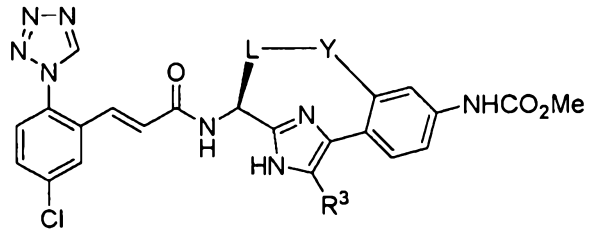
I-119C. [(S)-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：根據以下中所述之程序製備I-119C：2E/2F，藉由用I-119B替代2D；接著進行2G。MS (ESI) *m/z*: 560.4 $(M+H)^+$。

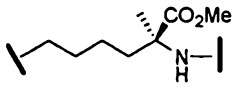
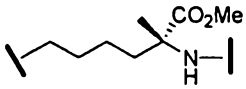
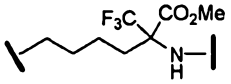
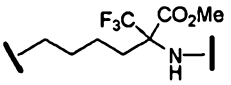
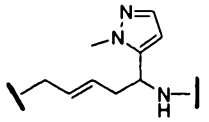
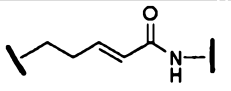
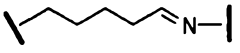
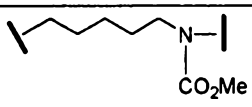
I-119D. (S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-9,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯：向I-119C(14 mg，0.021 mmol)於CH_2Cl_2(體積：1 mL)中之溶液中依序添加含氯甲酸甲酯(1.967 μl，0.025 mmol)之0.4 ml DCM，及TEA(0.014 mL，0.099 mmol)。在室溫下攪拌反應物30分鐘。濃縮反應混合物，再溶解於EtOAc中，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濾出固體，濃縮。藉由正相層析純化，得到呈白色固體狀之I-119D(7 mg，55%)。MS (ESI) *m/z*: 618.5 $(M+H)^+$。

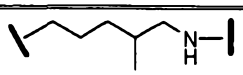
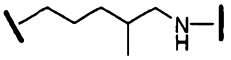
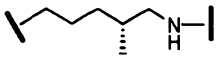
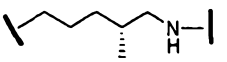
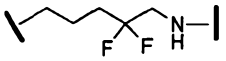
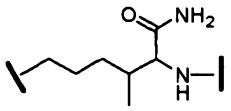
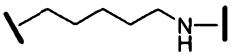
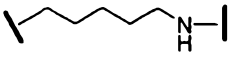
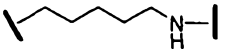
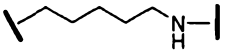
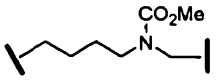
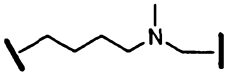
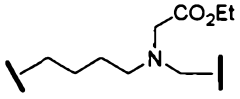
I-119E. 根據以下中所述之程序製備實例I-119：1F，藉由用I-119D替代1D；接著進行1G。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51-9.53 (m, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.67-7.72 (m, 2 H), 7.55-7.61 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.40 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 4.92-4.98 (m, 1 H), 4.31-4.52 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.62-3.65 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.04-3.18

(m, 1 H), 2.98-3.01 (m, 1 H), 2.13-2.28 (m, 1 H), 1.77-1.92 (m, 1 H), 1.51-1.69 (m, 1 H), 1.20-1.43 (m, 2 H)。MS (ESI) *m/z*: 620.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.56 min.(方法B)。

表I-6：實例I-101至I-121

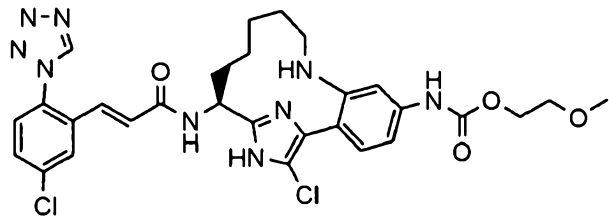


實例編號	L-Y	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-101		H	634.3	4.5(B)
I-102		H	634.3	5.0(B)
I-103	 (單一對掌性)	H	688.3	5.1(B)
I-104	 (單一對掌性)	H	688.3	5.8(B)
I-105	 (非對映異構體混合物)	H	640.2	5.4
I-106		H	573.9	3.9(B)
I-107		F	578.3	8.6
I-108		H	620.2	5.5

實例編號	L-Y	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
I-109	 (非對映異構體混合物)	H	576.3	4.8(B)
I-110	 (2:1非對映異構體混合物)	H	576.2	6.2
I-111		H	576.3	6.3
I-112		Cl	610.3	5.7(B)
I-113		H	598.2	4.9(B)
I-114	 (非對映異構體混合物)	H	619.3	5.0
I-115		CN	587.3	5.8
I-116		Br	640.3	6.3
I-117		Me	576.4	5.8
I-118		CO_2Et	634.4	6.5
I-119		H	620.3	4.6(B)
I-120		H	576.4	7.2
I-121		H	648.5	7.6

實例I-123.

{(S)-17-氯-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸2-甲氧基-乙酯二(三氟乙酸鹽)



I-123A. {(S)-1-[4-(4-胺基-2-溴-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁酯：在室溫下，向10B(1.5 g，2.52 mmol)溶解於MeOH(36 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加1 N NaOH(50.4 mL，50.4 mmol)。在85℃下在回流冷凝器下攪拌反應物隔夜。在減壓下移除溶劑，且將殘餘物在EtOAc/水之間分配。用EtOAc萃取水層3次，合併之有機相用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到呈黃色固體狀之粗產物I-123A(1.42 g，105%)。MS (ESI) *m/z*:=537.2 $(M+H)^+$。

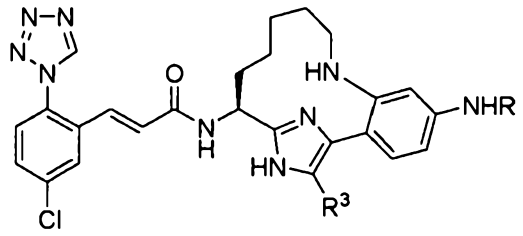
I-123B. {3-溴-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸2-甲氧基-乙酯：將I-123A(1.42 g，2.64 mmol)溶解於DCM(26.4 mL)中。添加吡啶(0.855 ml，10.57 mmol)，接著在0℃下逐滴添加氯甲酸2-甲氧基乙酯。使反應物升溫至室溫，且攪拌隔夜。再添加2當量氯甲酸2-甲氧基乙酯(0.439 g，3.17 mmol)，且在室溫下繼續攪拌2小時。用飽和碳酸氫鈉淬滅反應物，且用EtOAc萃取3次。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化粗產物，得到呈黃色油狀固體狀之I-123B(1.23 g，72.8%)。MS (ESI) *m/z*:=639.3/641.3 $(M+H)^+$。

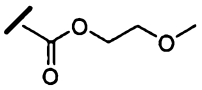
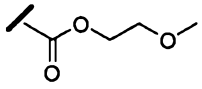
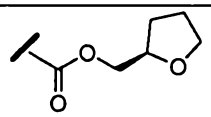
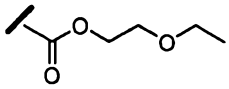
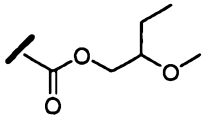
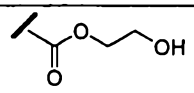
I-123C. {(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯

基胺基]-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸2-甲氧基-乙酯：自I-123B利用關於115A、61B及1G所述之程序製備I-123C。粗產物不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z*:=606.4 $(M+H)^+$。

I-123D. 實例I-123：將I-123C(0.085 g，0.140 mmol)溶解於乙腈(1 mL)/氯仿(1 mL)中，且依序添加TFA(0.086 ml，1.122 mmol)及NCS(0.022 g，0.168 mmol)，且在65℃下在Ar下攪拌混合物1.75小時。用水稀釋反應物，且用EtOAc萃取2次。合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相層析純化粗產物，得到呈黃色固體狀之實例I-123(0.056 g，44.6%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.79 (1 H, br. s.), 9.54 (1 H, s), 8.90 (1 H, d, *J*=5.50 Hz), 8.02 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.93 (1 H, br. s.), 7.86 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.67-7.72 (1 H, m), 7.58-7.64 (1 H, m), 7.32 (1 H, dd, *J*=8.80, 2.20 Hz), 7.18-7.28 (1 H, m), 6.81 (1 H, d, *J*=15.95 Hz), 5.20 (1 H, dd, *J*=11.27, 6.32 Hz), 4.17-4.29 (2 H, m), 3.61 (2 H, t, *J*=4.67 Hz), 3.37 (3 H, s), 3.18-3.26 (1 H, m), 2.90-3.02 (1 H, m), 1.94-2.21 (3 H, m), 1.78-1.91 (1 H, m), 1.62-1.74 (2 H, m), 1.30-1.45 (1 H, m), 0.72-0.91 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*:=640.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.9 min。

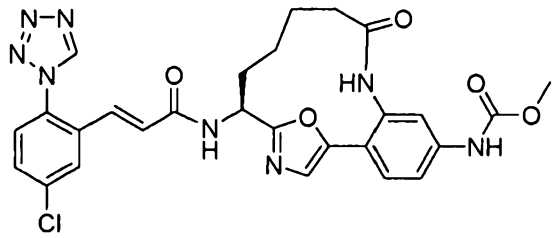
表I-7：實例I-122至I-127



實例編號	R	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
I-122		H	606.3	6.2
I-123		Cl	640.3	5.9
I-124		H	632.4	5.9
I-125		H	620.4	5.9
I-126		H	634.4	6.3
I-127		H	592.4	5.2

實例I-134.

N-[(14S)-14-[(2E)-3-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]丙-2-烯醯胺基]-9-側氧基-18-氧雜-8,16-二氮雜三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2(7),3,5,15-戊烯-5-基]胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽



I-134A. 4-(2-胺基乙醯基)-3-溴苯基胺基甲酸甲酯：向中間物8(3.0 g，8.55 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液中添加二

甲醯胺基鈉(0.975 g，10.26 mmol)。在氬氣下在室溫下攪拌懸浮液5小時。過濾混合物且用溫MeCN洗滌固體。濃縮濾液，得到棕褐色固體。接著，添加4 N HCl水溶液(25 mL)，且使所得懸浮液升溫至回流。2小時後，冷卻澄清反應物至室溫，且濃縮反應物，得到2.45 g(100%)呈淺棕褐色固體狀之I-134A。MS (ESI) *m/z*: 287.0 $(M+H)^+$及288.9 $(M+2+H)^+$。

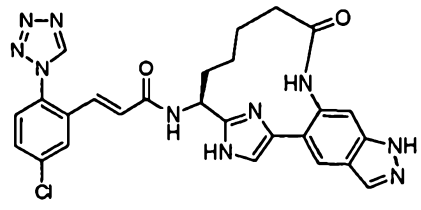
I-134B. N-[(1S)-1-[(2-{2-溴-4-[(甲氧基羰基)胺基]苯基}-2-側氧基乙基)胺甲醯基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁酯：向(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸(515 mg，2.393 mmol)於DMF(15 mL)中之溶液中添加HOBt(476 mg，3.11 mmol)及EDC(596 mg，3.11 mmol)。5分鐘後，添加I-134A(774 mg，2.393 mmol)及DIEA(0.418 ml，2.393 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液。在氬氣下在室溫下攪拌反應物2小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用1 M HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到1.05 g(91%)呈棕褐色固體狀之I-134B。MS (ESI) *m/z*: 484.0 $(M+H)^+$及485.9 $(M+2+H)^+$。

I-134C. N-[(1S)-1-(5-{2-溴-4-[(甲氧基羰基)胺基]苯基}-1,3-噁唑-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁酯：在120℃下微波處理I-134B(900 mg，1.858 mmol)及伯傑士試劑(1771 mg，7.43 mmol)於THF(10 mL)中之溶液12分鐘。用EtOAc稀釋反應混合物，用H_2O及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化粗產物，得到

398 mg(46%)呈固體狀之I-134C。MS (ESI) *m/z*: 466.0 $(M+H)^+$及468.0 $(M+2+H)^+$。

I-134D. 根據以下中所述之程序製備實例I-134：10C(替代)，藉由用I-134C替代10B；接著進行步驟10D；2E/2F，藉由用DCE替代DCM且在70℃下進行反應；2G；3C；及1G。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.72 (1 H, s), 9.70 (1 H, s), 9.59 (1 H, s), 8.64 (1 H, d, J=7.53 Hz), 7.78 (1 H, d, J=2.01 Hz), 7.60 (1 H, dd, J=8.53, 2.26 Hz), 7.57 (1 H, d, J=8.53 Hz), 7.38 (1 H, d, J=8.53 Hz), 7.27 (1 H, dd, J=8.66, 1.88 Hz), 7.16 (1 H, d, J=1.76 Hz), 7.13 (1 H, s), 6.75 (1 H, d, J=15.56 Hz), 6.68 (1 H, d, J=15.56 Hz), 4.91 -5.02 (1 H, m), 3.53 (3 H, s), 1.84-1.94 (1 H, m), 1.73-1.84 (1 H, m), 1.60-1.73 (2 H, m), 1.40-1.54 (1 H, m), 1.12-1.25 (1 H, m), 0.73-0.91 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 577.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.39 min。

實例I-136.



·TFA

I-136A. 5-溴-6-硝基-1H-吲唑：將亞硝酸鈉(2.189 g，31.7 mmol)於水(6.29 mL)中之溶液逐滴添加至根據*J. Org. Chem.*, 44:4609 (1979)製備之4-溴-2-甲基-5-硝基苯胺(7.33 g，31.7 mmol)於冰乙酸(793 mL)中之溶液中，且在氬氣下

在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮混合物，得到油狀殘餘物。添加水以使粗產物沈澱，經由過濾收集粗產物且用水洗滌，隨後在真空中乾燥，得到橙色固體。藉由凍乾乾燥固體，得到I-136A(6.77 g，88%)。$(M+H)^+$ MS (ESI) *m/z*: 242.1 $(M+H)^+$。

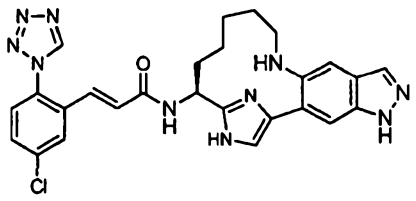
I-136B. 5-(1-乙氧基乙烯基)-6-硝基-1H-吲哚：在115℃下在Ar下加熱I-136A(7.65 g，31.6 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(12.81 ml，37.9 mmol)及$(Ph_3P)_2PdCl_2$(1.109 g，1.580 mmol)於甲苯(63.2 mL)中之溶液。冷卻反應物至室溫且過濾。濃縮濾液且在真空下乾燥，得到深棕色油狀物，將其溶解於DCM中且在乾燥矽膠墊上吸收。依次用Hex及EtOAc洗滌該墊。將EtOAc溶離份濃縮成深棕色油狀物，再藉由正相層析純化，得到SM與產物之約3:1混合物。將該混合物溶解於二噁烷中，且添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(3.46 ml，10.23 mmol)、CuI(0.162 g，0.852 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(0.492 g，0.426 mmol)。使混合物脫氣，隨後在110℃下在Ar下加熱3小時，隨後在室溫下靜置隔夜。過濾反應混合物，且用EtOAc洗滌固體。濾液汽提成棕色油狀物，藉由急驟層析純化，得到呈橙色油狀之I-136B(1.93 g，61.1%)。MS (ESI) *m/z*: 234.1 $(M+H)^+$。

I-136C. 2-溴-1-(6-硝基-1H-吲哚-5-基)乙酮：向I-136B(1.39 g，5.96 mmol)於THF(8.83 mL)及水(3.09 mL)中之溶液中添加NBS(1.061 g，5.96 mmol)。在室溫下攪拌反應物約45分鐘，隨後在EtOAc/鹽水之間分配。用EtOAc再萃取

鹽水層，且合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且在真空下乾燥，得到2.01 g橙色固體，將其與來自第二製備之0.698 g合併並溶解於少量二氯甲烷中。濾出不可溶棕褐色固體，得到0.381 g(16.6%)產物。藉由正相層析純化濾液，再得到0.783 I-136C(34%)。MS (ESI) *m/z:* 284.1 $(M+H)^+$。

實例I-136D. 自I-136C根據關於2A；1B；10B；122C；10D；2E；2G；10H；及1G所述之程序，製備標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.27 (1 H, br. s.) 13.26 (1 H, s) 9.86 (1 H, s) 9.63 (1 H, br. s.) 8.89 (1 H, br. s.) 8.17 (1 H, s) 7.99 (1 H, s) 7.92 (1 H, d, *J*=2.20 Hz) 7.72-7.80 (2 H, m) 7.64 (1 H, br. s.) 7.43 (1 H, br. s.) 6.91-6.97 (1 H, m) 6.80-6.85 (1 H, m) 5.04 (1 H, dt, *J*=9.83, 4.85 Hz) 2.34-2.40 (1 H, m) 2.10 (1 H, br. s.) 2.00 (1 H, br. s.) 1.82 (1 H, br. s.) 1.63 (1 H, br. s.) 1.39 (1 H, br. s.) 1.28 (1 H, br. s.) 0.89 (1 H, br. s.)。MS (ESI) *m/z:* 543.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.8 min。

實例I-140.



,2TFA

I-140A. 3-胺基-N-甲氧基-N,4-二甲基苯甲醯胺：將3-胺基-4-甲基苯甲酸(5.0 g，33.1 mmol)溶解於DMF(165 mL)中，且添加TEA(23.05 ml，165 mmol)、EDC(7.93 g，41.3

mmol)、HOBT(6.33 g，41.3 mmol)及N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(8.07 g，83 mmol)。在Ar下在室溫下攪拌反應物隔夜。用EtOAc稀釋混合物，且用水洗滌三次。用EtOAc再萃取合併之水洗滌液。合併有機層且用鹽水洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化所得橙色殘餘物，得到呈無色油狀之產物(2.87 g，44.7%)。MS (ESI) *m/z*: 195.1 *m/z* $(M+H)^+$。

I-140B. 5-胺基-2-溴-N-甲氧基-N,4-二甲基苯甲醯胺：將NBS(2.52 g，14.16 mmol)添加至I-140A(2.75 g，14.16 mmol)於DMF(28.3 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌混合物隔夜。用H_2O稀釋反應混合物，且用EtOAc萃取3次。合併有機萃取物，且用鹽水洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物溶解於少量二氯甲烷中，且濾出沈澱物，得到呈白色固體狀之產物(1.53 g，39.6%)。藉由正相層析純化濾液，再得到產物(1.13 g，29.2%)。MS (ESI) *m/z*: 273.1 *m/z* $(M+H)^+$。

I-140C. 5-溴-N-甲氧基-N-甲基-1H-吲唑-6-甲醯胺：自I-140B(2.66 g，9.74 mmol)根據關於步驟I-136A所述之程序，製備該化合物。分離到呈黃色固體狀之產物(2.55 g，92%)。MS (ESI) *m/z*: 284.1 *m/z* $(M+H)^+$。

I-140D. 5-溴-6-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-1H-吲唑-1-甲酸第三丁酯：在Ar下在室溫下攪拌I-140C(2.55 g，8.98 mmol)、$(Boc)O_2$(4.79 ml，20.64 mmol)、TEA(5.00 ml，35.9 mmol)及DMAP(0.658 g，5.39 mmol)於THF(44.9 mL)

中之溶液隔夜。濃縮反應混合物以移除THF，且在EtOAc與飽和NH_4Cl水溶液之間分配。分離各層，且用EtOAc再萃取水相。合併有機層且用鹽水洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。藉由正相層析純化粗產物，得到呈淺黃色泡沫狀之I-140D(3.23 g，94%)。MS (ESI) *m/z*: 384.1 *m/z* $(M+H)^+$。

I-140E. 1-(5-溴-1H-吲唑-6-基)乙酮：在0℃下，經20分鐘，向三頸圓底燒瓶中I-140D(3.1 g，8.07 mmol)於THF(81 mL)中之溶液中逐滴添加4當量溴化甲基鎂(1.4 M於THF:甲苯中，23.05 ml，32.3 mmol)。在氬氣下在40℃下，攪拌所得黃色溶液。自開始添加起約1.5小時後，再向冷溶液中逐滴添加3當量溴化甲基鎂(1.4 M於THF:甲苯中，17.29 ml，24.20 mmol)。隨後在Ar下攪拌混合物隔夜，使反應物逐漸達到室溫。隨後在室溫下，經約10分鐘，再逐滴添加1.5當量溴化甲基鎂(1.4 M於THF:甲苯中，8.64 ml，12.10 mmol)，且在室溫下在Ar下再攪拌反應物3小時，之後進行處理。在0℃下依序用MeOH及少量水淬滅反應物，隨後用EtOAc稀釋。調節懸浮液至pH 5以溶解固體，隨後蒸發以移除THF。再添加EtOAc，且用稀酸水溶液(約pH 5)、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌有機物，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化粗產物，得到呈白色固體狀之I-140E(1.45 g，75%)。MS (ESI) *m/z*: 239.1 *m/z* $(M+H)^+$。

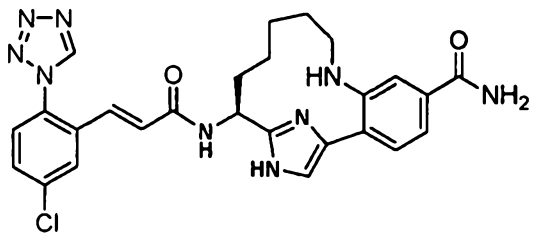
I-140F. 2-溴-1-(5-溴-1H-吲唑-6-基)乙酮：將I-140E(1.45

g，6.07 mmol)溶解於THF(30.3 mL)中，且添加三溴化吡啶鎓(1.959 g，6.13 mmol)。在Ar下在室溫下攪拌混合物15分鐘，隨後在40℃下攪拌20分鐘。蒸發反應物，且將所得淡黃色固體在EtOAc/水之間分配。有機層用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟層析純化殘餘物，得到所要單溴產物I-140F(1.14 g，59%)。MS (ESI) *m/z*: 319.0 *m/z* $(M+H)^+$。

實例I-140. 自I-140F根據關於步驟2A；1B；10B；10C，藉由用3-丁烯胺替代氫氧化銨；2E/F；154C/D；I-61B；及1G所述之程序，製備標題化合物。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.56 (1 H, s) 8.18 (1 H, d, *J*=1.10 Hz) 8.02 (1 H, d, *J*=2.75 Hz) 7.79 (1 H, s) 7.69 (1 H, dd, *J*=8.80, 2.20 Hz) 7.62 (1 H, d, *J*=8.25 Hz) 7.60 (1 H, br. s.) 7.51 (1 H, s) 7.25 (1 H, d, *J*=15.40 Hz) 6.85 (1 H, d, *J*=15.95 Hz) 5.28 (1 H, dd, *J*=11.00, 6.60 Hz) 3.20 (1 H, d, *J*=12.65 Hz) 2.94 (1 H, t, *J*=12.37 Hz) 2.13-2.22 (1 H, m) 2.09 (2 H, t, *J*=12.65 Hz) 1.86-1.94 (1 H, m) 1.61-1.79 (2 H, m) 1.30-1.40 (1 H, m) 0.73 (1 H, d, *J*=12.65 Hz)。MS (ESI) *m/z*: 529.4 *m/z* $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.43 min。

實例I-141.

(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-甲酸醯胺二(三氟乙酸鹽)

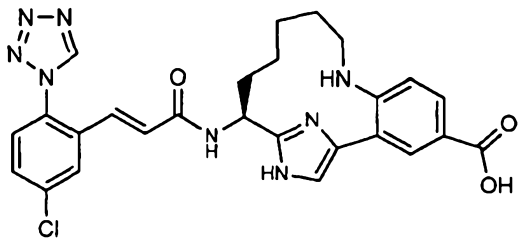


I-141-A. (S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-甲酸二(三氟乙酸鹽)：根據關於實例142所述之程序，用3-溴-4-甲基苯甲酸替代4-溴-3-甲基苯甲酸，製備I-141A。MS (ESI) *m/z:* 533.3 *m/z* $(M+H)^+$。

實例I-141. 將I-141A(0.012 g，0.016 mmol)溶解於DMF(1 mL)中。添加休尼格鹼(0.028 mL，0.158 mmol)，接著添加氯化銨(8.43 mg，0.158 mmol)、HOBT(2.90 mg，0.019 mmol)及EDC(3.63 mg，0.019 mmol)。在室溫下攪拌反應物48小時，汽提至乾燥，且藉由逆相層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.53 (1 H, s), 8.87 (1 H, d, *J*=5.50 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.91-7.98 (2 H, m), 7.86 (1 H, d, *J*=7.70 Hz), 7.65-7.70 (2 H, m), 7.59 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 7.18 (1 H, d, *J*=15.40 Hz), 6.80 (1 H, d, *J*=15.95 Hz), 5.30 (1 H, dd, *J*=10.72, 6.32 Hz), 3.24-3.29 (1 H, m), 2.95-3.06 (1 H, m), 1.98-2.22 (3 H, m), 1.80 -1.96 (1 H, m), 1.58-1.78 (2 H, m), 1.24-1.44 (1 H, m), 0.76-1.00 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z:* 532.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.94 min。

實例I-142.

(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-4-甲酸二(三氟乙酸鹽)



I-142A. 4-溴-3-甲基苯甲酸第三丁酯：在N_2下於冰浴中向4-溴-3-甲基苯甲酸(2.8 g，13.02 mmol)於THF(20 mL)及己烷(20 mL)中之懸浮液中添加2,2,2-三氟乙醯亞胺酸第三丁酯(3.50 mL，19.53 mmol)。10分鐘後，添加$BF_3 \cdot OEt_2$(0.165 mL，1.302 mmol)。使所得混合物緩慢升溫至室溫，且攪拌隔夜。用Et_2O稀釋混合物，用1.5 M K_2HPO_4溶液洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。用20% Et_2O/己烷濕磨殘餘物，且濾出固體。蒸發濾液。藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈淺桃紅色油狀之I-142A(2.141 g，60.6%)。MS (ESI) *m/z*: 293.1/295.1 $(M+Na)^+$ 271.2/273.1 $(M+H)^+$ 215.1/217.1 $(M+H\text{-}tBu)^+$。

I-142B. 4-溴-3-甲醯基苯甲酸第三丁酯：將I-142A(2.14 g，7.89 mmol)溶解於CCl_4(39.5 mL)中，且添加NBS(3.09 g，17.36 mmol)及過氧化苯甲醯(0.191 g，0.789 mmol)。在氮氣下在回流下於90℃油浴中攪拌混合物隔夜。反應物用EtOAc稀釋，且用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，

過濾且蒸發。將粗產物(3.39 g，7.90 mmol)溶解於嗎啉(10 ml，115 mmol)中，且在氮氣下在攪拌下於60℃油浴中加熱混合物隔夜。冷卻至室溫後，用EtOAc稀釋混合物，隨後攪拌約30分鐘。藉由過濾移除固體並用EtOAc洗滌。將濾液轉移至分液漏斗中，且用5%檸檬酸水溶液洗滌3次及鹽水洗滌1次，隨後經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之I-142B (1.885 g，84%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.39 (1 H, s) 8.47 (1 H, d, J=2.20 Hz) 8.05 (1 H, dd, J=8.25, 2.20 Hz) 7.73 (1 H, d, J=8.53 Hz) 1.61 (9 H, s)。

I-142C. 4-溴-3-(1-羥基乙基)苯甲酸第三丁酯：將I-142B溶解於THF(50 mL)中，且於乾冰/丙酮浴中冷卻。經10-15分鐘，向冷溶液中逐滴添加氯化甲基鎂(3.0 M於THF中，2.86 ml，8.59 mmol)。在-78℃下繼續攪拌1小時，此時用10% $KHSO_4$水溶液淬滅反應物且升溫至室溫。用水稀釋混合物，且用EtOAc萃取3次。合併萃取物且用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟層析純化殘餘物，得到所要產物(1.18 g，59.6%)以及回收之起始物質(0.425 g，22%)。MS (ESI) *m/z*: 301.1/303.1 $(M+H)^+$ 245.1/247.1 $(M+H\text{-}tBu)^+$。

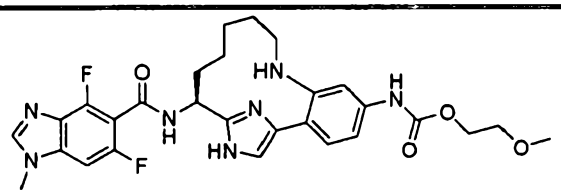
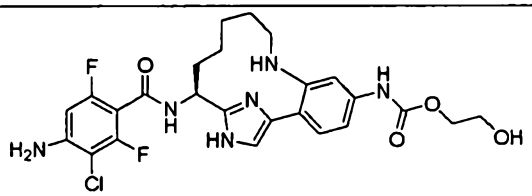
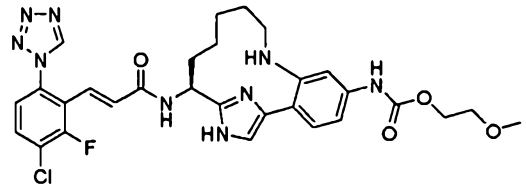
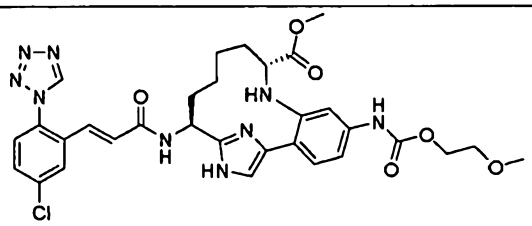
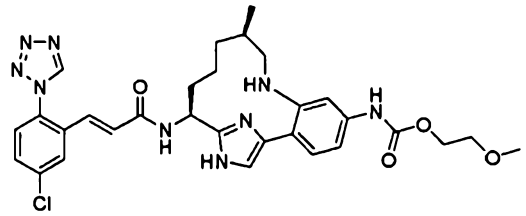
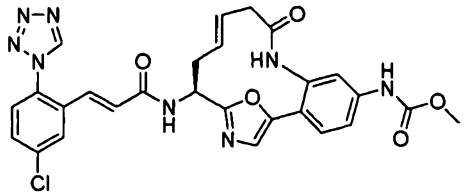
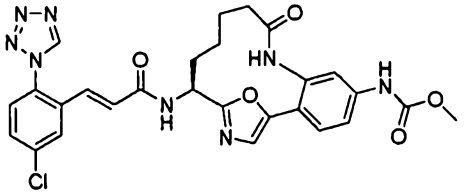
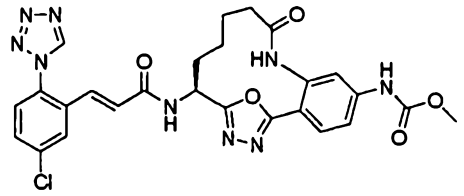
I-142D. 3-乙醯基-4-溴苯甲酸第三丁酯：將I-142C(1.186 g，3.94 mmol)溶解於DCM(50 mL)中，且在氮氣下在攪拌下用PCC(1.02 g，4.73 mmol)處理。在室溫下攪拌所得混合物4小時，隨後經CELITE®墊過濾。蒸發濾液至乾燥，

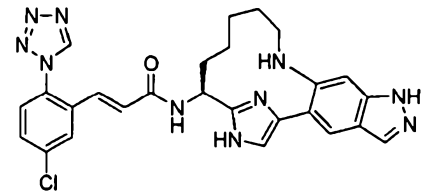
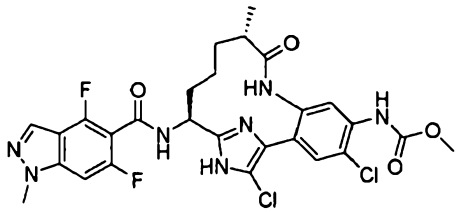
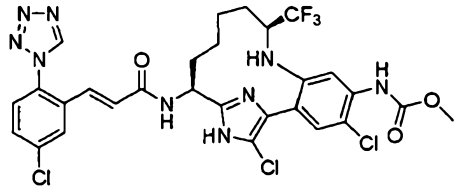
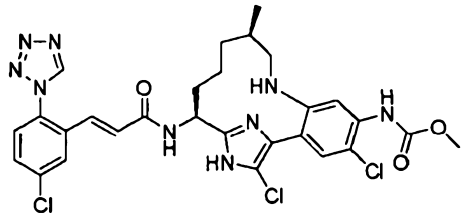
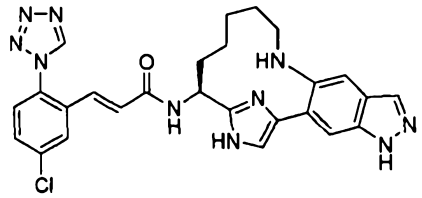
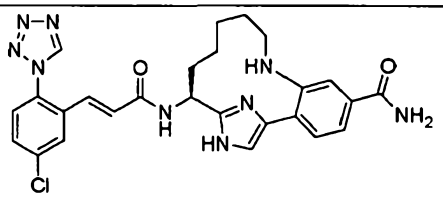
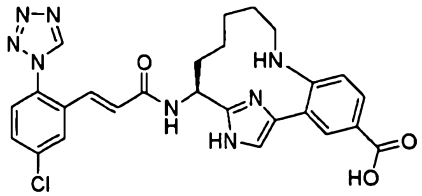
且藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈無色液體狀之產物(0.938 g，80%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (1 H, d, *J*=2.20 Hz) 7.88 (1 H, dd, *J*=8.25, 2.20 Hz) 7.67 (1 H, d, *J*=8.25 Hz) 2.65 (3 H, s) 1.59 (9 H, s)。

I-142E. 4-溴-3-(2-溴乙醯基)苯甲酸第三丁酯：將I-142D(0.209 g，0.699 mmol)溶解於THF(3.5 mL)中，且在氮氣下在攪拌下添加三溴化吡啶鎓(0.226 g，0.706 mmol)。在室溫下攪拌混合物約30分鐘。用EtOAc稀釋反應物且用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟層析純化殘餘物，得到有少量起始物質污染之I-142E(0.214 g，81%)。MS (ESI) *m/z*: 323.0 $(M+H-tBu)^+$。

實例142. 利用與關於使I-140F轉化成實例140所述相同的一系列步驟，使I-142E轉化為標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (1 H, s) 8.29 (1 H, d, *J*=1.65 Hz) 7.95-8.03 (2 H, m) 7.64 -7.74 (2 H, m) 7.59 (1 H, d, *J*=8.53 Hz) 7.43 (1 H, d, *J*=8.53 Hz) 7.18 (1 H, d, *J*=15.68 Hz) 6.78 (1 H, d, *J*=15.68 Hz) 5.28 (1 H, dd, *J*=10.45, 6.33 Hz) 3.07-3.17 (1 H, m) 2.83-2.94 (1 H, m) 2.10-2.26 (1 H, m) 1.86-2.05 (3 H, m) 1.55-1.72 (2 H, m) 1.32-1.45 (1 H, m) 0.78-0.95 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 533.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC: RT=5.71 min。

表I-8：實例I-128至I-142

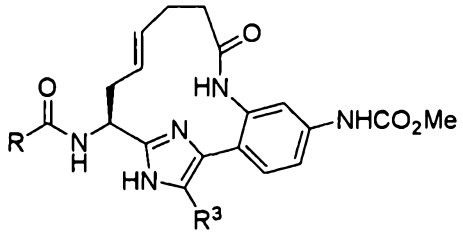
實例編號	結構	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
I-128		568.4	4.2
I-129		549.3	4.7
I-130		624.3	5.7
I-131		664.4	6.2
I-132		620.3	6.0
I-133		575.2	7.2
I-134		577.2	6.4
I-135		578.0	7.2

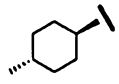
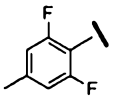
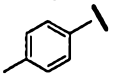
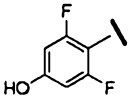
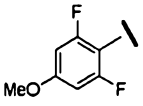
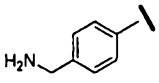
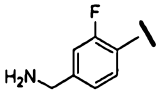
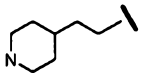
實例編號	結構	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
I-136		543.3	4.8
I-137		586.2	5.7 (B)
I-138		698.1	10.0
I-139		644.3	5.9
I-140		529.4	5.4
I-141		532.4	4.9
I-142		533.0	5.7

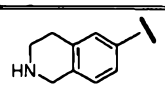
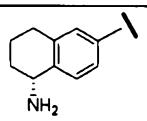
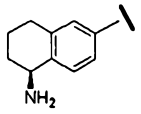
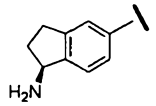
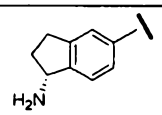
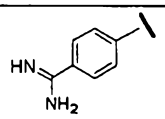
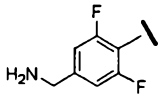
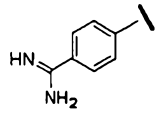
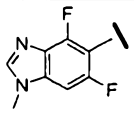
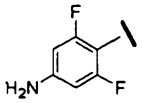
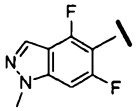
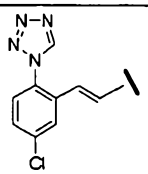
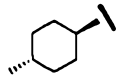
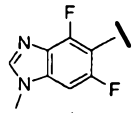
根據以下中所述之程序序列製備實例I-143至I-147：步驟10H，藉由用39A替代10G；接著進行步驟15D，藉由用經適當取代之羧酸衍生物(R-CO_2H)替代中間物2。根據以下中所述之程序序列製備實例I-148至I-157：步驟10H，藉

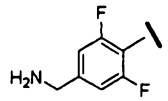
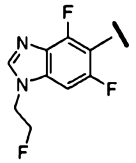
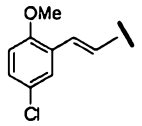
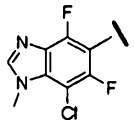
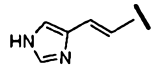
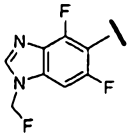
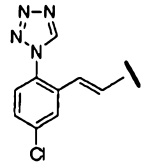
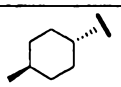
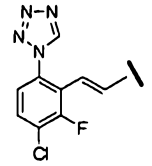
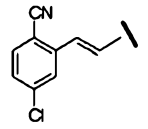
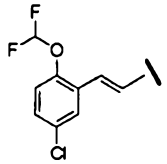
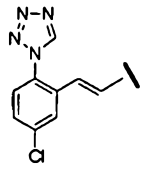
由用39A替代10G；接著進行步驟15D，藉由用經適當取代之羧酸衍生物(R-CO_2H)替代中間物2；及最後根據3C中所述之程序脫除Boc保護基。藉由利用步驟15D中所述之偶合條件使76B與經適當取代之羧酸衍生物(R-CO_2H)偶合，製備實例I-158至I-161。在實例I-158之情況下，需要如步驟3C中所述之額外的脫除Boc保護基的步驟。以與如上所述類似之方式製備實例I-162至I-176。

表I-9：實例I-143至I-176



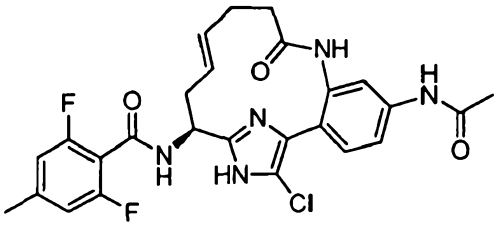
實例編號	R	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPL CRT(min) (方法)
I-143		H	480.2	4.2(D)
I-144		H	510.1	3.6(D)
I-145		H	474.1	3.8(D)
I-146		H	512.1	3.8
I-147		H	526.2	4.4
I-148		H	489.2	3.0(D)
I-149		H	507.1	3.0(D)
I-150		H	495.2	6.3(C)

實例編號	R	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPL CRT(min) (方法)
I-151		H	515.2	7.4(C)
I-152		H	529.2	8.3(C)
I-153		H	529.2	8.3(C)
I-154		H	515.2	7.7(C)
I-155		H	515.2	7.7(C)
I-156		H	502.2	6.4(C)
I-157		H	525.2	6.7(C)
I-158		Cl	536.1	3.5
I-159		Cl	584.0	5.0
I-160		Cl	545.2	5.2
I-161		Cl	584.0	6.1
I-162		F	606.0	7.1
I-163		F	498.2	7.7
I-164		F	568.2	5.3

實例編號	R	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPL CRT(min) (方法)
I-165		F	543.1	3.5
I-166		F	600.2	10.1
I-167		F	568.2	8.1
I-168		F	602.1	6.4
I-169		F	494.3	4.0
I-170		F	584.4 $[M-H]^+$	6.1
I-171		Me	602.2	4.8
I-172		Me	494.3	5.3
I-173		Me	620.3	5.2
I-174		Me	559.3	6.4
I-175		Me	600.3	6.0
I-176		CN	613.2	6.9

實例I-177.

N-((E)-(S)-5-乙醯基胺基-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽



I-177A及177-B. (E)-(S)-5,15-二胺基-18-氯-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-9-酮及((E)-(S)-15-胺基-18-氯-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基)-胺基甲酸乙酯：將76B(0.377 g，0.815 mmol)溶解於乙醇(3.3 mL)、水(9.8 mL)及THF(3.3 mL)之混合物中，且添加LiOH(0.156 g，6.52 mmol)。在60℃下攪拌反應物48小時，冷卻至室溫，用1 M HCl中和且濃縮。藉由逆相層析分離粗產物，得到I-177A(0.559 g)及I-177B(30 mg)，其不經進一步純化即使用。

I-177C. 2,6-二氟-4-甲基苯甲酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯：在室溫下，向2,6-二氟-4-甲基苯甲酸(2.0 g，11.62 mmol)於THF(61.8 mL)中之溶液中添加1-羥基吡咯啶-2,5-二酮(1.471 g，12.78 mmol)及1,3-二異丙基碳化二亞胺(2.00 mL，12.78 mmol)。在N_2下在室溫下攪拌反應混合物隔夜。過濾反應混合物，且蒸發濾液。將殘餘物再懸浮於

MeOH中，過濾且用MeOH洗滌數次。在真空下乾燥剩餘白色固體，得到I-177C(2.80 g，90%)。MS (ESI) *m/z:* 155.1 $(M+H)^+$。

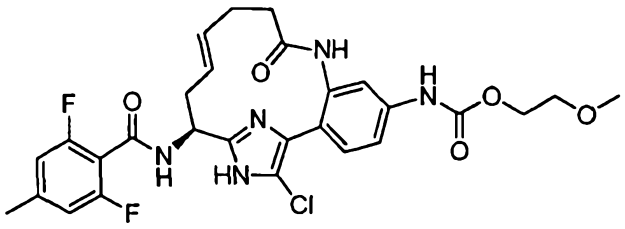
I-177D(實例I-184. *N*-((E)-(S)-5-胺基-18-氟-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯胺)：自I-177A根據步驟1G中所述之程序，藉由用I-177C替代中間物1，製備I-177D。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.17 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 6.89 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 6.68 (1 H, dd, *J*=8.25, 2.20 Hz), 6.60 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 5.49-5.61 (1 H, m), 5.23-5.34 (1 H, m), 5.14 (1 H, dd, *J*=9.35, 3.85 Hz), 2.55-2.66 (1 H, m), 2.41-2.52 (1 H, m), 2.33-2.41 (7 H, m)。MS (ESI) *m/z:* 486.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.92 min。

實例I-177. 將I-177D(0.03 g，0.062 mmol)溶解於DCM(0.5 mL)中，且逐滴添加乙酸酐(6.30 mg，0.062 mmol)於DCM(0.1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮反應混合物，且藉由逆相層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(12.6 mg，31.6%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.45 (1 H, br. s.), 10.08-10.13 (1 H, m), 9.32 (1 H, br. s.), 9.21 (1 H, d, *J*=7.70 Hz), 7.63 (1 H, br. s.), 7.44 (1 H, d, *J*=10.45 Hz), 7.33 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 6.98 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 5.41-5.61 (1 H, m), 5.20-5.35 (1 H, m), 5.04-5.19 (1 H, m), 2.39-2.45 (1 H, m), 2.32 (3 H,

s), 2.29-2.40 (2 H, m), 2.16-2.31 (2 H, m), 2.04 (3 H, s)。MS (ESI) *m/z*: 528.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.05 min。

實例I-178.

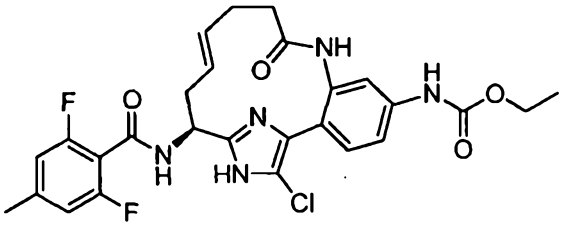
[(E)-(S)-18-氯-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸2-甲氧基-乙酯三氟乙酸鹽



將I-177C溶解於DCM(5 mL)中，且添加吡啶(0.02 mL，0.247 mmol)，接著逐滴添加氯甲酸2-甲氧基乙酯(8.55 mg，0.062 mmol)於DCM(0.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。濃縮反應物至乾燥，且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之實例I-178(10.6 mg，24.21%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 (1 H, br. s.), 9.96 (1 H, br. s.), 9.33 (1 H, br. s.), 9.22 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 7.45 (1 H, br. s.), 7.35-7.41 (1 H, m), 7.27-7.35 (1 H, m), 6.99 (2 H, d, *J*=8.25 Hz), 5.45-5.58 (1 H, m), 5.20-5.34 (1 H, m), 5.05-5.18 (1 H, m), 4.17-4.27 (2 H, m), 3.47-3.61 (2 H, m), 3.27 (3 H, s), 2.43-2.50 (2 H, m), 2.31-2.38 (2 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.18-2.28 (2 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 588.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.8 min。

實例I-179.

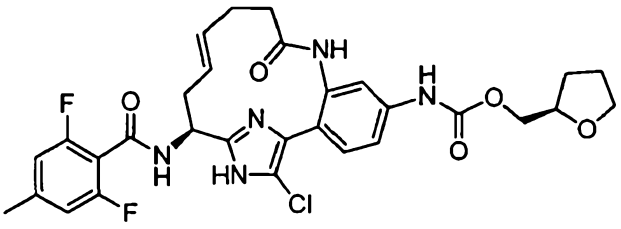
[(E)-(S)-18-氯-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸乙酯三氟乙酸鹽



根據關於I-177D中所述之程序，藉由用I-177B替代I-177A，製備實例I-179。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.26 (1 H, br. s.), 9.65 (1 H, s), 9.19 (1 H, br. s.), 9.00 (1 H, d, J=7.70 Hz), 7.50 (1 H, br. s.), 7.38-7.45 (1 H, m), 7.31-7.36 (1 H, m), 6.92-7.03 (2 H, m), 5.49-5.62 (1 H, m), 5.23-5.36 (1 H, m), 5.07-5.22 (1 H, m), 4.16 (2 H, q, J=6.97 Hz), 2.40-2.50 (2 H, m), 2.33-2.43 (5 H, m), 2.25-2.33 (2 H, m), 1.27 (3 H, t, J=7.02 Hz)。MS (ESI) *m/z*: 558.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.35 min。

實例I-180.

[(E)-(S)-18-氯-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸(R)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲酯三氟乙酸鹽

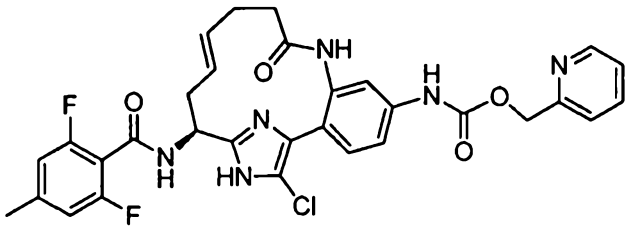


I-180A. (R)-碳酸4-硝基苯酯(四氫呋喃-2-基)甲酯：在0℃下，將氯甲酸4-硝基苯酯(0.2 g，1.998 mmol)於DCM(8 mL)中之溶液逐滴添加至(R)-羥基(四氫呋喃-2-基)甲基鎓(0.2 g，1.998 mmol)於DCM(6.66 mL)/吡啶(0.162 ml，1.998 mmol)中之溶液中。將反應物維持在0℃下2小時，隨後升溫至室溫隔夜。用水淬滅反應物且用DCM稀釋。有機相用飽和碳酸氫鈉洗滌3次及鹽水洗滌1次，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。獲得呈白色固體狀之I-180A(0.442 g，83%)。MS (ESI) *m/z:* 290.2 $(M+Na)^+$

實例I-180. 將I-177D(0.026 g，0.054 mmol)溶解於吡啶中。依序添加I-180A(0.029 g，0.107 mmol)及DMAP(6.54 mg，0.054 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。再添加2當量I-180A，且再攪拌混合物2小時，隨後蒸發。藉由逆相層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(5.6 mg，13.80%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.63 (1 H, br. s.), 7.55 (1 H, s), 7.36-7.46 (2 H, m), 6.91 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 5.45-5.64 (1 H, m), 5.29-5.46 (1 H, m), 5.06-5.23 (1 H, m), 4.04-4.32 (3 H, m), 3.85-3.96 (1 H, m), 3.70-3.84 (1 H, m), 2.70-2.84 (1 H, m), 2.21-2.62 (8 H, m), 2.00-2.14 (1 H, m), 1.81-2.01 (2 H, m), 1.52-1.80 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z:* 614.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.65 min。

實例I-181.

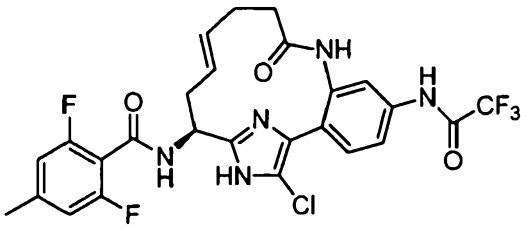
[(E)-(S)-18-氯-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸吡啶-2-基甲酯三氟乙酸鹽



及

實例I-182.

N-[(E)-(S)-18-氯-9-側氧基-5-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基]-2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯胺三氟乙酸鹽

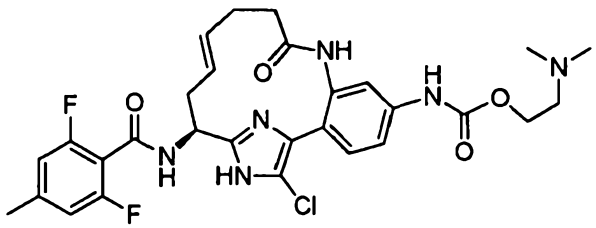


將I-177D(0.013 g，0.018 mmol)溶解於DCM(0.5 mL)中。依序添加TEA(0.018 ml，0.127 mmol)及三光氣(10.81 mg，0.036 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後添加吡啶-2-基甲醇(9.93 mg，0.091 mmol)於DCM(0.1 mL)中之溶液。在室溫下繼續攪拌隔夜。蒸發反應混合物，且藉由逆相層析純化殘餘物，得到實例I-181(1.6 mg，9.83%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 (1 H, d, J=4.95 Hz), 8.22 (1 H, td, J=7.84, 1.37 Hz), 7.82 (1 H, d, J=7.70 Hz), 7.64-7.70 (1 H, m), 7.56-7.60 (1 H, m), 7.43-

7.46 (2 H, m), 6.91 (2 H, d, J=8.80 Hz), 5.47-5.61 (1 H, m), 5.41 (2 H, s), 5.26-5.40 (1 H, m), 5.08-5.17 (1 H, m), 2.67-2.80 (1 H, m), 2.26-2.55 (8 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 623.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.31 min.；及實例I-182(5.6 mg，43.8%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.79 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.65 (1 H, dd, J=8.53, 2.20 Hz), 7.56 (1 H, d, J=8.53 Hz), 6.91 (2 H, d, J=8.80 Hz), 5.48-5.60 (1 H, m), 5.32-5.44 (1 H, m), 5.09 -5.19 (1 H, m), 2.69-2.79 (1 H, m), 2.29-2.57 (8 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 582.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=8.06 min。

實例183.

[(E)-(S)-18-氯-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸2-二甲基胺基-乙酯二(三氟乙酸鹽)

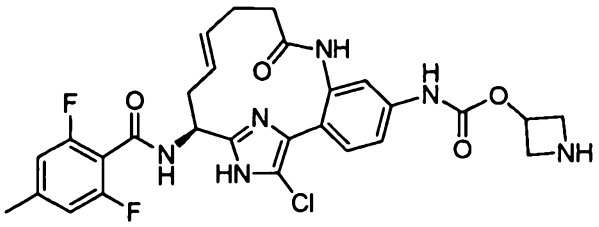


利用關於實例I-181所述之程序，藉由用2-(二甲基胺基)乙醇替代吡啶-2-基甲醇，製備實例I-183。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.10 (1 H, s), 7.58 (1 H, s), 7.44-7.47 (2 H, m), 6.90 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 5.49-5.59 (1 H, m), 5.28-5.41 (1 H, m), 5.07-5.15 (1 H, m), 4.49-4.55 (2 H, m),

3.46-3.56 (2 H, m), 3.00 (6 H, s), 2.60-2.75 (2 H, m), 2.25-2.56 (7 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 601.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.66 min。

實例185.

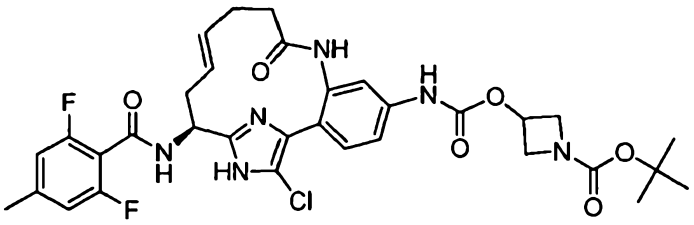
[(E)-(S)-18-氯-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸吖丁啶-3-基酯二(三氟乙酸鹽)



將實例186溶解於DCM(1 mL)中，且添加TFA(0.25 mL)。在室溫下攪拌1小時後，蒸發反應混合物至乾燥，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.44-7.50 (1 H, m), 7.33-7.41 (2 H, m), 6.80-6.86 (2 H, m), 5.38-5.52 (1 H, m), 5.23-5.34 (2 H, m), 5.00-5.07 (1 H, m), 4.33-4.43 (2 H, m), 4.09-4.19 (2 H, m), 2.61-2.73 (1 H, m), 2.17-2.49 (8 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 585.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.53 min。

實例186.

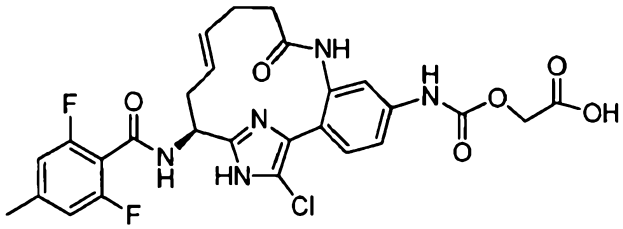
3-[(E)-(S)-18-氯-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基胺甲醯基氧基]-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽



利用關於實例I-180所述之程序，藉由在步驟I-180A中用3-羥基吖丁啶-1-甲酸第三丁酯替代(R)-羥基(四氫呋喃-2-基)甲基鎓，製備實例186。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.81 (1 H, br. s.), 7.52-7.58 (1 H, m), 7.37-7.48 (2 H, m), 6.90 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 5.45-5.59 (1 H, m), 5.29-5.41 (1 H, m), 5.16-5.24 (1 H, m), 5.07-5.16 (1 H, m), 4.23-4.35 (2 H, m), 3.85-3.99 (2 H, m), 2.68-2.78 (1 H, m), 2.25-2.56 (8 H, m), 1.44 (9 H, s)。MS (ESI) *m/z*: 685.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=8.63 min。

實例I-187.

[(E)-(S)-18-氯-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基胺甲醯基氧基]-乙酸三氟乙酸鹽

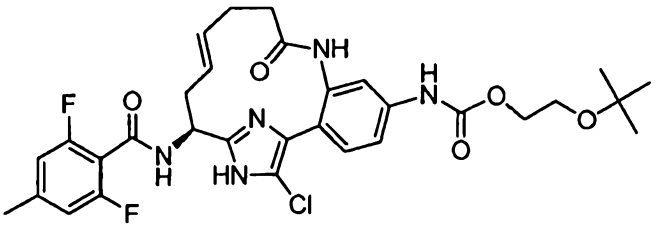


關於實例181所述之程序，藉由用2-羥基乙酸乙酯替代吡啶-2-基甲醇，接著在THF中用LiOH水解粗乙酯，製備實例I-187。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.80 (1 H, br. s.), 7.57 (1 H, s), 7.43 (2 H, s), 6.90 (2 H, d, *J*=8.80

Hz), 5.47-5.62 (1 H, m), 5.29-5.41 (1 H, m), 5.01-5.20 (1 H, m), 4.66 (2 H, s), 2.68-2.79 (1 H, m), 2.25-2.56 (8 H, m)。MS (ESI) *m/z:* 588.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.08 min。

實例I-188.

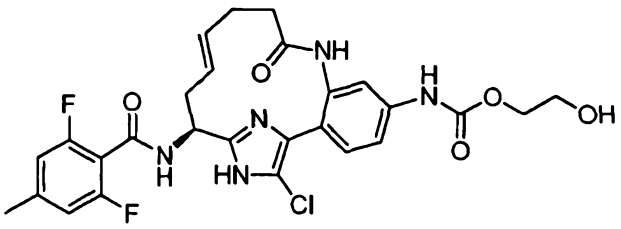
[(E)-(S)-18-氟-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸2-第三丁氧基-乙酯三氟乙酸鹽



類似於實例I-180，藉由在步驟I-180A中用2-第三丁氧基乙醇替代(R)-羥基(四氫呋喃-2-基)甲基鎓，製備實例188。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (1 H, br. s.), 7.50 (1 H, s), 7.37 (2 H, s), 6.86 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 5.40-5.58 (1 H, m), 5.22-5.33 (1 H, m), 5.08 (1 H, dd, *J*=10.17, 4.12 Hz), 4.13-4.21 (2 H, m), 3.56-3.64 (2 H, m), 2.59-2.70 (1 H, m), 2.34 (8 H, s), 1.17 (9 H, s)。MS (ESI) *m/z:* 630.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=8.0 min。

實例I-189.

[(E)-(S)-18-氟-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸2-羥基-乙酯三氟乙酸鹽

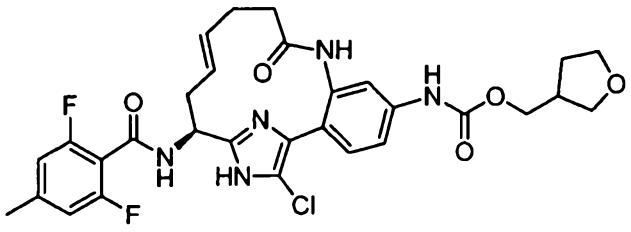


I-189A. 氯甲酸2-第三丁氧基乙酯：向2-第三丁氧基乙醇(0.444 mL，3.38 mmol)及吡啶(0.274 mL，3.38 mmol)於乙醚(10 mL)中之溶液中添加溶解於2 mL乙醚中之三光氣(0.331 g，1.117 mmol)。將反應混合物維持在0℃下1小時。過濾反應混合物且濃縮，得到呈澄清油狀之粗氯甲酸2-第三丁氧基乙酯(0.424 g，69.3%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.38-4.43 (2 H, m), 3.60-3.65 (2 H, m), 1.20 (9 H, s)。

實例I-189. 自I-177D，根據關於步驟I-123B所述之程序，藉由用I-189A替代氯甲酸2-甲氧基乙酯，接著用TFA/DCM脫除粗第三丁基醚之保護基，製備該化合物。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.57 (1 H, br. s.), 7.55-7.66 (1 H, m), 7.39-7.51 (2 H, m), 6.94 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 5.48-5.61 (1 H, m), 5.32-5.46 (1 H, m), 5.16 (1 H, dd, *J*=10.59, 4.54 Hz), 4.21-4.34 (2 H, m), 3.77-3.86 (2 H, m), 2.74-2.84 (1 H, m), 2.31 -2.59 (8 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 574.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.77 min。

實例190.

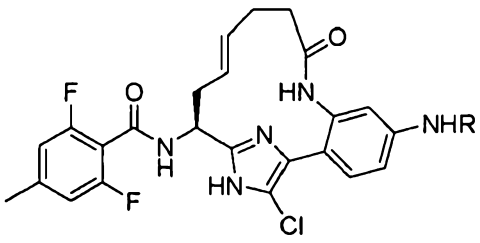
[(E)-(S)-18-氯-15-(2,6-二氟-4-甲基-苯甲醯基胺基)-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基]-胺基甲酸四氫-呋喃-3-基甲酯三氟乙酸鹽

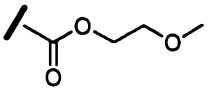


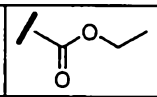
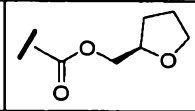
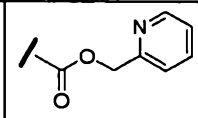
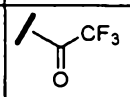
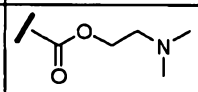
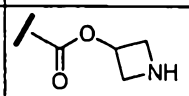
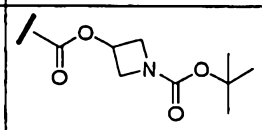
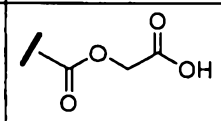
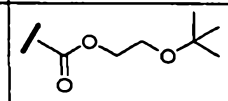
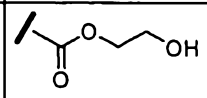
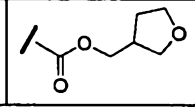
根據關於實例I-189所述之程序，藉由在步驟I-189A中用(四氫呋喃-3-基)甲醇替代2-第三丁氧基乙醇且省去TFA處理，製備實例I-190。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.54 (1 H, br. s.), 8.25 (1 H, d, *J*=9.35 Hz), 7.47-7.53 (1 H, m), 7.24-7.45 (2 H, m), 6.85 (2 H, d, *J*=8.80 Hz), 5.41-5.57 (1 H, m), 5.24-5.35 (1 H, m), 5.06 (1 H, dd, *J*=10.72, 4.12 Hz), 4.06-4.28 (1 H, m), 3.94-4.04 (1 H, m), 3.74-3.87 (2 H, m), 3.63-3.73 (1 H, m), 3.53-3.62 (1 H, m), 2.62-2.74 (1 H, m), 2.53-2.63 (1 H, m), 2.20-2.50 (8 H, m), 1.90 -2.10 (1 H, m), 1.58-1.75 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 614.3 $(M+H)^+$。

分析型HPLC：RT=6.86 min。

表I-10：實例I-177至I-190



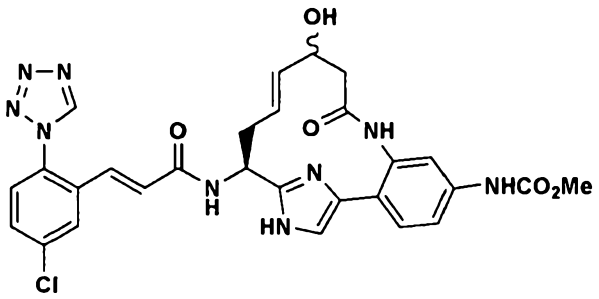
實例編號	R	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
I-177		528.2	6.1
I-178		588.3	6.8

I-179		558.2	7.3
I-180		614.2	7.7
I-181		621.3	5.3
I-182		582.3	8.1
I-183		601.3	4.7
I-184	H	486.1	4.9
I-185		585.2	4.5
I-186		685.3	8.6
I-187		588.2	6.1
I-188		630.3	8.0
I-189		574.2	5.8
I-190		614.3	6.9

根據實例47中所述之程序，製備實例I-192。根據實例53中所述之程序，藉由用10C替代15B，製備實例I-193至I-195。

實例I-196.

{(E)-(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11-羥基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽



I-196A. 將{3-胺基-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯(0.15 g，0.28 mmol)溶解於DMF(3 mL)中。向該溶液中添加3-羥基-戊-4-烯酸(0.064 g，0.55 mmol)，接著添加T3P(0.326 g，0.423 mmol)及休尼格鹼(0.073 g，0.56 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用水(100 mL)淬滅反應物，且用EtOAc(2×100 mL)萃取有機物，乾燥($MgSO_4$)且蒸發，得到綠色半固體塊。經由正相層析純化粗產物。收集純溶離份且濃縮，得到淡黃色固體(0.11 g，62%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.39 (m, 1H), 7.58-7.43 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.55-5.05 (m, 8H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (m. 2H), 2.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。MS (ESI) *m/z*: 630.3 $(M+H)^+$。

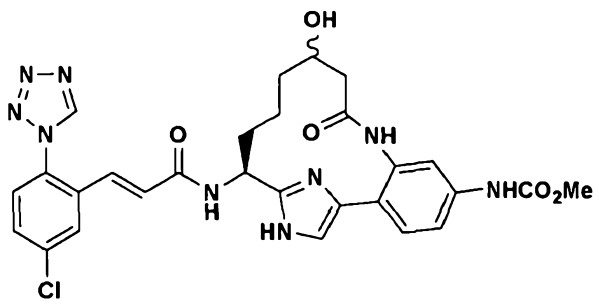
I-196 B. 將來自I-196A之產物溶解於DCM(35 mL)中且脫氣。0.5小時後，添加pTsOH(0.03 g，0.18 mmol)，且再攪拌反應混合物0.5小時，同時脫氣。向該溶液中添加Grubbs II催化劑(0.06 g，0.07 mmol)，且加熱反應混合物至40℃隔夜。冷卻反應混合物，且用碳酸氫鈉溶液(10%，50 mL)淬滅，且分離有機層。再用EtOAc(2×100 mL)萃取

水層，且乾燥($MgSO_4$)合併之萃取物且蒸發，得到棕色油狀物。經由正相層析純化粗物質，得到呈無色油狀之所要巨環類。MS (ESI) *m/z*: 602.2 $(M+H)^+$。

I-196C. 如實例1(步驟1F)自I-196B之產物移除Boc及Sem保護基，接著如關於實例1(步驟1G)所述使粗胺基巨環類與中間物1偶合，得到呈白色固體狀之標題化合物(10 mg，23%)。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.55 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.69 (dd, *J*=2.3 & 8.5Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.18-7.13 (dd, *J*=4.3 & 8.7Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 5.84-5.73 (m, 1H), 5.55-5.43 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.9-2.45 (m, 5H)。MS (ESI) *m/z*: 604.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.12 min。

實例I-197.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11-羥基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽

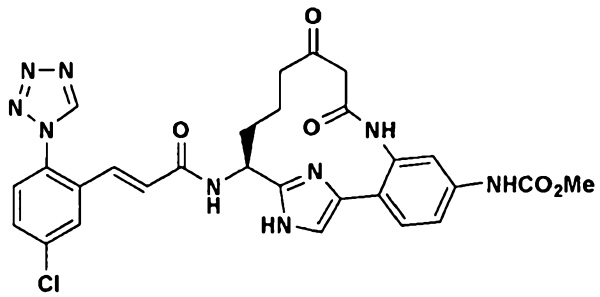


如實例2(2G)還原I-196B，如實例1(步驟1F)脫除Boc及Sem保護基，且如關於實例1(步驟1G)所述與中間物1偶

合，得到呈棕色固體狀之標題化合物(7 mg，13%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.98 (dd, *J*=2.3 & 8.3 Hz, 1H), 7.69-7.66(m, 1H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.44-7.41(m, 2H), 7.16-7.10(t, 1H), 6.79-6.69 (dd, *J*=15.6 Hz, 2H), 5.05-4.97 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.38-1.22 (m, 2H), 1.00-0.74 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 606.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.36 min。

實例I-198.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9,11-二側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽

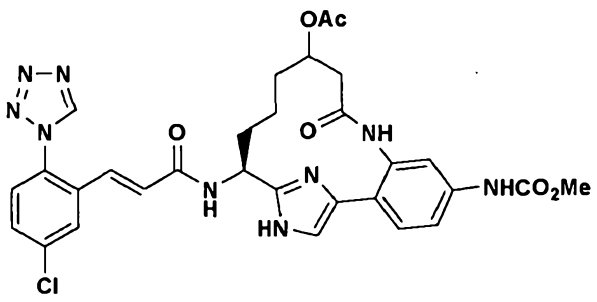


如實例2(步驟2G)還原I-196B，接著用戴斯-馬丁高碘烷(0.03 g，0.076 mmol)於DCM(5 mL)中對還原之產物(0.04 g，0.06 mmol)進行氧化，如實例1(步驟1F)脫除Boc及SEM保護基，且如關於實例1(步驟1G)所述與中間物1偶合，得到呈棕色固體狀之標題化合物(6 mg，15%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.41(s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.7 Hz, 1H),

7.52-7.45 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.04 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (t, 1H). 3.18-3.10 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.75 (bm, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 604.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.79 min。

實例I-199.

乙酸(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-11-基酯三氟乙酸鹽



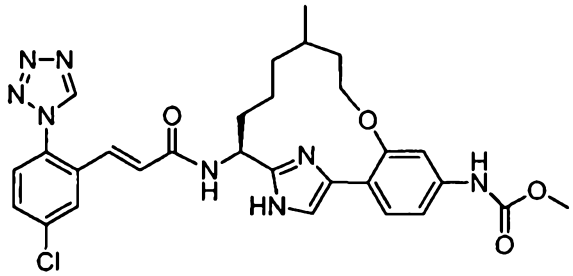
如實例2(2G)還原I-196B，接著用乙酸酐對還原之產物進行乙醯基化，如實例1(步驟1F)脫除Boc及Sem保護基，且如關於實例1(步驟1G)所述與中間物1偶合，得到呈棕色固體狀之標題化合物(4 mg，5%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.39 (s, 1H), 7.88-7.85 (dd, *J*=2.3 & 8.8 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.69- 6.57 (q, 2H), 5.12-4.98 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.78 (dd, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.12 (bm, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.51-1.00 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z:* 648.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.93

min。

根據以下中所述之程序製備實例I-200及I-201：步驟10D，藉由用2-甲基戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E/2F；10H；及1G。根據以下中所述之程序製備實例I-202及I-203：步驟10D，藉由用2-甲基戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E/2F；2G；10H；及1G。

實例I-205及I-206.

{(S)-15-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-11-甲基-8-氧雜-17,19-二氮雜-三環[14.2.1.02,7]十九-1(18),2,4,6,16(19)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽，非對映異構體A及非對映異構體B



I-205A. 2-羥基-4-(甲氧基羰基胺基)苯甲酸甲酯：將4-胺基-2-羥基苯甲酸甲酯(10 g，59.8 mmol)溶解於DCM(120 mL)中，且添加吡啶(5.32 mL，65.8 mmol)。冷卻混合物至0℃，且逐滴添加氯甲酸甲酯(4.87 mL，62.8 mmol)。攪拌反應物1.5小時，隨後用1.5 M磷酸氫二鉀溶液淬滅，且用DCM萃取2次。合併之有機相用1 M HCl洗滌2次及用鹽水洗滌1次，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到I-205A(14.2 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z*: 226.2 $(M+H)^+$。

I-205B. 2-(烯丙氧基)-4-(甲氧基羰基胺基)苯甲酸甲酯：將I-205A(14.22 g，63.1 mmol)溶解於丙酮(210 mL)中。依序添加烯丙基溴(16.39 mL，189 mmol)及碳酸鉀(43.6 g，316 mmol)。在60℃下在Ar及回流冷凝器下加熱反應物8小時。在減壓下濃縮反應物且用EtOAc/水稀釋。水相用EtOAc洗滌2次，合併之有機相隨後用鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由正相層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之I-205B(8.03 g，47.9%)。MS (ESI) *m/z*: 266.1 $(M+H)^+$

I-205C. 3-(烯丙氧基)-4-(2-氯乙醯基)苯基胺基甲酸甲酯：向三甲基氧化銻氯(12.12 g，94 mmol)及1 M第三丁醇鉀(99 mL，99 mmol)中再添加80 mL THF。使混合物回流2小時，隨後冷卻至室溫。逐滴添加I-205B(5 g，18.85 mmol)溶解於100 mL THF中之溶液。在Ar下在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮反應混合物，且將殘餘物在EtOAc與水之間分配。用EtOAc萃取水相2次。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且過濾。藉由正相層析純化濾液，且合併含有產物之溶離份與上述不可溶固體，得到中間物銻物質(5.76 g，94%，MS (ESI) *m/z*: 326.1 $(M+H)^+$)，其溶解於THF(89 mL)中。添加4 M HCl之二噁烷溶液(8.85 mL，35.4 mmol)，且於密封管中在70℃下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物，且藉由正相層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之I-205C(2.01 g，40.0%)。MS (ESI) *m/z*: 284.1 $(M+H)^+$

I-205D. {3-烯丙氧基-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-

丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：根據關於步驟2A，藉由用I-205C替代2-溴-1-(2-溴苯基)乙酮；2B；及10B所述之程序，分三個步驟製備I-205D。MS (ESI) *m/z*: 573.4 $(M+H)^+$。

I-205E. {4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-羥基-苯基}-胺基甲酸甲酯：將I-205D(0.663 g，1.158 mmol)溶解於甲醇(5.79 mL)中，且與碳酸鉀(0.480 g，3.47 mmol)一起添加至三頸燒瓶中。使燒瓶脫氣且用Ar回填3次。在Ar氣流下，添加$(Ph_3P)_4Pd$(0.134 g，0.116 mmol)。使混合物脫氣且再用Ar回填3次。在室溫下攪拌反應物10分鐘，隨後在Ar氣流下再添加一份碳酸鉀(0.480 g，3.47 mmol)，且在Ar下攪拌混合物1小時。用EtOAc/水稀釋反應物；用EtOAc萃取水相2次；合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之I-205E(0.45 g，0.845 mmol，73.0%)。MS (ESI) *m/z*: 533.4 $(M+H)^+$。

I-205F. 5-碘-3-甲基戊-1-烯：向1 M氫化鋁鋰之Et_2O溶液(21.90 mL，21.90 mmol)及10 mL額外乙醚之冷溶液(0℃)中逐滴添加溶解於15 mL乙醚中之3-甲基戊-4-烯酸(1.064 mL，8.76 mmol)。使反應物升溫至室溫，且攪拌隔夜。將反應物分小份小心地傾於冰上，且添加15 mL 5 M H_2SO_4以溶解大部分鹽。用乙醚萃取水相2次，且合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗3-甲基

戊-4-烯-1-醇，其不經進一步純化即使用。將醇(0.877 g，8.76 mmol)溶解於20 mL無水DCM中，且添加三苯基膦(2.99 g，11.38 mmol)及咪唑(0.894 g，13.13 mmol)。冷卻反應混合物至0℃，且逐滴添加碘(2.89 g，11.38 mmol)於20 mL DCM中之溶液。在0℃下30分鐘後，使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應物用10%亞硫酸鈉水溶液洗滌3次及用鹽水洗滌1次，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。經矽膠墊用戊烷溶離純化殘餘物，得到呈澄清油狀之碘化物(0.937 g，4.46 mmol，50.9%)。

I-205G. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-(3-甲基-戊-4-烯氧基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：將I-205E(0.206 g，0.335 mmol，79%)溶解於丙酮(3 mL)中，且添加碳酸鉀(0.292 g，2.112 mmol)及I-205F(0.444 g，2.112 mmol)。在密封小瓶中在55℃下攪拌反應混合物1小時，隨後在70℃下攪拌隔夜。濃縮反應物，且在水與EtOAc之間分配。用EtOAc再萃取水相2次，且合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之I-205G(0.206 g，79%)。MS (ESI) *m/z*: 615.5 $(M+H)^+$。

實例I-205及I-206. 自I-205G利用步驟2E/F及2G中所述之程序，此時藉由逆相層析分離非對映異構體且個別地進行脫除保護基，且利用步驟10H及1G中所述之程序進行醯胺偶合步驟，分四個步驟製備標題化合物。實例I-205(非

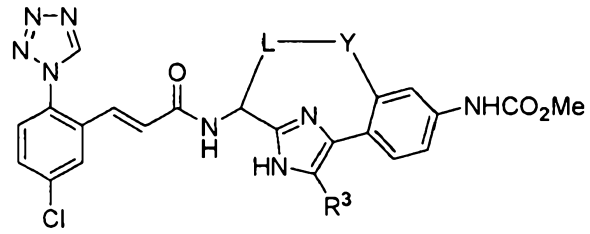
對映異構體A)：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (1 H, s), 7.99 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.69 (1 H, dd, J=8.53, 2.48 Hz), 7.60 (1 H, d, J=8.53 Hz), 7.40 (1 H, s), 7.33-7.40 (2 H, m), 7.19 (1 H, d, J=15.41 Hz), 7.02-7.09 (1 H, m), 6.80 (1 H, d, J=15.41 Hz), 5.14 (1 H, dd, J=8.80, 4.40 Hz), 3.99 - 4.13 (2 H, m), 3.76 (3 H, s), 2.22-2.41 (1 H, m), 1.71-1.91 (3 H, m), 1.55-1.71 (2 H, m), 1.41-1.55 (1 H, m), 0.94-1.05 (2 H, m), 0.95 (3 H, d, J=6.60 Hz)。MS (ESI) *m/z*: 591.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.98 min。實例I-206(非對映異構體B)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (1 H, s), 7.95 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.67 (1 H, dd, J=8.79, 2.20 Hz), 7.52-7.62 (1 H, m), 7.40-7.43 (1 H, m), 7.37-7.40 (1 H, m), 7.36 (1 H, d, J=8.25 Hz), 7.14 (1 H, d, J=15.39 Hz), 7.05 (1 H, dd, J=8.25, 1.65 Hz), 6.70 (1 H, d, J=15.94 Hz), 5.01 (1 H, dd, J=9.89, 4.95 Hz), 3.94-4.12 (2 H, m), 3.75 (3 H, s), 1.99 -2.25 (2 H, m), 1.47-1.81 (4 H, m), 0.96-1.34 (3 H, m), 0.94-1.03 (3 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 591.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.976 min。

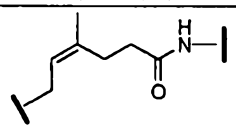
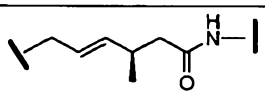
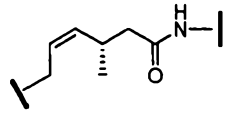
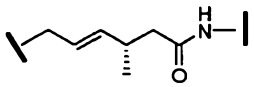
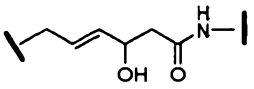
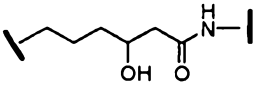
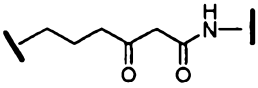
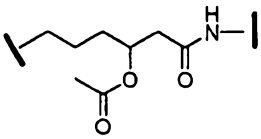
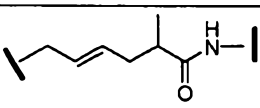
以與實例I-205及I-206類似之方式，以中間物I-205E為起始物質且在步驟I-205F中用2-甲基戊-4-烯酸替代3-甲基戊-4-烯酸，製備實例I-207及I-208。

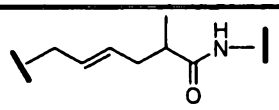
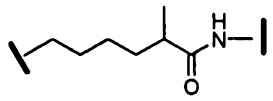
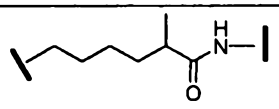
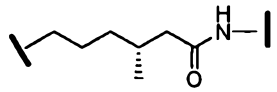
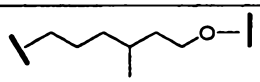
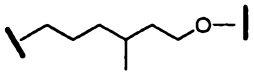
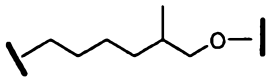
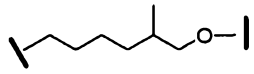
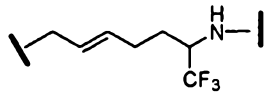
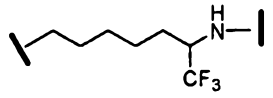
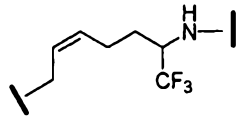
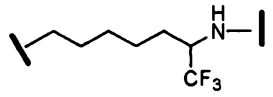
根據關於製備實例154及155所述之程序，用溴化丁-3-烯基鎂替代溴化烯丙基鎂，製備實例I-209至I-212。根據關於製備實例125、39及34所述之程序，用己-5-烯酸替代

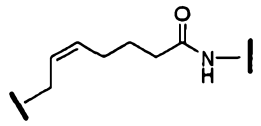
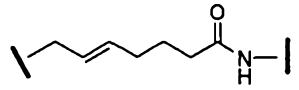
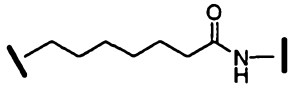
戊-4-烯酸，製備實例I-213至I-215。

表I-11：實例I-191至I-215



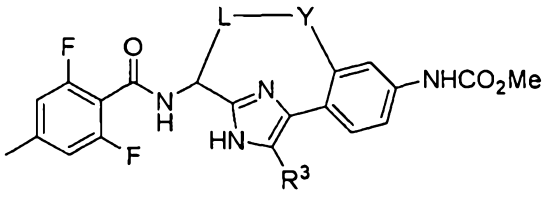
實例編號	L-Y	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
I-191	$-(CH_2)_5-C(O)NH-$	F	608.3	7.0
I-192		H	602.0	5.4
I-193		H	602.2	5.5
I-194		H	602.2	5.4
I-195		H	602.2	5.4
I-196	 (非對映異構體混合物)	H	604.2	5.1
I-197	 (非對映異構體混合物)	H	604.4 $[M-H]^+$	4.4
I-198		H	604.2	5.8
I-199	 (非對映異構體混合物)	H	648.2	4.9
I-200	 (非對映異構體B)	H	602.2	5.4

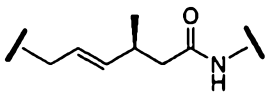
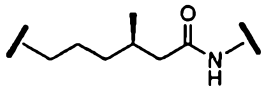
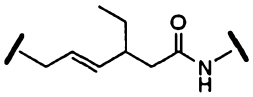
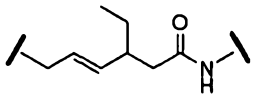
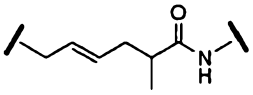
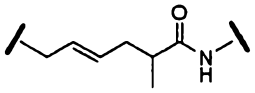
實例編號	L-Y	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
I-201	 (非對映異構體A)	H	602.3	5.3
I-202	 (非對映異構體B)	H	604.3	4.9
I-203	 (非對映異構體A)	H	604.3	4.9
I-204		Cl	638.2	6.9
I-205	 (單一對掌性)	H	591.2	7.0
I-206	 (單一對掌性)	H	591.2	7.0
I-207	 (單一對掌性)	H	591.3	6.8
I-208	 (單一對掌性)	H	591.2	6.8
I-209	 (單一對掌性)	H	642.3	7.3
I-210	 (單一對掌性)	H	644.3	7.2
I-211	 (單一對掌性)	H	642.3	5.7
I-212	 (單一對掌性)	H	644.3	6.3

實例編號	L-Y	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
I-213		H	602.1	5.3
I-214		H	602.2	5.6
I-215		H	604.2	5.5

根據以下中所述之程序製備實例I-216：步驟10D，藉由用3-甲基-4-戊烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E；10H；及15D，藉由用2,6-二氟-4-甲基苯甲酸替代中間物2。根據以下中所述之程序製備實例I-217：步驟10D，藉由用3-甲基-4-戊烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E/2F；10G；10H；及15D，藉由用2,6-二氟-4-甲基苯甲酸替代中間物2。根據以下中所述之程序製備實例I-218至I-219：步驟10D，藉由用3-乙基戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E/2F；10H；及15D，藉由用2,6-二氟-4-甲基苯甲酸替代中間物2。根據以下中所述之程序製備實例I-220及I-221：步驟10D，藉由用2-甲基戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；接著進行步驟2E/2F；10H；及15D，藉由用2,6-二氟-4-甲基苯甲酸替代中間物2。

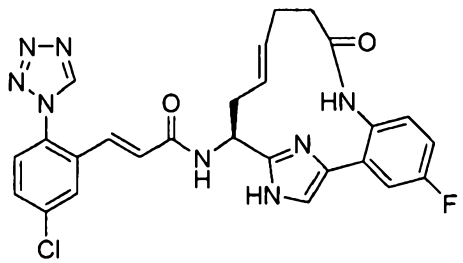
表I-12：實例I-216至I-221



實例編號	L-Y	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
I-216		Cl	558.1	7.5
I-217		Cl	560.0	7.1
I-218	 (非對映異構體A)	H	538.2	4.9
I-219	 (非對映異構體B)	H	538.2	4.9
I-220	 (非對映異構體B)	H	524.3	5.1
I-221	 (非對映異構體A)	H	524.2	5.0

實例I-226.

(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-N-((E)-(S)-4-氟-9-側氧基-8,17,19-三氮雜-三環[14.2.1.$0^{2,7}$]十九-1(18),2,4,6,12,16(19)-己烯-15-基)-丙烯醯胺三氟乙酸鹽



I-226A. 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸{(S)-1-[4-(5-氟-2-硝基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-醯胺：用氫氣使含有中間物37(409.6 mg，0.909 mmol)、5-氟-2-硝基苯基硼酸(336 mg，1.818 mmol)及碳

酸鉀(251 mg，1.818 mmol)於二噁烷(5.82 mL)及水(1.46 mL)中之混合物的微波小瓶脫氣5分鐘。接著，添加雙(三-第三丁基膦)鈀(0)(23.23 mg，0.045 mmol)，且密封小瓶並在微波中加熱至130℃維持10分鐘。再向小瓶中添加5-氟-2-硝基苯基硼酸(1當量)及碳酸鉀(1當量)，且用氬氣使小瓶脫氣5分鐘。再添加雙(三-第三丁基膦)鈀(0)(23.23 mg，0.045 mmol)，且密封小瓶並在微波中在130℃下加熱10分鐘。再向小瓶中添加5-氟-2-硝基苯基硼酸(1當量)及碳酸鉀(1當量)，且用氬氣使小瓶脫氣5分鐘。再添加雙(三-第三丁基膦)鈀(0)(23.23 mg，0.045 mmol)，且密封小瓶並在微波中在130℃下加熱10分鐘。將反應物在水與乙酸乙酯之間分配，且分離各層。用EtOAc(2×)萃取水層。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$(水溶液)、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到棕色黏稠油狀物。藉由正相層析純化，得到168.4 mg(36.3%)呈黃色油狀之I-226A。MS (ESI) *m/z*: 511.2 $(M+H)^+$。

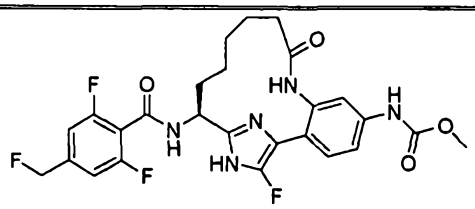
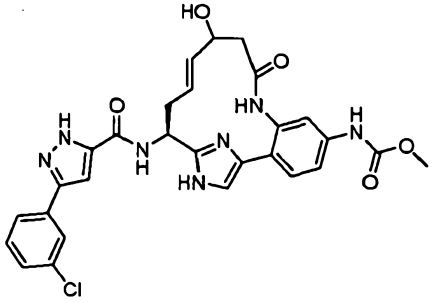
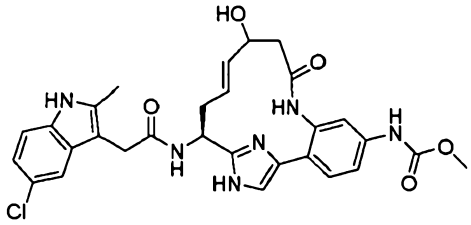
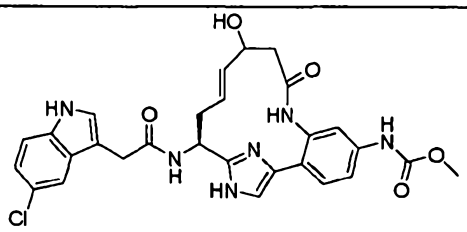
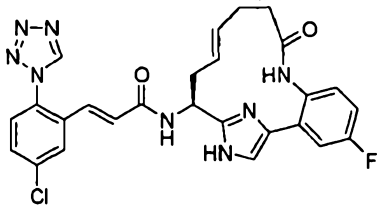
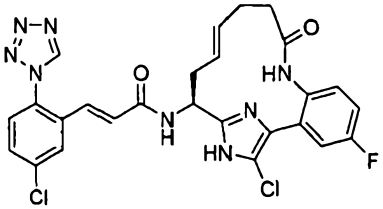
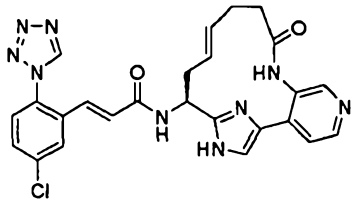
I-226B. {(S)-1-[4-(5-氟-2-硝基-苯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-2-基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁酯：向I-226A(314.6 mg，0.616 mmol)於MeOH(6.16 mL)中之深黃色溶液中逐滴添加4 M HCl之二噁烷溶液(0.77 mL，3.08 mmol)。在室溫下攪拌反應物。30分鐘後，藉由逐滴添加飽和$NaHCO_3$(水溶液)淬滅反應物，隨後濃縮，得到淺棕色油狀物。隨後將油狀物在飽和$NaHCO_3$(水溶液)與DCM之間分配，且分離各層。用DCM(1×)萃取水層。合併

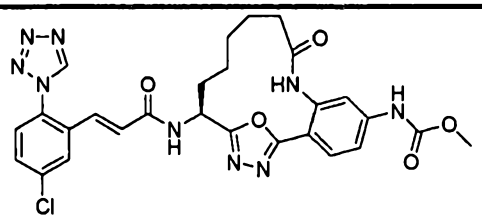
有機層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到204.7 mg(82%)呈橙色油狀之胺。MS (ESI) *m/z*: 407.1 $(M+H)^+$。

向胺(196.9 mg，0.444 mmol)於DCM(1.4 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.248 mL，1.778 mmol)。接著，添加BOC_2O(0.114 mL，0.489 mmol)。30分鐘後，將反應物在DCM與飽和$NaHCO_3$(水溶液)之間分配，且分離各層。用DCM萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到橙色油狀物。藉由正相層析純化，得到195.7 mg(87%)呈黃綠色殘餘物形式之I-226B。MS (ESI) *m/z*: 507.3 $(M+H)^+$。

I-226C. 根據以下中所述之程序製備實例I-226：15B，藉由用I-226B替代15A；接著進行步驟10D，藉由用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；2E/2F；10H；及15D。MS (ESI) *m/z*: 533.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 2.33-2.51 (m, 4 H), 2.53-2.61 (m, 1 H), 2.77-2.86 (m, 1 H), 5.09 (dd, *J*=9.9, 4.7 Hz, 1 H), 5.37-5.46 (m, 1 H), 5.52-5.60 (m, 1 H), 6.76 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H), 7.27-7.38 (m, 3 H), 7.49 (s, 1 H), 7.59 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。

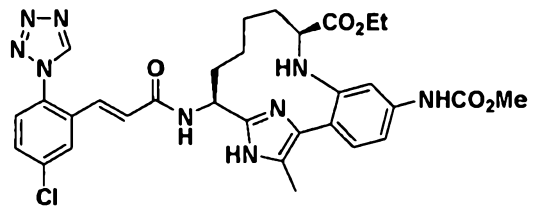
表I-13：實例I-222至I-230

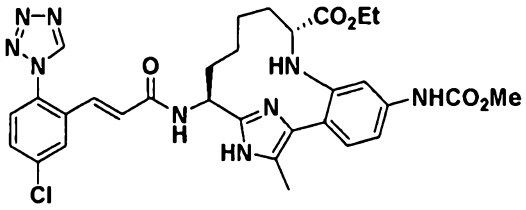
實例編號	結構	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
I-222		548.1	6.9
I-223	 (非對映異構體混合物)	576.2	5.4
I-224	 (非對映異構體混合物)	577.2	4.3
I-225	 (非對映異構體混合物)	563.2	4.1
I-226		533.1	5.2
I-227		567.0	7.5
I-228		516.1	5.4

實例編號	結構	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
I-229		592.0	7.6

實例I-241及I-242.

(9S,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-17-甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸乙酯雙-三氟乙酸鹽；及(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-17-甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸乙酯雙-三氟乙酸鹽





利用用於製備化合物I-67及I-68之程序的變化形式，製備該等化合物。

I-241A. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：在0℃下，向實例10C(3 g，5.64 mmol)於CH_2Cl_2(40 mL)中之懸浮液中依序添加Et_3N(0.944 ml，6.77 mmol)及$(CF_3CO)_2O$(0.797 ml，5.64 mmol)。在真空中移除溶劑，且藉由正相層析純化殘

餘物，得到黃色泡沫體(3.0 g，4.54 mmol，產率80%)：MS (ESI) *m/z*: 628.5。

I-241B. [4-[5-溴-2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：在0℃下，向實例I-241A(1.0 g，1.593 mmol)於$CHCl_3$(10 mL)中之溶液中添加1-溴吡咯啶-2,5-二酮(0.284 g，1.593 mmol)，且在相同溫度下攪拌10分鐘。在真空中濃縮反應混合物且藉由正相層析純化：MS (ESI) *m/z*:708。

I-241C. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-5-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-3-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：向微波小瓶中實例I-241C(200 mg，0.283 mmol)、甲基硼酸(85 mg，1.415 mmol)及K_3PO_4(148 mg，0.849 mmol)之混合物中添加二噁烷(5 mL)，藉由使氬氣鼓泡穿過該混合物使之脫氣30分鐘。再使反應混合物脫氣15分鐘。隨後向該混合物中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(46.2 mg，0.057 mmol)並即刻密封且在150℃下進行微波加熱25分鐘。用EtOAc稀釋反應混合物且用鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中移除溶劑且藉由正相層析純化殘餘物，得到油狀物：MS (ESI) *m/z*=642.3。

I-241D. {3-胺基-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-5-甲基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1*H*-咪唑-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：向I-241C(420 mg，0.654 mmol)

於MeOH(5 mL)中之溶液中添加LiOH之溶液(7 mL，7 mmol)，且在60℃下攪拌1.5小時。用1 N HCl酸化反應混合物至pH 6，且用EtOAc萃取三次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由正相層析純化殘餘物，得到油狀物。MS (ESI) *m/z*: 546.3。

實例I-241及I-242. 合成遵循關於I-67及I-68之程序，其中利用實例I-241D替代實例10C。此舉產生乙酯非對映異構體，而非甲酯非對映異構體。分別對各非對映異構體進行如關於實例I-67及I-68所述之剩餘工序。

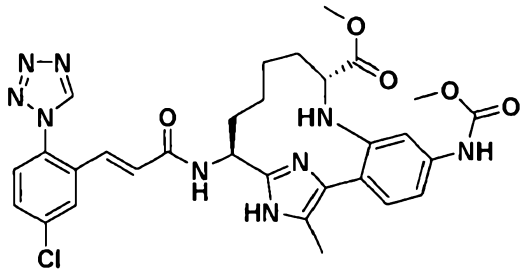
實例I-241：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 9.11 (s, 1H), 8.81 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.61 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.08 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.09-3.94 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.07 (dd, *J*=9.8, 2.9 Hz, 1H), 2.30-2.21 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.85 (br. s., 1H), 1.63 -1.50 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.11 (t, *J*=7.2 Hz, 4H), 0.75-0.65 (m, 1H)。

實例I-242：^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ: 10.02 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 5.84 (dt, *J*=10.9, 8.2 Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 3H), 2.96 (d, *J*=11.3 Hz, 1H),

2.39-2.31 (m, 4H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 3H), 0.44 -0.32 (m, 1H)。

實例I-243.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-17-甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯雙-三氟乙酸鹽



I-243A. (R)-2-(N-(2-(2-((S)-1-(第三丁氧基羰基胺基)丁-3-烯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-5-(甲氧基羰基胺基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺基)戊-4-烯酸甲酯：將實例I-74B(3.66 g，5.68 mmol)溶解於EtOAc(50 mL)中，且冷卻反應混合物至0℃。依序添加Et_3N(1.585 ml，11.37 mmol)及$(CF_3CO)_2O$(0.964 ml，6.82 mmol)。經72小時，使反應混合物升溫至室溫。用水稀釋反應混合物，且用EtOAc萃取三次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由正相層析純化殘餘物：Wt=500 mg；MS (ESI) *m/z*: 740。

I-243B. (E)-(9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-8-(2,2,2-三氟-乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧

基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-9-甲酸甲酯：將實例I-243A(500 mg，0.676 mmol)溶解於DCE(15 mL)中，且根據關於I-74C所述之程序與Grubbs II催化劑反應。處理且藉由正相層析純化，得到固體(Wt=730 mg)：MS (ESI) *m/z*: 712.5。

I-243C. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-8-(2,2,2-三氟-乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯：根據關於I-74D所述之程序，利用前驅物I-243B(730 mg)，製備實例I-243C。處理及正相層析，得到所要中間物(Wt=520 mg)：MS (ESI) *m/z*: 714。

I-243D. (9R,14S)-17-溴-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-8-(2,2,2-三氟-乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯：將實例I-243C(520 mg，0.628 mmol)溶解於$CHCl_3$(10 mL)中。冷卻反應混合物至0℃，且添加NBS(123 mg，0.691 mmol)。在0℃下攪拌反應物。在真空中濃縮反應混合物，且藉由正相層析純化殘餘物。(Wt=225 mg)：MS (ESI) *m/z*: 795, 793。^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d3) δ ppm 9.57 (1 H, br. s.), 7.83-7.95 (1 H, m), 7.60 (1 H, dd, J=8.25, 1.65 Hz), 7.39 (1 H, d, J=8.25 Hz), 5.75 (1 H, d, J=11.55 Hz), 5.42 (1 H, d, J=11.00 Hz), 4.97-5.02 (1 H, m), 4.48-4.62 (1 H, m), 3.80 (3 H, s), 3.78

(3 H, s), 3.58-3.71 (1 H, m), 2.22-2.36 (1 H, m), 1.84-1.97 (1 H, m), 1.64-1.81 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 0.84-1.05 (3 H, m), 0.00 (9 H, s)。

I-243E. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-17-甲基-8-(2,2,2-三氟-乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯：向微波小瓶中實例I-243D(78 mg，0.098 mmol)、甲基硼酸(10.57 mg，0.177 mmol)及K_3PO_4(18.46 mg，0.106 mmol)之混合物中添加二噁烷(1 mL)，藉由使氬氣鼓泡穿過該混合物使之脫氣30分鐘。再使反應混合物脫氣15分鐘。隨後向該混合物中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(5.77 mg，7.06 μmol)並即刻密封反應物小瓶且在150℃下進行微波加熱15分鐘。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用鹽水洗滌。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。正相層析得到固體(Wt=33 mg)：MS (ESI) *m/z*: 696.4。

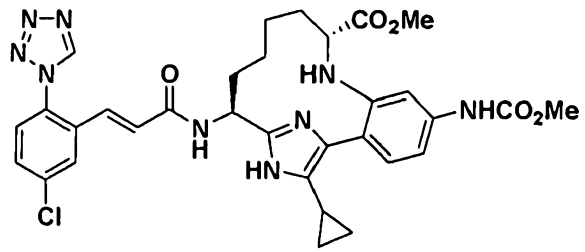
I-243F. (9R,14S)-14-胺基-5-甲氧基羰基胺基-17-甲基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯二鹽酸鹽：利用關於實例I-61B所述之程序，自實例I-243E(42.7 mg，0.227 mmol)製備實例I-243F。處理及逆相層析，得到為三氟乙酸鹽之固體(Wt=11 mg)：MS (ESI) *m/z*: 402.3。

實例I-243. 根據實例1G之程序，使實例I-243F(11 mg，0.015)與(E)-3-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酸2,5-二側

氧基吡咯啶-1-基酯(5.2 mg，0.015 mmol)反應。處理及逆相層析，得到為雙-三氟乙酸鹽之所要產物(Wt=6 mg)：MS (ESI) *m/z*: 634.4。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 9.91 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.74-7.42 (m, 3H), 7.26-7.06 (m, 3H), 6.77 (d, J=15.7 Hz, 1H), 6.65 -6.57 (m, 1H), 5.80 (dt, J=11.3, 7.8 Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 3H), 3.55-3.46 (m, 3H), 3.01 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 3H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.94 (m, 2 H) 1.77 -1.62 (m, 2H), 1.56-1.32 (m, 3H), 0.46-0.29 (m, 1H)。

實例I-244.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-環丙基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯雙-三氟乙酸鹽

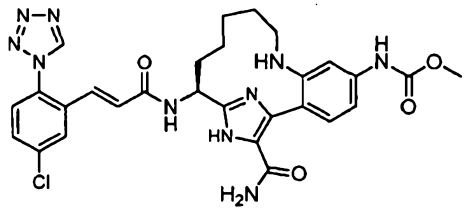


該化合物之合成遵循實例I-243之程序，其中在製備實例I-243E之步驟中，用環丙基硼酸替代甲基硼酸。分離呈雙-三氟乙酸鹽形式之實例I-244。MS (ESI) *m/z:* 660.3；^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.36 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.46 (d,

J=8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.18-6.98 (m, 2H), 6.63-6.56 (m, 2H), 5.97-5.86 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.87 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.75-1.42 (m, 6H), 1.34 (t, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.94-0.77 (m, 3H), 0.32-0.16 (m, 1H)。

實例I-245.

{(S)-17-胺甲醯基-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

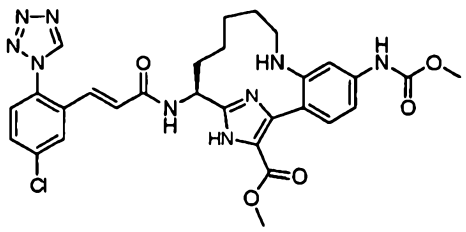


將I-115D(0.050 g，0.073 mmol)溶解於DMSO(0.367 mL)中，且添加K_2CO_3(0.030 g，0.220 mmol)，接著逐滴添加30%過氧化氫(0.083 ml，0.808 mmol)。形成白色黏稠沈澱物。在Ar下在室溫下攪拌反應物5.5小時。用EtOAc稀釋反應混合物，且用水(3×)及鹽水洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發，得到產物、部分脫除保護基之產物(失去三氟乙醯胺)及SM之混合物。藉由逆相HPLC純化該混合物以移除未反應的SM，且利用關於步驟I-61B所述之程序澈底脫除產物混合物之保護基，接著利用步驟中1G中所述之程序使所得胺與中間物1偶合，得到呈白色固體狀之實例I-245。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.71 (1 H, s) 9.55

(1 H, s) 7.94 (1 H, d, *J*=1.65 Hz) 7.89 (1 H, d, *J*=8.25 Hz) 7.86 (1 H, br. s.) 7.61-7.67 (1 H, m) 7.55-7.60 (1 H, m) 7.26 (1 H, dd, *J*=8.52, 1.92 Hz) 7.23 (1 H, d, *J*=15.40 Hz) 6.79 (1 H, d, *J*=15.40 Hz) 5.15 (1 H, dd, *J*=10.45, 6.60 Hz) 3.73 (3 H, s) 3.20 (1 H, d, *J*=12.65 Hz) 2.97 (1 H, t, *J*=12.65 Hz) 2.09-2.18 (1 H, m) 2.00 (1 H, t, *J*=11.27 Hz) 1.79-1.92 (2 H, m) 1.61 (2 H, t, *J*=13.75 Hz) 1.32 (1 H, br. s.) 0.62 (1 H, d, *J*=12.65 Hz)。MS (ESI) *m/z*: 605.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.98 min。

實例I-246.

(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-17-甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

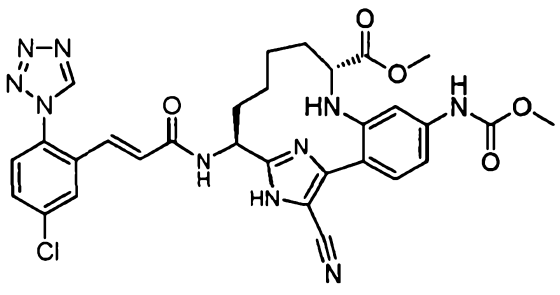


將I-115D(0.025 g，0.037 mmol)溶解於MeOH(0.5 mL)中，隨後在室溫下添加濃硫酸(0.050 mL)。在Ar下在75℃下加熱反應物隔夜，此時由胺基甲酸甲酯之裂解獲得所要產物(S)-14-胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-17-甲酸甲酯(I-246A)以及(S)-5,14-二胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-17-甲酸甲酯(I-

246B)。冷卻反應混合物至室溫，且用MeOH稀釋，隨後過濾且藉由逆相HPLC純化。利用步驟I-61B中所述之程序脫除I-246A之保護基，且利用關於步驟1G所述之程序，使所得胺與中間物1偶合，得到實例I-246。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.28 (1 H, br. s.) 10.76 (1 H, br. s.) 10.18 (1 H, br. s.) 9.86 (1 H, s) 8.43 (1 H, d, *J*=5.50 Hz) 8.03 (1 H, d, *J*=7.15 Hz) 7.99 (1 H, d, *J*=2.20 Hz) 7.95 (1 H, br. s.) 7.69-7.79 (2 H, m) 7.44 (1 H, d, *J*=7.70 Hz) 6.84 - 6.93 (2 H, m) 5.19-5.28 (1 H, m) 3.80 (3 H, s) 3.72 (3 H, s) 3.05 (1 H, d, *J*=11.00 Hz) 2.83 (1 H, t, *J*=11.28 Hz) 1.91-2.00 (1 H, m) 1.79 (2 H, br. s.) 1.66 (1 H, q, *J*=10.73 Hz) 1.36-1.49 (2 H, m) 1.17 (1 H, br. s.) 0.61 (1 H, d, *J*=13.75 Hz)。MS (ESI) *m/z*: 620.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.55 min。

實例I-247.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-氰基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



I-247A. (R)-2-(N-(2-(2-((S)-1-(第三丁氧基羰基胺基)丁-

3-烯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-5-(甲氧基羰基胺基)苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺基)戊-4-烯酸甲酯：將I-74B(12 g，13.98 mmol)溶解於乙酸乙酯(100 mL)中。添加吡啶(1.357 ml，16.77 mmol)，且冷卻反應物至0℃。在攪拌下逐滴添加TFAA(2.172 ml，15.38 mmol)，且使反應物達到室溫，隨後在Ar下在室溫下攪拌隔夜。用EtOAc及水稀釋反應物。用EtOAc萃取水相3次，且合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，得到含有在矽膠上未分離之少量雜質之所要三氟乙醯胺。該粗產物不經進一步純化即使用。

I-247B. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-8-(2,2,2-三氟乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯：在配備有氬氣進口及回流冷凝器之圓底燒瓶中，將I-247A(6.15 g，8.31 mmol)溶解於DCE(208 mL)中。藉由用Ar鼓泡，使溶液脫氣15分鐘。加熱反應混合物至84℃，且添加Grubbs II(1.059 g，1.247 mmol)溶解於15 mL DCE中之溶液。在Ar下在84℃下攪拌反應混合物15小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅反應物，且用DCM稀釋。用飽和$NaHCO_3$溶液再萃取有機層一次，且用鹽水萃取一次。有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈順式/反式異構體之混合物形式的RCM產物，產率為約37%。將一部分該中間物(1.9 g，2.67 mmol)溶解於MeOH(26.7 mL)中，且添加

Pd/C(0.284 g，0.267 mmol)。隨後在室溫下在50 psi H_2下攪拌混合物48小時，在移除催化劑及蒸發溶劑後，得到I-127-B(1.66 g，87%)。MS (ESI) *m/z*: 714.3 $(M+H)^+$。

I-247C. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-17-氯基-5-甲氧基羰基胺基-8-(2,2,2-三氟-乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯：將自I-247B利用關於I-115C所述之程序製備之(9R,14S)-17-溴-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-8-(2,2,2-三氟-乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯(2.0 g，2.52 mmol)溶解於DMF(12.61 mL)中。添加氰化鋅(0.178 g，1.514 mmol)，且藉由用Ar鼓泡使反應物脫氣15分鐘。添加$(Ph_3)_4Pd$(0.292 g，0.252 mmol)，且在Ar下在120℃下攪拌混合物10小時。用EtOAc稀釋反應混合物，用10% LiCl、鹽水洗滌4次，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，得到1.44 g氰基產物與起始溴化物之3:1混合物。使該混合物再經受上述反應條件及分離，在層析後得到I-247C，產率為約60%。MS (ESI) *m/z*: 739.3 $(M+H)^+$。

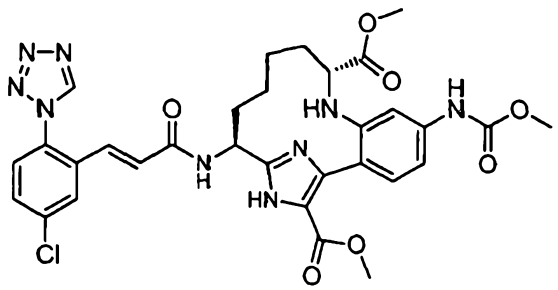
I-247D. (9R,14S)-14-胺基-17-氯基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯三(三氟乙酸鹽)：將I-247C(0.106 g，0.143 mmol)溶解於MeOH(2 mL)中，且依序添加O-甲基羥

基胺於H_2O中之溶液(25% w/w，0.135 mL，0.717 mmol)及6 M HCl(2 mL)。於密封管中在75℃下，在攪拌下加熱混合物隔夜。濃縮反應混合物，且添加HCl/二噁烷(0.5 mL)及MeOH(2 mL)，接著在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物，且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之I-247D(0.031 g，28.6%)。MS (ESI) *m/z*: 413.3 $(M+H)^+$。

I-247E. 自I-247D藉由利用關於步驟1G所述之程序與中間物1偶合，製備實例I-247。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (1 H, br. s.), 8.00 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.65 (1 H, dd, *J*=8.80, 2.20 Hz), 7.56 (1 H, d, *J*=8.80 Hz), 7.46 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 7.42-7.45 (1 H, m), 7.16 (1 H, dd, *J*=8.52, 1.92 Hz), 7.10 (1 H, d, *J*=15.40 Hz), 6.80 (1 H, d, *J*=15.95 Hz), 5.19 (1 H, dd, *J*=10.72, 6.87 Hz), 3.74 (3 H, s), 3.58 (3 H, s), 3.01-3.07 (1 H, m), 2.05-2.17 (1 H, m), 1.80 -1.92 (2 H, m), 1.69-1.80 (1 H, m), 1.32-1.53 (4 H, m), 0.33-0.51 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 645.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=8.23 min。

實例I-248.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9,17-二甲酸二甲酯二(三氟乙酸鹽)



I-248A. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-17-胺甲醯基-5-甲氧基羰基胺基-8-(2,2,2-三氟乙醯基)-16-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸甲酯：稱量I-247C(60 mg，0.081 mmol)、乙醛肟(9.90 μl，0.162 mmol)、三苯基膦(4.26 mg，0.016 mmol)及乙酸鈀(II)(1.823 mg，8.12 μmol)放入1打蘭(dram)壓力級小瓶中，且添加乙醇(0.2 mL)及水(0.050 mL)。用氬氣吹拂小瓶並加蓋，且在80℃下在攪拌下加熱反應混合物約1小時。冷卻反應物至室溫，經針筒過濾器過濾，再用MeOH/CH_2Cl_2之混合物洗滌，且汽提濾液至乾燥。藉由急驟層析純化殘餘物，得到I-248A(42.1 mg，68.5 %)。MS (ESI) *m/z: 757.4* $(M+H)^+$

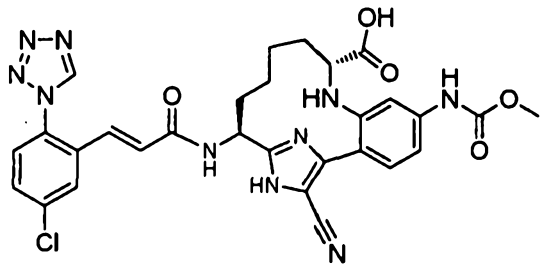
I-248B. (9R,14S)-14-胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9,17-二甲酸二甲酯三(三氟乙酸鹽)：自I-248A利用關於步驟I-61B所述之程序獲得I-248B，且在逆相HPLC後分離出三(三氟乙酸鹽)。

I-248C. 自I- 248B藉由利用關於步驟1G所述之程序與中間物1偶合，製備實例I-248。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.50 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 7.67 (1 H, dd,

J=8.8, 2.2 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.57 (1 H, s), 7.45 (1 H, s), 7.09-7.16 (2 H, m), 6.76 (1 H, d, *J*=15.4 Hz), 5.18 (1 H, dd, *J*=11.0, 7.1 Hz), 3.88 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 3.59 (3 H, s), 3.05 (1 H, d, *J*=11.5 Hz), 2.21 -2.33 (1 H, m), 1.99-2.08 (1 H, m), 1.67-1.78 (2 H, m), 1.51-1.62 (1 H, m), 1.37-1.50 (2 H, m), 0.40-0.55 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 678.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.52 min。

實例I-250.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-氰基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸二(三氟乙酸鹽)



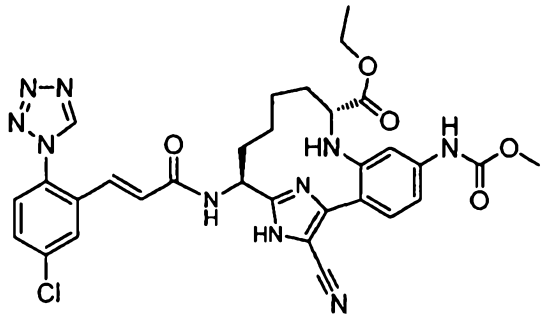
I-250A. (9R,14S)-14-胺基-17-氰基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸三(三氟乙酸鹽)：於密封的5 mL壓力級小瓶中，在75℃油浴中在攪拌下加熱I-247C(165 mg，0.193 mmol)、O-甲氧基胺鹽酸鹽(30%水溶液，0.245 mL，0.967 mmol)、6 M HCl(1.29 ml，7.74 mmol)及MeOH(1.6 mL)之混合物隔夜。冷卻反應物至室溫，且根據LCMS測定為甲酯與酸產物之約1:1混合物。汽提混合物至乾燥，且將殘

餘物再溶解於4 mL THF、2.5 mL 1 M LiOH及約0.5 mL MeOH之混合物中，隨後在氮氣下在室溫下攪拌隔夜。用1 M HCl中和反應混合物，且汽提至乾燥。藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到I-250A(29.3 mg，29.6 %)及相應甲酯I-247D(23.2 mg，22.78%)。I-250A MS (ESI) *m/z*: 399.2 $(M+H)^+$。

I-250B. 自I-250A藉由利用關於步驟1G所述之程序與中間物1偶合，製備實例I-250。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.98 (1 H, br. s.), 9.86 (1 H, s), 9.79 (1 H, s), 8.76 (1 H, d, *J*=7.7 Hz), 7.93 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 7.67-7.80 (2 H, m), 7.34 (1 H, br. s.), 7.28 (1 H, d, *J*=8.2 Hz), 7.10 (1 H, d, *J*=8.2 Hz), 6.82-6.96 (2 H, m), 5.14-5.27 (1 H, m), 5.00 (1 H, br. s.), 3.67 (3 H, s), 2.68-2.85 (1 H, m), 1.99 (1 H, br. s.), 1.59-1.79 (3 H, m), 1.17-1.36 (3 H, m), 0.33 (1 H, br. s.)。MS (ESI) *m/z:* 631.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC: RT=7.66 min。

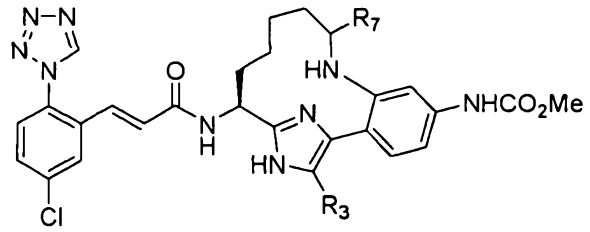
實例I-251.

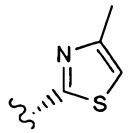
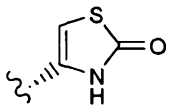
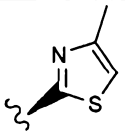
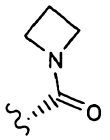
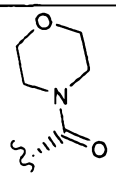
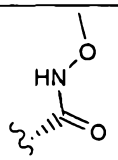
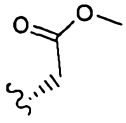
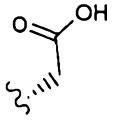
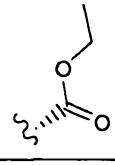
(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-氰基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸乙酯二(三氟乙酸鹽)

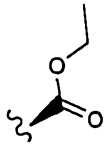
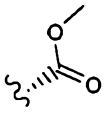
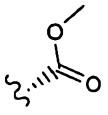
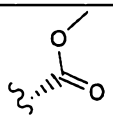
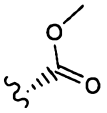
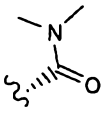
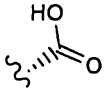
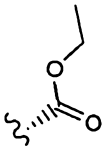


實例I-251. 將實例I-250(15.8 mg，0.018 mmol)溶解於EtOH(0.5 mL)中，且在氮氣下添加TMS-Cl(5.64 μl，0.044 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。僅觀測到少量所要產物，因此，再使用約0.2 mL EtOH來沖洗，將溶液轉移至壓力級小瓶中。再添加20 μl TMS-Cl，且蓋上小瓶，且在75℃下在攪拌下加熱4小時。LCMS展示完全轉化為乙酯。汽提反應混合物至乾燥，且將粗產物再溶解於MeOH中，過濾且藉由逆相HPLC純化，得到呈白色固體狀之實例I-251(6.8 mg，40.4%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 9.10 (1 H, s), 7.88 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 7.86 (1 H, s), 7.61 (1 H, dd, *J*=8.5, 2.2 Hz), 7.52 (2 H, dd, *J*=11.8, 8.5 Hz), 7.41 (1 H, d, *J*=1.9 Hz), 7.36 (1 H, d, *J*=7.4 Hz), 7.17 (1 H, dd, *J*=8.3, 2.2 Hz), 7.01 (1 H, d, *J*=15.4 Hz), 6.65 (1 H, d, *J*=15.7 Hz), 5.30 (1 H, ddd, *J*=10.9, 7.0, 6.9 Hz), 3.92-4.07 (2 H, m), 3.71 (3 H, s), 2.94-3.05 (1 H, m), 2.05-2.16 (1 H, m), 1.66-1.83 (3 H, m), 1.32-1.57 (3 H, m), 1.10 (3 H, t, *J*=7.2 Hz), 0.42 (1 H *J*=12.7 Hz)。MS (ESI) *m/z*: 659.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=9.00 min。

表I-14：實例I-231至I-251

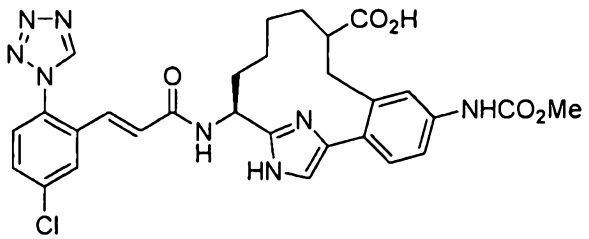


實例編號	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.)
I-231	CH_2OMe (單一對掌性)	H	606.3	9.1
I-232	CH_2OMe (單一對掌性)	H	606.3	9.0
I-233		H	659.3	5.9
I-234		H	661.2	5.8
I-235		H	659.2	5.8
I-236		H	645.3	5.1
I-237		H	675.3	5.1
I-238		H	635.2	5.4
I-239		H	634.2	6.8
I-240		H	620.1	5.3
I-241		Me	648.4	6.1

實例編號	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.)
I-242		Me	648.4	5.9
I-243		Me	634.4	5.8
I-244			660.3	6.2
I-245	H	$CONH_2$	605.4	5.0
I-246	H	CO_2Me	620.4	5.5
I-247		CN	645.4	8.2
I-248		CO_2Me	678.3	6.1
I-249		CN	658.4	7.8
I-250		CN	631.4	7.7
I-251		CN	659.2	9.0

實例I-252.

(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽



I-252A. 3-{2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-

1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-5-甲氧基羰基胺基-苯基}-丙酸第三丁酯：(Molander, G.A., *Organic Letters*, 10(9):1795 (2008))用氬氣淨化含有3-三氟硼酸丙酸鉀第三丁酯(2.180 g，9.23 mmol)、10B(5.0 g，8.39 mmol)、乙酸鈀(0.141 g，0.630 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯(Ru-Phos)(0.588 g，1.259 mmol)及碳酸鉀(3.48 g，25.2 mmol)的150 mL厚壁螺旋蓋燒瓶數分鐘。接著，添加脫氣之甲苯(33.6 mL)及脫氣之水(8.4 mL)，且在氬氣層下，用具有O形橡膠圈之鐵氟龍螺旋蓋替換隔片。使雙相橙色混合物升溫至85℃。24小時後，停止反應且冷卻至室溫。分離各層，且用EtOAc(2×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到黃色泡沫體，重量為6.63 g。藉由正相層析(梯度溶離0-20% EtOAc/DCM)純化，得到1.45 g(27%)呈白色泡沫狀之I-252A。MS (ESI) *m/z*: 645.4 $(M+H)^+$。

I-252B. 2-{2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-5-甲氧基羰基胺基-苯甲基}-戊-4-烯酸第三丁酯：向二異丙胺(1.167 ml，8.19 mmol)於脫氣之THF(14 mL)中之冷溶液(-78℃)中逐滴添加n-BuLi(4.65 ml，7.44 mmol)。在-78℃下攪拌所得淡黃色澄清溶液45分鐘。接著，經30分鐘，逐滴添加I-252A(1.20 g，1.86 mmol)於THF(脫氣，9 mL)中之淡黃色澄清溶液。在-78℃下劇烈攪拌所得黃色懸浮液。1.5小時後，逐滴添加烯丙基溴(0.161 ml，1.861 mmol)。在-78℃

下攪拌反應混合物。1小時後，使淡黃色澄清溶液緩慢升溫至-15℃。藉由逐滴添加飽和氯化銨淬滅反應物，且使反應物升溫至室溫。將反應物在水與EtOAc之間分配，且分離各層。用EtOAc(2×)萃取水層。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到黃色泡沫體。藉由正相層析(梯度溶離0-20% EtOAc/DCM)純化，得到1.04 g(70%)I-252A:I-252B之1:2.6混合物。化合物I-252B為非對映異構體之混合物。MS (ESI) *m/z*: 686.7 $(M+H)^+$。

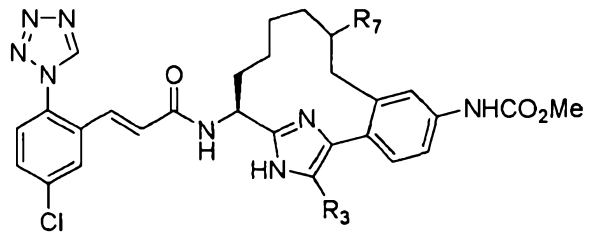
I-252C. (S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽(非對映異構體A)；及I-252D. (S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽(非對映異構體B)。根據以下中所述之程序製備標題化合物I-252C(非對映異構體A)及I-252D(非對映異構體B)：2E/2F，藉由用I-253A:I-253B之1:2.6混合物替代2D；接著進行步驟2G，藉由用乙醇替代甲醇。藉由逆相層析分離非對映異構體。

I-252E. 根據以下中所述之程序製備實例I-252：步驟10H，藉由用I-252C(非對映異構體A)替代10G且在75℃下進行反應；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) 50℃, δ ppm 9.46 (s, 1 H), 7.94 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.68

(dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.45-7.52 (m, 3 H), 7.38 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 5.18 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.79-2.91 (m, 2 H), 2.18-2.27 (m, 2 H), 1.97-2.06 (m, 1 H), 1.30-1.67 (m, 4 H), 1.05-1.16 (m, 1 H), 0.40-0.55 (m, 1 H)。MS (ESI) *m/z*: 605.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=8.82 min。

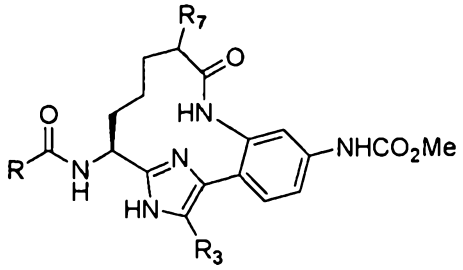
根據先前實例中所述之程序，自I-252C(非對映異構體A)製備實例I-253至I-255。根據先前實例中所述之程序，自I-252D(非對映異構體B)製備實例I-256至I-259。

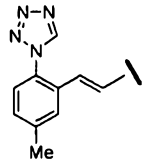
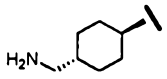
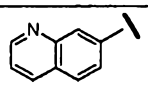
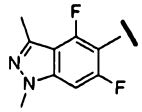
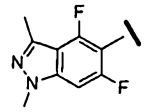
表I-15：實例I-252至I-259



實例編號	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.)
I-252	CO_2H (單一對掌性)	H	605.3	8.8
I-253	CO_2Me (單一對掌性)	H	619.4	9.2
I-254	$CONMe_2$ (單一對掌性)	H	632.5	8.7
I-255	$CONMe_2$ (單一對掌性)	Cl	666.2	7.4
I-256	CO_2H(單一對掌性)	H	605.3	8.8
I-257	CONHMe(單一對掌性)	H	618.5	8.6
I-258	$CONMe_2$(單一對掌性)	H	632.5	8.7
I-259	$CONH_2$(單一對掌性)	H	604.4	8.5

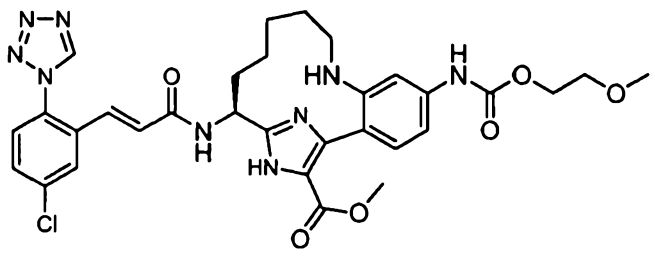
表I-16：實例I-260至I-264



實例編號	R	R^7	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.)
I-260		H	H	556.3	8.1
I-261		H	H	483.4	6.5 (C)
I-262		H	H	499.3	3.1
I-263		▼	H	566.3	8.0
I-264		▼	Cl	600.3	7.5

實例266.

(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-(2-甲氧基-乙氧基羰基胺基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-17-甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

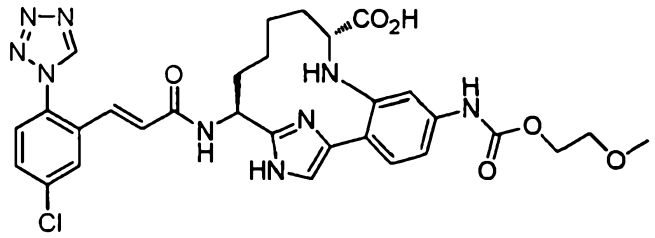


根據關於步驟I-123B所述之程序的類似程序，自苯胺I-

246B製備實例I-266。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.53 (1 H, s) 8.34 (1 H, d, *J*=8.80 Hz) 8.03 (1 H, br. s.) 8.02 (1 H, d, *J*=2.20 Hz) 7.67-7.71 (1 H, m) 7.59-7.62 (1 H, m) 7.31 (1 H, dt, *J*=8.80, 1.10 Hz) 7.19 (1 H, d, *J*=15.95 Hz) 6.80 (1 H, d, *J*=15.40 Hz) 5.31 (1 H, dd, *J*=10.17, 6.32 Hz) 4.26-4.32 (2 H, m) 3.89 (3 H, s) 3.65 (2 H, t, *J*=4.67 Hz) 3.39 (3 H, s) 3.18-3.24 (1 H, m) 2.98 (1 H, t, *J*=11.27 Hz) 2.09 -2.19 (1 H, m) 1.99 (1 H, br. s.) 1.83-1.96 (2 H, m) 1.67 (2 H, t, *J*=12.10 Hz) 1.31 (1 H, br. s.) 0.69-0.82 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z:* 664.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.65 min。

實例I-267.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-(2-甲氧基-乙氧基羰基胺基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸二(三氟乙酸鹽)

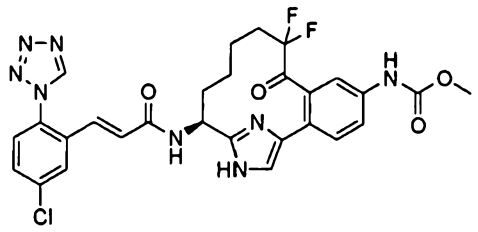


將實例I-131(13 mg，0.015 mmol)溶解於4 M HCl/二噁烷(2 mL)/水(0.5 mL)中，且在密封小瓶中加熱至55℃維持1.5小時，隨後在45℃下維持9小時。過濾反應混合物，且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之實例I-

267(4.41 mg，32.7 %)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 9.43 (1 H, br. s.), 9.09 (1 H, s), 7.73-7.89 (2 H, m), 7.60 (1 H, dd, *J*=8.25, 2.20 Hz), 7.47 (1 H, d, *J*=8.25 Hz), 7.39 (1 H, s), 7.21-7.29 (2 H, m), 7.09-7.18 (1 H, m), 6.82-6.93 (1 H, m), 6.62 (1 H, d, *J*=15.95 Hz), 5.59-5.76 (1 H, m), 4.13-4.31 (2 H, m), 3.58 (2 H, t, *J*=4.40 Hz), 3.33 (3 H, s), 3.26 (1 H, s), 3.01 (1 H, d, *J*=11.55 Hz), 2.08-2.18 (1 H, m), 1.97-2.08 (1 H, m), 1.64-1.77 (2 H, m), 1.35-1.55 (3 H, m), 0.21-0.37 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z:* 650.4 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.18 min。

實例I-270.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9,9-二氟-8-側氧基-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基}-胺基甲酸甲酯三氟乙酸鹽



I-270A. 2,2-二氟-1-嗎啉基戊-4-烯-1-酮：向2,2-二氟戊-4-烯酸(701 mg，5.15 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加催化量之DMF(0.05 ml，0.646 mmol)。隨後在冰浴中冷卻反應混合物。向溶液中逐滴添加乙二醯氯(0.460 ml，5.15 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。

隨後在冰浴中冷卻反應混合物，添加TEA(1.436 ml，

10.30 mmol)及嗎啉(0.497 ml，5.7 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液1.5小時。隨後用EtOAc(30 mL)稀釋反應混合物且用NH_4Cl水溶液洗滌。有機溶液經$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，得到油狀殘餘物，經正相層析純化，得到633 mg(3.1 mmol，產率60%)呈淺棕色油狀之I-207A。MS (ESI) *m/z:* 206.1 $(M+1)^+$。

I-270B. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑-4-基]-3-(2,2-二氟-戊-4-烯醯基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：在-78℃下在N_2下，向10B(0.145 g，0.243 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加2.5 M BuLi之己烷溶液(0.487 mL，1.217 mmol)。攪拌所得溶液0.5小時，且歷時10分鐘向溶液中逐滴添加於3 ml THF中之I-270A。使反應混合物升溫至室溫。隨後藉由添加NH_4Cl水溶液(2 mL)淬滅反應物。隨後用EtOAc(30 mL)稀釋反應混合物且用NH_4Cl水溶液(10 mL)洗滌。有機溶液經$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，得到油狀殘餘物，經正相層析純化，得到I-270B。三氟乙酸鹽化，得到I-270B三氟乙酸鹽(43 mg，0.057 mmol，23.6%)。

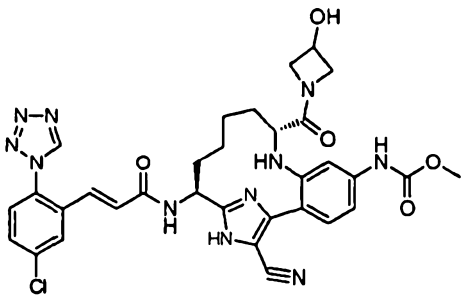
I-270C. [(E)-(S)-9,9-二氟-5-甲氧基羰基胺基-8-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,11,15(18)-己烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：根據步驟2E/2F中所述之程序，藉由用I-270B替代2D，製備化合物I-270C。MS (ESI) *m/z*：607.2 $(M+1)^+$。

I-270D. [(S)-9,9-二氟-5-甲氧基羰基胺基-8-側氧基-16-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-16,18-二氮雜-三環[13.2.1.$0^{2,7}$]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-14-基]-胺基甲酸第三丁酯：在H_2(50 psi)下攪拌I-270C(14 mg，0.023 mmol)及PtO_2(3 mg，0.013 mmol)於EtOAc(5 mL)及MeOH(5 mL)中之溶液14小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到I-270D(14 mg，100%)，其不經進一步純化即進行後續反應。MS (ESI) *m/z:* 609.3 $(M+H)^+$。

I-270E. 根據以下中所述之程序製備實例I-270：步驟10H，藉由用I-270D替代10G；接著進行步驟1G。^{19}F NMR (376 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm -76.47 (2 F, br. s.)。MS (ESI) *m/z:* 611.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=5.59 min。

實例I-280.

[(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-氟基-9-(3-羥基-吖丁啶-1-羰基)-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-5-基]-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)

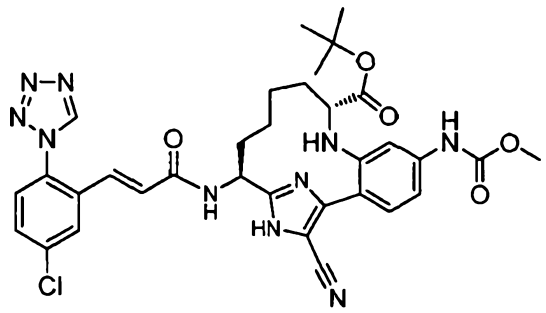


用DIPEA(0.020 mL，0.116 mmol)處理實例I-250(0.020 g，0.023 mmol)、吖丁啶-3-醇鹽酸鹽(3.83 mg，0.035 mmol)及BOP試劑(0.015 g，0.035 mmol)於DMF(0.5 mL)中

之混合物，隨後在Ar下在室溫下攪拌隔夜。蒸發反應物以移除DMF，且藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之實例I-280(0.0196 g，92%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.52 (1 H, s), 8.00 (1 H, d, J=2.2 Hz), 7.67 (1 H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.55-7.61 (2 H, m), 7.40 (1 H, dd, *J*=17.9, 1.9 Hz), 7.28-7.33 (1 H, m), 7.14 (1 H, dd, J=15.7, 1.4 Hz), 6.80 (1 H, d, J=15.9 Hz), 5.22 (1 H, dd, J=11.0, 6.6 Hz), 4.33-4.47 (1 H, m), 4.04-4.12 (1 H, m), 3.79-4.06 (1 H, m), 3.59-3.67 (1 H, m), 3.38-3.62 (1 H, m), 3.13-3.18 (1 H, m), 2.12-2.21 (1 H, m), 1.77 -2.01 (3 H, m), 1.45-1.56 (2 H, m), 1.31 (1 H, t,J=14.0 Hz), 0.42-0.55 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z:* 686.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.98 min。

實例I-283.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-17-氟基-5-甲氧基羰基胺基-8,16,18-三氮雜-三環[13.2.1.02,7]十八-1(17),2,4,6,15(18)-戊烯-9-甲酸第三丁酯

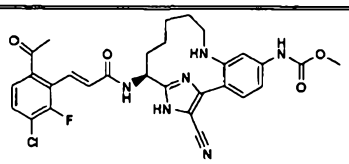
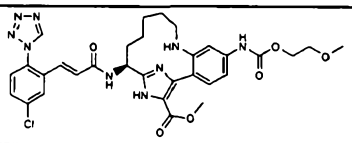
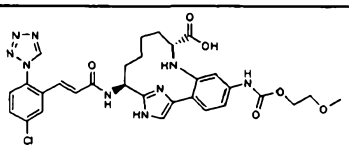
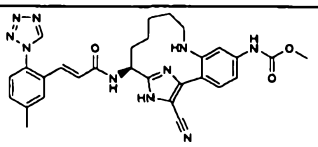
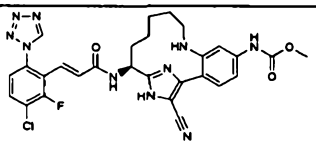
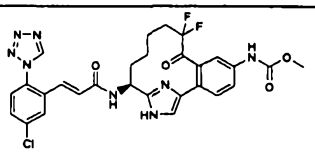
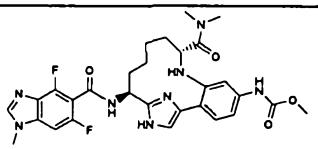
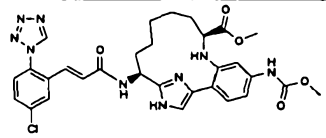
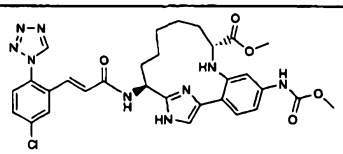
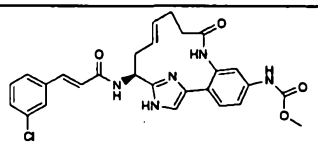
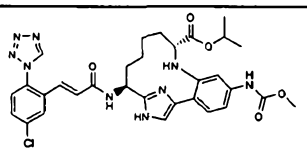
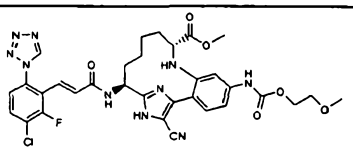


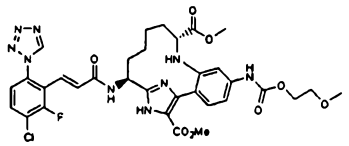
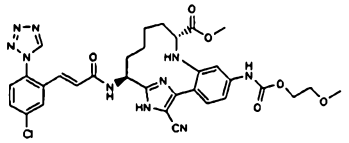
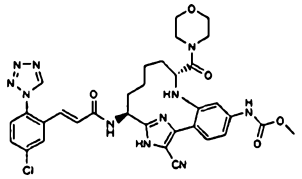
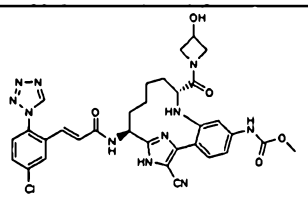
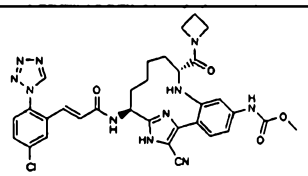
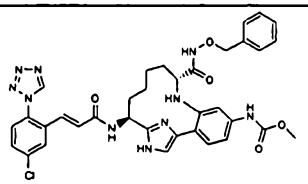
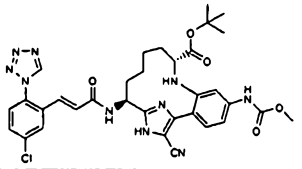
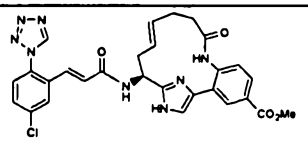
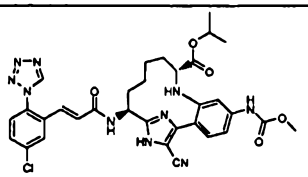
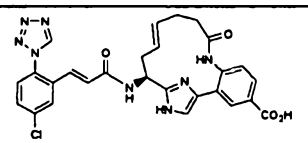
在室溫下向實例I-250(0.03 g，0.048 mmol)於THF(0.5 mL)/二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中添加t-BuOH(0.500 mL)及(E)-N,N'-二異丙基胺甲醯亞胺第三丁酯(0.048 g，0.238

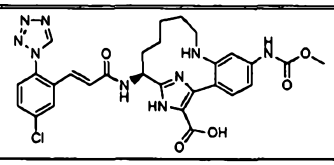
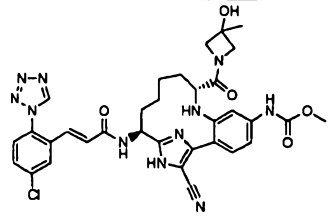
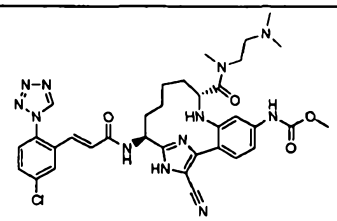
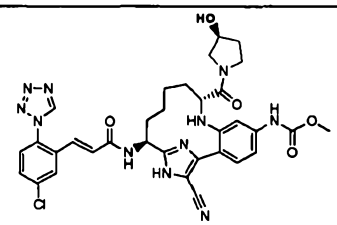
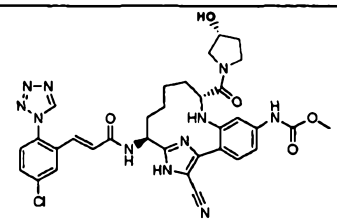
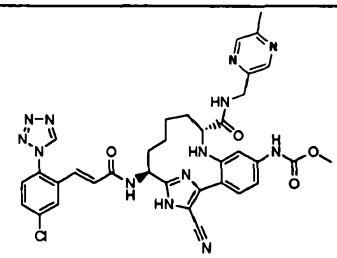
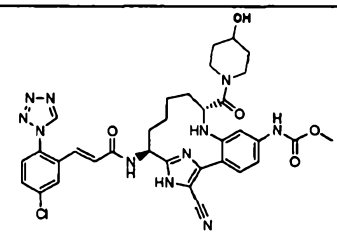
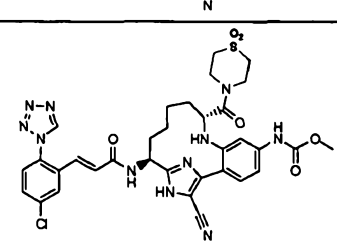
mmol)溶解於DCM(0.3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮反應物，且藉由逆相HPLC純化殘餘物。藉由使含產物之溶離份穿過PL-HCO_3 MP SPE濾筒將該溶離份中和，之後蒸發至乾燥，得到呈白色固體狀之實例I-283 (12 mg，36.4%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.53 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, *J*=2.48 Hz), 7.68 (1 H, dd, J=8.53, 2.20 Hz), 7.59 (1 H, d, J=8.53 Hz), 7.46 (2 H, d, J=8.25 Hz), 7.05-7.18 (2 H, m), 6.83 (1 H, d, J=15.68 Hz), 5.22 (1 H, dd, J=10.73, 6.88 Hz), 3.77 (3 H, s), 2.77-2.87 (1 H, m), 2.09-2.19 (1 H, m), 1.78-1.96 (2 H, m), 1.64-1.78 (1 H, m), 1.40-1.53 (2 H, m), 1.28-1.40 (10 H, m), 0.39-0.55 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z:* 687.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=9.28 min。

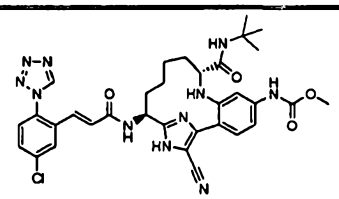
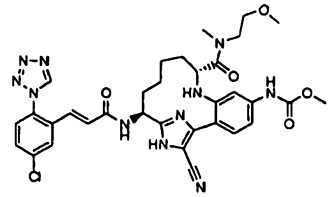
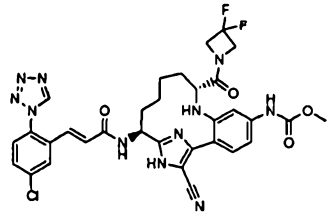
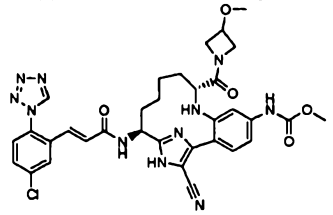
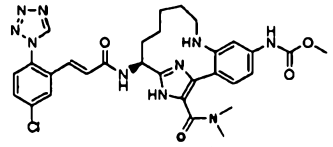
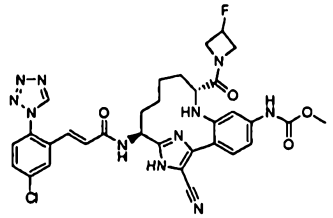
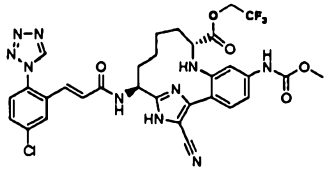
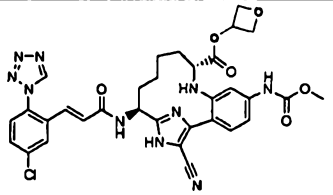
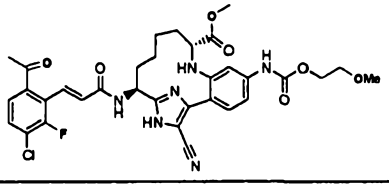
根據以下中所述之程序製備實例I-284：88C，藉由用中間物37替代88B且用中間物39替代中間物12；接著進行步驟I-226B；10D，藉由用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；2E/2F；10H；及1G。根據以下中所述之程序製備實例I-286：88C，藉由用中間物37替代88B且用中間物39替代中間物12；接著進行步驟I-226B；10D，藉由用戊-4-烯酸替代丁-3-烯酸；2E/2F；10H；在45℃下於甲醇中用1.0 M氫氧化鈉水溶液對甲酯進行皂化；及1G。

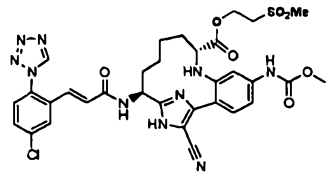
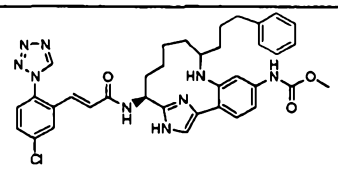
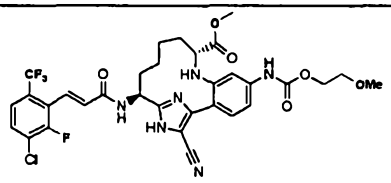
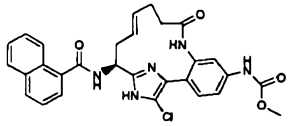
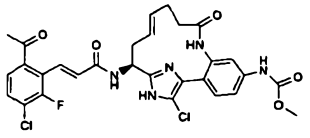
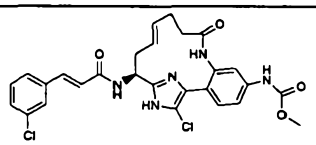
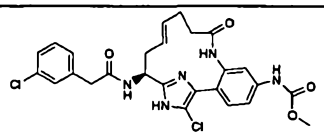
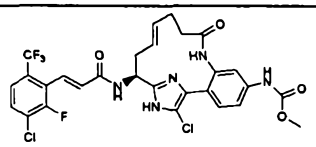
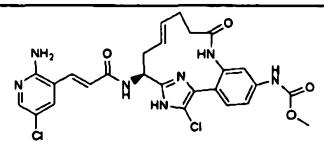
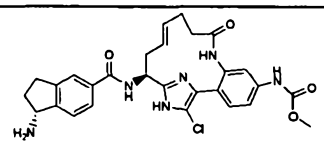
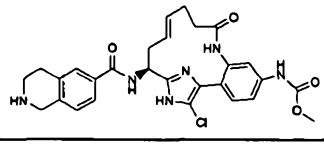
表I-17：實例I-265至I-334

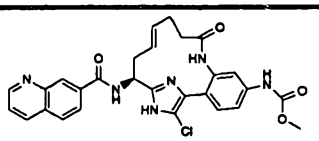
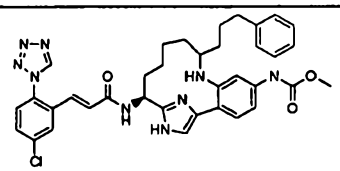
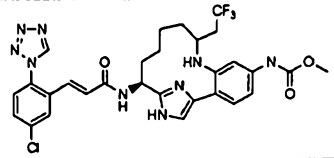
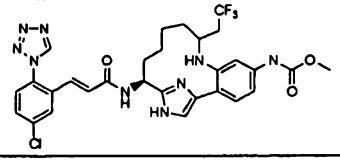
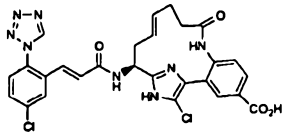
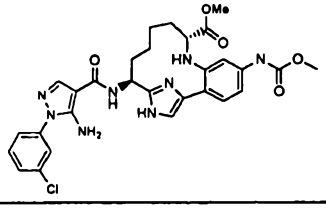
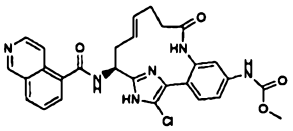
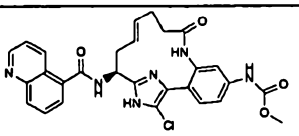
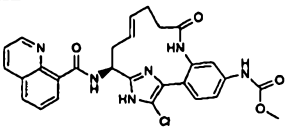
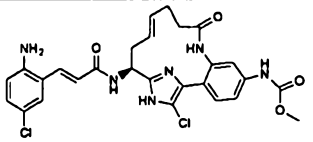
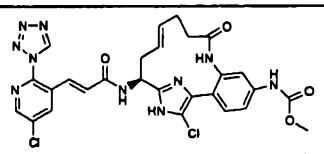
實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.) (方法)
I-265		579.2	6.4
I-266		664.4	5.7
I-267		650.4	5.2
I-268		567.4	5.8
I-269		605.4	5.9
I-270		611.2	6.9
I-271		595.2	5.1
I-272		634.2	6.2
I-273		634.2	7.0
I-274		520.3	5.4
I-275		648.1	7.4
I-276		707.3	8.8

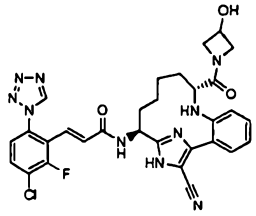
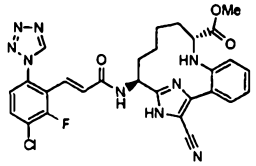
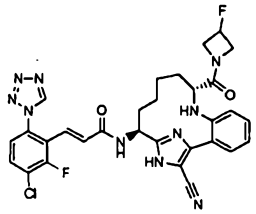
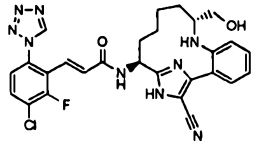
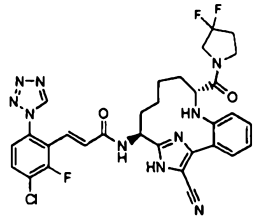
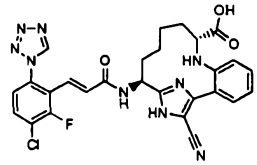
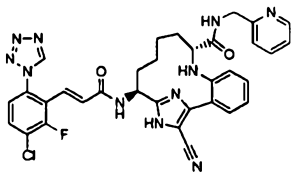
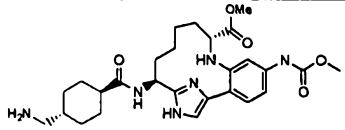
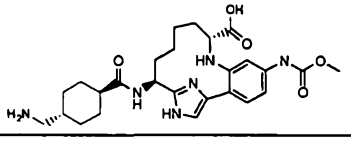
實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.) (方法)
I-277		740.3	6.7
I-278		689.4	8.6
I-279		700.3	7.7
I-280		686.1	6.9
I-281		670.1	7.7
I-282		711.2	6.2
I-283		687.2	9.3
I-284		573.0	5.25(D)
I-285		673.1	8.9
I-286		559.0	7.50(D)

實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.) (方法)
I-287		606.1	5.55
I-288		700.1	7.16
I-289		715.2	5.35
I-290		700.1	7.01
I-291		700.1	7.00
I-292		736.1	6.87
I-293		714.2	7.01
I-294		748.1	7.77

實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.) (方法)
I-295		686.1	8.01
I-296		702.2	7.42
I-297		706.2	8.45
I-298		700.2	7.75
I-299		633.1	5.50
I-300		688.1	7.93
I-301		713.1	9.13
I-302		687.1	7.87
I-303		681.1	8.89

實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.) (方法)
I-304		737.0	7.68
I-305		680.3	7.07
I-306		707.0	9.92
I-307		544.0	6.8
I-308		615.9	7.1
I-309		554.0	7.4
I-310		542.0	6.9
I-311		639.9	8.3
I-312		570.0	4.5
I-313		549.0	3.5
I-314		549.0	6.5

實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.) (方法)
I-315		545.0	4.2
I-316		680.2	7.44
I-317		644.0	6.61
I-318		644.0	6.37
I-319		592.9	6.41
I-320		607.0	6.67
I-321		545.0	3.61
I-322		545.0	3.75
I-323		544.9	5.37
I-324		568.9	7.38
I-325		622.9	6.05

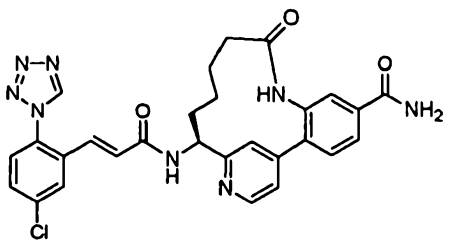
實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.) (方法)
I-326		631.0	7.09
I-327		590.0	9.21
I-328		633.0	8.21
I-329		562.0	6.05
I-330		665.0	8.97
I-331		575.9	8.01
I-332		666.1	6.02
I-333		527.1	4.51
I-334		513.1	3.88

藉由利用步驟15D中所述之偶合條件使91A與經適當取代之羧酸衍生物(R-CO_2H)偶合，接著進行如步驟3C中所述

之脫除Boc保護基的步驟，分兩個步驟製備實例II-1及II-2。根據以下中所述之程序製備實例II-3：步驟3C，藉由用88G替代3B；接著進行步驟15D，藉由用經適當取代之羧酸替代中間物2；接著進行脫除Boc保護基之步驟3C。藉由利用步驟15D中所述之偶合條件使96A與經適當取代之羧酸衍生物偶合，製備實例II-4及II-5。在II-5之情況下，需要如步驟3C中所述之額外的脫除Boc保護基的步驟。

實例II-6.

(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.02,7]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-5-甲酸醯胺三氟乙酸鹽



II-6A. (S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸苯甲酯：將88B(1.135 g，3.96 mmol)溶解於MeOH(39.6 mL)中，且添加4 M HCl之二噁烷溶液(19.79 mL，79 mmol)。在Ar下在室溫下攪拌反應物約2小時，隨後蒸發以移除MeOH且用Et_2O濕磨2次，得到(S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-胺二鹽酸鹽(1.005 g，99%，MS (ESI) m/z: 183.1 $(M+H)^+$)，將其溶解於MeOH(13.11 mL)中且用碳酸苯甲酯2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(1.078 g，4.33 mmol)及DIPEA(2.060 mL，11.80 mmol)處理。在室溫下攪拌所得

混合物5分鐘，隨後汽提至乾燥，用EtOAc稀釋，且用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈無色油狀之II-6A(1.19 g，96%)。MS (ESI) *m/z:* 317.2 $(M+H)^+$。

II-6B. (S)-2-(1-(苯甲基氧基羰基胺基)丁-3-烯基)吡啶-4-基硼酸三氟乙酸鹽：藉由抽真空且用Ar回填3次，使密封管中II-6A(0.75 g，2.368 mmol)、雙(新戊二醇根基)二硼(0.802 g，3.55 mmol)、乙酸鉀(0.697 g，7.10 mmol)、$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(1:1)(0.193 g，0.237 mmol)及DMSO(7.89 mL)之混合物脫氣，隨後在80℃下加熱反應物6-8小時，隨後在室溫下靜置隔夜。以相同方式進行第二反應。合併兩個反應物，且用EtOAc稀釋，隨後經小CELITE®墊過濾，用EtOAc沖洗該墊數次。將濾液轉移至分液漏斗中，且用H_2O洗滌3次，再次經CELITE®再過濾，隨後用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到深棕色油狀物，藉由逆相HPLC純化，得到呈白色泡沫狀之II-6B(1.325 g，63.6%)。MS (ESI) *m/z:* 327.3 $(M+H)^+$。

II-6C. (S)-1-(4-(2-胺基-4-氰基苯基)吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸苯甲酯二(三氟乙酸鹽)：向20 mL微波管中II-6B(0.44 g，1.000 mmol)、3-胺基-4-溴苯甲腈(0.164 g，0.833 mmol)(81378-051-01)、溴化四丁基銨(0.013 g，0.042 mmol)及2 M碳酸鈉(1.249 mL，2.499 mmol)中添加甲苯(6.92 mL)及EtOH(2.88 mL)，且藉由抽真空/用Ar吹拂3次，使溶液脫氣。添加$(Ph_3P)_4Pd$(0.048 g，0.042

mmol)，且再次將小瓶抽真空/用Ar吹拂三次。以相同方式再製備兩個小瓶。蓋上所有3個小瓶，且於油浴中在95℃下加熱隔夜。隨後在室溫下攪拌反應物3天。合併小瓶之內容物，且用EtOAc稀釋且用水、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，隨後經無水硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈淺黃色泡沫狀之II-6C(0.758 g，48.4%)。MS (ESI) *m/z:* 399.3 $(M+H)^+$。

II-6D. ((E)-(S)-5-氰基-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.02,7]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-庚烯-14-基)-胺基甲酸苯甲酯：自II-6C利用關於步驟10D及2E/F所述之程序，分兩個步驟製備II-6D。MS (ESI) *m/z:* 439.2$(M+H)^+$。

II-6E. ((E)-(S)-5-胺甲醯基-9-側氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.02,7]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-庚烯-14-基)-胺基甲酸苯甲酯：將II-6D(0.015 g，0.034 mmol)(81378-069-01)溶解於DMSO(0.171 mL)中，且添加K_2CO_3(0.014 g，0.103 mmol)。隨後逐滴添加30% H_2O_2(0.038 mL，0.376 mmol)。在氮氣下在室溫下攪拌淺黃色懸浮液約1小時。用水稀釋反應混合物，且用EtOAc萃取3次。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈無色殘餘物形式之粗醯胺(0.022 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z:* 457.3 $(M+H)^+$。

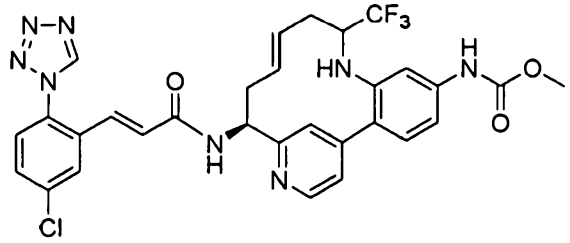
實例II-6. 自II-6E，利用關於步驟10F及1G所述之程序，製備標題化合物。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.49 (1 H, s) 8.76 (1 H, d, J=5.78 Hz) 8.00 (1 H, d, J=1.10

Hz) 7.95-7.99 (2 H, m) 7.82 (1 H, dd, J=5.78, 1.65 Hz) 7.80 (1 H, d, J=1.65 Hz) 7.77 (1 H, d, J=8.25 Hz) 7.66 (1 H, dd, J=8.39, 2.34 Hz) 7.57 (1 H, d,J=8.53 Hz) 7.10 (1 H, d, J=15.41 Hz) 6.79 (1 H, d, J=15.68 Hz) 5.12 (1 H, dd, J=10.73, 5.78 Hz) 2.50 (1 H, ddd, J=12.52, 6.74, 1.93 Hz) 2.07-2.19 (1 H, m) 1.93-2.01 (1 H, m) 1.82-1.92 (1 H, m) 1.70-1.80 (1 H, m) 1.60 -1.69 (1 H, m) 1.33-1.42 (1 H, m) 0.71-0.86 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z:* 557.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=4.95 min。

自88B根據關於以下所述之程序製備實例II-7：步驟II-6A，藉由用二碳酸二第三丁酯替代碳酸苯甲酯2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯；88C，藉由用(S)-2-(1-(第三丁氧基羰基胺基)丁-3-烯基)吡啶-4-基醋酸替代88B且用4-胺基-3-溴苯甲酸甲酯替代中間物12；10D；2E/F；及2G；接著用1 M LiOH之THF溶液水解甲酯；隨後進行步驟3A及1G。根據關於以下步驟所述之程序類似地製備實例II-8：II-6C，藉由用(S)-2-(1-(第三丁氧基羰基胺基)丁-3-烯基)吡啶-4-基醋酸替代II6-B且用4-胺基-3-溴苯甲腈替代3-胺基-4-溴苯甲腈；10D，2E/F，3C及1G。

實例II-11.

{(E)-(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-三氟甲基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-庚烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



II-11A. (S)-1-(4-(2-胺基-4-硝基苯基)吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：根據步驟88C中所述之程序，藉由用(S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯替代88B，製備化合物II-11A。MS (ESI) 385.1 $(M+H)^+$。

II-11B. (S)-1-(4-(2,4-二胺基苯基)吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯：向II-11A(2.9 g，7.54 mmol)於甲醇(75 mL)中之橙色澄清溶液中依次添加鋅塵(4.93 g，75 mmol)及氯化銨(4.04 g，75 mmol)。劇烈攪拌所得懸浮液4小時。停止反應，且經由0.45微米GMF用甲醇溶離過濾，得到黃色澄清濾液。濃縮濾液，得到黃黑色殘餘物。將殘餘物在EtOAc與0.25 M HCl(50 mL)之間分配，且分離各層。用0.25 M HCl(1×50 mL)萃取有機層。合併之水層用1.5 M K_2HPO_4鹼化，隨後用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色泡沫狀之II-11B(2.63 g，98%)。MS (ESI) *m/z:* 355.2 $(M+H)^+$。

II-11C. {3-胺基-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-苯基}-胺基甲酸甲酯：經30分鐘，向II-11B(2.63 g，7.42 mmol)及吡啶(0.600 ml，7.42 mmol)於二氯甲烷(74.2 mL)中之棕色澄清冷(-78℃)溶液中逐滴添加氯

甲酸甲酯(0.516 ml，6.68 mmol)。在-78℃下攪拌反應物。1.5小時後，用飽和NH_4Cl淬滅反應物，隨後使反應物升溫至室溫。用DCM及水稀釋反應物，且分離各層。用DCM(1×)萃取水層。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。依序添加溶解於DCM(約10 mL)中之殘餘物及己烷(約300 mL)，得到底部具有棕色膠狀黏性物質之棕色懸浮液。音波處理混合物，得到底部具有棕色物質之幾乎澄清的溶液。傾析溶液，且用己烷沖洗底部物質，乾燥，得到呈微棕色泡沫狀之II-11C(2.7 g，88%)。LCMS (ES) 413.2 $(M+H)^+$。

II-11D. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-3-(1-乙氧基-2,2,2-三氟-乙基胺基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：在120℃下微波處理II-11C(2.296 g，5.57 mmol)、pTsOH(0.053 g，0.278 mmol)及三氟乙醛乙基半縮醛(2.63 ml，22.27 mmol)於乙醇(11.13 mL)中之黃色澄清溶液3小時。濃縮反應物，藉由正相層析純化，得到呈黃色固體狀且呈非對映異構體之混合物形式的II-11D(1.61 g，53.7%)。MS (ESI) *m/z:* 539.2 $(M+H)^+$。

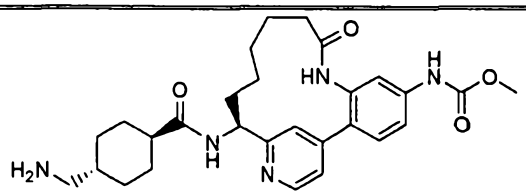
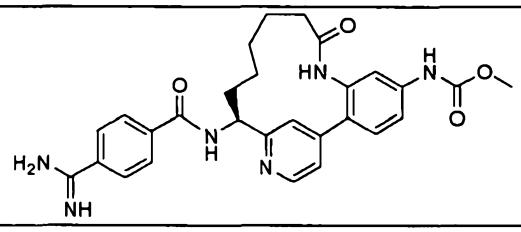
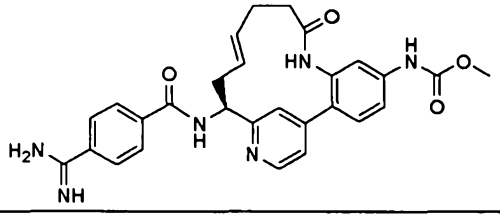
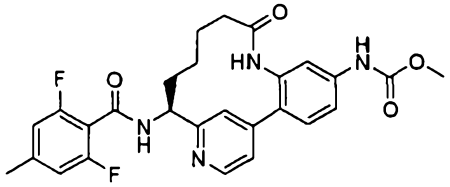
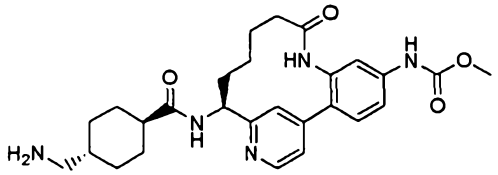
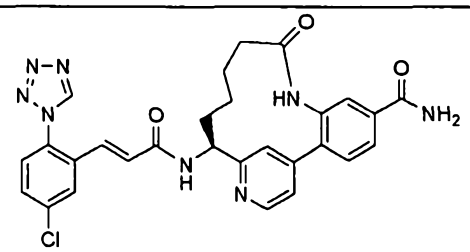
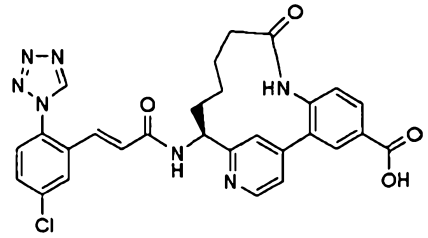
II-1 IE. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-3-(1-三氟甲基-丁-3-烯基胺基)-苯基]-胺基甲酸甲酯：向II-11D(1.816 g，3.37 mmol)於THF(33.7 mL)中之冷(-20℃)溶液中逐滴添加溴化烯丙基鎂(1 M於Et_2O中，15.17 ml，15.17 mmol)。在-20℃下攪拌所得紅色混濁反應混合物。3小時後，再添加溴化烯丙基鎂(0.8 mL，0.8 mmol)。

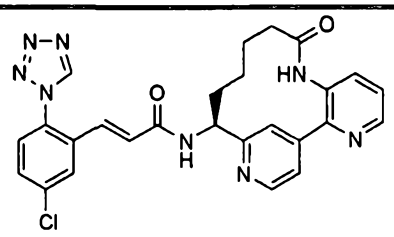
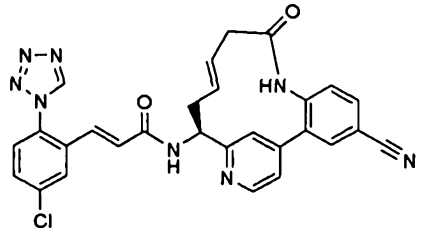
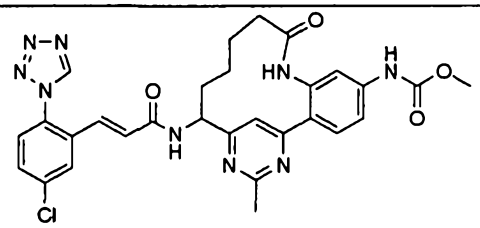
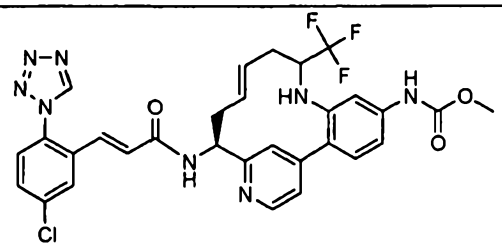
再過20分鐘後，用飽和NH_4Cl淬滅反應混合物，且使反應物升溫至室溫。將反應物在水與EtOAc之間分配，且分離各層。用EtOAc(2×)萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈黃色泡沫狀且呈非對映異構體之混合物形式之II-11E(1.45 g，80 %)。MS (ESI) *m/z:* 535.3 $(M+H)^+$。

II-11F及II-11G. ((E)-(S)-14-第三丁氧基羰基胺基-9-三氟甲基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-庚烯-5-基)-胺基甲酸甲酯：根據88G中所述之程序，藉由用II-11E替代88F，製備化合物II-11F(非對映異構體A)及II-11G(非對映異構體B)。II-11F：MS (ESI) *m/z:* 507.2 $(M+H)^+$。II-11G：MS (ESI) *m/z:* 507.3 $(M+H)^+$。

II-11H. 根據以下中所述之程序製備實例II-11：步驟3C，藉由用II-11F(非對映異構體A)替代3B；接著進行步驟1G。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.51 (s, 1 H), 8.64 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=6.1, 1.6 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.27 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.09-7.18 (m, 2 H), 6.76 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 5.59-5.72 (m, 1 H), 5.06-5.24 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.43 -3.57 (m, 1 H), 2.83-2.94 (m, 1 H), 2.47-2.65 (m, 2 H), 2.26-2.39 (m, 1 H)。^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -75.49, -77.15。MS (ESI) *m/z:* 639.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.74 min。

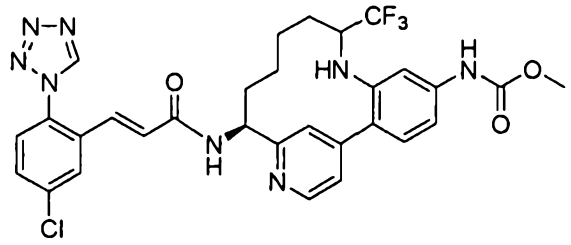
表 II-1：實例 II-1 至 II-11

實例編號	結構	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
II-1		508.2	6.5(C)
II-2		515.1	6.3(C)
II-3		513.1	6.3(C)
II-4		509.1	4.9
II-5		494.4	6.5(C)
II-6		557.3	5.0
II-7		558.2	5.2

實例編號	結構	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min) (方法)
II-8		515.2	4.1(B)
II-9		537.2	6.2
II-10	 (外消旋物)	602.1	6.4
II-11	 (單一對掌性)	639.2	6.7

實例II-12.

{(S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-9-三氟甲基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-5-基}-胺基甲酸甲酯二(三氟乙酸鹽)



II-12A. ((S)-5-甲氧基羰基胺基-9-三氟甲基-8,16-二氮

雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-14-基)-胺基甲酸第三丁酯：向II-11F(非對映異構體A)(0.46 g，0.908 mmol)於EtOH(6 mL)中之溶液中添加TFA(0.070 mL，0.908 mmol)及10%鈀/碳(0.097 g，0.091 mmol)。使氫氣自氣球鼓泡穿過反應物數分鐘，隨後在氫氣球下攪拌反應物24小時。再添加TFA(0.070 mL，0.908 mmol)，且在氫氣球下再攪拌反應物24小時。經由0.45 μm GMF用MeOH沖洗過濾反應物。濃縮濾液。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈黃色固體狀之II-12A(0.4 g，產率87%)。MS (ESI) *m/z:* 509.3 $(M+H)^+$。

II-12B. ((S)-14-胺基-9-三氟甲基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-5-基)-胺基甲酸甲酯三(三氟乙酸鹽)：根據3C中所述之程序，藉由用II-12A替代3B，製備化合物II-12B。MS (ESI) *m/z:* 409.1 $(M+H)^+$。

II-12C. 根據步驟1G中所述之程序，藉由用II-12B替代1F，製備實例II-12。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.48 (s, 1 H), 8.73 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 8.66 (d,J=6.1 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=6.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 5.17 (dd, J=11.7, 6.5 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.95-

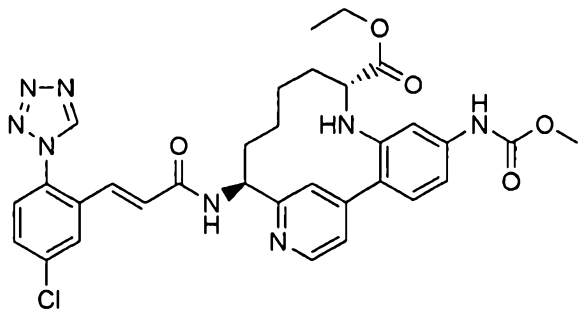
3.05 (m, 1 H), 2.20 -2.31 (m, 1 H), 1.84-1.99 (m, 2 H), 1.71-1.80 (m, 1 H), 1.51-1.62 (m, 2 H), 1.41-1.50 (m, 1 H), 0.33-0.45 (m, 1 H)。^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -75.06, -77.30。MS (ESI) *m/z:* 641.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.06 min。

藉由利用步驟15D中所述之偶合條件使II-12B與經適當取代之羧酸衍生物(R-CO_2H)偶合，接著進行如步驟3C中所述之脫除Boc保護基的步驟，分兩個步驟製備實例II-13及II-14。

根據以下中所述之程序製備實例II-15：II-12，藉由用II-11G替代II-11F；接著進行II-14。

實例II-17.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-9-甲酸乙酯，非對映異構體A，二(三氟乙酸鹽)



II-17A. 2-{2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-5-甲氧基羰基胺基-苯基胺基}-戊-4-烯酸乙酯：根據I-67A中所述之程序，藉由用II-11C替代10C，製

備化合物II-17A。MS (ESI) *m/z:* 539 $(M+H)^+$。

II-17B. (E)-(9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-庚烯-9-甲酸乙酯(非對映異構體A)；及II-17C. (E)-(9S,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,11,15,17-庚烯-9-甲酸乙酯(非對映異構體B)：根據88G中所述之程序，藉由用II-17A替代88F，製備化合物II-17B(非對映異構體A)及II-17C(非對映異構體B)。藉由對掌性HPLC(OJ管柱，20:20:60 EtOH:MeOH:庚烷)分離非對映異構體。II-17B(非對映異構體A)：MS *(EST) m/z:* 512, 511 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz): δ ppm 8.56 (d, 1H, J=5), 7.62 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J=5), 7.20 (d, 1H, J=8), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J=9), 5.44 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.12 (q, 2H, J=7), 3.73 (s, 3H), 3.31 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (m, 3H)。II-17C(非對映異構體B)：MS (ESI) *m/z:* 512, 511 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz): δ ppm 8.56 (d, 1H, J=5), 7.49 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J=9), 5.66 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (m, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.14 (t, 3H, J=7)。

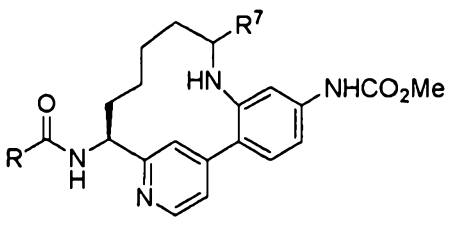
II-17D. (9R, 14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,

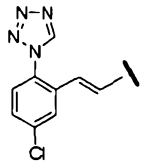
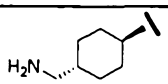
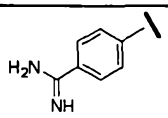
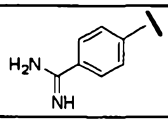
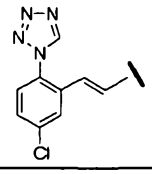
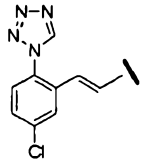
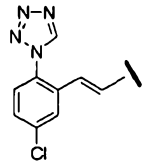
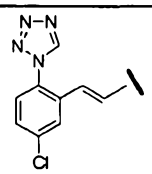
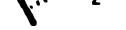
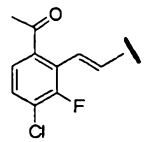
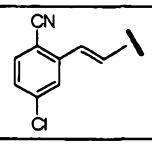
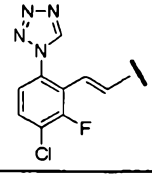
15,17-己烯-9-甲酸乙酯：根據II-12A中所述之程序，藉由用II-17B(非對映異構體A)替代II-11F，製備化合物II-17D。MS (ESI) *m/z:* 514, 513 $(M+H)^+$。

II-17E. (9R,14S)-14-胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,5,17-己烯-9-甲酸乙酯三鹽酸鹽：在室溫下攪拌II-17D(175 mg，0.341 mmol)及氯化氫(1.71 ml，6.83 mmol)(4 M之二噁烷溶液)及乙酸乙酯(2 mL)之混合物1小時。在真空中移除溶劑，得到淺棕褐色黃色固體(130 mg)：MS (ESI) *m/z:* 414, 413 $(M+H)^+$。產物不經進一步純化即使用。

II-17F. 根據1G中所述之程序，藉由用II-17E替代1F，製備實例II-17。MS (ESI) *m/z:* 647, 645 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (MeOH-d4, 400 MHz): 9.49 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J=9), 7.97 (d, 1H, J=2), 7.77 (d, 1H, J=9), 7.67 (dd, 1H, J=9, 2), 7.57 (d, 1H, J=9), 7.47 (d, 1H, J=8), 7.38 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H, J=9, 2), 7.11 (d, 1H, J=15), 6.80 (d, 1H, J=15), 5.15 (m, 1H), 4.00 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.08 (d, 1H, J=9), 2.20 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.12 (t, 3H, J=7), 0.42 (m, 2H)。

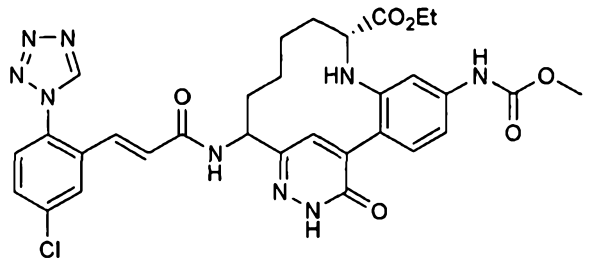
表II-2：實例II-12至II-22



實例編號	R	R^3	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min)
II-12		CF_3 (來自II-11F)	641.2	6.9
II-13		CF_3 (來自II-11F)	548.4	4.8
II-14		CF_3 (來自II-11F)	555.4	4.8
II-15		CF_3(來自II-11G)	555.3	3.9
II-16		H	573.3	6.2
II-17			645.4	6.5
II-18			645.4	6.1
II-19			617.4	5.7
II-20			637.5	7.0
II-21			602.5	7.1
II-22			663.4	6.9

實例II-24.

(R)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-18-側氧基-8,16,17-三氮雜-三環[13.3.1.02,7]十九-1(19),2(7),3,5,15-戊烯-9-甲酸乙酯



II-24A. ((S)-3-第三丁氧基羰基胺基-2-側氧基-己-5-烯基)-磷酸二甲酯：在-78℃下，向甲基磷酸二甲酯(6.99 ml，65.4 mmol)於THF(43.6 mL)中之溶液中緩慢添加BuLi(40.9 ml，65.4 mmol)。添加後，攪拌反應物40分鐘，隨後逐滴添加(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸甲酯(3 g，13.08 mmol)於THF(10 mL)中之溶液。在-78℃下再繼續攪拌40分鐘。藉由依序添加水及EtOAc淬滅反應物。用1 M HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到澄清油狀物。藉由正相層析純化，得到呈無色油狀之II-24A(4.19 g，99%)。MS (ESI) *m/z:* 344.0 $(M+Na)^+$。

II-24B. (4-甲氧基羰基胺基-2-硝基-苯基)-側氧基-乙酸：分數份向4-乙醯基-3-硝基苯基胺基甲酸甲酯(10.5 g，44.1 mmol)於吡啶(44.1 mL)中之溶液中添加二氧化硒(7.34 g，66.1 mmol)。在氬氣下在60℃下攪拌反應物隔夜。蒸發溶劑，且抽吸數小時以移除大部分吡啶。添加1.0 N HCl (60 mL)，且過濾混合物，用1 N HCl沖洗。將固體置放於

45℃下之真空烘箱中隔夜。添加MeOH(200 mL)，過濾，濃縮濾液，得到13.8 g呈帶棕色泡沫狀之II-24B。MS (ESI) *m/z:* 269.0, 223.0 $(M+NH)^+$。

II-24C. (4-甲氧基羰基胺基-2-硝基-苯基)-側氧基-乙酸甲酯：在0℃下向II-24B(5 g，16.03 mmol)於DCM(57.3 mL)中之紅色油狀物中添加TEA(3.13 ml，22.45 mmol)。音波處理混合物以使之溶解於紅色溶液中。在0℃下逐滴添加氯甲酸甲酯(1.739 ml，22.45 mmol)。5分鐘後，用CH_2Cl_2(100 ml)稀釋反應混合物，用1 M HCl、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到紅色固體。用DCM及EtOAc濕磨，過濾。用DCM/Hex洗滌固體，且在真空烘箱中在45℃下乾燥，得到2.79 g(62%)呈淺棕色固體狀之II-24C。MS (ESI) *m/z:* 223.0(碎片)。

II-24D. {4-[6-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-3-側氧基-2,3-二氫-噠嗪-4-基]-3-硝基-苯基}-胺基甲酸甲酯：在室溫下向II-24A(911 mg，2.84 mmol)於EtOH(30 mL)中之澄清溶液中添加碳酸鉀(588 mg，4.25 mmol)。攪拌反應混合物2小時。藉由旋轉蒸發移除溶劑及真空泵來移除溶劑。添加THF(體積：30.0 mL)，接著添加II-24C。3小時後，添加肼(0.356 ml，11.34 mmol)，且在室溫下攪拌反應物3天。用EtOAc稀釋反應物，用1 N HCl、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由正相層析純化，得到呈黃色泡沫狀之II-24D(380 mg，29%)。MS (ESI) *m/z:*

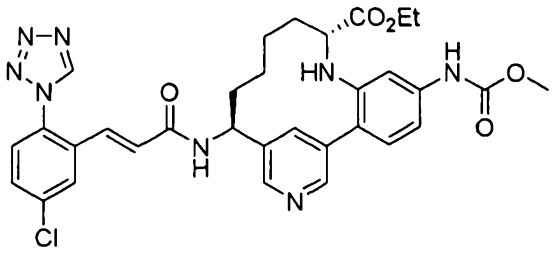
460.2 $(M+NH)^+$。

II-24E. {4-[6-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-3-側氧基-2,3-二氫-噠嗪-4-基]-3-胺基-苯基}-胺基甲酸甲酯：根據15B中所述之程序，藉由用II-24D替代15A，製備實例II-24E。

II-24F. 根據I-67A中所述之程序，藉由用II-24E替代10C；接著進行步驟II-17B/II-17C；II-17D；II-17E；及II-17F中所述之程序，製備實例II-24。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) d 9.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.18-7.01 (m, 1H), 6.80 (d, J=15.4 Hz, 1H), 5.03 (dd, J=11.4, 5.9 Hz, 1H), 4.14-3.92 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.51-3.39 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 1H), 1.63 -1.40 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.2 Hz, 2H), 0.96-0.81 (m, 1H)。MS (ESI) *m/z:* 662.2 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=9.81 min(方法D)。

實例II-26.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-8,17-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2(7),3,5,15,17-己烯-9-甲酸乙酯，非對映異構體A，二(三氟乙酸鹽)



II-26A. (R,E)-N-((5-溴吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺：根據88A中所述之程序，藉由用5-溴菸鹼醛替代4-氯吡啶甲醛，使用(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺製備實例II-26A。MS (ESI) *m/z:* 291.2 $(M+H)^+$。

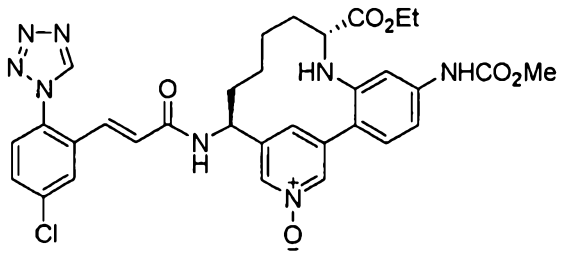
II-26B. (R)-N-((S)-1-(5-溴吡啶-3-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺：參考文獻：Lin(*Organic Letters*, 10:1259 (2008))。向溴化鈉飽和水溶液(600 mL)中添加粉狀II-26A(8.3 g，28.7 mmol)及鋅(13.18 g，115 mmol)。經由注射泵添加烯丙基溴(13.66 g，115 mmol)，且在室溫下攪拌所得淺橙色懸浮液隔夜，產生米色泡沫體。反應物用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層經無水$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮，得到鬆軟的橙色固體，重量為8 g。藉由正相層析純化，得到4.25 g呈米色固體狀之II-26B。MS (ESI) *m/z:* 333.0 $(M+H)^+$。

II-26C. 根據88D中所述之程序，藉由用II-26B替代88C；接著進行如88C；88F；I-67A；88G；2G；II-17E；及1G中所述之步驟，製備實例II-26。^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.49 (1 H, s), 9.36 (1 H, d, J=13.5 Hz), 8.76 (1 H, d, J=5.2 Hz), 8.54 (1 H, br. s.), 7.97 (1 H, d, J=2.2 Hz), 7.66 (1 H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 7.57 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.41 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.35 (1 H, s), 7.23 (1 H, d, J=8.3

Hz), 7.11 (1 H, d, J=15.7 Hz), 6.75 (1 H, d, J=15.7 Hz), 5.11-5.19 (1 H, m), 3.94-4.06 (2 H, m), 3.75 (3 H, s), 3.12 (1 H, d, J=11.6 Hz), 2.14-2.22 (1 H, m), 1.69- 1.95 (3 H,m), 1.36-1.51 (3 H, m), 1.11 (3 H, t, J=7.2 Hz), 0.57 (1 H, d, J=11.6 Hz)。MS (ESI) *m/z:* 645.1 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=6.82 min(方法D)。

實例II-28.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-17-氧基-8,17-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-9-甲酸乙酯，非對映異構體A，三氟乙酸鹽

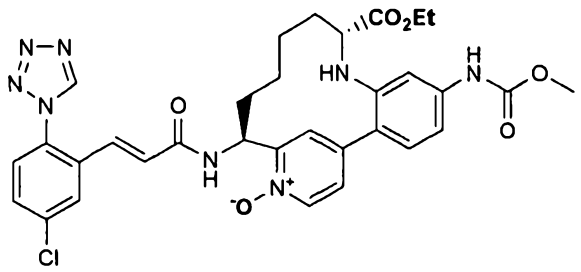


II-28A. 用MeOH稀釋實例II-26(15 mg，0.017 mmol)且經固體碳酸氫鈉濾筒過濾，形成游離鹼。濃縮濾液，且向所得固體中添加DCM(1 mL)及mCPBA(5.78 mg，0.026 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時。用飽和亞硫酸鈉、飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌反應混合物，隨後經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相層析純化，得到呈淡黃色固體狀之II-28(8.7 mg，65%)。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.49 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 8.37 (1 H, s), 8.18 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, J=2.2 Hz), 7.66 (1 H, dd, J=8.4, 2.3 Hz),

7.56 (1 H, d,J=8.5 Hz), 7.27-7.39 (2 H, m), 7.05-7.22 (2 H, m), 6.73 (1 H, d, *J*=15.4 Hz), 5.01-5.12 (1 H, m), 3.88-4.07 (2 H, m), 3.74 (3 H, s), 3.18 (1 H, dd, *J*=11.8, 1.4 Hz), 2.05-2.19 (1 H, m), 1.79-1.94 (1 H, m), 1.67-1.79 (2 H, m), 1.35-1.53 (3 H, m), 1.10 (3 H, t, J=7.0 Hz), 0.56-0.72 (1 H, m)。MS (ESI) *m/z*: 661.3 $(M+H)^+$。分析型HPLC：RT=7.91 min(方法D)。

實例II-29.

(9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-甲氧基羰基胺基-16-氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-9-甲酸乙酯三氟乙酸鹽



II-29A. 2-(第三丁氧基羰基-{2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-5-甲氧基羰基胺基-苯基}-胺基)-戊-4-烯酸乙酯二鹽酸鹽：向實例II-17A(125 mg，0.232 mmol)於二氯甲烷(2.5 mL)中之溶液中添加DMAP(28.4 mg，0.232 mmol)及Boc_2O(0.119 mL，0.511 mmol)，接著添加DIEA(0.101 mL，0.580 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。在真空中濃縮反應混合物，用乙酸乙酯溶解且用鹽水洗滌。隨後利用正相層析純化粗

產物。MS (ESI) *m/z:* 639。

II-29B. (E)-(S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,11,15,17-庚烯-8,9-二甲酸8-第三丁酯9-乙酯：根據關於88G所述之程序，藉由用II-29A替代88F，製備該化合物。藉由逆相層析純化呈非對映異構體之混合物形式的該化合物。MS (ESI) *m/z:* 611。

II-29C. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-8,9-二甲酸8-第三丁酯9-乙酯：根據II-12A中所用之程序，藉由用II-29B替代II-11F，製備該實例。藉由逆相層析分離實例II-29C之非對映異構體。對於非對映異構體1(較短滯留時間)與非對映異構體2(較長滯留時間)，MS (ESI) *m/z:* 613；各為單三氟乙酸鹽。

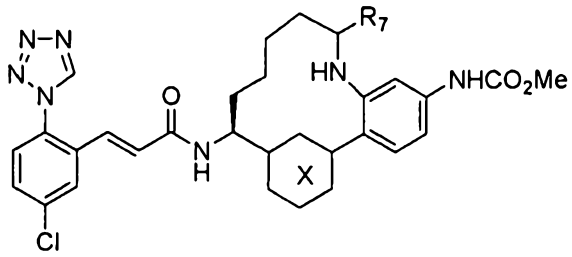
II-29D. (9R,14S)-14-第三丁氧基羰基胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-8,9-二甲酸8-第三丁酯9-乙酯：向實例II-29C，非對映異構體2(21 mg，0.034 mmol)於乙酸乙酯中之溶液中添加飽和碳酸鈉水溶液。混合後，分離各層，且有機層經硫酸鎂乾燥。過濾且在真空中移除溶劑，得到游離鹼。隨後用DCM(0.5 mL)稀釋。添加間氯過苯甲酸(mCPBA)(11.52 mg，0.051 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且依序用飽和Na_2SO_3溶液、飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾

燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物不經進一步純化即使用。MS (ESI) *m/z:* 629。

II-29E. (9R,14S)-14-胺基-5-甲氧基羰基胺基-16-氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-9-甲酸乙酯：混合實例II-29D與HCl之二噁烷溶液，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。在真空中濃縮反應混合物，且不經任何進一步純化即以二鹽酸鹽形式用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z:* 429。

實例II-29. 根據用於製備實例1G之程序，將(E)-3-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙烯酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(18 mg，0.052 mmol)及II-29E(26 mg，0.052 mmol)溶解於DMF(0.5 mL)中，隨後添加DIPEA(0.090 mL，0.518 mmol)。在氬氣下在室溫下攪拌反應混合物4小時。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋反應混合物且用10% LiCl溶液洗滌。經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，得到粗產物，藉由逆相層析純化。藉由凍乾在真空中移除溶劑，得到固體(wt=9 mg，產率21%)：MS (ESI) *m/z:* 660.4；^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 9.12 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.41-8.23 (m, 2H), 7.96-7.80 (m, 2H), 7.64-7.44 (m, 3H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.11 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.97 (d,J=15.4 Hz, 1H), 6.75 (d,J=15.4 Hz, 1H), 5.50-5.37 (m, 1H), 4.01-3.83 (m, 3H), 3.76-3.69 (m, 4H), 2.95 (s, 1H), 2.32 (br. s., 1H), 1.95 (m, 1H) 1.92-1.72 (m, 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 3H), 1.15 -0.93 (m, 3H)。

表 II-3：實例 II-23 至 II-29



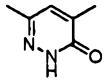
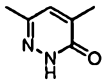
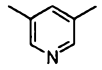
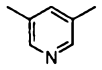
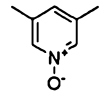
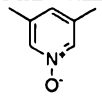
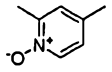
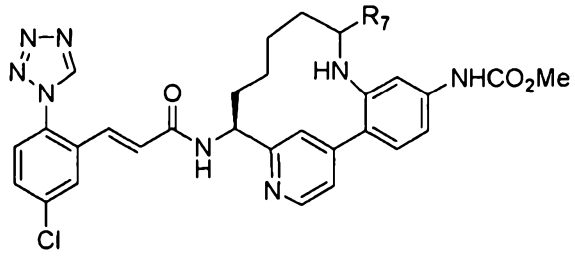
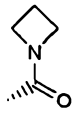
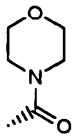
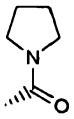
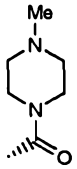
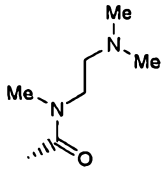
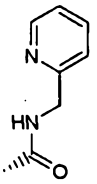
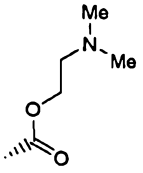
實例編號	x	R^7	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.)
II-23		CO_2Et (非對映異構體混合物)	662.2	9.5
II-24		CO_2Et (非對映異構體混合物)	662.2	9.8
II-25			645.1	6.7
II-26			645.1	6.8
II-27			661.1	8.8
II-28			661.3	7.9
II-29			660.4	7.9

表 II-4：實例 II-30 至 II-38

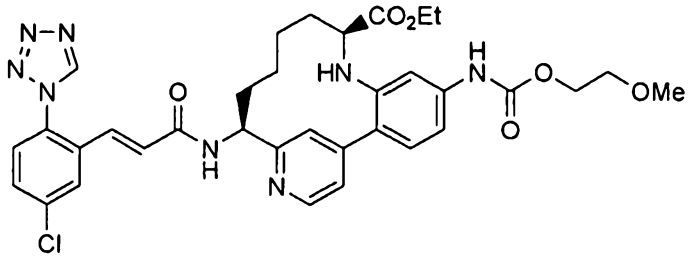


實例編號	R^7	LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT (min.)
II-30		617.1	6.9
II-31		631.3	7.6
II-32		656.3	7.0
II-33		686.2	6.4
II-34		670.2	6.5
II-35		699.2	6.0
II-36		701.5	5.0
II-37		707.2	5.8
II-38		688.1	9.9

實例II-39.

(9S,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-(2-甲氧基-乙氧基羰基胺基)-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-9-甲酸乙酯雙-三

氟乙酸鹽



實例II-39之合成遵循關於II-17所述之一般程序。用實例II-39AE(下文描述)替代化合物II-17A。不分離對應於實例II-17B之非對映異構體，非對映異構體A及B。將其氫化，隨後藉由HPLC分離，得到對應於化合物II-17C及其非對映異構體的非對映異構體。隨後分別使非對映異構體轉化為實例II-39及II-40(下文描述)。收集到以下關於實例II-39之資料：MS (ESI) *m/z* 689.3, 691.3；^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J=6), 8.28 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=2), 7.55 (dd, 1H, J=8, 2), 7.46 (d, 1H, J=8), 7.27 (d, 1H, J=8), 7.24 (d, 1H, J=2), 6.99 (d, 1H, J=16), 6.74 (d, 1H, J=16), 5.07 (m, 1H), 4.17 (t, 2H, J=6), 3.94 (m, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6), 3.29 (s, 3H), 3.20 (m, 5H), 3.12 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.03 (t, 3H, J=7), 0.58 (m, 1H)。

II-39AA. ((S)-1-{4-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-苯基]-吡啶-2-基}-丁-3-烯基)-胺基甲酸第三丁酯：在-78℃下，向實例II-11A(0.40 g，1.041 mmol)於THF(體積：9 mL)中之溶液中依序添加Et_3N(0.435 mL，3.12 mmol)及$(CF_3CO)_2O$(0.154 mL，1.093 mmol)。使反應混合物逐漸升

溫至室溫，且攪拌20.75小時。在真空中濃縮反應混合物。用水(10 mL)處理殘餘物，且用EtOAc萃取三次。合併之有機物用1 N HCl(3 mL)洗滌一次，隨後經$MgSO_4$乾燥。過濾，在真空中移除溶劑且藉由正相層析純化殘餘物，得到油狀物(Wt=239 mg)：MS (ESI) *m/z*: 481.2。

II-39AB. ((S)-1-{4-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-苯基]-吡啶-2-基}-丁-3-烯基)-胺基甲酸第三丁酯：向II-39AA(0.269 g，0.560 mmol)於MeOH(5.60 mL)中之黃色澄清溶液中依次添加鋅(0.366 g，5.60 mmol)及NH_4Cl(0.300 g，5.60 mmol)。劇烈攪拌所得懸浮液6.5小時。經由0.45微米GMF用甲醇溶離過濾反應混合物，得到黃色澄清濾液。濃縮得到深黃色殘餘物。將殘餘物在EtOAc與1 M HCl(10 mL)之間分配三次，且分離各層。合併之水層用1 N NaOH溶液(試紙測得pH值為約8)鹼化，隨後用EtOAc(3×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物(Wt=200 mg)：MS (ESI) *m/z*=451.3。

II-39AC. [4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-3-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸2-甲氧基-乙酯：在氬氣下在攪拌下冷卻II-39AB(200 mg，0.444 mmol)及吡啶(0.180 mL，2.220 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液至0℃。隨後逐滴添加氯甲酸2-甲氧基乙酯(0.103 mL，0.888 mmol)。攪拌反應混合物50分鐘，在0℃下持續2小時。添加50 μL氯甲酸酯試劑且在室溫下攪拌

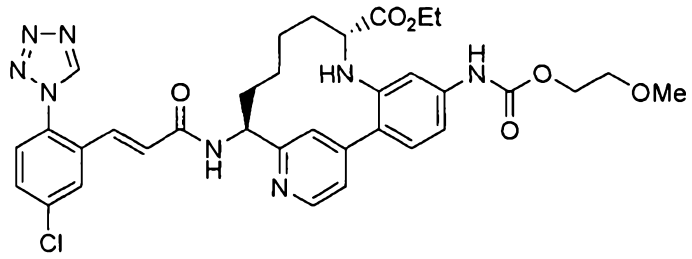
17.75小時。用EtOAc稀釋反應混合物，且用2.2 mL 1 N HCl洗滌一次，隨後用飽和Na_2CO_3溶液洗滌兩次。有機物經$MgSO_4$乾燥且過濾。在真空中移除溶劑，得到淡黃色澄清油狀物(Wt=160 mg)。MS (ESI) *m/z*=553.3。^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz): δ 11.94 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.32 (d, 1H, J=5), 8.44 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H, J=10, 2), 8.20 (d, 1H, J=10), 8.17 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.87 (d, 1H, J=17), 5.81 (d, 1H, J=9), 5.48 (M, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (m, 1H)。

II-39AD. {3-胺基-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-苯基}-胺基甲酸2-甲氧基-乙酯：攪拌實例II-39AC(160 mg，0.290 mmol)、1 M LiOH水溶液(0.290 mL，0.290 mmol)及(THF 0.5 mL)之混合物約20小時。添加0.2 mL 1 M LiOH溶液且繼續攪拌24小時。添加1 N HCl溶液(0.5 mL)，且用EtOAc萃取混合物三次。有機層用飽和Na_2CO_3溶液洗滌，隨後經$MgSO_4$乾燥且過濾。在真空中移除溶劑。藉由正相層析純化殘餘物，得到黃色油狀物(Wt=103 mg)：MS (ESI) *m/z*=457 (ES+)，所要產物。

II-39AE. 2-[2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-乙氧基羰基胺基)-苯基胺基]-戊-4-烯酸乙酯：實例II-39AE之合成遵循關於II-17A所述之一般程序，其中用實例II-39AD替代實例II-11C。藉由正相層析純化粗產物，得到黃色油狀物：MS (ESI) *m/z*=583.4 (ES+)，所要產物。

實例II-40.

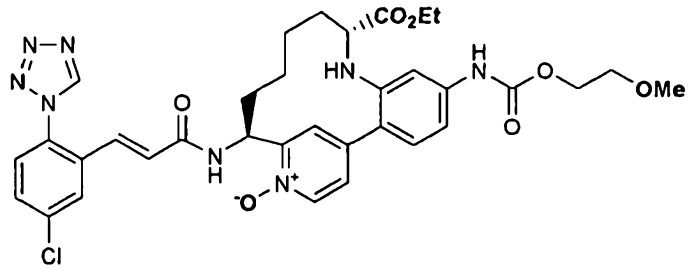
9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-(2-甲氧基-乙氧基羰基胺基)-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-9-甲酸乙酯雙-三氟乙酸鹽



實例II-40之合成遵循關於II-17所述之一般程序。用實例II-39AE(上文描述)替代實例II-17A。不分離對應於實例II-17B之非對映異構體，非對映異構體A及B。將其氫化，隨後藉由正相層析分離，得到對應於實例II-17C及其非對映異構體的非對映異構體。隨後分別使非對映異構體轉化為實例II-39及II-40(下文描述)。收集到以下關於實例II-40之資料：MS (ESI) *m/z* 689.3, 691.3；^{1}H NMR(CD_3OD, 400 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J=6), 7.99 (d, 1H, J=2), 7.72 (d, 1H, J=3), 7.67 (dd, 1H, J=8, 2), 7.57 (d, 1H, J=9), 7.46 (d, 1H, J=9), 7.38 (d, 1H, J=2), 7.22 (dd, 1H, J=9, 2), 7.11 (d, 1H, J=16), 6.81 (d, 1H, J=16), 5.15 (dd, 1H, J=11, 5), 4.28 (t, 2H, J=5), 4.00 (m, 2H), 3.66 (t, 2H, J=4), 3.40 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 3.08 (d, 1H, J=11), 2.19 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.09 (t, 3H, J=7), 0.37 (m, 1H)。

實例II-41.

9R,14S)-14-[(E)-3-(5-氯-2-四唑-1-基-苯基)-丙烯醯基胺基]-5-(2-甲氧基-乙氧基羰基胺基)-16-氧基-8,16-二氮雜-三環[13.3.1.$0^{2,7}$]十九-1(19),2,4,6,15,17-己烯-9-甲酸乙酯三氟乙酸鹽



根據關於實例II-29所述之一般程序，製備該實例。

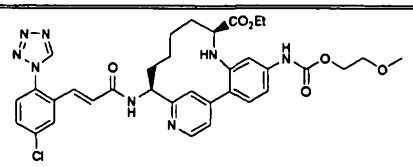
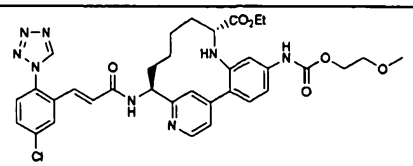
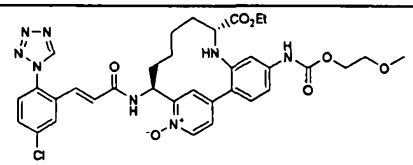
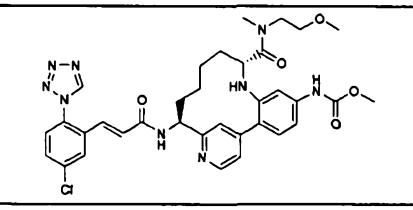
用II-41A(下文描述)替代實例II-29A。收集到以下關於實例II-41之資料：MS (ESI) *m/z*=705.3, 707.3。^{1}H NMR (CD_3CN, 500 MHz): δ 9.02 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J=8), 8.17 (d, 1H, J=6), 7.85 (d, 1H, J=3), 7.75 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, J=11, 2), 7.41 (d, 1H, J=8), 7.26 (d, 1H, J=3), 7.19 (d, 1H, J=8), 6.92 (d, 1H, J=16), 6.66 (d, 1H, J=16), 5.53 (m, 1H), 4.15 (t, 2H, J=6), 3.86 (m, 2H), 3.49 (t, 2H, J=6), 3.25 (s, 3H), 2.97 (d, 1H, J=12), 2.38 (m, 5H), 1.74 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.27 (m, 4H), 0.97 (t, 3H, J=7)。

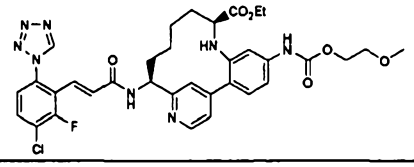
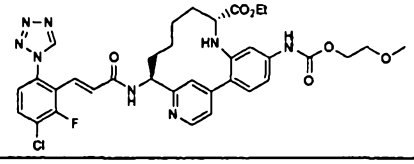
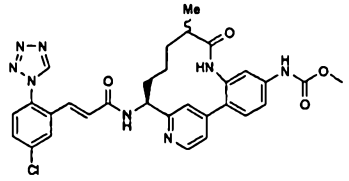
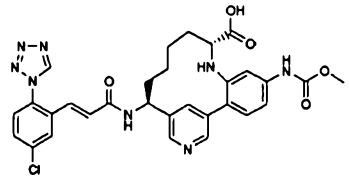
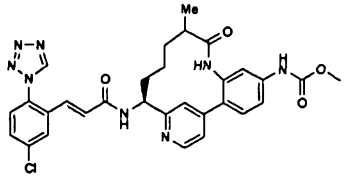
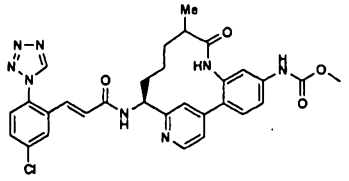
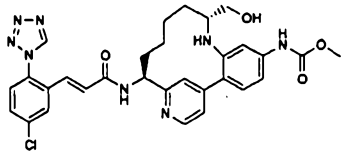
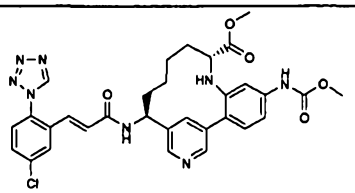
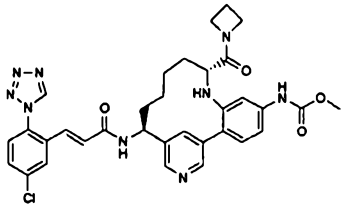
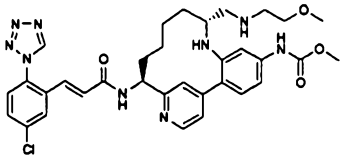
II-41A. 2-{第三丁氧基羰基-[2-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基胺基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-乙氧基羰基胺基)-苯基]-胺基}-戊-4-烯酸乙酯：向實例II-39AE(83 mg，0.142 mmol)於DCM(1.5 mL)中之溶液中添加DMAP(17.40 mg，0.142 mmol)及Boc_2O(68.4 mg，0.313 mmol)，接著添

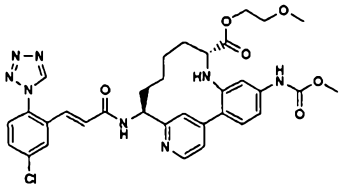
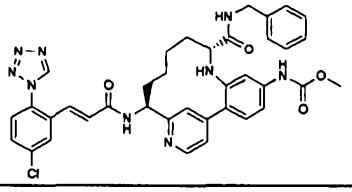
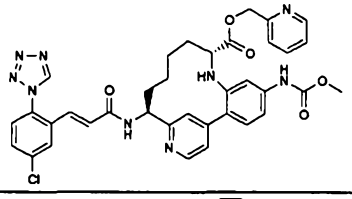
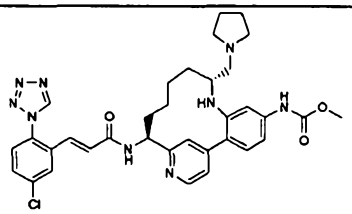
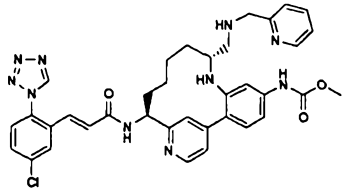
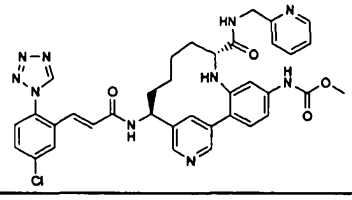
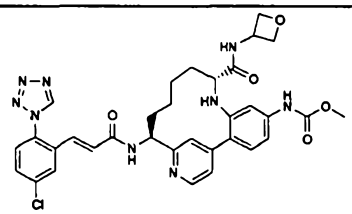
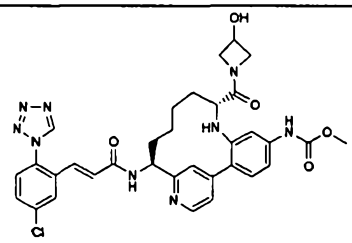
加DIEA(0.062 mL，0.356 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在真空中濃縮反應混合物，用EtOAc溶解且用鹽水洗滌。隨後藉由正相層析純化粗產物，得到油狀物(Wt=98 mg)：MS (ESI) *m/z*=681.3。

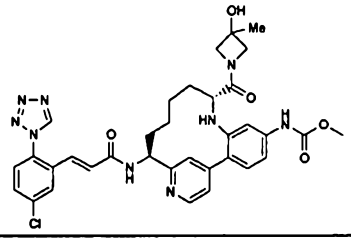
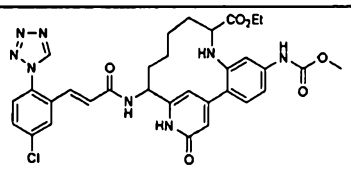
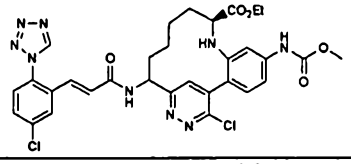
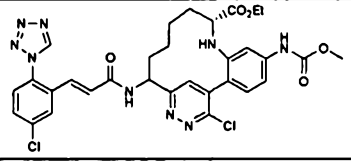
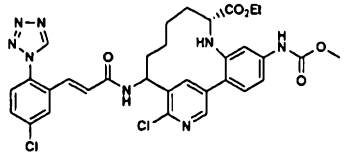
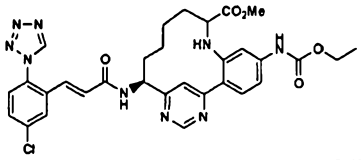
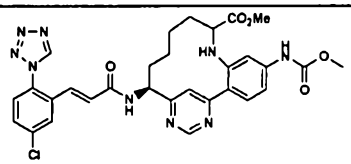
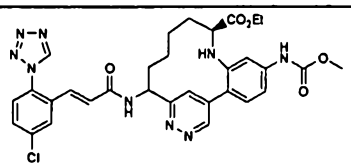
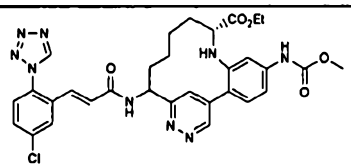
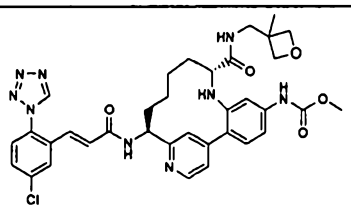
根據以下中所述之程序製備化合物II-47(非對映異構體A)及II-48(非對映異構體B)：醯胺偶合步驟88E，藉由用II-11C替代88D且用2-甲基丁-3-烯酸替代戊-4-烯酸；接著進行閉環複分解步驟88G；氫化步驟2G，其中藉由對掌性製備型hplc[Chiralcel OD，用80%異丙醇/庚烷溶離]分離非對映異構體得到非對映異構體A及非對映異構體B；脫除Boc保護基的步驟3C；及1G。

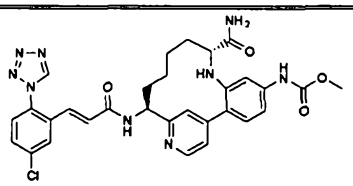
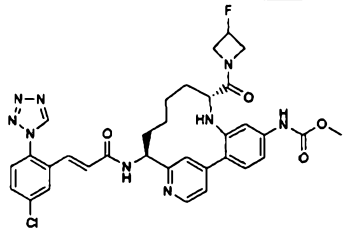
表II-5：實例II-39至II-72

實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.)
II-39		689.3	6.1
II-40		689.3	6.5
II-41		705.3	7.7
II-42		688.2	10.9

實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.)
II-43		707.1	5.7
II-44		707.1	6.2
II-45		601.4	4.6/4.7
II-46		617.1	5.8
II-47 (非對映異構體A)		601.0	5.4
II-48 (非對映異構體B)		601.0	5.4
II-49		603.0	5.6
II-50		631.1	5.95
II-51		656.1	5.40
II-52		660.2	5.02

實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.)
II-53		675.1	7.1
II-54		706.1	7.3
II-55		708.1	6.0
II-56		656.1	5.16
II-57		693.1	5.22
II-58		707.0	4.44
II-59		672.1	5.4
II-60		672.1	5.2

實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.)
II-61		686.1	5.3
II-62		661.2	7.41
II-63		680.2	10.21
II-64		680.3	10.56
II-65		679.0	9.46 9.72
II-66		646.0	8.78
II-67		632.0	8.24
II-68		646.0	8.37
II-69		646.0	9.04
II-70		700.0	5.61

實例編號		LCMS $[M+H]^+$	HPLC RT(min.)
II-71		616.1	5.60
II-72		674.0	6.09

201130847

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：100104487 C07D 487/04 (2006.01)

※ 申請日：100.2.10 ※IPC 分類：~~C07D~~; A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

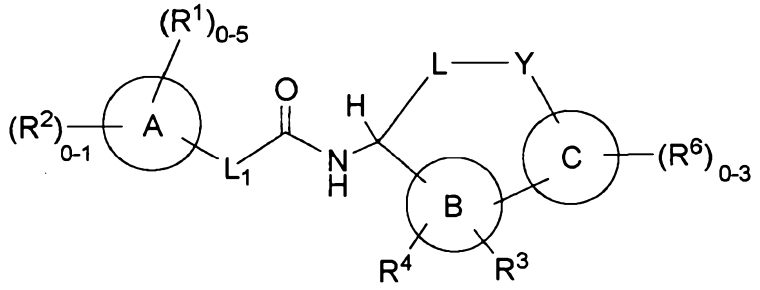
一、發明名稱：（中文/英文）

作為因子XIA抑制劑之巨環類

MACROCYCLES AS FACTOR XIA INHIBITORS

二、中文發明摘要：

本發明提供式(I)化合物：

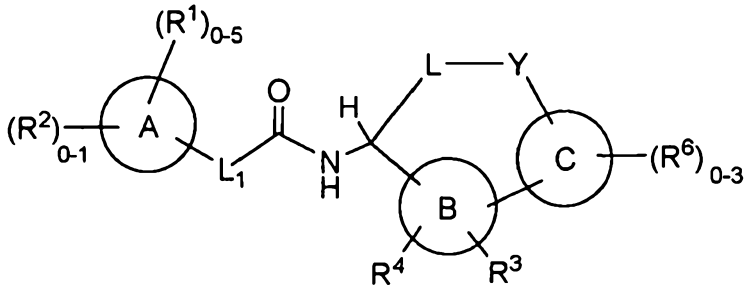


(I)

或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中所有變數係如本文中所定義。此等化合物為選擇性因子XIa抑制劑或fXIa與血漿血管舒緩素(plasma kallikrein)之雙重抑制劑。本發明亦係關於包含此等化合物之醫藥組合物及其用於治療血栓栓塞及/或發炎性病症之使用方法。

三、英文發明摘要：

The present invention provides compounds of Formula (I):

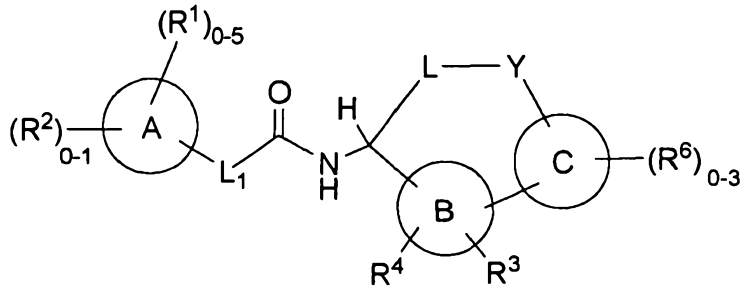


(I)

or a stereoisomer, a tautomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein all the variables are as defined herein. These compounds are selective Factor XIa inhibitors or dual inhibitors of fXIa and plasma kallikrein. This invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods of treating thromboembolic and/or inflammatory disorders using the same.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



(I)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環A獨立地為C_{3-10}碳環或包含碳原子及1-4個選自N、NH、N(C_{1-4}烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的5至10員雜環；

環B獨立地為苯環或包含碳原子及1-4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的5至6員雜芳基；

環C獨立地為苯環或包含碳原子及1-4個選自N、NH、N(C_{1-4}烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的5至10員雜環；

L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、$-CHR^5-$、$-CHR^5CHR^5-$、$-CR^5=CR^5-$、$-C\equiv C-$、$-OCH_2-$、$-CHR^5NH-$、$-CH_2O-$、$-SCH_2-$、$-SO_2CH_2-$、$-CH_2NH-$及$-CR^5R^5-$；

L獨立地選自由以下組成之群：C_{3-8}伸烷基、C_{3-8}伸烯基及C_{4-8}伸炔基；其中該伸烷基、伸烯基及伸炔基經0-2個R^7取代，且視情況該伸烷基及伸烯基之一或多個碳原子可經O、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、CO、CONH、NHCO、OCONH、$NHCO_2$、-NHCONH-、SO_2NH、$NHSO_2$、CON(C_{1-4}烷基)或N(C_{1-4}烷基)CO置換；

Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CH(C_{1-4}烷基)、

$C(C_{1-4}$烷基$)_2$、CO、O、S、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、$N(CO_2(C_{1-4}$烷基))、$-N(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-N(CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、$-N(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CON(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、-OCONH-、$-OCON(C_{1-4}$烷基$)-$、-NHCONH-、$-SO_2NH-$、$-NHCO_2-$及$-NHSO_2-$；

或者，L-Y為$-C_{3-6}$伸烷基-CH=N-；

R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}鹵烷基、OH、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、CN、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CO(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2NH_2$、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-4}$烷基)、$-OCH_2CO_2H$、$-NHCO(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHSO_2(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH_2$、$-C(=NH)NH_2$及經0-2個R^a取代之苯基；

R^2獨立地為包含碳原子及1-4個選自N、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的5至7員雜環，其中該雜環經0-2個R^{2a}取代；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、$-CH_2OH$、C_{1-4}烷氧基、OH、CF_3、OCF_3、CN、NH_2、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、COC_{1-4}烷基、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-4}$烷基)、$-CON(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-SO_2(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NH(C_{1-4}$烷基)及$-SO_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、=O、鹵素、OH、

NH_2、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}鹵烷基、$-CH_2OH$、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-CH_2CO_2H$及C_{3-6}環烷基；

R^4獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；

R^5在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH及C_{1-4}烷基；

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2CO_2H$、$-(CH_2)_2CO_2H$、$-CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-CH_2NH_2$、$-NHCO(C_{1-4}$烷基)、$-NHCOCF_3$、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、$-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-NHSO_2(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NH(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH(CH_2)_2OH$、$-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-4}$烷基)、$-CON(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-CH_2CONH_2$及$-NHCO_2(CH_2)_{0-2}R^9$；

R^7在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、NH_2、CH_2NH_2、C_{1-4}鹵烷基、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、$-NH(C_{1-4}$烷基)、$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、C_{1-4}烷氧基、CH_2OH、$CH_2O(C_{1-4}$烷基)、$CH_2O(CH_2)_{1-4}O(C_{1-4}$烷基)、

CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$CO_2(C_{1-4}$鹵烷基)、$CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基)、CH_2CO_2H、$CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$OCO(C_{1-4}$烷基)、-$CH_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CONH(C_{1-4}$烷氧基)、-$CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CONH(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、-$CON(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$CON(C_{1-4}$烷基)$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、C_{1-4}烷基、-CONHBn、-CONH(OBn)、-$(CO)_{0-1}(CH_2)_{0-3}$-C_{3-6}碳環及-$(CH_2)_{0-1}$-$(CO)_{0-1}$-$(W)_{0-1}$-$(CH_2)_{0-2}$-(包含碳原子及1-4個選自N、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的4至6員雜環)；其中該碳環及雜環經0-2個R^8取代；

R^8在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、CHF_2、CF_3、C_{1-4}烷氧基、CH_2OH、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$及C_{1-4}烷基；

R^9為包含碳原子及1-4個選自N、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、$N(CO_2(C_{1-4}$烷基))、O及$S(O)_p$之雜原子的4至6員雜環；

R^a在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、CF_3、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}烷基；

W獨立地選自由以下組成之群：O、NH及$N(C_{1-4}$烷基)；及

p在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：0、1及2。

2. 如請求項1之化合物，其中：

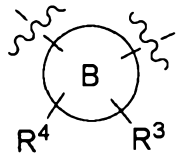
環A獨立地為6員碳環、9至10員碳環或包含碳原子及1-3個選自N、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、O及$S(O)_p$之雜原子的5至10員雜環；

環B獨立地選自由以下組成之群：咪唑、噁唑、噁二唑、三唑、吡啶、噻嗪、嘧啶及苯；及

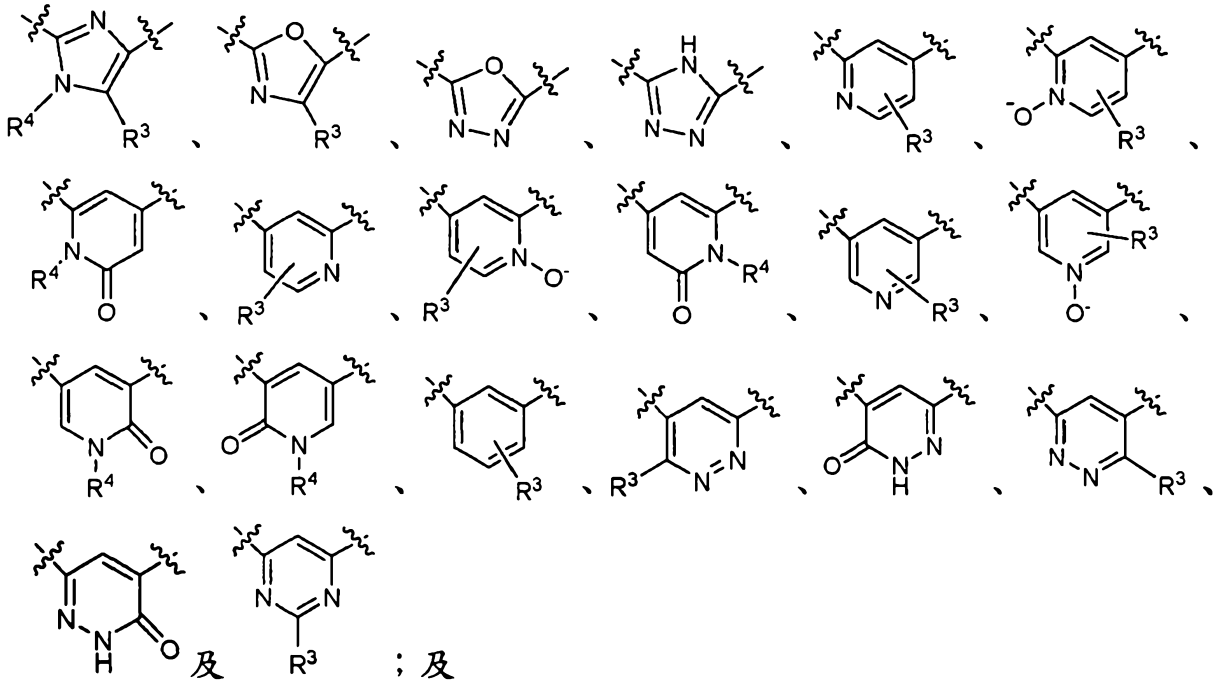
環C獨立地選自由以下組成之群：苯、吡啶、吲唑、吲哚、苯并咪唑、喹啉、異喹啉、四氫喹啉、四氫異喹啉及喹唑啉。

3. 如請求項2之化合物，其中：

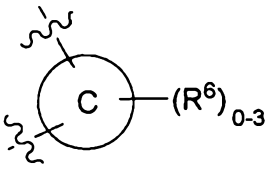
環A獨立地選自由以下組成之群：苯、環己烷、茚滿、四氫萘、萘、異噁唑啉、異噁唑、吡唑、咪唑、三唑、哌啶、吡啶、吲唑、吲哚、苯并咪唑、喹啉、異喹啉、四氫喹啉及四氫異喹啉；



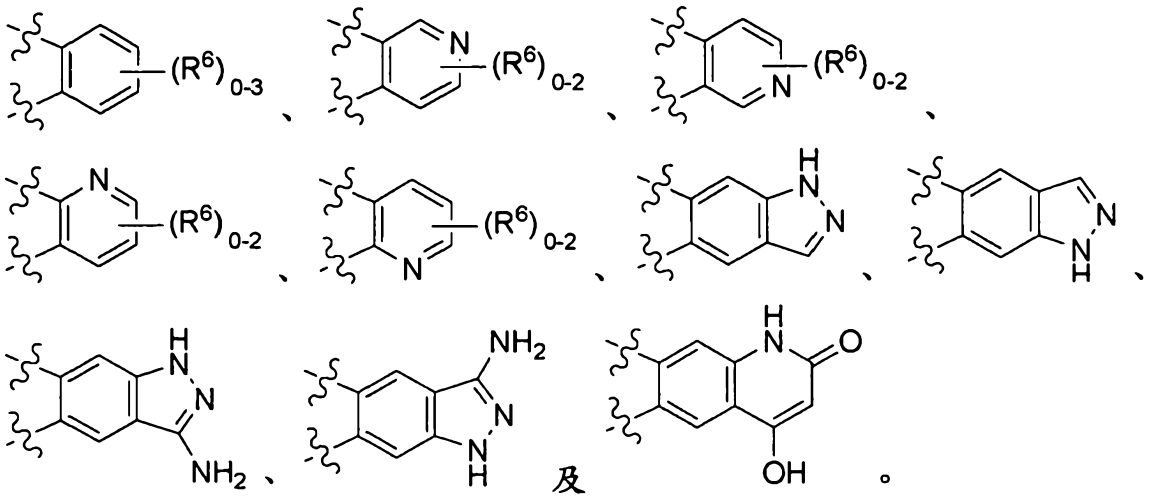
獨立地選自由以下組成之群：



及 ；及

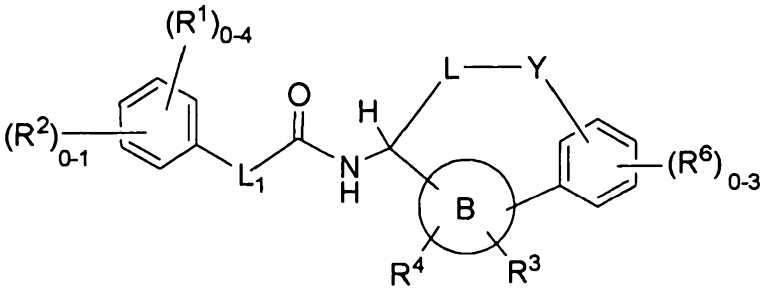


獨立地選自由以下組成之群：



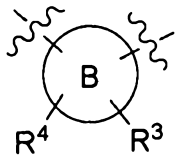
及。

4. 一種式(II)化合物，

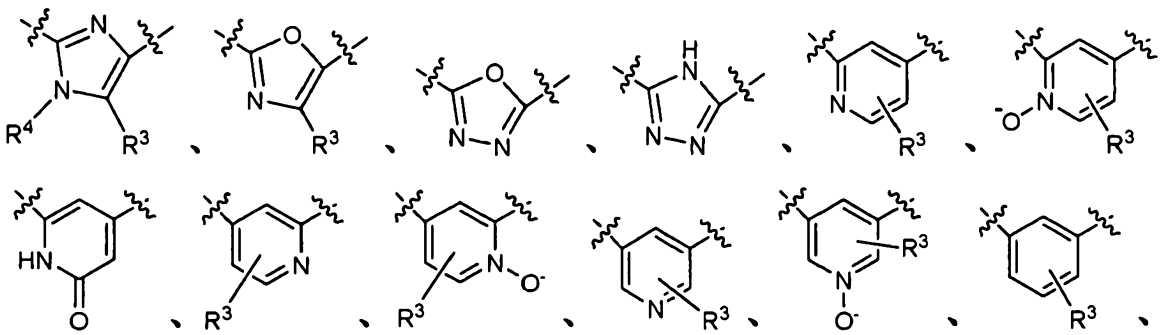


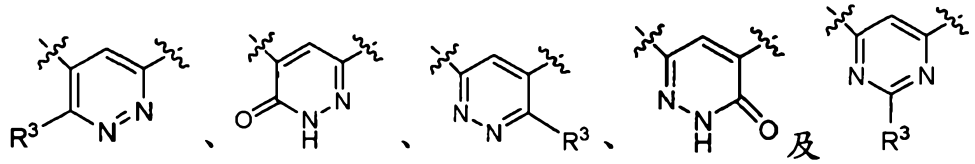
(II)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：



獨立地選自由以下組成之群：




、

、

、

及

；

L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CHR^5CHR^5-、-CR^5=CHR^5-、-C≡C-、-OCH_2-、-CHR^5NH-、-CH_2O-、-SCH_2-、-SO_2CH_2-、-CH_2NH-及-CR^5R^5-；

L獨立地選自由以下組成之群：C_{3-8}伸烷基及C_{3-8}伸烯基；其中該伸烷基及伸烯基經0-2個R^7取代，且視情況該伸烷基及伸烯基之1或2個碳原子可經O、CO、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、CONH-、NHCO、OCONH、SO_2NH或CON(C_{1-4}烷基)置換；

Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CO、CH(C_{1-4}烷基)、C(C_{1-4}烷基)$_2$、O、S、NH、N(C_{1-4}烷基)、N(CO_2(C_{1-4}烷基))、-N(C_{1-4}烷基)CH_2-、-N(CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-、-N(CH_2CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-CON(C_{1-4}烷基)CH_2-、-OCONH-、-OCON(C_{1-4}烷基)-、-NHCONH-及-SO_2NH-；

或者，L-Y為-C_{3-6}伸烷基-CH=N-；

R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷硫基、C_{1-4}鹵烷基、OH、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、CN、NH_2、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、CO_2(C_{1-4}烷基)、CO(C_{1-4}烷基)、-OCH_2CO_2H、-CH_2NH_2、-$CONH_2$、-CONH(C_{1-4}烷基)、-SO_2NH_2及-C(=NH)NH_2；

R^2獨立地為包含碳原子及1-4個選自N、NH、O及S(O)$_p$

之雜原子的5至6員雜環，其中該雜環經0-2個R^{2a}取代；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、$-CH_2OH$、C_{1-4}烷氧基、OH、CF_3、CN、NH_2、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、COC_{1-4}烷基、$-CONH_2$、$-CONH(C_{1-4}$烷基)及$-CON(C_{1-4}$烷基)$_2$；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、NH_2、CN、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、$-CH_2OH$、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)N(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-CH_2CO_2H$及C_{3-6}環烷基；

R^4獨立地選自由以下組成之群：H及C_{1-4}烷基；

R^5在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH及C_{1-4}烷基；

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2CO_2H$、$-(CH_2)_2CO_2H$、$-CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-CH_2NH_2$、$-NHCO(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基)$O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-NHC(O)N(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-NHSO_2(C_{1-4}$烷基)、$-SO_2NH(CH_2)_2OH$、$-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-CH_2CONH_2$、$-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷

基)$_2$、-NHCOCF$_3$及-NHCO$_2$(CH$_2$)$_{0-1}$R^9；

R^{7}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、C$_{1-4}$鹵烷基、C$_{1-4}$烷氧基、CH$_2$OH、CH$_2$O(C$_{1-4}$烷基)、CO$_2$H、CO$_2$(C$_{1-4}$烷基)、CO$_2$(CH$_2$)$_2$O(C$_{1-4}$烷基))、CO$_2$CH$_2$CF$_3$、CO$_2$(CH$_2$)$_2$SO$_2$(C$_{1-4}$烷基)、CH$_2$CO$_2$H、CH$_2$CO$_2$(C$_{1-4}$烷基)、CONH$_2$、CONH(C$_{1-4}$烷基)、CON(C$_{1-4}$烷基)$_2$、-OCO(C$_{1-4}$烷基)、-CH$_2$NH(CH$_2$)$_2$O(C$_{1-4}$烷基)、-CO$_2$(CH$_2$)$_2$N(C$_{1-4}$烷基)$_2$、-CONH(CH$_2$)$_2$(C$_{1-4}$烷基)、-CONH(CH$_2$)$_2$N(C$_{1-4}$烷基)$_2$、-CON(C$_{1-4}$烷基)(CH$_2$)$_2$O(C$_{1-4}$烷基)、-CONH(CH$_2$)$_2$N(C$_{1-4}$烷基)$_2$、-CON(C$_{1-4}$烷基)(CH$_2$)$_2$N(C$_{1-4}$烷基)$_2$、-CONH(C$_{1-4}$烷氧基)、-CONHBn、-CONH(OBn)、-(CH$_2$)$_{1-3}$Ph、C$_{1-4}$烷基及-(CH$_2$)$_{0-1}$-(CO)$_{0-1}$-(W)$_{0-1}$-(CH$_2$)$_{0-2}$-(包含碳原子及1-4個選自N、NH、N(C$_{1-4}$烷基)、O及S(O)$_p$之雜原子的4至6員雜環)；其中該雜環經0-2個R^{8}取代；

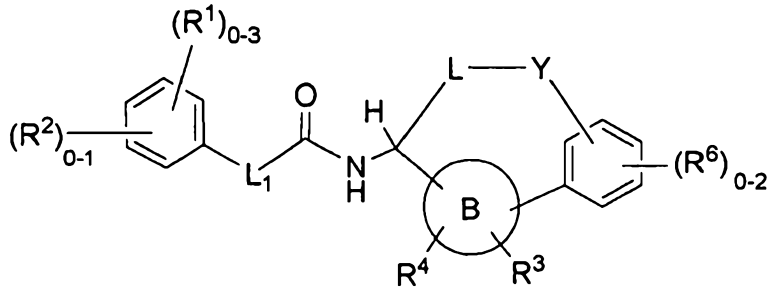
R^{8}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、OH、CHF$_2$、CF$_3$、C$_{1-4}$烷氧基及C$_{1-4}$烷基；

R^{9}為包含碳原子及1-4個選自N、NH、N(C$_{1-4}$烷基)、N(CO$_2$(C$_{1-4}$烷基))、O及S(O)$_p$之雜原子的4至6員雜環；

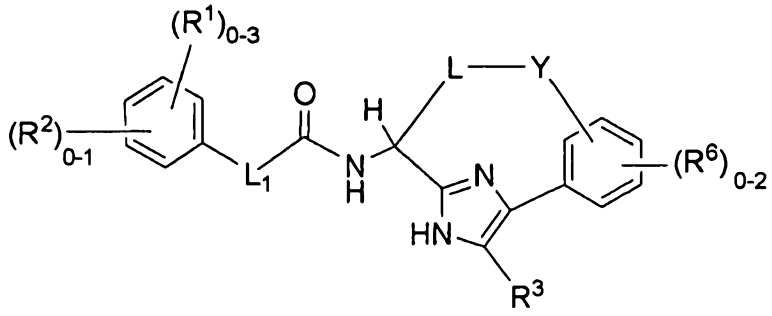
W獨立地選自由以下組成之群：O及NH；及

p在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：0、1及2。

5. 如請求項4之化合物，其具有式(IIa)或式(IIb)：



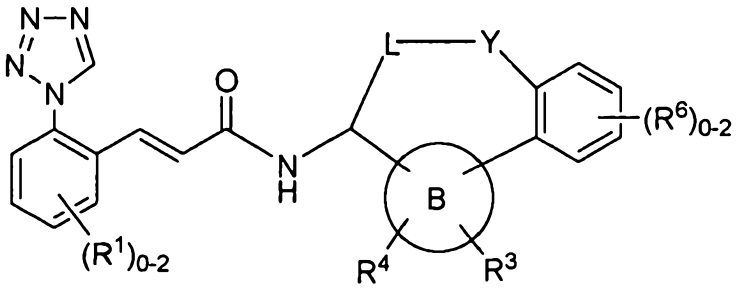
(IIa)



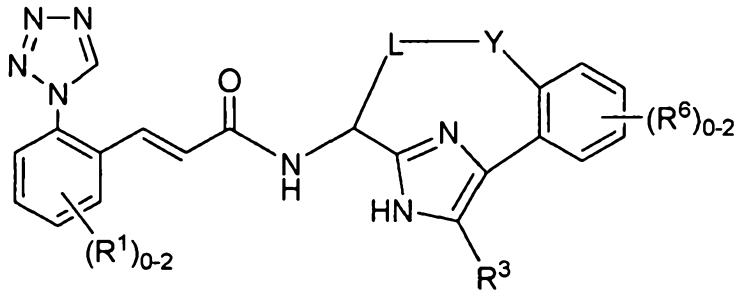
(IIb)，

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

6. 如請求項4之化合物，其具有式(IIc)或式(IId)：



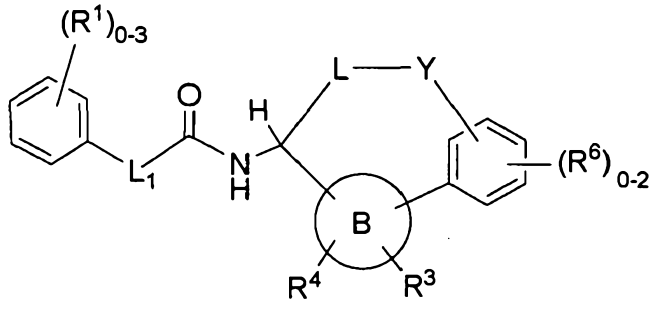
(IIc)



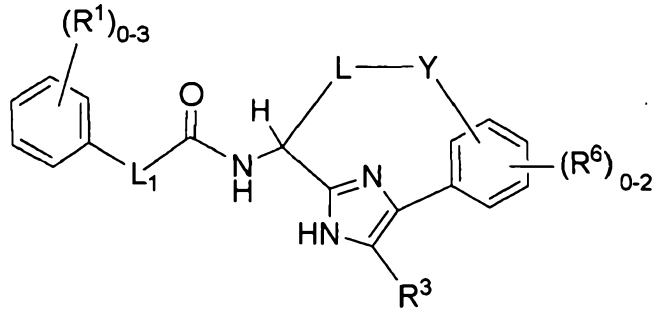
(IId)，

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

7. 如請求項4之化合物，其具有式(IIe)或式(IIf)：



(IIe)



(IIf)，

或立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

8. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中：

在式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIe)或(IIf)中，L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$、-CH=CH-、-C(Me)=CH-、-C≡C-及$-CH_2NH-$；

L獨立地選自由以下組成之群：C_{3-7}伸烷基及C_{3-7}伸烯基；其中該伸烷基及伸烯基經0-2個R^7取代，且視情況該伸烷基及伸烯基之1或2個碳原子可經O、CO、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、CONH、NHCO或$CON(C_{1-4}$烷基)置換；

Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CO、$CH(C_{1-4}$烷基)、$C(C_{1-4}$烷基$)_2$、O、S、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、$N(CO_2(C_{1-4}$烷基))、$-N(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-N(CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、$-N(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CON(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、-OCONH-、

-NHCONH-及-SO_2NH-；

或者，L-Y為-$(CH_2)_{3-6}$-CH=N-；

R^1在每次出現時獨立地選自：鹵素、CN、OH、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-C(=NH)NH_2、-C(O)NH_2、-CH_2NH_2及-SO_2NH_2；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、NH_2、CN、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、-CH_2OH、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、C(O)NH_2、-C(O)$NH(C_{1-4}$烷基)、-C(O)$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-CH_2CO_2H及C_{3-6}環烷基；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、-CH_2CO_2H、-$(CH_2)_2CO_2H$、-$CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、-$(CH_2)_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、-CH_2NH_2、-NHCO(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$烷基)、-$NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基)O(C_{1-4}烷基)、-$NHCO_2(CH_2)_2OH$、-$NHCO_2(CH_2)_2NH_2$、-$NHCO_2CH_2CO_2H$、-$CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、-NHC(O)$NH(C_{1-4}$烷基)、-NHC(O)$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$NHSO_2(C_{1-4}$烷基)、-$SO_2NH(CH_2)_2OH$、-$SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$NHCOCF_3$及-$NHCO_2(CH_2)_{0-1}R^9$。

9. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中：

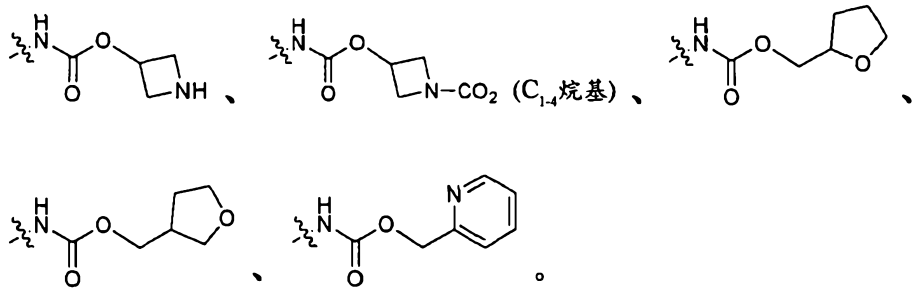
在式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIe)或(IIf)中，L_1獨立地

選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$及-CH=CH-；

R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、CN、C_{1-4}烷基、OH、C_{1-4}烷氧基、CH_2F、CHF_2、CF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、$CO(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$NH(C_{1-4}$烷基)$_2$、$N(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-CH_2NH_2$及$-C(=NH)NH_2$；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、CN、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、C_{1-4}烷基、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$及C_{3-6}環烷基；及

R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、CN、OH、CF_3、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2CO_2H$、$-CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基)、NH_2、$-CH_2NH_2$、$-NHCO(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CONH_2$、$COH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基)$O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基)$_2$、$-NHCOCF_3$、

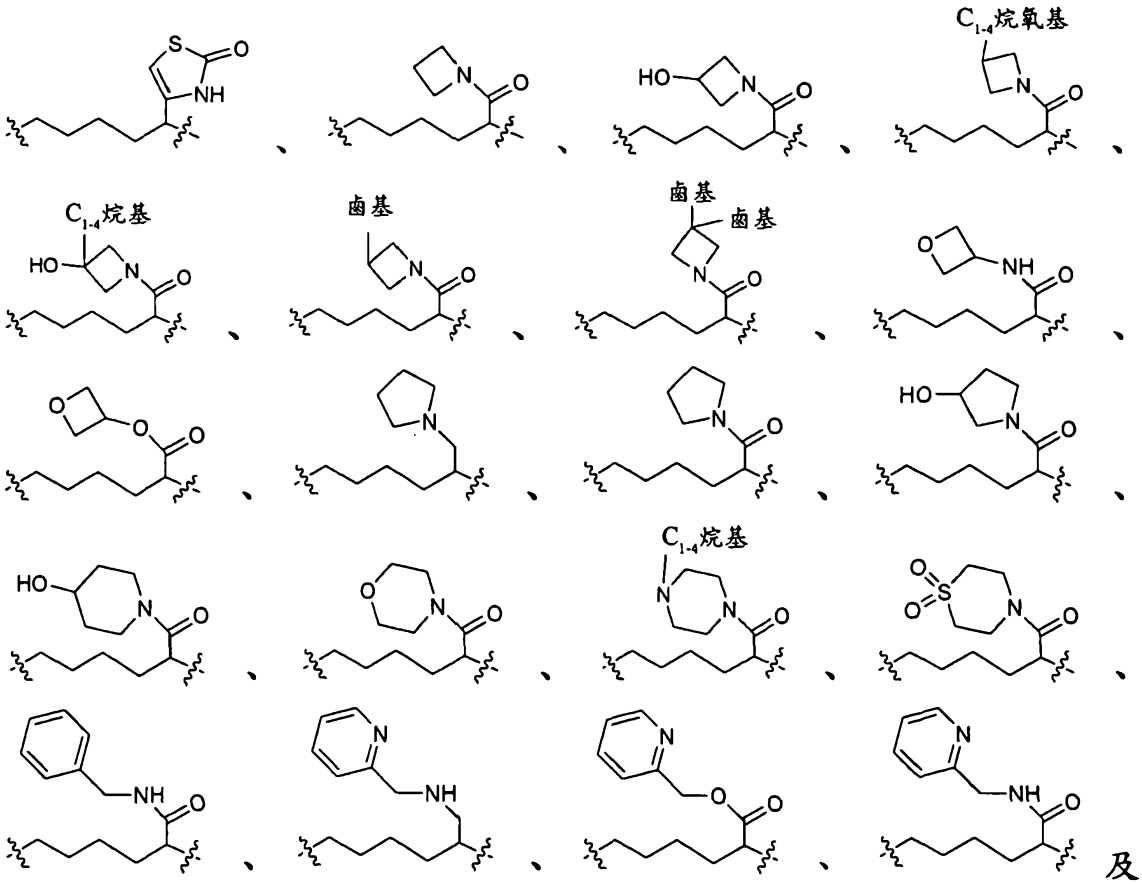


10. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中：

在式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIe)或(IIf)中，L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵及-CH=CH-；

L獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_{3-6}-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_{0-2}-$、$-(CH_2)_{1-2}-CH=CH-(CH_2)_{0-3}-$、$-CH_2-CH=C(C_{1-4}$烷基$)-(CH_2)_{1-2}-$、$-CH_2-C(C_{1-4}$烷基$)=CH-(CH_2)_{1-2}-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}$烷基$)-(CH_2)_{0-2}-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2C($鹵基$)_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{1-2}CH(CF_3)-$、$-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH($鹵基$)-$、$-(CH_2)_{3-4}C($鹵基$)_2-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)-$、$-(CH_2)_{3-4}CH(C_{1-4}$烷氧基$)-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}$烷氧基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)-$、$-(CH_2)_{4-5}CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4C(C_{1-4}$烷基$)(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2))-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH(CONH_2)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷氧基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(OBn))-$、$-(CH_2)_4CH((CH_2)_3Ph)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)-$、$-(CH_2)_4CH(CH($鹵基$)_2)-$、$-(CH_2)_{4-5}CH(CF_3)-$、$-(CH_2)_3C($鹵基$)_2CH_2-$、$-(CH_2)_{1-3}CH(OH)(CH_2)_{1-2}-$、

$-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH(OCO(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、$-(CH_2)_3C(O)CH_2-$、$-CH_2O(CH_2)_{2-4}-$、$-CH_2NH(CH_2)_{2-4}-$、$-(CH_2)_{2-3}NH(CH_2)_{1-2}-$、$-(CH_2)_{2-4}N(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_{0-2}-$、$-CH_2CONH(CH_2)_{2-4}-$、$-CH_2CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_{2-4}-$、$-CH_2NHCOC($鹵基$)_2CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(3-C_{1-4}$烷基-氧雜環丁烷-3-基$)-$、$-(CH_2)_4CH($噻唑-4-基$)-$、$-(CH_2)_4CH(4-C_{1-4}$烷基-噻唑-2-基$)-$、$-(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-咪唑-2-基$)-$、$-(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-3-基$)-$、$-(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(1-(C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)-$、$-(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-3-$C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)-$、$-(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-4-鹵基-吡唑-3-基$)-$、



及

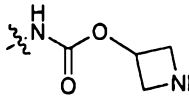
；

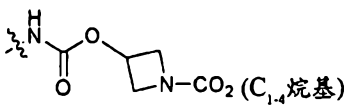
Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CO、O、NH、$N(C_{1-4}$烷基)、$N(CO_2(C_{1-4}$烷基))、$-N(C_{1-4}$烷基)CH_2-、$-N(CO_2(C_{1-4}$烷基))CH_2-、$-N(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基))CH_2-、-CONH-、-NHCO-、$-CONHCH_2-$、$-CON(C_{1-4}$烷基)CH_2-、-OCONH-、-NHCONH-及$-SO_2NH-$；及

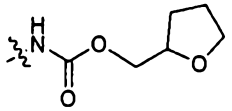
或者，L-Y為$-(CH_2)_{3-6}-CH=N-$；

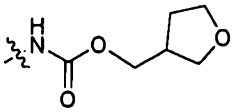
R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C_{1-4}烷基、OH、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基)、CN、CH_2F、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、NH_2、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-CH_2NH_2$及$-C(=NH)NH_2$；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$及C_{3-6}環烷基；及

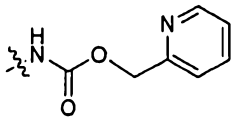
R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CONH(C_{1-4}$烷基)、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-NHCOCF_3$、 

、 

、 

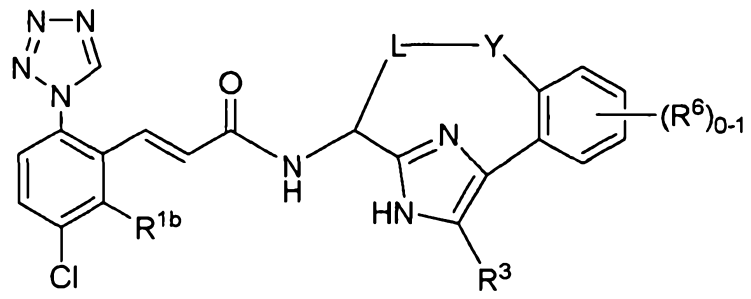
、 

及

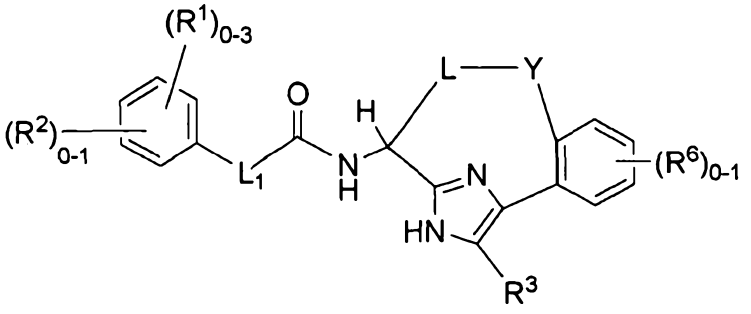


。

11. 一種式(III)或式(IIIa)之化合物，



(III)



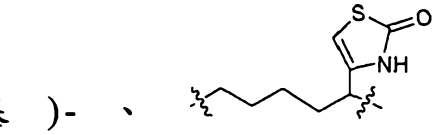
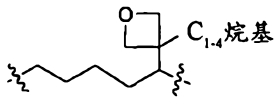
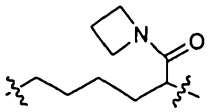
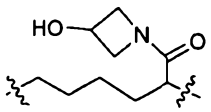
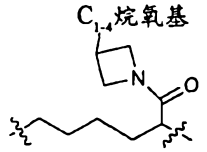
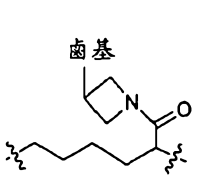
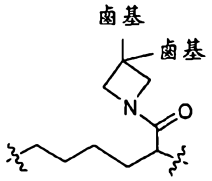
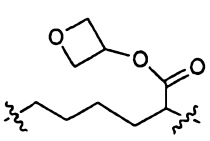
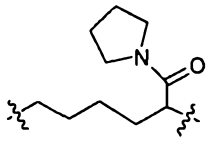
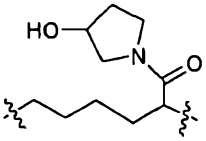
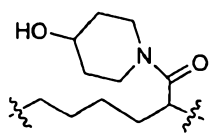
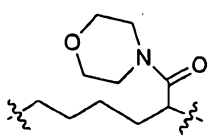
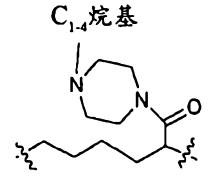
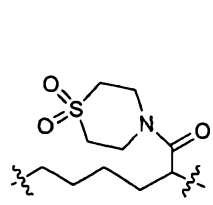
(IIIa)

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

在式(IIIa)中，L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵及-CH=CH-；

L獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=(C_{1-4}$烷基$)-(CH_2)_2-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-$

CH_2C(鹵基)$_2$-、-CH_2-CH=CH-$CH_2CH(CF_3)$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2CH(CF_3)$-、-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2-、-$(CH_2)_3CH$(鹵基)-、-$(CH_2)_3C$(鹵基)$_2$-、-$(CH_2)_4C$(鹵基)$_2$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2OH)$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷氧基)-、-$(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}$烷氧基))-、-$(CH_2)_4CH(CO_2H)$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_5CH(CO_2(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_4C(C_{1-4}$烷基)$(CO_2(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_4CH(CONH_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH(CONH_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷氧基))-、-$(CH_2)_4CH(CONH(OBn))$-、-$(CH_2)_4CH((CH_2)_3Ph)$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CH$(鹵基$)_2)$-、-$(CH_2)_4CH(CF_3)$-、-$(CH_2)_5CH(CF_3)$-、-$(CH_2)_3C$(鹵基$)_2CH_2$-、-$CH_2CH(OH)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(OH)CH_2$-、-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2$-、-$(CH_2)_3CH(OCO(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-$(CH_2)_3C(O)CH_2$-、-$CH_2O(CH_2)_3$-、-$CH_2O(CH_2)_4$-、-$CH_2NH(CH_2)_2$-、-$CH_2NH(CH_2)_3$-、-$CH_2NH(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)CH_2$-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2$-、-$CH_2CONH(CH_2)_2$-、-$CH_2CONH(CH_2)_3$-、-$CH_2CONH(CH_2)_4$-、-$CH_2CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2$-、-$CH_2CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4CH$(噻唑-4-基)-、

-$(CH_2)_4CH$(4-C_{1-4}烷基-噻唑-2-基)-、-$(CH_2)_4CH$(1-(C_{1-4}烷基-咪唑-2-基)-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-吡唑-3-基)-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)-、-CH_2-CH=CH-CH_2CH(1-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-3-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基)-、-$(CH_2)_4CH$(1-C_{1-4}烷基-4-鹵基-吡唑-3-基)-、  、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、  、、、、、  、  、  及 ；

Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、CO、O、NH、N(C_{1-4}烷基)、N(CO_2(C_{1-4}烷基))、-N(C_{1-4}烷基)CH_2-、-N(CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-、-N(CH_2CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-CON(C_{1-4}烷基)CH_2-、-OCONH-、-NHCONH-及-SO_2NH-；

或者，L-Y為-$(CH_2)_4$-CH=N-；

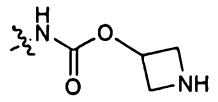
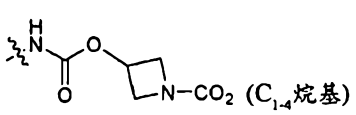
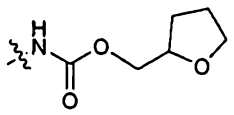
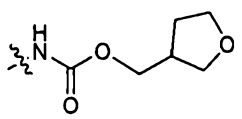
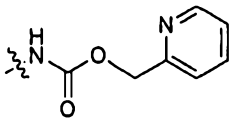
在式(IIIa)中，R^1在每次出現時獨立地選自由以下組成

之群：鹵素、C_{1-4}烷基、OH、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基)、CN、CH_2F、CHF_2、CF_3、$OCHF_2$、NH_2、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-CH_2NH_2$及$-C(=NH)NH_2$；

在式(III)中，R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；

在式(IIIa)中，R^2獨立地為選自以下之5員雜環：三唑基及四唑基；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$及C_{3-6}環烷基；及

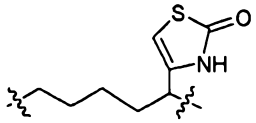
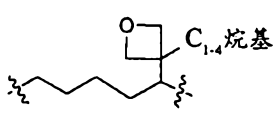
R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、$CONH_2$、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-NHCOCF_3$、  、  、  、  、  。

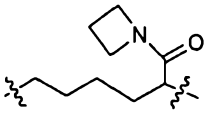
12. 如請求項11之化合物，其中：

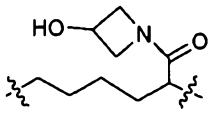
L獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$

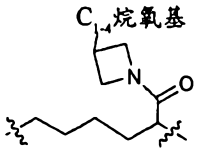
烷基)$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-CH=CH-、-CH_2-CH=CH-CH_2-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$-、-CH_2-CH=C(C_{1-4}烷基)-$(CH_2)_2$-、-CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}烷基)-、-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}烷基)CH_2-、-CH_2-CH=CH-CH_2C(鹵基)$_2$-、-CH_2-CH=CH-CH_2CH(CF_3)-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$CH(CF_3)-、-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2-、-$(CH_2)_3$CH(鹵基)-、-$(CH_2)_3$C(鹵基)$_2$-、-$(CH_2)_4$C(鹵基)$_2$-、-$(CH_2)_4$CH(CH_2OH)-、-$(CH_2)_4$CH(CH_2(C_{1-4}烷氧基))-、-$(CH_2)_3$CH(C_{1-4}烷氧基)-、-$(CH_2)_4$CH(C_{1-4}烷氧基)-、-$(CH_2)_4$CH(CO_2H)-、-$(CH_2)_4$CH(CH_2CO_2H)-、-$(CH_2)_4$CH(CO_2(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_4$CH(CH_2CO_2(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_4$CH($CO_2CH_2CF_3$)-、-$(CH_2)_4$CH($CO_2(CH_2)_2SO_2$(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_5$CH(CO_2(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_4$C(C_{1-4}烷基)(CO_2(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_4$C(CF_3)(CO_2(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_4$CH($CONH_2$)-、-$(CH_2)_4$CH(CONH(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_4$CH(CON(C_{1-4}烷基)$_2$)-、-$(CH_2)_3$CH(C_{1-4}烷基)CH($CONH_2$)-、-$(CH_2)_4$CH(CONH(C_{1-4}烷氧基))-、-$(CH_2)_4$CH(CONH(OBn))-、-$(CH_2)_4$CH(CON(C_{1-4}烷基)$(CH_2)_2$O(C_{1-4}烷基))-、-$(CH_2)_4$CH(CON(C_{1-4}烷基)$(CH_2)_2$N(C_{1-4}烷基)$_2$)-、-$(CH_2)_4$CH(CH(鹵基)$_2$)-、-$(CH_2)_4$CH(CF_3)-、-$(CH_2)_5$CH(CF_3)-、-$(CH_2)_3$C(鹵基)$_2CH_2$-、-CH_2CH(OH)$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$CH(OH)CH_2-、-$(CH_2)_3$CH(OH)CH_2-、-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-、-$(CH_2)_3$CH(OCO(C_{1-4}烷基))CH_2-、-$(CH_2)_3$C(O)CH_2-、-$CH_2O(CH_2)_3$-、-$CH_2O(CH_2)_4$-、-$CH_2NH(CH_2)_2$-、-$CH_2NH(CH_2)_3$-、-$CH_2NH(CH_2)_4$-、

-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)CH_2$-、-$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2$-、-$CH_2CONH(CH_2)_2$-、-$CH_2CONH(CH_2)_3$-、-$CH_2CONH(CH_2)_4$-、-$CH_2CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2$-、-$CH_2CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4CH($噻唑-4-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(4-C_{1-4}$烷基-噻唑-2-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-咪唑-2-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-3-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)$-、-CH_2-CH=CH-$CH_2CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-3-C_{1-4}烷基-吡唑-5-基$)$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-4-鹵基-吡唑-3-基$)$-、

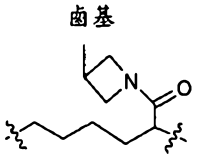

、


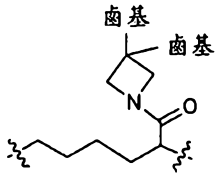
、


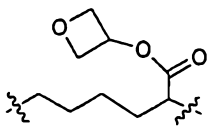
、


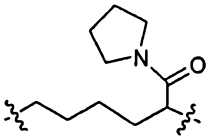
、


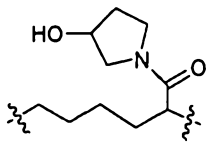
、

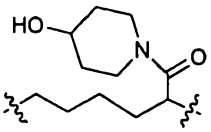
、


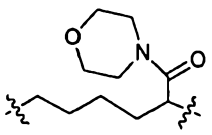
、


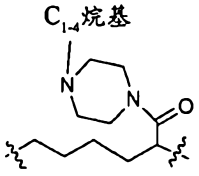
、


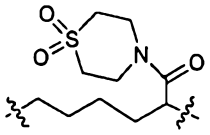
、


、


、


、


、


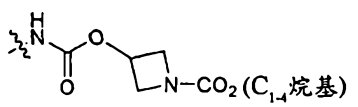
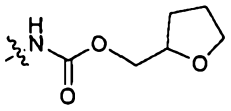
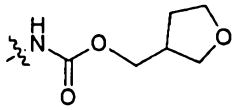
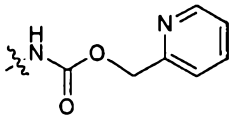
、


及；

Y獨立地選自由以下組成之群：CH_2、O、NH、-CONH-、-NHCO-、-$CONHCH_2$-、-$CON(C_{1-4}$烷基$)CH_2$-、-$N(C_{1-4}$烷基$)CH_2$-、-$N(CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-$N(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-OCONH-、-NHCONH-及-SO_2NH-；

或者，L-Y為-$(CH_2)_4$-CH=N-；及

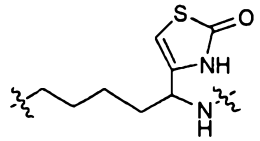
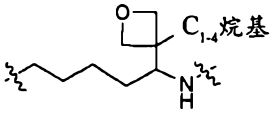
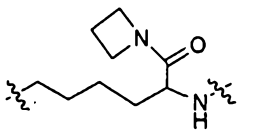
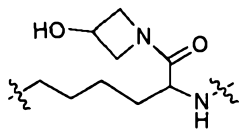
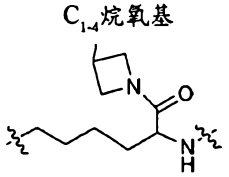
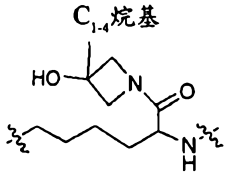
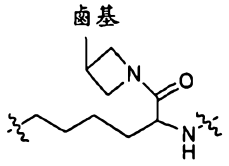
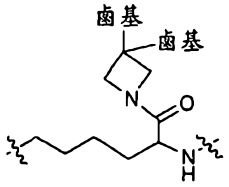
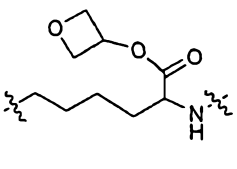
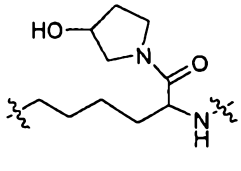
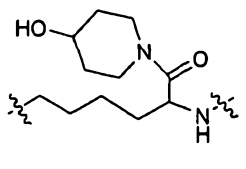
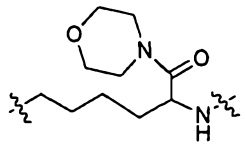
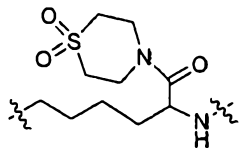
R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、

$CONH_2$、$-NHCO_2(C_{1-4}烷基)$、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基)$、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}烷基)(O(C_{1-4}烷基)$、$-NHCO_2CH_2CO_2H$、  、  、  、  。

13. 如請求項11之化合物，其具有式(III)，其中：

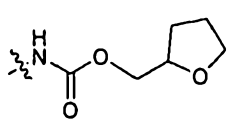
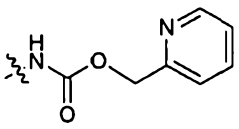
L-Y獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}烷基))CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}烷基)_2)CH_2-$、$-(CH_2)_4CF_2CO-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$、$-CH_2CON(C_{1-4}烷基)(CH_2)_3-$、$-CH_2CON(C_{1-4}烷基)(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4N(C_{1-4}烷基)CH_2-$、$-(CH_2)_4N(CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-$、$-(CH_2)_4N(CH_2CO_2(C_{1-4}烷基))CH_2-$、$-(CH_2)_5O-$、$-(CH_2)_6O-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}烷基)(CH_2)_2O-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}烷基)CH_2O-$、$-CH_2CONH(CH_2)_2O-$、$-CH_2NH(CH_2)_4O-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2O-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3O-$、$-(CH_2)_5NH-$、$-(CH_2)_6NH-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}烷基)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}烷基)NH-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}烷基)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}烷氧基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)NH-$、$-(CH_2)_4CH((CH_2)_3Ph)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_5CH(CO_2(C_{1-4}烷基))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}烷

基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)NH$-、-$(CH_2)_4C(C_{1-4}$烷基$)(CO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH(CONH_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷氧基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CONH(OBn))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_3NH$-、-$(CH_2)_4CH(CHF_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CF_3)NH$-、-$(CH_2)_5CH(CF_3)NH$-、-$(CH_2)_3CF_2CH_2NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2CH(CF_3)NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2CH(CF_3)NH$-、-$CH_2CONH(CH_2)_2NH$-、-$CH_2CONH(CH_2)_3NH$-、-$CH_2NHCOCF_2CH_2NH$-、-$CH_2CONH(CH_2)_4NH$-、-$(CH_2)_4CH$(CO-吡咯啶-1-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(噻唑-4-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(4-C_{1-4}$烷基-噻唑-2-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-咪唑-2-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-3-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-3-$C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-鹵基-吡唑-3-基)NH-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_6N(C_{1-4}$烷基)-、-$(CH_2)_5N(CO_2(C_{1-4}$烷基))-、-$(CH_2)_4CONH$-、-$(CH_2)_5CONH$-、-$(CH_2)_6CONH$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CONH$-、-$(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CONH$-、-$(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_2$-CH=CH-CONH-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_3CONH$-

、-CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}烷基)CONH-、-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}烷基)CH_2CONH-、-CH_2-CH=C(C_{1-4}烷基)(CH_2)$_2$CONH-、-(CH_2)$_3$CH(C_{1-4}烷基)CONH-、-(CH_2)$_3$CHFCONH-、-(CH_2)$_3$$CF_2$CONH-、-($CH_2$)$_4$$CF_2$CONH-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2$$CF_2$CONH-、-($CH_2$)$_3$CH($CF_3$)CONH-、-$CH_2$CH(OH)($CH_2$)$_2$CONH-、-($CH_2$)$_2$CH(OH)$CH_2$CONH-、-($CH_2$)$_3$CH(OH)$CH_2$CONH-、-$CH_2$CH(OH)CH(OH)$CH_2$CONH-、-$CH_2$-CH=CH-CH(OH)$CH_2$CONH-、-($CH_2$)$_3$CH($C_{1-4}$烷氧基)CONH-、-($CH_2$)$_3$CH(OCO($C_{1-4}$烷基))$CH_2$CONH-、-($CH_2$)$_3$C(O)$CH_2$CONH-、-$CH_2$O($CH_2$)$_3$CONH-、-$CH_2$O($CH_2$)$_4$CONH-、-$CH_2$NH($CH_2$)$_2$CONH-、-$CH_2$NH($CH_2$)$_3$CONH-、-($CH_2$)$_2$N($C_{1-4}$烷基)$CH_2$CONH-、-($CH_2$)$_2$N($C_{1-4}$烷基)($CH_2$)$_2$CONH-、-($CH_2$)$_5$NHCO-、-$CH_2$-CH=CH-($CH_2$)$_2$NHCO-、-($CH_2$)$_3$OCONH-、-($CH_2$)$_4$OCONH-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2$OCONH-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2$NHCONH-、-($CH_2$)$_4$$SO_2$NH-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2$$SO_2$NH-、-($CH_2$)$_4$-CH=N-、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及 ；

R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$及C_{3-6}環烷基；及

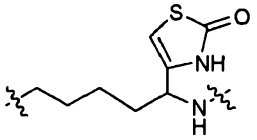
R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、$CONH_2$、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)O(C_{1-4}$烷基)、  及  。

14. 如請求項11之化合物，其具有式(III)，其中：

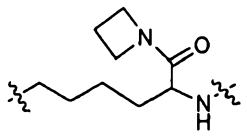
L-Y獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基$))CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$、$-CH_2CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_5O-$、$-(CH_2)_6O-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2O-$、$-CH_2NH(CH_2)_4O-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3O-$、$-(CH_2)_5NH-$、$-(CH_2)_6NH-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)NH-$、$-(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}$烷氧基$))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2$

(C_{1-4}烷基))NH-、-$(CH_2)_5CH(CO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CONH_2)$NH-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)$NH-、-$(CH_2)_4C(C_{1-4}$烷基)($CO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH(CONH_2)$NH-、-$(CH_2)_4CH(CONH$($C_{1-4}$烷氧基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CONH(OBn))$NH-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基))NH-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)$NH-、-$CH_2$-$CH=CH-(CH_2)_2$NH-、-$CH_2-CH=CH-(CH_2)_3$NH-、-$(CH_2)_4CH(CHF_2)$NH-、-$(CH_2)_4CH(CF_3)$NH-、-$(CH_2)_5CH(CF_3)$NH-、-$(CH_2)_3CF_2CH_2$NH-、-$CH_2-CH=CH-(CH_2)_2CH(CF_3)$NH-、-$CH_2CONH(CH_2)_2$NH-、-$CH_2CONH(CH_2)_3$NH-、-$(CH_2)_4CH(3-C_{1-4}$烷基-氧雜環丁烷-3-基)NH-、-$(CH_2)_4CH($CO-吡咯啶-1-基)NH-、-$(CH_2)_4CH($噻唑-4-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(4-C_{1-4}$烷基-噻唑-2-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-咪唑-2-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-3-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基$-3-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-4-鹵基-吡唑-3-基)NH-、-$CH_2-CH=CH-CH_2CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4N(CO_2(C_{1-4}$烷基))$CH_2$-、-$(CH_2)_4N(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基))$CH_2$-、-$(CH_2)_4CONH$-、-$(CH_2)_5CONH$-、-$(CH_2)_6CONH$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CONH$-、-$(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基)CONH-、-$(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2CONH$-、

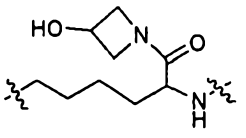
-$(CH_2)_2$-CH=CH-CONH- 、 -CH_2-CH=CH-CH_2CONH- 、 -CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$CONH- 、 -CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$CONH- 、-CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}烷基)CONH-、-CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}烷基)CH_2CONH-、-CH_2-CH=C(C_{1-4}烷基)-$(CH_2)_2$CONH-、-$(CH_2)_3$CH(C_{1-4}烷基)CONH-、-$(CH_2)_3$CHFCONH-、-$(CH_2)_3CF_2$CONH-、-$(CH_2)_4CF_2$CONH-、-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2CONH-、-$(CH_2)_3$CH(CF_3)CONH-、-CH_2CH(OH)$(CH_2)_2$CONH-、-$(CH_2)_2$CH(OH)CH_2CONH-、-$(CH_2)_3$CH(OH)CH_2CONH-、-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CONH-、-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2CONH-、-$(CH_2)_3$CH(C_{1-4}烷氧基)CONH-、-$(CH_2)_3$CH(OCO(C_{1-4}烷基))CH_2CONH-、-$(CH_2)_3$C(O)CH_2CONH-、-$CH_2O(CH_2)_3$CONH-、-$CH_2O(CH_2)_4$CONH-、-$CH_2NH(CH_2)_2$CONH-、-$CH_2NH(CH_2)_3$CONH-、-$(CH_2)_2$N(C_{1-4}烷基)CH_2CONH-、-$(CH_2)_2$N(C_{1-4}烷基)$(CH_2)_2$CONH-、-$(CH_2)_5$NHCO-、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$NHCO-、-CH_2-CH=CH-CH_2OCONH-、-$(CH_2)_4$OCONH-、-CH_2-CH=CH-CH_2NHCONH-、-$(CH_2)_4SO_2$NH-、-CH_2-CH=CH-CH_2SO_2NH- 、 -$(CH_2)_4$-CH=N- 、



、



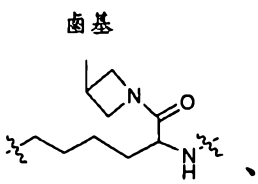
、



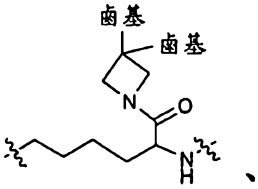
、

、

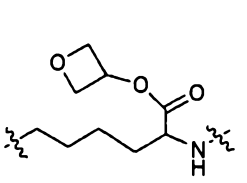
、



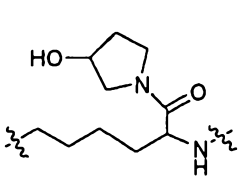
、



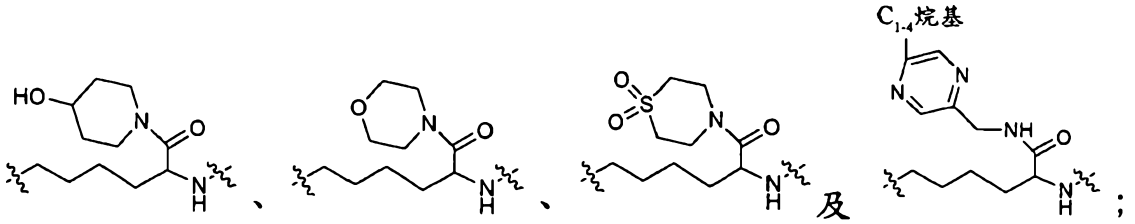
、



、

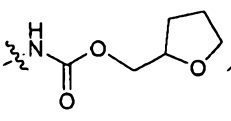
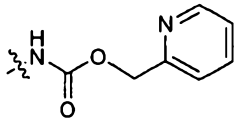


、



R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$及環丙基；及

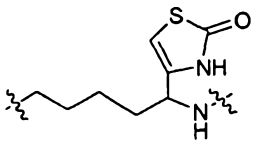
R^6獨立地選自由以下組成之群：鹵素、NH_2、CO_2H、$CONH_2$、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)O(C_{1-4}$烷基)及  及  。

15. 如請求項11之化合物，其具有式(III)，其中：

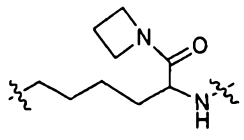
L-Y獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2Me)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONHMe)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CON(Me)_2)CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$、$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4N(CO_2Me)CH_2-$、$-(CH_2)_4N(CH_2CO_2Et)CH_2-$、$-(CH_2)_5O-$、$-(CH_2)_6O-$、$-(CH_2)_3CH(Me)(CH_2)_2O-$、$-(CH_2)_4CH(Me)CH_2O-$、$-CH_2NH(CH_2)_4O-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_3O-$、$-(CH_2)_5NH-$、$-(CH_2)_6NH-$、$-(CH_2)_3CH(Me)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(Me)NH-$、$-(CH_2)_4CH(Me)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OMe)NH-$、

-$(CH_2)_4CH(CO_2H)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CO_2Me)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CO_2Et)NH$- 、 -$CH_2CONH(CH_2)_4NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CO_2(i\text{-}Pr))NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CO_2(t\text{-}Bu))NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2Me)NH$- 、 -$(CH_2)_5CH(CO_2Me)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2Me)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CONH_2)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CONH(Me))NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CONH(t\text{-}Bu))NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CON(Me)_2)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CONH(OMe))NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CONH(OBn))NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CON(Me)(CH_2)_2OMe)NH$- 、 -$(CH_2)_4C(Me)(CO_2Me)NH$- 、 -$(CH_2)_4C(CF_3)(CO_2Me)NH$- 、 -$(CH_2)_3CH(Me)CH(CONH_2)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CON(Me)(CH_2)_2N(Me)_2)NH$- 、 -$CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}(CH_2)_2NH$- 、 -$CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}(CH_2)_3NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CHF_2)NH$- 、 -$(CH_2)_4CH(CF_3)NH$- 、 -$(CH_2)_5CH(CF_3)NH$- 、 -$(CH_2)_3CF_2CH_2NH$- 、 -$CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}(CH_2)_2CH(CF_3)NH$- 、 -$CH_2CONH(CH_2)_2NH$- 、 -$CH_2CONH(CH_2)_3NH$- 、 -$(CH_2)_4CH$(3-Me-氧雜環丁烷-3-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(CO-吡咯啶-1-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(噻唑-4-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(4-Me-噻唑-2-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1-Me-咪唑-2-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1-Me-吡唑-3-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1-(n-Pr)-吡唑-3-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1-Me-吡唑-5-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1,3-二-Me-吡唑-5-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CH$(1-Me-4-Cl-吡唑-3-基)NH- 、 -$CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2CH$(1-Me-吡唑-5-基)NH- 、 -$(CH_2)_4CONH$- 、 -$(CH_2)_5CONH$- 、 -$(CH_2)_6CONH$- 、 -$(CH_2)_3CH(Me)CONH$-

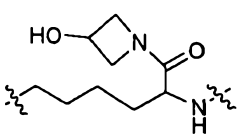
、-$(CH_2)_4CH(Me)CONH$-、-$(CH_2)_2CH(Me)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(Me)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_2CH(Me)(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_2$-CH=CH-CONH-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_3CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2CH(Me)CONH$-、-$CH_2$-CH=CHCH(Me)$CH_2CONH$-、-$CH_2$-CH=CHCH(Et)$CH_2CONH$-、-$CH_2$-CH=C(Me)-$(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(Et)CONH$-、-$(CH_2)_3CH(i$-Pr)CONH-、-$(CH_2)_3CHFCONH$-、-$(CH_2)_3CF_2CONH$-、-$(CH_2)_4CF_2CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2CF_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(CF_3)CONH$-、-$CH_2CH(OH)(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_2CH(OH)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(OH)CH_2CONH$-、-$CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$CH(OH)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(OMe)CONH$-、-$(CH_2)_3CH(OCOMe)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3C(O)CH_2CONH$-、-$CH_2O(CH_2)_3CONH$-、-$CH_2O(CH_2)_4CONH$-、-$CH_2NH(CH_2)_2CONH$-、-$CH_2NH(CH_2)_3CONH$-、-$(CH_2)_2N(Me)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_2N(Me)(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_5NHCO$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2NHCO$-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2OCONH$-、-$(CH_2)_4OCONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2NHCONH$-、-$(CH_2)_4SO_2NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2SO_2NH$-、-$(CH_2)_4$-CH=N-、



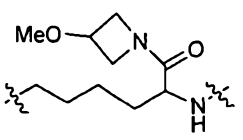
、



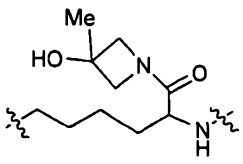
、



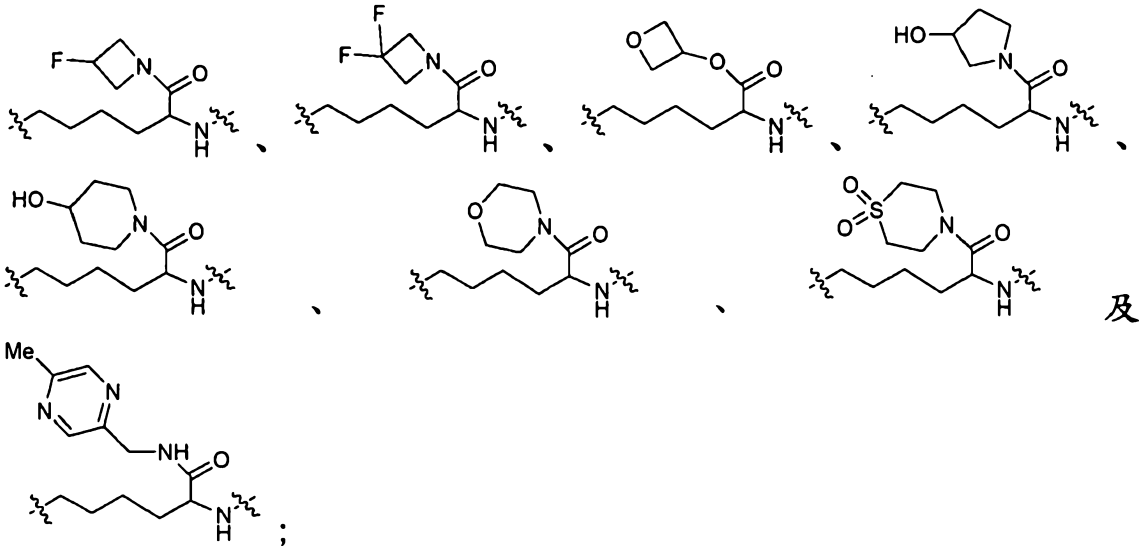
、



、

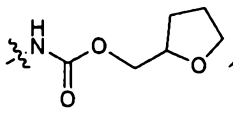
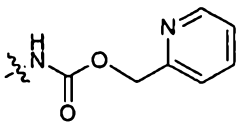


、



R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及F；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CH_3、CN、CO_2Me、CO_2Et、$CONH_2$、$CONMe_2$及環丙基；及

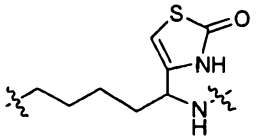
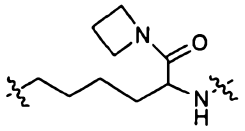
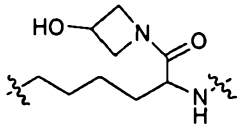
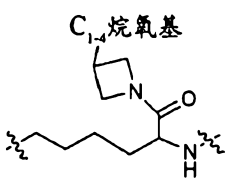
R^6獨立地選自由以下組成之群：F、NH_2、CO_2H、$CONH_2$、-$NHCO_2Me$、-$NHCO_2(CH_2)_2OH$、-$NHCO_2(CH_2)_2OMe$、-$NHCO_2(CH_2)_2OEt$、-$NHCO_2CH_2CH(Et)OMe$及  及  。

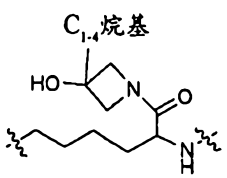
16. 如請求項11之化合物，其具有式(III)，其中：

L-Y獨立地選自由以下組成之群：-$(CH_2)_6$-、-$(CH_2)_7$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-$(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)CH_2$-、-CH_2-$CH=CH$-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_4N(CO_2(C_{1-4}$烷基$))CH_2$-、-$(CH_2)_6O$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O$-、-$CH_2NH(CH_2)_4O$-、-$(CH_2)_5NH$-、-$(CH_2)_6NH$-、-$(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)NH$-、

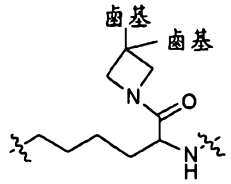
-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2NH$-、-$(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2(C_{1-4}$烷氧基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2H)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_5CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(C_{1-4}$烷氧基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(OBn))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_3NH$-、-$(CH_2)_4CH(CHF_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CF_3)NH$-、-$(CH_2)_3CF_2CH_2NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2CH(CF_3)NH$-、-$(CH_2)_4CH(3-C_{1-4}$烷基-氧雜環丁烷-3-基$)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO$-吡咯啶-1-基$)NH$-、-$(CH_2)_4CH($噻唑-4-基$)NH$-、-$(CH_2)_4CH(4-C_{1-4}$烷基-噻唑-2-基$)NH$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-咪唑-2-基$)NH$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-3-基$)NH$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)NH$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-3-$C_{1-4}$烷基-吡唑-5-基$)NH$-、-$(CH_2)_4CH(1-C_{1-4}$烷基-4-鹵基-吡唑-3-基$)NH$-、-$(CH_2)_4CONH$-、-$(CH_2)_5CONH$-、-$(CH_2)_6CONH$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CONH$-、-$(CH_2)_4CH(C_{1-4}$烷基$)CONH$-、-$(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_2CH(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2CONH$-、

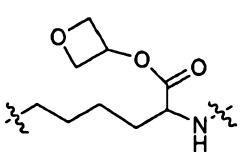
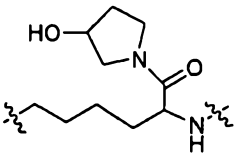
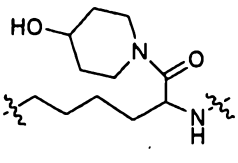
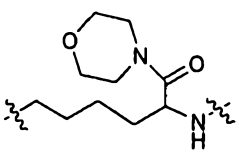
-$(CH_2)_2$-CH=CH-CONH- 、 -CH_2-CH=CH-CH_2CONH- 、 -CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$CONH- 、 -CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$CONH- 、 -CH_2-CH=CH-CH_2CH(C_{1-4}烷基)CONH- 、 -CH_2-CH=CH-CH(C_{1-4}烷基)CH_2CONH- 、 -CH_2-CH=C(C_{1-4}烷基)-$(CH_2)_2$CONH- 、 -$(CH_2)_3$CH(C_{1-4}烷基)CONH- 、 -$(CH_2)_3$CHFCONH- 、 -$(CH_2)_3F_2$CONH- 、 -$(CH_2)_4F_2$CONH- 、 -CH_2-CH=CH-CH_2F_2CONH- 、 -$(CH_2)_3$CH(CF_3)CONH- 、 -CH_2CH(OH)$(CH_2)_2$CONH- 、 -$(CH_2)_2$CH(OH)CH_2CONH- 、 -$(CH_2)_3$CH(OH)CH_2CONH- 、 -CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CONH- 、 -CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2CONH- 、 -$(CH_2)_3$CH(C_{1-4}烷氧基)CONH- 、 -$(CH_2)_3$CH(OCOC(C_{1-4}烷基))CH_2CONH- 、 -$(CH_2)_3$C(O)CH_2CONH- 、 -$CH_2O(CH_2)_3$CONH- 、 -$CH_2O(CH_2)_4$CONH- 、 -$CH_2NH(CH_2)_2$CONH- 、 -$CH_2NH(CH_2)_3$CONH- 、 -$(CH_2)_2$N(C_{1-4}烷基)CH_2CONH- 、 -$(CH_2)_2$N(C_{1-4}烷基)$(CH_2)_2$CONH- 、 -$(CH_2)_5$NHCO- 、 -CH_2-CH=CH-$(CH_2)_2$NHCO- 、 -CH_2-CH=CH-CH_2OCONH- 、 -$(CH_2)_4$OCONH- 、 -CH_2-CH=CH-CH_2NHCONH- 、 -$(CH_2)_4SO_2$NH- 、 -CH_2-CH=CH-CH_2SO_2NH- 、 -$(CH_2)_4$-CH=N- 、

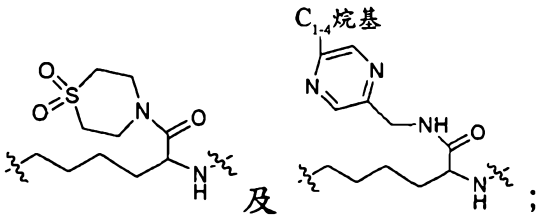

、

、

、


、


、

、


、

、

、

、

、

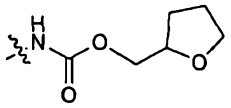


及 ；

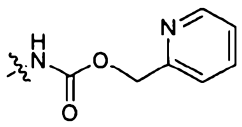
R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及鹵素；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、C_{1-4}烷基、CN、$CO_2(C_{1-4}$烷基)、$CONH_2$、$CON(C_{1-4}$烷基$)_2$及環丙基；及

R^6獨立地選自由以下組成之群：F、NH_2、CO_2H、$-NHCO_2(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基)、$-NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$烷基$)O(C_{1-4}$烷基)及



及



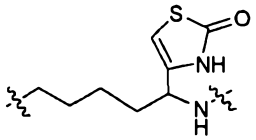
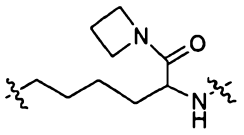
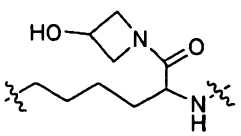
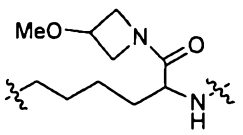
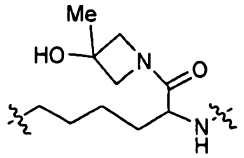
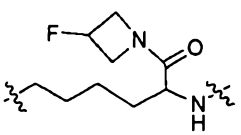
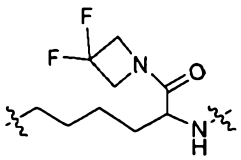
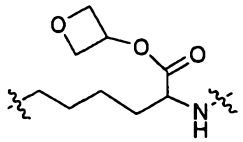
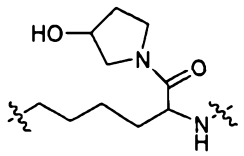
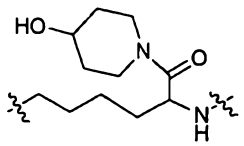
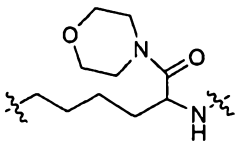
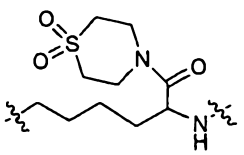
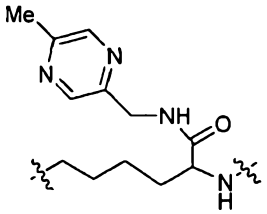
。

17. 如請求項11之化合物，其具有式(III)，其中：

L-Y獨立地選自由以下組成之群：$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2Me)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONH_2)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CONHMe)CH_2-$、$-(CH_2)_4CH(CON(Me)_2)CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4N(CO_2Me)CH_2-$、$-(CH_2)_6O-$、$-(CH_2)_3CH(Me)(CH_2)_2O-$、$-CH_2NH(CH_2)_4O-$、$-(CH_2)_5NH-$、$-(CH_2)_6NH-$、$-(CH_2)_4CH(Me)NH-$、$-(CH_2)_3CH(Me)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(Me)CH_2NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OMe)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2Me)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2Et)NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(i\text{-}Pr))NH-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(t\text{-}Bu))NH-$、

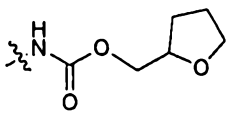
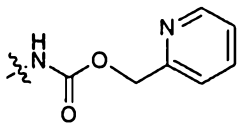
-$(CH_2)_4CH(CO_2CH_2CF_3)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2SO_2Me)NH$-、-$(CH_2)_5CH(CO_2Me)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2H)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CH_2CO_2Me)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(Me))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(t\text{-}Bu))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CON(Me)_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(OMe))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CONH(OBn))NH$-、-$(CH_2)_4CH(CON(Me)(CH_2)_2OMe)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CON(Me)(CH_2)_2N(Me)_2)NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_3NH$-、-$(CH_2)_4CH(CHF_2)NH$-、-$(CH_2)_4CH(CF_3)NH$-、-$(CH_2)_3CF_2CH_2NH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2CH(CF_3)NH$-、-$(CH_2)_4CH$(3-Me-氧雜環丁烷-3-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(CO-吡咯啶-1-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(噻唑-4-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(4-Me-噻唑-2-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1-Me-咪唑-2-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1-Me-吡唑-3-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1-(n-Pr)-吡唑-3-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1-Me-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1,3-二-Me-吡唑-5-基)NH-、-$(CH_2)_4CH$(1-Me-4-Cl-吡唑-3-基)NH-、-$(CH_2)_4N(CO_2Me)CH_2$-、-$(CH_2)_4CONH$-、-$(CH_2)_5CONH$-、-$(CH_2)_6CONH$-、-$(CH_2)_3CH(Me)CONH$-、-$(CH_2)_4CH(Me)CONH$-、-$(CH_2)_2CH(Me)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_3CH(Me)CH_2CONH$-、-$(CH_2)_2CH(Me)(CH_2)_2CONH$-、-$(CH_2)_2$-CH=CH-CONH-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_2CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$(CH_2)_3CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-$CH_2CH(Me)CONH$-、-$CH_2$-CH=CH-CH(Me)$CH_2CONH$-、-$CH_2$-CH=CHCH(Et)$CH_2CONH$-、

$-CH_2-CH=C(Me)-(CH_2)_2CONH-$ 、 $-(CH_2)_3CH(Me)CONH-$ 、 $-(CH_2)_3CH(Et)CONH-$ 、 $-(CH_2)_3CH(i\text{-}Pr)CONH-$ 、 $-(CH_2)_3CHFCONH-$ 、 $-(CH_2)_3CF_2CONH-$ 、 $-(CH_2)_4CF_2CONH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2CF_2CONH-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CF_3)CONH-$ 、 $-CH_2CH(OH)(CH_2)_2CONH-$ 、 $-(CH_2)_2CH(OH)CH_2CONH-$ 、 $-(CH_2)_3CH(OH)CH_2CONH-$ 、 $-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CONH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH(OH)CH_2CONH-$ 、 $-(CH_2)_3CH(OMe)CONH-$ 、 $-(CH_2)_3CH(OCOMe)CH_2CONH-$ 、 $-(CH_2)_3C(O)CH_2CONH-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_3CONH-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_4CONH-$ 、 $-CH_2NH(CH_2)_2CONH-$ 、 $-CH_2NH(CH_2)_3CONH-$ 、 $-(CH_2)_2N(Me)CH_2CONH-$ 、 $-(CH_2)_2N(Me)(CH_2)_2CONH-$ 、 $-(CH_2)_5NHCO-$ 、 $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2NHCO-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2OCONH-$ 、 $-(CH_2)_4OCONH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2NHCONH-$ 、 $-(CH_2)_4SO_2NH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2SO_2NH-$ 、 $-(CH_2)_4-CH=N-$ 、

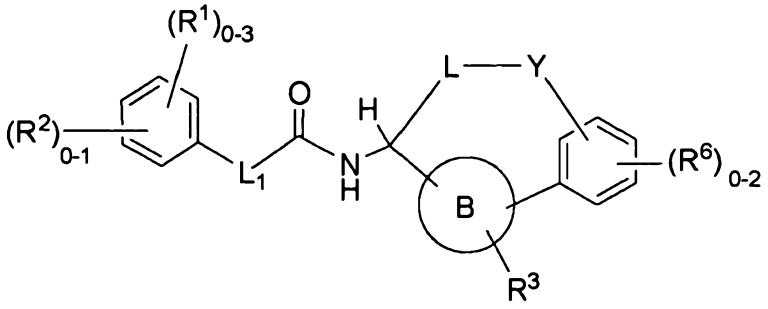

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及

；

R^{1b}獨立地選自由以下組成之群：H及F；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CH_3、CN、CO_2Me、CO_2Et、$CONH_2$、$CONMe_2$及環丙基；及

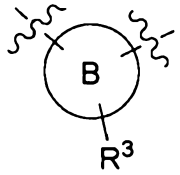
R^6獨立地選自由以下組成之群：F、NH_2、CO_2H、$-NHCO_2Me$、$-NHCO_2(CH_2)_2OH$、$-NHCO_2(CH_2)_2OMe$、$-NHCO_2(CH_2)_2OEt$、$-NHCO_2CH_2CH(Et)OMe$及  及  。

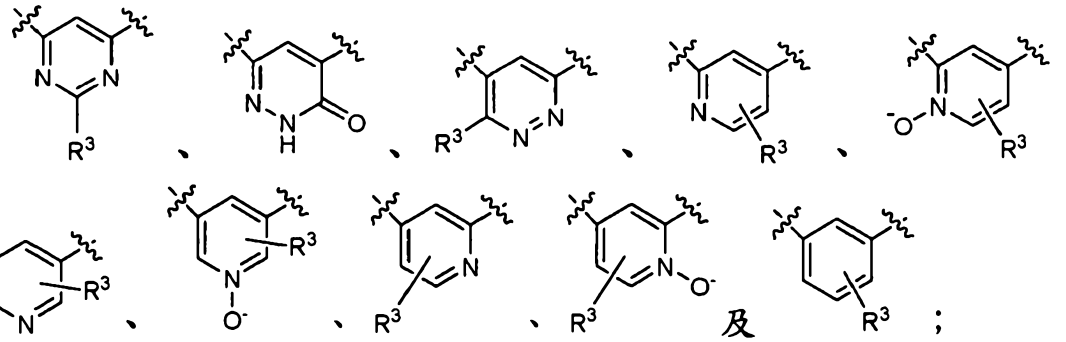
18. 如請求項1至7中任一項之化合物，其具有式(IV)：



(IV)，

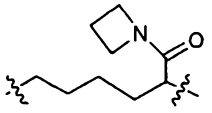
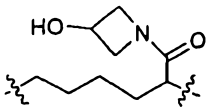
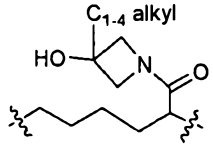
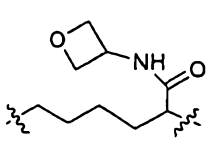
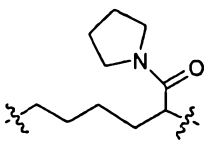
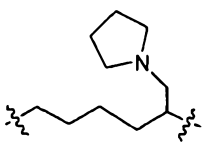
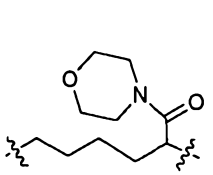
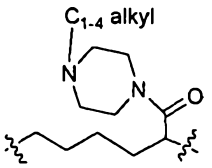
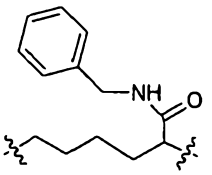
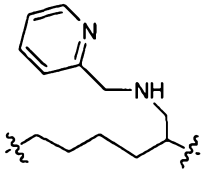
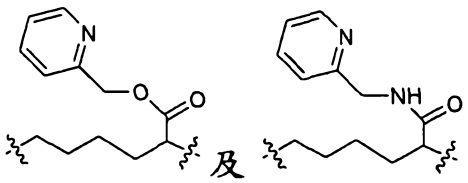
或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

 獨立地選自由以下組成之群：



L_1獨立地選自由以下組成之群：一鍵、$-CH_2CH_2-$及

-CH=CH-；

L獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_3CH(C_{1-4}$烷基$)-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2CH(CF_3)-$、$-(CH_2)_4CH(CF_3)-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2OH)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2H)-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(C_{1-4}$烷基$))-$、$-CH_2CONH(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CH_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$烷基$))-$、$-(CH_2)_4CH(CON(C_{1-4}$烷基$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2)-$、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、及  ；

Y獨立地為-CONH-、O或NH；

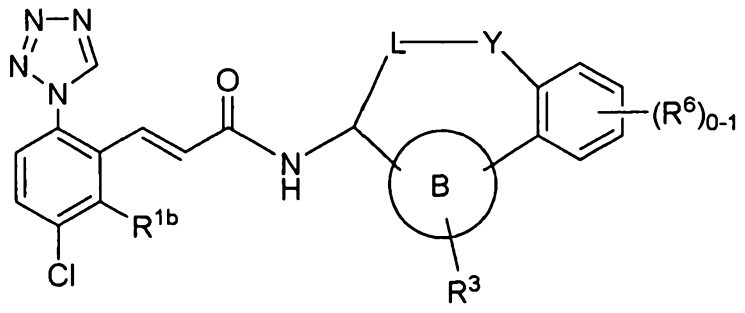
R^1在每次出現時獨立地選自：鹵素、CN、OCF_3、CHF_2、CF_3、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、$CO(C_{1-4}$烷基$)$、NH_2、$-C(=NH)NH_2$、$-C(O)NH_2$及$-CH_2NH_2$；

R^2獨立地為選自以下之5員雜環：吡唑基、咪唑基、三唑基及四唑基；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素及C_{1-4}烷基；及

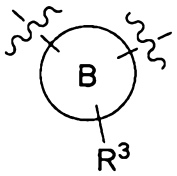
R^6在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、CN、$-NHCO_2(C_{1-4}烷基)$、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}烷基)$、$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基)$、$CO_2H$及$CONH_2$。

19. 如請求項18之化合物，其具有式(IVa)：

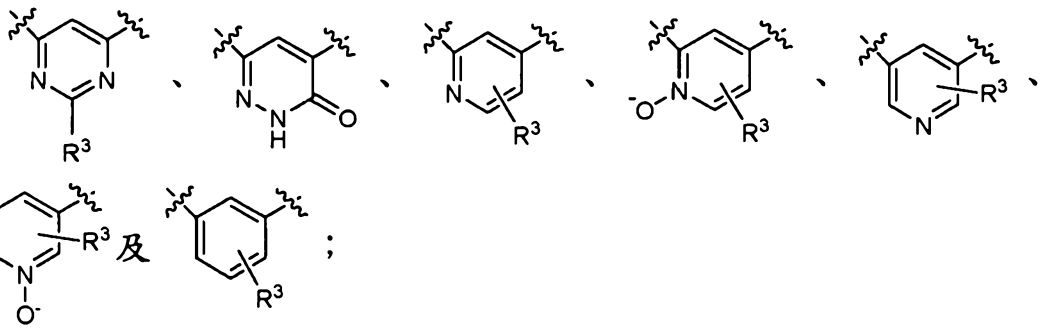


(IVa)，

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：



獨立地選自由以下組成之群：

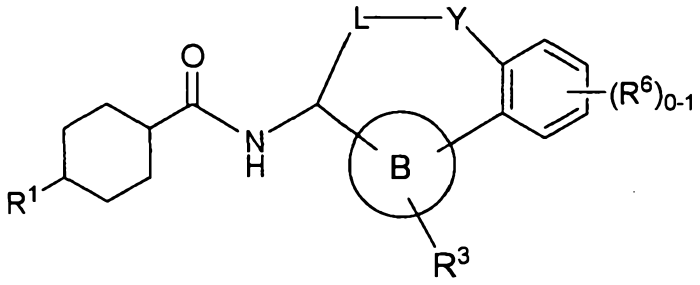


Y獨立地為-CONH-或NH；

R^3獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl及C_{1-4}烷基；及

R^6獨立地選自由以下組成之群：F、$-NHCO_2(C_{1-4}烷基)$、$-CH_2NHCO_2(C_{1-4}烷基)$、CO_2H、$CONH_2$及$-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}烷基)$。

20. 如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式(V)：



(V)，

或其立體異構體、互變異構體、醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

環B獨立地選自由以下組成之群：咪唑及吡啶；及

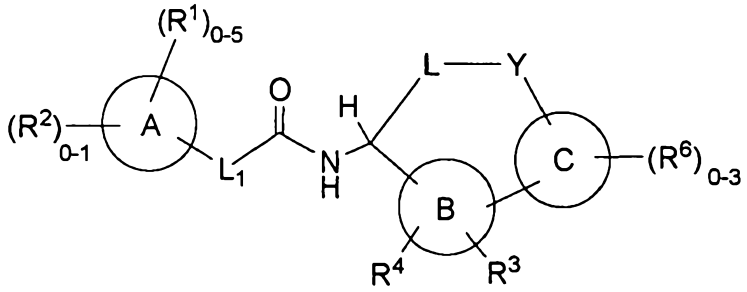
R^1獨立地選自由以下組成之群：C_{1-4}烷基及CH_2NH_2。

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)