I697491

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I697491 B**

**(45)公告日： 中華民國 109 (2020) 年 07 月 01 日**

(21)申請案號：107135975　(22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 12 日

(51)Int. Cl.：

| | |
|---|---|
| *C07D401/10 (2006.01)* | *C07D401/14 (2006.01)* |
| *C07D403/14 (2006.01)* | *C07D413/10 (2006.01)* |
| *C07D417/14 (2006.01)* | *C07D471/04 (2006.01)* |
| *C07D491/10 (2006.01)* | *A61K31/4178 (2006.01)* |
| *A61K31/4192 (2006.01)* | *A61K31/4196 (2006.01)* |
| *A61K31/421 (2006.01)* | *A61K31/422 (2006.01)* |
| *A61K31/427 (2006.01)* | *A61K31/433 (2006.01)* |
| *A61K31/437 (2006.01)* | *A61K31/4439 (2006.01)* |
| *A61K31/4709 (2006.01)* | *A61K31/4725 (2006.01)* |
| *A61K31/497 (2006.01)* | *A61K31/506 (2006.01)* |
| *A61P31/18 (2006.01)* | |

(30)優先權：2017/10/13　美國　62/572,243

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：蔡　珍紅 CAI, ZHENHONG R. (US)；趙　艾索坡 CHO, AESOP (US)；甘瑞樂茲布恩羅斯卓　安娜　如立沙達 GONZALEZ BUENROSTRO, ANA ZURISADAI (US)；韓曉春 HAN, XIAOCHUN (CN)；賈利　索曼　Y JABRI, SALMAN Y. (US)；麥克法登　雷恩 MCFADDEN, RYAN (US)；戚穎玫 QI, YINGMEI (CN)；沃宜特　约翰尼斯 VOIGT, JOHANNES (US)；楊紅 YANG, HONG (CN)；許潔 XU, JIE (US)；徐　連紅 XU, LIANHONG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW　I360542B1

審查人員：詹季蓁

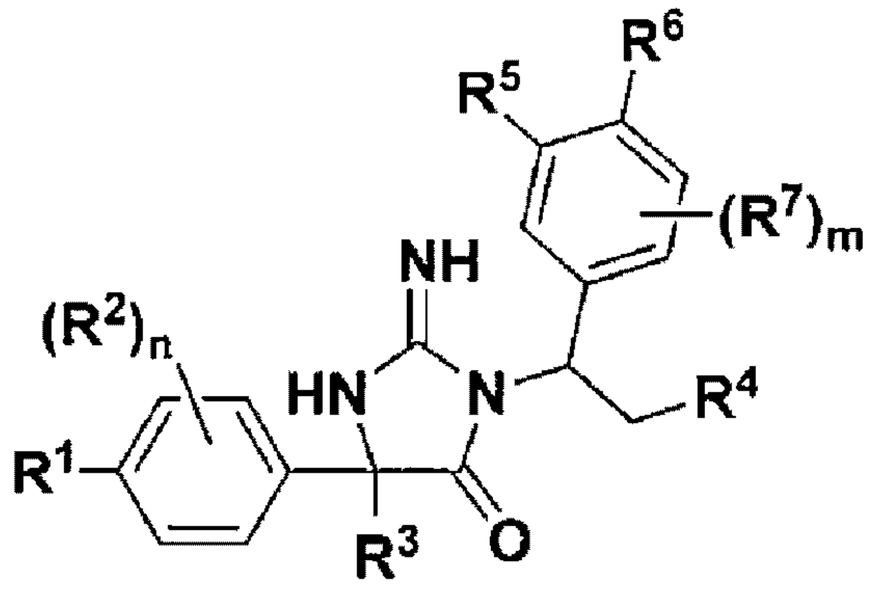
申請專利範圍項數：22 項　圖式數：0　共 536 頁

(54)名稱

# HIV 蛋白酶抑制劑

(57)摘要

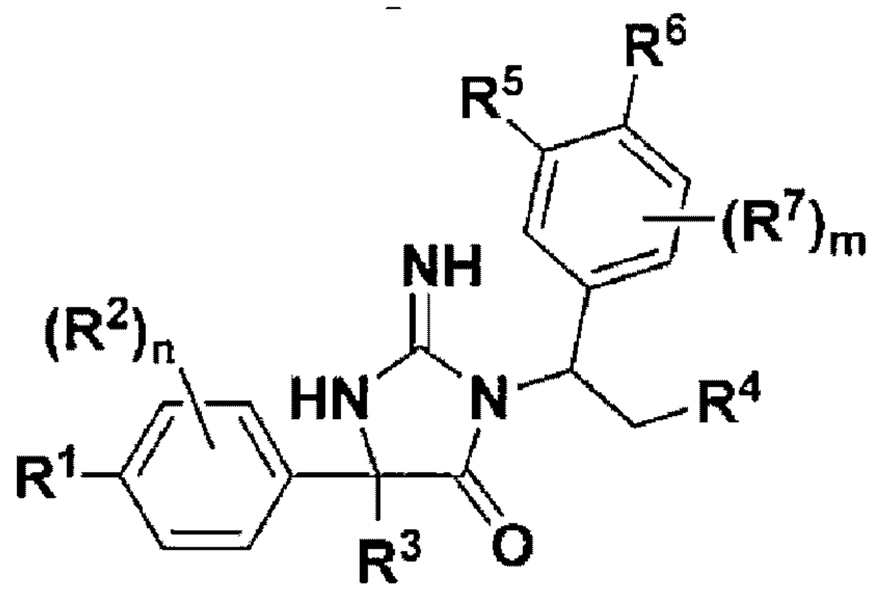
本發明提供一種式 I 化合物：



I

或如本文中所描述之其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供包含式 I 化合物之醫藥組合物、製備式 I 化合物之方法、在哺乳動物中使用式 I 化合物治療 HIV 病毒增殖、治療 AIDS 或延緩 AIDS 症狀發作之治療方法。

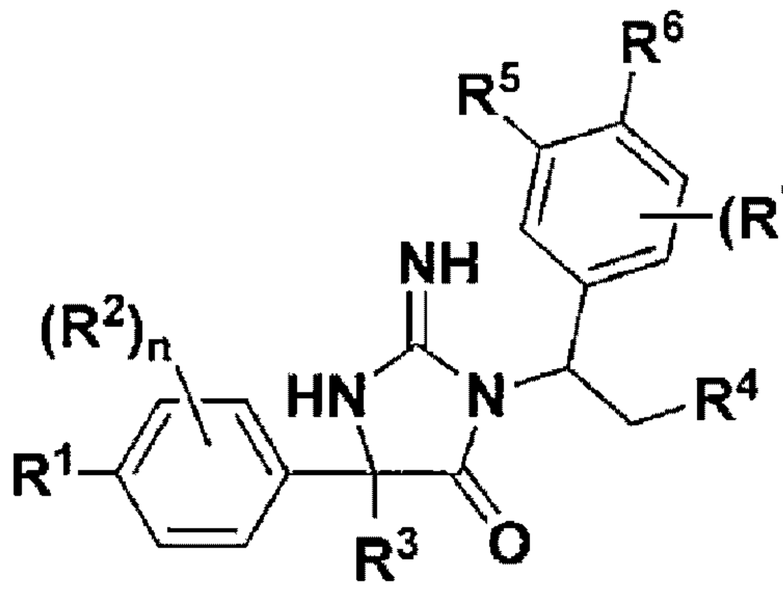
The invention provides a compound of Formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as described herin. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, processes for preparing compounds of Formula I, therapeutic methods for treating the proliferation of the HIV virus, treating AIDS or delaying the onset of AIDS symptoms in a mammal using compounds of Formula I.

特徵化學式：



I

公告本

I697491

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

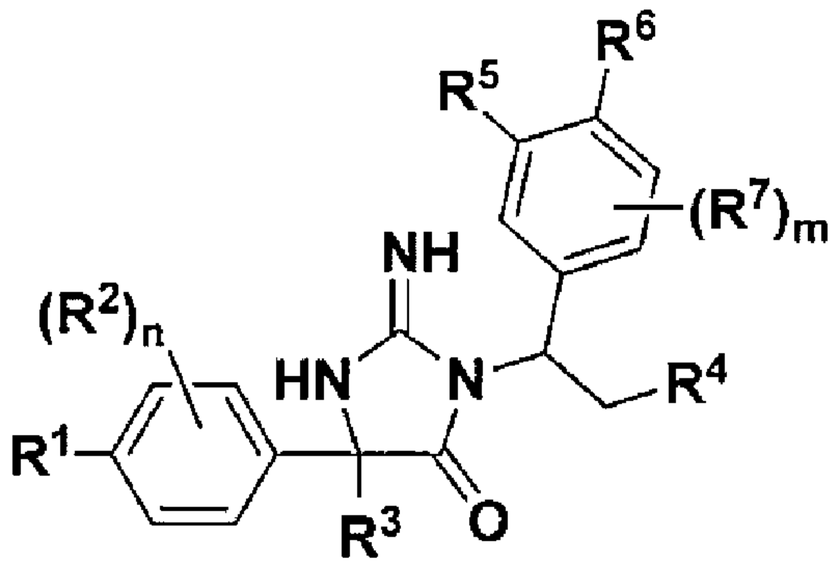
HIV蛋白酶抑制劑

【英文發明名稱】

HIV PROTEASE INHIBITORS

【中文】

本發明提供一種式I化合物：

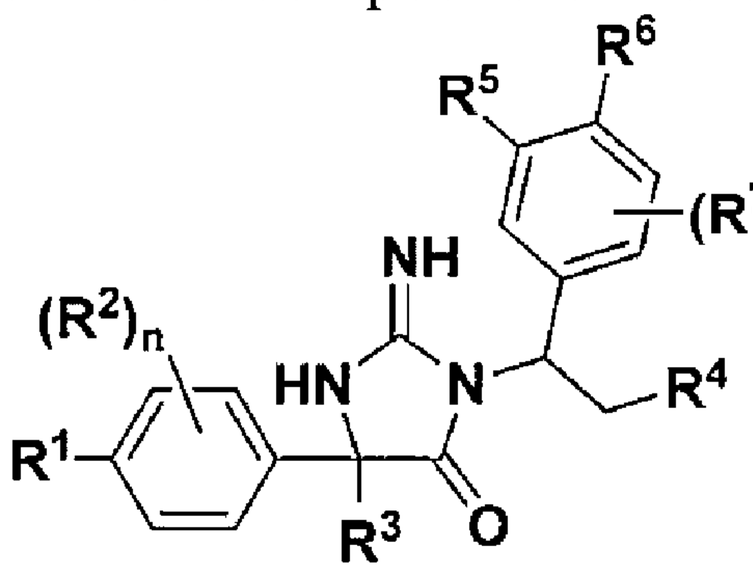


I

或如本文中所描述之其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供包含式I化合物之醫藥組合物、製備式I化合物之方法、在哺乳動物中使用式I化合物治療HIV病毒增殖、治療AIDS或延緩AIDS症狀發作之治療方法。

【英文】

The invention provides a compound of Formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof as described herin.

The invention also provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I, processes for preparing compounds of Formula I, therapeutic methods for treating the proliferation of the HIV virus, treating AIDS or delaying the onset of AIDS symptoms in a mammal using compounds of Formula I.

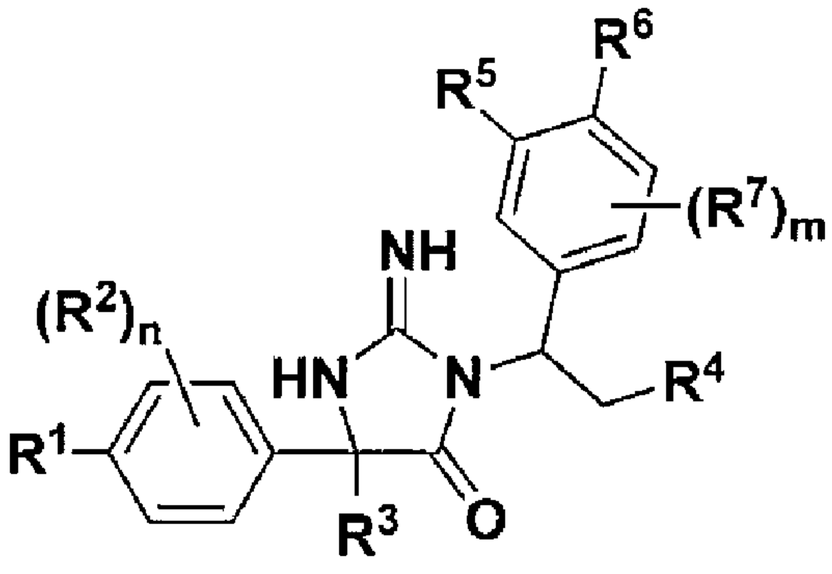
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】




I

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

HIV蛋白酶抑制劑

【英文發明名稱】

HIV PROTEASE INHIBITORS

【技術領域】

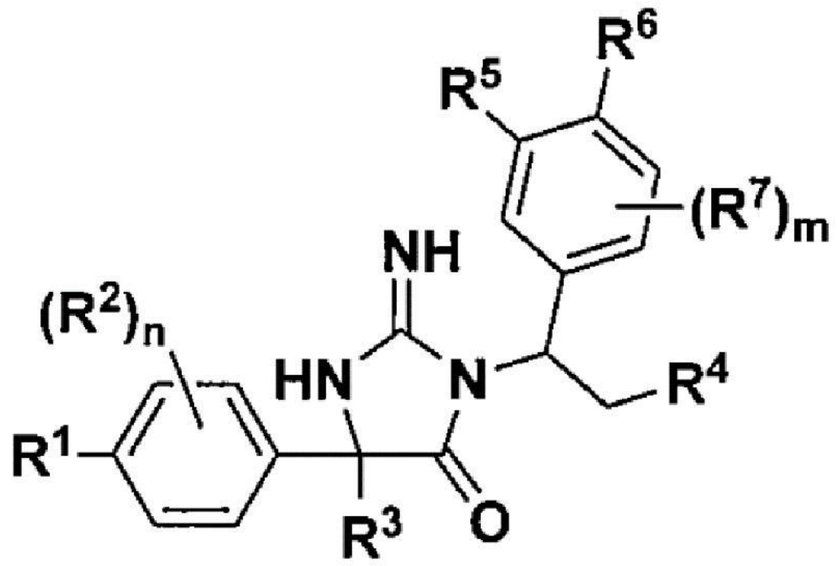
【0001】本發明係關於用於治療反轉錄病毒屬(*Retroviridae*)病毒感染之新穎化合物，該病毒感染包括由HIV病毒引起之感染。本發明亦係關於用於製備其之中間物及含有此等化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】人類免疫缺乏病毒(HIV)感染及相關疾病為全球主要公共健康問題。1型人類免疫缺乏病毒(HIV-1)編碼病毒複製所需之三種酶：逆轉錄酶、蛋白酶及整合酶。當前批准若干蛋白酶抑制劑(PI)用於AIDS或HIV。然而，多種PI抑制劑具有高肝代謝速率，其可能需要與輔助劑共同投藥或進行較頻繁給藥。此外，病毒耐藥性仍然成問題。因此，需要抑制HIV複製之新型藥劑。

【發明內容】

【0003】本發明提供用於治療HIV感染之化合物及方法。因此，在一個實施例中，本發明提供式I化合物：



I

其中所展示之變數($R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、m及n)定義於下文中。

【0004】$R^1$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、5-10員雜芳基、3-12員雜環基、5-10員芳基及3至10員環烷基，其中各5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0005】各$R^2$係獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、-$NR^aR^b$、鹵素、氰基或-$OR^a$，其中$C_{1-6}$烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；或$R^1$及$R^2$與其所連接之原子共同形成視情況經1-5個$R^{20}$基團取代之雜芳基。本文中，n為0、1或2。

【0006】$R^3$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$炔基或3-10員環烷基，各自視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0007】$R^4$係選自由以下組成之群：-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^b$、-$NR^aC(O)OR^b$、-$S(O)_{0-2}R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aS(O)_{1-2}$ $OR^b$、-$OS(O)_{1-2}NR^aR^b$或-$OR^a$。

【0008】$R^5$係選自由以下組成之群：氰基、鹵基及5-10員雜芳基，其中5-10員雜芳基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0009】$R^6$為氫、鹵素、氰基、$C_{1-3}$鹵烷氧基、-C(O)$NR^aR^b$或5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0010】各$R^7$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、-$NR^aR^b$、鹵素、氰基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基，其中各$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。本文中，m為0或1。

【0011】各$R^a$及$R^b$係獨立地選自由以下組成之群：H、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子共同形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代。

【0012】各$R^{20}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、鹵素、側氧基、-$OR^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^b$、-$NR^aC(O)OR^b$、-$S(O)_{0-2}R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$N_3$、-CN或-$NO_2$，或兩個附接至同一個基團之$R^{20}$基團可結合在一起以形成稠合、螺環或橋聯$C_{3-10}$環烷基或3-12員雜環基環，其中各$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、5-10員芳基、5-10員雜芳基視情況經一至五個鹵素、側氧基、-$OR^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^b$、-$NR^aC(O)OR^b$、-$S(O)_{0-2}R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$N_3$、-CN、3-12員雜環基或-$NO_2$取代。

【0013】各$R^{21}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷

基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、羥基、胺基、$-S(O)_2-CH_3$、$C_{1-6}$烷基胺基、-CN或鹵素。

【0014】以上揭示之式I之變化形式中之每一者可進一步包括其醫藥學上可接受之鹽。

【0015】亦提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥組合物進一步包含一、二、三或四種其他治療劑。

【0016】亦提供治療或預防人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之方法，其包含向有需要之受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】在某些實施例中，本發明係關於一種製品，其包含單位劑量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0018】亦提供一種用於療法中之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0019】亦提供一種用於治療或預防人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之方法中的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，該方法包含向有需要之受試者投與治療有效量之該化合物。

【實施方式】

【0020】以下為整個申請案中所用的縮寫及字首語之清單：

| 縮寫 | 含義 |
|---|---|
| ℃ | 攝氏度 |
| ATP | 腺苷-5'-三磷酸 |
| aq | 水性 |
| AcOH | 乙酸 |
| calc'd | 計算值 |
| compd | 化合物 |

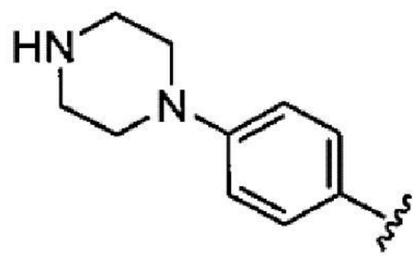
| | |
|---|---|
| d | 二重峰 |
| dd | 雙二重峰 |
| DCE | 1,2-二氯乙烷 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DIPEA | N,N-二異丙基乙胺 |
| DME | 1,2-二甲氧基乙烷 |
| DMF | 二甲基甲醯胺 |
| DMSO | 二甲亞碸 |
| dppf | 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 |
| EGTA | 乙二醇四乙酸 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| equiv/eq | 當量 |
| ESI | 電噴霧電離 |
| Ac | 乙酸酯 |
| Et | 乙基 |
| g | 公克 |
| HATU | 六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓 |
| hERG | 人類醚-à-go-go相關基因 |
| HPLC | 高效液相層析 |
| h/hr | 小時 |
| Hz | 赫茲 |
| $IC_{50}$ | 半最大抑制濃度 |
| J | 偶合常數 |
| Kg | 公斤 |
| M | 莫耳 |
| m | 多重峰 |
| m/z | 質荷比 |
| M+ | 質量峰 |
| M+H | 質量峰加氫 |
| Me | 甲基 |
| MeOH | 甲醇 |
| mg | 毫克 |
| MHz | 兆赫茲 |
| min/m | 分鐘 |
| ml/mL | 毫升 |

| | |
|---|---|
| mM | 毫莫耳 |
| mmol | 毫莫耳 |
| MS | 質譜 |
| mw | 微波 |
| N | 正常 |
| mol | 莫耳 |
| nM | 奈莫耳 |
| nmol | 奈莫耳 |
| NMP | *N*-甲基吡咯啶酮 |
| NMR | 核磁共振 |
| Ph | 苯基 |
| ppm | 百萬分率 |
| prep | 製備型 |
| Rf | 滯留因子 |
| RP | 逆相 |
| RT/rt | 室溫 |
| s | 第二 |
| s | 單峰 |
| t | 三重峰 |
| TEA | 三乙胺 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| TLC | 薄層層析 |
| TMS | 三甲基矽烷基 |
| WT | 野生型 |
| δ | 化學位移 |
| μg | 微克 |
| μL/ μl | 微升 |
| μM | 微莫耳 |
| μm | 微米 |
| μmol | 微莫耳 |

【0021】除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語皆具有如一般熟習此項技術者通常理解相同之含義。必須注意，除非上下文另外明確說明，否則如本文及隨附申請專利範圍所用之單數形式「一

(a/an)」及「該(the)」包括複數個相關物。因此，例如對「化合物」之參考包括複數個此類化合物且「對分析法」之參考包括對一或多個分析法及熟習此項技術者已知的其等效物之參考等。

【0022】在化學基團之前端或末端處之破折號為出於方便之目的；可在具有或不具有一或多個破折號之情況下描繪化學基團而不會丟失其普通含義。穿過結構中之線所畫之波浪線指示基團之連接點，例如：




虛線指示視情況選用之鍵。在鑑別出多個取代基之情況下，連接點在末端取代基處(例如對於「烷胺基羰基」，連接點在羰基取代基處)。

【0023】字首「$C_{x-y}$」指示後續基團具有x (例如1)至y (例如6)個碳原子，在某些基團(例如雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基等)中，其中一或多者可由一或多個雜原子或雜原子基團置換。舉例而言，「$C_{1-6}$烷基」指示該烷基具有1至6個碳原子。類似地，術語「x-y員」環，其中x及y為數值範圍，諸如「3至12員雜環基」係指含有x-y個原子(例如3-12)之環，該等中高達80%可為雜原子，諸如N、O、S、P，且其餘原子為碳。

【0024】又，可使用或可不使用某些常用替代性化學名稱。舉例而言，二價基團，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等亦可分別稱為「伸烷基(alkylene)」或「伸烷基(alkylenyl)」或烷二基(alkylyl)、「伸芳基(arylene)」或「伸芳基(arylenyl)」或芳二基(arylyl)。

【0025】「本文所揭示之化合物」或「本發明之化合物」係指式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)及/或(Ie)之化合物。亦包括實例1-245之特定化合物。

【0026】「烷基」係指來源於直鏈或分支鏈飽和烴之任何基團。烷基包括(但不限於)甲基；乙基；丙基，諸如丙-1-基、丙-2-基(異丙基)；丁基，諸如丁-1-基、丁-2-基(第二丁基)、2-甲基-丙-1-基(異丁基)、2-甲基-丙-2-基(第三丁基)；戊基；己基；辛基；癸基及其類似基團。除非另外說明，否則烷基具有1至10個碳原子，例如1至6個碳原子，例如1至4個碳原子。

【0027】「烯基」係指來源於直鏈或分支鏈烴之具有至少一個碳-碳雙鍵之任何基團。烯基包括(但不限於)乙烯基(ethenyl/vinyl)、丙烯基(烯丙基)、1-丁烯基、1,3-丁二烯基及其類似基團。除非另外說明，否則烷基具有2至10個碳原子，例如2至6個碳原子，例如2至4個碳原子。

【0028】「炔基」係指來源於直鏈或分支鏈烴之具有至少一個碳-碳參鍵之任何基團，且包括具有一個參鍵及一個雙鍵之此等基團。炔基之實例包括(但不限於)乙炔基(-C≡C-)、炔丙基(-$CH_2$C≡C-)、(E)-戊-3-烯-1-炔基及其類似基團。除非另外說明，否則炔基具有2至10個碳原子，例如2至6個碳原子，例如2至4個碳原子。

【0029】「胺基」係指-$NH_2$。，胺基亦可如本文中所描述經取代，諸如經烷基、羰基或其他胺基取代。術語「烷基胺基」係指經一個或兩個烷基取代基取代之胺基(例如，二甲基胺基或丙基胺基)。

【0030】如本文所用之術語「芳基」係指單個全碳芳環或多個縮合全碳環系統，其中至少一個環為芳族。舉例而言，在某些實施例中，芳基具有6至20個碳原子、6至14個碳原子或6至12個碳原子。芳基包括苯基。芳基亦包括多個具有約9至20個碳原子之縮合環系統(例如包含2、3或4個環之環系統)，其中至少一個環為芳族且其中其他環可為芳族或不為芳族

(亦即碳環)。此類多重縮合環系統視情況在多重縮合環系統之任何碳環部分上經一或多個(例如1、2或3個)側氧基取代。多重縮合環系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺環及橋聯鍵彼此連接。亦應理解，當參考某一原子範圍員數之芳基(例如6-10員芳基)時，原子範圍係針對芳基之總環原子。舉例而言，6員芳基將包括苯基且10員芳基將包括萘基及1,2,3,4-四氫萘基。芳基包括(但不限於)來源於以下之基團：苊、蒽、薁、苯、䓛、環戊二烯基陰離子、萘、丙二烯合茀、茀、茚滿、芘、萉、菲、芘及其類似物。芳基之非限制性實例包括(但不限於)苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽基及其類似基團。

【0031】「橋聯」係指其中藉由二價取代基，諸如伸烷基或伸雜烯基或單一雜原子使環上之不相鄰原子接合的環稠合。奎寧環基及金剛烷基為橋聯環系統之實例。

【0032】術語「環烷基」係指具有3至20個環碳原子(亦即，$C_{3-20}$環烷基)，例如3至12個環原子，例如3至10個環原子之單飽和或部分不飽和全碳環。術語「環烷基」亦包括多重縮合、飽和及部分不飽和全碳環系統(例如包含2、3或4個碳環之環系統)。因此，環烷基包括多環碳環，諸如雙環碳環(例如，具有約6至12個環碳原子之雙環碳環，諸如雙環[3.1.0]己烷及雙環[2.1.1]己烷)，及多環碳環(例如具有高達約20個環碳原子之三環及四環碳環)。多重縮合環系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺環及橋聯鍵彼此連接。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、螺[3.3]庚烷及1-環己-3-烯基。

【0033】「鹵基」及「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。

【0034】「鹵烷基」係指其中一或多個氫原子皆由鹵素置換之烷基。實例包括(但不限於)-$CH_2Cl$、-$CH_2F$、-$CH_2Br$、-CFClBr、-$CH_2CH_2Cl$、-$CH_2CH_2F$、-$CF_3$、-$CH_2CF_3$、-$CH_2CCl_3$及其類似基團，以及其中全部氫原子皆由氟原子置換之烷基，諸如全氟烷基。

【0035】「烷氧基(alkoxy/alkoxyl)」係指式-O-烷基之部分，其中烷基部分係如上文所定義。舉例而言，$C_{1-4}$烷氧基係指具有連接至氧之1至4個碳烷基之部分。「鹵烷氧基(haloalkoxy/haloalkoxyl)」係指式-O-鹵烷基之部分，其中鹵烷基部分係如上文所定義。舉例而言，$C_{1-4}$烷氧基係指具有連接至氧之1至4個碳鹵烷基之部分。

【0036】「雜烷基」係指其中碳原子(及任何相關氫原子)中之一或多者各自獨立地經相同或不同雜原子或雜原子基團置換之烷基。雜原子包括(但不限於)N、P、O、S等。雜原子基團包括(但不限於)-NR-、-O-、-S-、-PH-、-$P(O)_2$-、-S(O)-、-$S(O)_2$-及其類似基團，其中R為H、烷基、芳基、環烷基、雜烷基、雜芳基或環雜烷基。雜烷基包括(但不限於)-$OCH_3$、-$CH_2OCH_3$、-$SCH_3$、-$CH_2SCH_3$、-$NRCH_3$、-$CH_2NRCH_3$、-$CH_2OH$及其類似基團，其中R為氫、烷基、芳基、芳基烷基、雜烷基或雜芳基，其各自可視情況經取代。雜烷基包含1至10個碳原子且至多三或四個雜原子，例如1至6個碳原子及1至2個雜原子。

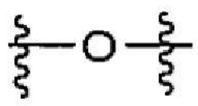
【0037】「雜芳基」係指單環或多環芳基，其中芳族碳原子(及任何相關聯氫原子)中之一或多者獨立地經如上文所定義之相同或不同雜原子或雜原子基團置換。多環環系統包括於雜芳基中且可在具有雜原子之環或芳環處連接。雜芳基包括(但不限於)來源於以下之基團：吖啶、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并噻唑、咔唑、咔啉、啶啉、呋

喃、咪唑、咪唑并吡啶、吲唑、吲哚、吲哚啉、吲哚嗪、異苯并呋喃、異喹烯、異吲哚、異吲哚啉、異喹啉、異噻唑、異噁唑、嗪啶、噁二唑、噁唑、呸啶、啡啶、啡啉、吩嗪、酞嗪、喋啶、嘌呤、哌喃、吡嗪、吡唑、噠嗪、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咔、喹唑啉、喹啉、喹嗪、喹喏啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、二苯并哌喃及其類似物。雜芳基可具有5至12個成員、5至10個成員或5至6個成員。

【0038】如本文中所使用，術語「雜環基」或「雜環」係指單一飽和或部分不飽和非芳環或非芳族多環系統，其在環中具有至少一個雜原子(亦即至少一個選自氧、氮及硫之環狀雜原子)。除非另外說明，否則雜環基具有5至約20個環原子，例如3至12個環原子，例如3至10個環原子，例如5至10個環原子或例如5至6個環原子。因此，該術語包括在環中具有約1至6個環碳原子及約1至3個選自由以下組成之群之環狀雜原子的單一飽和或部分不飽和環(例如3、4、5、6或7員環)：氧、氮及硫。多重縮合環(例如雙環雜環基)系統之環在價數要求允許時可經由稠合、螺環及橋聯鍵彼此連接。雜環包括(但不限於)來源於以下之基團：氮雜環丁烷、氮丙啶、咪唑啶、嗎啉、環氧乙烷(環氧化物)、氧雜環丁烷、哌嗪、哌啶、吡唑啶、哌啶、吡咯啶、吡咯啶酮、四氫呋喃、四氫噻吩、二氫吡啶、四氫吡啶、1,1-二氧化四氫-2H-硫代哌喃、哢啶、N-溴吡咯啶、N-氯哌啶及其類似物。雜環包括螺環，諸如氮雜或側氧基-螺庚烷。雜環基亦包括含有一或多個雙鍵之部分不飽和環系統，其包括具有一個芳環及一個非芳環之稠合環系統，但不包括全芳環系統。實例包括二氫喹啉，例如3,4-二氫喹啉；二氫異喹啉，例如1,2-二氫異喹啉；二氫咪唑；四氫咪唑等；吲哚啉；異吲哚啉；異吲哚酮(例如異吲哚啉-1-酮)；靛紅；二氫酞嗪；喹啉

酮；螺[環丙烷-1,1'-異吲哚啉]-3'-酮及其類似物。雜環之其他實例包括例如3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚基、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚基、3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬基及六氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪基。

【0039】本文中使用之「氫」或「H」可為氫或所揭示之任何基團內可由氘取代之氫。

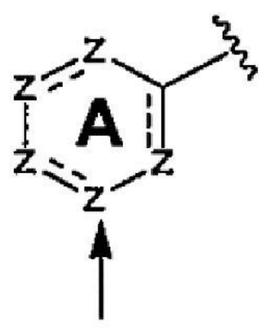
【0040】「羥基(hydroxyl)」及「羥基(hydroxy)」可互換使用且係指-OH。「側氧基」係指  。在存在化合物之互變異構形式之情況下，羥基與側氧基可互換。在一些實施例中，側氧基係指氧連接子：  。

【0041】應理解，可使用化學基團之組合且其將由一般熟習此項技術者辨識。舉例而言，基團「羥基烷基」將指連接至烷基之羥基。可容易設想出大量此類組合。本文中所用之取代基組合之其他實例包括：$C_{1-6}$烷基胺基羰基(例如$CH_3CH_2NHC(O)$-)、$C_{1-6}$烷氧基羰基(例如$CH_3O$-C(O)-)、5-7員雜環基-$C_{1-6}$烷基(例如哌嗪基-$CH_2$-)、$C_{1-6}$烷基磺醯基-5-7員雜環基(例如$CH_3S(O)_2$-嗎啉基-)、5-7員雜環基$C_{1-6}$烷氧基5-7員雜環基氧基、(4至7員雜環基)-4-7員雜環基(例如，氧雜環丁烷基-吡咯啶基-)、$C_{3-6}$環烷基胺基羰基(例如環丙基-NH-C(O)-)、5-7員雜環基-$C_{2-6}$炔基(例如N-哌嗪基-$CH_2C{\equiv}CCH_2$-)及$C_{6-10}$芳基胺基羰基(例如苯基-NH-C(O)-)。

【0042】「螺」係指藉由同一個碳原子處之兩個鍵接合的環取代基。螺基之實例包括1,1-二乙基環戊烷、二甲基-二氧雜環戊烷及4-苯甲基-4-甲基哌啶，其中該環戊烷及哌啶分別為螺取代基。當取代基(R-基團)接合在一起時(例如當$R^7$與$R^8$接合在一起時)，其可取自同一連接點以形成螺

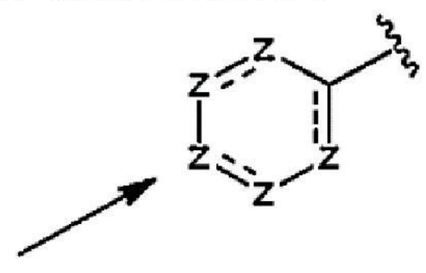
環。

【0043】片語「相對於A環之連接點的間位(3)」係指環上之位置，在該位置處，鄰接有取代基(例如-CN)且其以箭頭形式顯示在下方，其中z表示碳原子或氮：



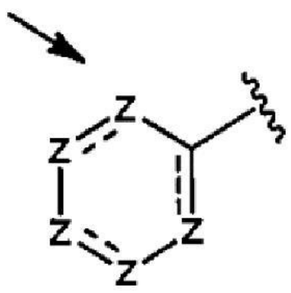
。

【0044】類似地，對位(4)取代係指相對於連接點(例如B環之連接點)，如下所示之位置處的取代基之連接：



。

【0045】類似地，鄰位或2-位置係指相對於連接點，如下所示之位置處的取代基之連接：



【0046】本文所述之化合物包括異構體、立體異構體及其類似物。如本文所用，術語「異構體」係指具有相同分子式但在原子排列及組態方面不同之不同化合物。亦如本文所用，術語「立體異構體」係指可針對本發明之既定化合物存在的不同立體異構組態中之任一者且包括幾何異構體。應理解，取代基可在碳原子之對掌性中心處連接。因此，本發明包括化合物之對映異構體、非對映異構體或外消旋體。

【0047】術語「稠合」係指結合於相鄰環之環。

【0048】「對映異構體」為一對立體異構體，其彼此為不可重疊之

鏡像。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。

【0049】根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統指定絕對立體化學。當化合物為純對映異構體時，在各對掌性碳處之立體化學可由R或S指定。絕對組態為未知之解析化合物可命名為(+)或(-)，取決於在鈉D線之波長下其旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)。本文中所述之某些化合物可含有一或多個不對稱中心，且可因此產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，就絕對立體化學而言，其可定義為(R)-或(S)-。本發明意欲包括所有此類可能之異構體，包括外消旋及非外消旋混合物、光學純形式及中間混合物。在未指定但存在對掌性時，應理解，實施例係針對特定非對映異構性或對映異構性增濃形式；或該(等)化合物之外消旋或非外消旋混合物。如本文中所使用，「非外消旋混合物」係比率不為1:1的立體異構體之混合物。光學活性(R)-及(S)-異構體可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備，或使用習知技術解析。若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z組態。若化合物含有經雙取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式組態。亦意欲包括所有互變異構形式。就本文中所描繪之化合物表示為具有特定立體化學而言，熟習此項技術者應理解，此類化合物可能含有一些可偵測或不可偵測之含量之共用相同結構，但具有不同立體化學之化合物。

【0050】「$IC_{95}$」或「$EC_{95}$」係指達成95%之最大期望效應所需的抑制濃度，該效應在本文中許多情況下為抑制HIV病毒。此術語係使用評估野生型HIV病毒之濃度相關抑制的活體外分析法來獲得。

【0051】「$IC_{50}$」或「$EC_{50}$」係指達成50%之最大期望效應所需的抑制濃度，該效應在本文中許多情況下為抑制HIV病毒。此術語係使用評

估野生型HIV病毒之濃度相關抑制的活體外分析法來獲得。

【0052】「醫藥學上可接受」係指適用於製備適用於獸醫學或人類醫藥用途之醫藥組合物的化合物、鹽、組合物、劑型及其他材料。

【0053】「醫藥學上可接受之賦形劑」包括(但不限於)任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、風味增強劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已由美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)批准為可接受用於人類或家畜。

【0054】「醫藥學上可接受之鹽」係指醫藥學上可接受之化合物的鹽，且其具有母體化合物之所需藥理學活性(或可轉化成具有此活性之形式)。此類鹽包括酸加成鹽，其由無機酸形成，該等無機酸為諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；或由有機酸形成，該等有機酸為諸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、乳酸、順丁烯二酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、2-萘磺酸、油酸、棕櫚酸、丙酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、對甲苯磺酸、三甲基乙酸及其類似酸；及在母體化合物中存在之酸性質子由金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子)或鋁離子置換時形成之鹽；或有機鹼之配位體，該有機鹼為諸如二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基還原葡糖胺及其類似物。銨及經取代或四級銨化銨鹽亦包括於此定義中。醫藥學上可接受之鹽的代表性非限制性清單可見於S.M. Berge等人, J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977)及Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson編,第21版, Lippincott、Williams及Wilkins, Philadelphia, PA, (2005),第732頁,表38-5中，其皆以引用之方式併入本文中。

【0055】本發明亦提供本文所揭示之化合物之前藥。「前藥」在醫藥學領域中定義為藥物之生物學上非活性衍生物，其在向人體投與之後，根據一些化學或酶促路徑轉化成生物學上活性母體藥物。

【0056】「受試者」係指人類、家畜(例如犬及貓)、農耕動物(例如牛、馬、綿羊、山羊及豬)、實驗室動物(例如小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、豬、口袋寵物、家兔、犬及猴)及其類似物。

【0057】如本文中所使用，「治療」為用於獲得有利或所需臨床結果之方法。出於本發明之目的，有利或所需結果包括(但不限於)症狀緩解及/或症狀程度減輕及/或預防與疾病或病狀相關之症狀的惡化。在一個實施例中，「治療」包括以下中之一或多者：a)抑制疾病或病狀(例如，減少由疾病或病狀引起之一或多種症狀，及/或降低疾病或病狀之程度)；b)減緩或遏制與疾病或病狀相關之一或多種症狀的發展(例如使疾病或病狀穩定，延緩疾病或病狀之惡化或進展)；及/或c)緩解疾病或病狀，例如使臨床症狀消退、改善疾病病況、延緩疾病進展、提高生活品質及/或延長存活期。

【0058】如本文中所使用，「延緩」疾病或病狀之發展意謂推遲、阻礙、減緩、扼止、穩定及/或延遲疾病或病狀之發展。此延緩可具有不同時間長度，其視疾病病史及/或所治療之受試者而定。如熟習此項技術者顯而易見，足夠或顯著延遲可實際上涵蓋預防，從而使受試者不發展疾病或病狀。舉例而言，「延緩」AIDS發展之方法為在與不使用該方法比較時，在既定時間範圍內降低疾病發展機率及/或在既定時間範圍內減輕疾病程度之方法。此類比較可基於臨床研究，使用統計顯著數目的受試者。舉例而言，AIDS之發展可使用已知方法偵測，諸如確認受試者之$HIV^+$狀

態及評估受試者之T細胞計數或AIDS發展之其他指示，諸如極度疲乏、體重減輕、持續腹瀉、高熱、頸部、腋窩或腹股溝之腫脹淋巴結，或存在已知與AIDS相關之機會性病狀(例如，一般在具有功能免疫系統之受試者中不存在，但在AIDS患者中確實存在之病狀)。發展亦可指可能最初為不可偵測且包括發生、復發及發作之疾病進程。

【0059】如本文中所使用，「預防(prevention/preventing)」係指防止疾病或病症發作以使得疾病之臨床症狀不發展的療法。因此，「預防」係關於在受試者中可偵測到疾病病徵之前向受試者投與療法(例如投與治療物質) (例如，在受試者中不存在可偵測之感染物(例如病毒)之情況下向受試者投與治療物質)。受試者可為具有發展疾病或病症之風險之個體，諸如具有已知與疾病或病症之發展或發作相關的一或多個風險因素的個體。因此，術語「預防HIV感染」係指向不具有可偵測之HIV感染之受試者投與抗HIV治療物質。應理解，抗HIV預防性治療之受試者可為具有感染HIV病毒之風險的個體。此外，應理解，預防可能不會引起對抗疾病或病症之發作的完全保護。在一些情況下，預防包括降低產生疾病或病症之風險。降低風險可能不會引起對產生疾病或病症之風險的完全消除。

【0060】如本文中所使用，「具有風險」之個體為具有發展所治療之病狀之風險的個體。「具有風險」之個體可患有或可不患有可偵測之疾病或病狀，且在本文所描述之方法治療之前可顯示或可不顯示可偵測之疾病。「具有風險」指示個體具有一或多個所謂的風險因素，其為與疾病或病狀之發展相關的可量測參數且為此項技術中已知的。具有此等風險因素中之一或多者的個體比不具有此等風險因素的個體具有更高的發展疾病或病狀之機率。舉例而言，具有AIDS風險之個體為攜帶HIV之個體。

【0061】如本文中所使用，術語「治療有效量」或「有效量」係指有效地引起所需生物或醫學反應之量，其包括當向受試者投與以用於治療疾病時，足以實現對疾病之此類治療的化合物之量，或指有效防止疾病感染或發作之量。有效量將視化合物、所治療之個體之疾病及其嚴重程度及年齡、體重等而變化。有效量可包括一系列量。如此項技術中所理解，有效量可呈一或多個劑量形式，亦即，可能需要單次給藥或多次給藥以獲得所需治療結果。因此，在投與一或多種治療劑之情形下可考慮「有效量」，且若與一或多種其他藥劑結合可獲得或已獲得理想或有利的結果，則單一藥劑可視為以有效量投與。任何共同投與之化合物之適合劑量可視情況因化合物之組合作用(例如，加成或協同效應)而減少。

【0062】本發明之化合物包括其溶劑合物、水合物、互變異構體、立體異構體及鹽形式。

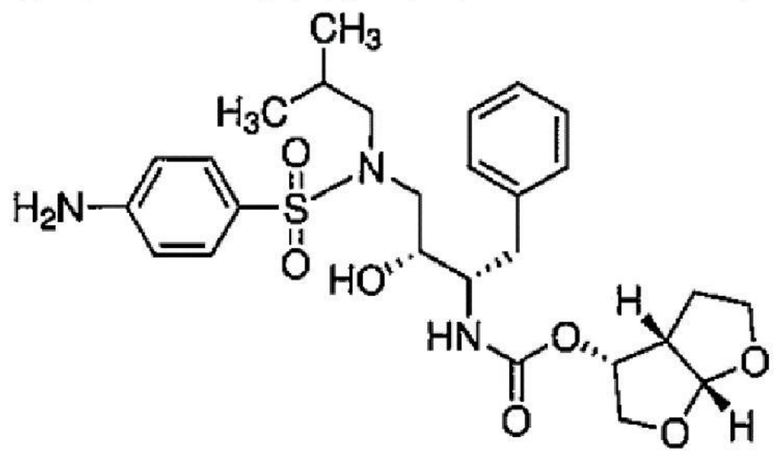
【0063】亦提供其中1至n個指定或未指定的連接至碳原子之氫原子可由氘原子或D置換之化合物，其中為分子中之氫原子數目。如此項技術中已知，氘原子為氫原子之非放射性同位素。當向哺乳動物投與時，此類化合物呈現可增加抗代謝性，且因此可適用於延長化合物之半衰期。參見例如Foster,「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)。藉由此項技術中熟知之手段合成此等化合物，例如藉由使用其中一或多個氫原子已由氘置換之起始物質。

【0064】可併入所揭示之化合物中的同位素之實例亦包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，諸如分別為$^{2}H$、$^{3}H$、$^{11}C$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{13}N$、$^{15}N$、$^{15}O$、$^{17}O$、$^{18}O$、$^{31}P$、$^{32}P$、$^{35}S$、$^{18}F$、$^{36}Cl$、$^{123}I$及$^{125}I$。

用正電子發射同位素(諸如$^{11}C$、$^{18}F$、$^{15}O$及$^{13}N$)進行之取代適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，以檢驗受質受體佔用率。經同位素標記之式(Ia)或(Ib)之化合物可通常藉由熟習此項技術者已知的習知技術或藉由與如下文闡述之實例中所描述之方法類似之方法，使用適合的經同位素標記之試劑代替先前所用之未經標記之試劑來製備。

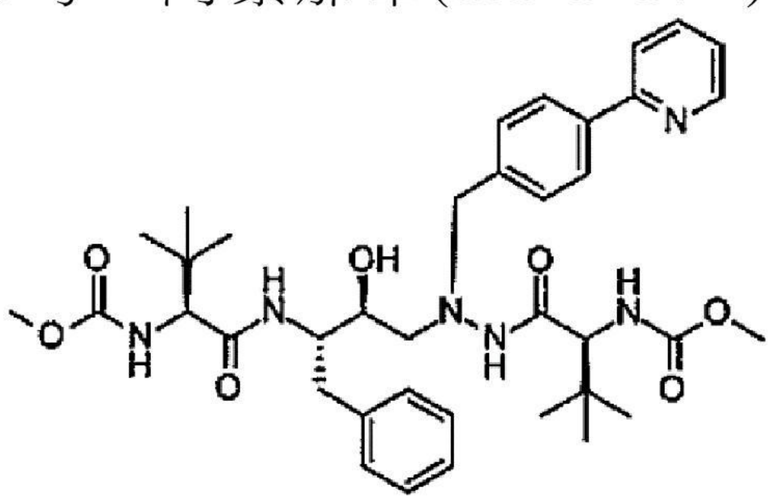
【0065】此外，本文中所描述之化合物可共價結合於聚乙二醇(PEG)取代基，亦即「聚乙二醇化」，以增強藥物動力學及代謝概況。

【0066】如本文所引用，地瑞那韋(darunavir)為一種HIV蛋白酶抑制劑，其具有以下結構：



，且具有IUPAC名稱[(3aS,4R,6aR)-2,3,3a,4,5,6a-六氫呋喃并[2,3-b]呋喃-4-基]N-[(2S,3R)-4-[(4-胺基苯基)磺醯基-(2-甲基丙基)胺基]-3-羥基-1-苯基丁-2-基]胺基甲酸酯。地瑞那韋(DRV)以商標名PREZISTA®市售。

【0067】如本文中所參考，阿紮那韋(atazanavir)為一種HIV蛋白酶抑制劑，其具有以下結構：

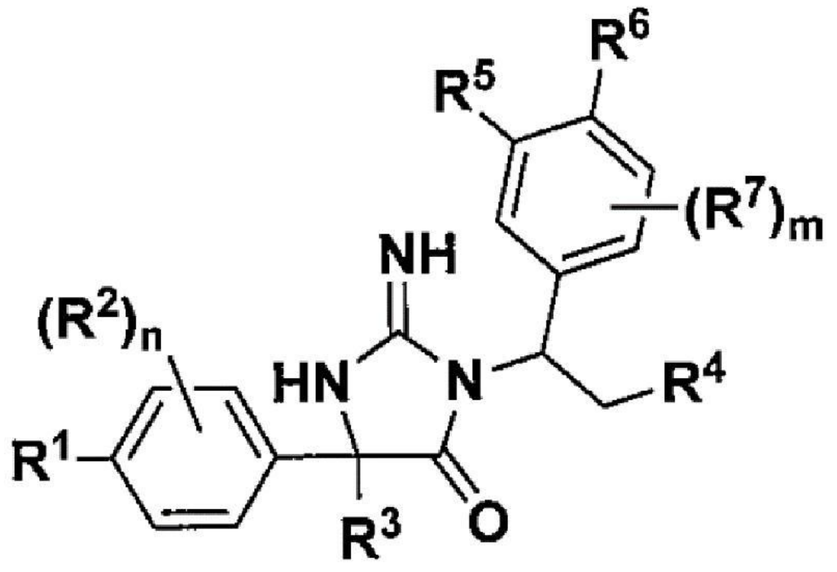


，且具有IUPAC名稱N-[(2S)-1-[2-[(2S,3S)-2-羥基-3-[[(2S)-2-(甲氧基羰基胺基)-3,3-二甲基丁醯基]胺基]-4-苯丁基]-2-[(4-吡啶-2-基苯基)甲基]肼基]-3,3-二甲基-1-側氧基丁-2-基]胺基甲酸甲酯。阿紮那韋(ATV)以商標名REYATAZ®市售。

【0068】

## 化合物

在一些實施例中，提供式I化合物：



I

其中，

n為0-2；

m為0-1；

$R^1$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、5-10員雜芳基、3-12員雜環基、5-10員芳基及3-10員環烷基，其中各$C_{2-6}$炔基、5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^2$係獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、-$NR^aR^b$、鹵素、氰基及-$OR^a$，其中$C_{1-6}$烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；或$R^1$及$R^2$與其所連接之原子共同形成雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^3$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$炔基或3-10員環烷基，各自視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^4$係選自由以下組成之群：-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$OC(O)NR^aR^b$、$R^aC(O)R^b$、-$NR^aC(O)OR^b$、-$S(O)_{0-2}R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$NR^aS(O)_{1-2}$ $OR^b$、-$OS(O)_{1-2}NR^aR^b$及-$OR^a$；

$R^5$係選自由以下組成之群：氰基、鹵基及5-10員雜芳基，其中5-10員雜芳基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^6$為氫、鹵素、氰基、$C_{1-3}$鹵烷氧基、$-C(O)NR^aR^b$或5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^7$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$-NR^aR^b$、鹵素、氰基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基，其中各$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

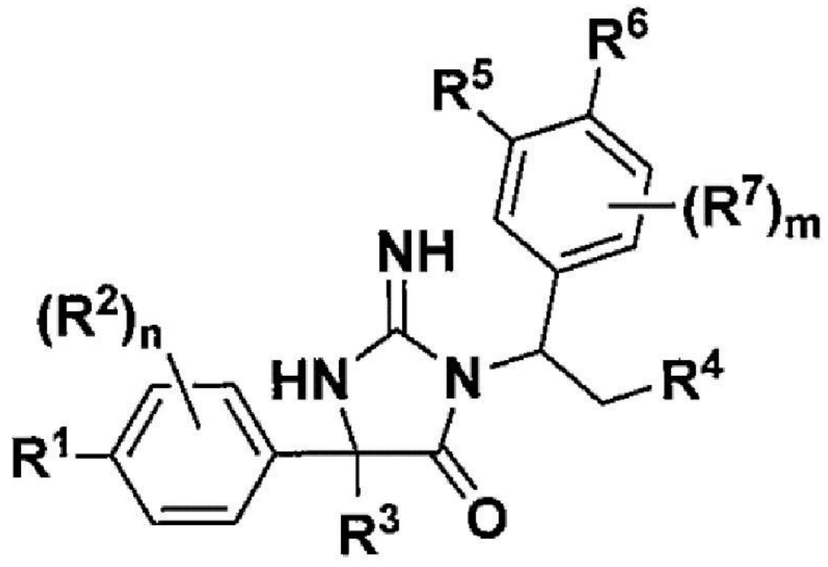
各$R^a$及$R^b$係獨立地選自由以下組成之群：H、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、3-12員雜環基、6-10員芳基及5-10員雜芳基，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子共同形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；

各$R^{20}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN及$-NO_2$，或兩個附接至同一個基團之$R^{20}$基團可接合在一起以形成稠合、螺環或橋聯$C_{3-10}$環烷基或3-12員雜環基環，其中各$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$炔基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、5-10員芳基及5-10員雜芳基視情況經一至五個鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN、3-12員雜環基、$C_{1-6}$鹵烷基、6-10員芳基及$-NO_2$取代；及

各$R^{21}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、羥基、胺基、 $-S(O)_2-CH_3$、$C_{1-6}$烷基胺基、-CN及鹵素；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0069】在某些實施例中，提供式I化合物：



I ，其中，

n為0-2；

m為0-1；

$R^1$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、$C_{2-6}$炔基、$-OR^a$、5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基，其中各5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^2$係獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、$-NR^aR^b$、鹵素、氰基或$-OR^a$，其中$C_{1-6}$烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；或$R^1$及$R^2$與其所連接之原子共同形成雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^3$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$炔基或$C_{3-10}$環烷基，各自視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^4$係選自由以下組成之群：$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、-

$S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-NR^aS(O)_{1-2}OR^b$、$-OS(O)_{1-2}NR^aR^b$或$-OR^a$；

$R^5$係選自由以下組成之群：氰基、鹵基及5-10員雜芳基，其中5-10員雜芳基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^6$為氫、鹵基、-CN、$-C(O)NR^aR^b$、$C_{1-3}$鹵烷氧基或5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^7$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$-NR^aR^b$、鹵素、氰基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基，其中各$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^a$及$R^b$係獨立地選自由以下組成之群：H、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子共同形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；

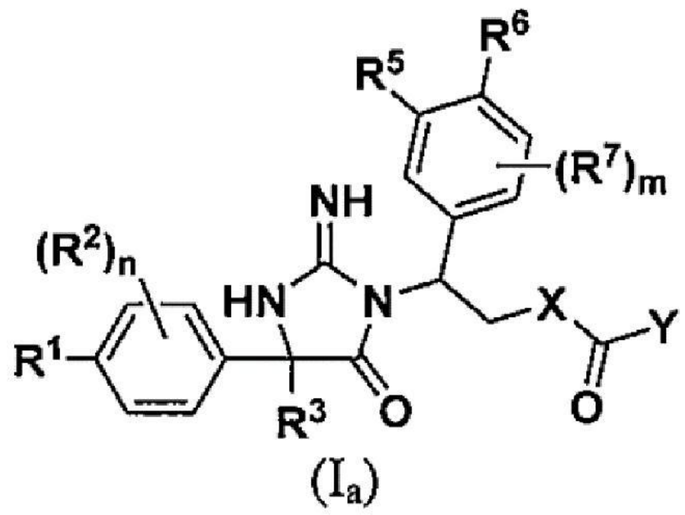
各$R^{20}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN或$-NO_2$，或兩個附接至同一個基團之$R^{20}$基團可結合在一起以形成稠合、螺環或橋聯$C_{3-10}$環烷基或3-12員雜環基環，其中各$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基視情況經一至五個鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、

-$N_3$、-CN、3-12員雜環基或-$NO_2$取代；及

各$R^{21}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、羥基、胺基、 -$S(O)_2$-$CH_3$、$C_{1-6}$烷基胺基、-CN或鹵素；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0070】在某些實施例中，提供式($I_a$)化合物：




($I_a$)

其中，

n為0-2；

m為0-1；

$R^1$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基，其中各5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^2$係獨立地選自由以下組成之群：氫、氰基、$C_{1-6}$烷基、-$NR^aR^b$、鹵素、氰基或-$OR^a$，其中$C_{1-6}$烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；或其中$R^1$及$R^2$與其所連接之原子共同形成雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^3$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$炔基或$C_{3-10}$環烷基，各自視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

X為側氧基或$NR^a$；

Y為$-NR^aR^b$；

$R^5$係選自由以下組成之群：氰基、鹵基及5-10員雜芳基，其中5-10員雜芳基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^6$為氫、鹵素、-CN、$C_{1-3}$鹵烷氧基、$-C(O)NR^aR^b$或5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^7$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$-NR^aR^b$、鹵素、氰基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基，其中各$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^a$及$R^b$係獨立地選自由以下組成之群：H、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、3-12員雜環基、6-10員芳基及5-10員雜芳基，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子共同形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；

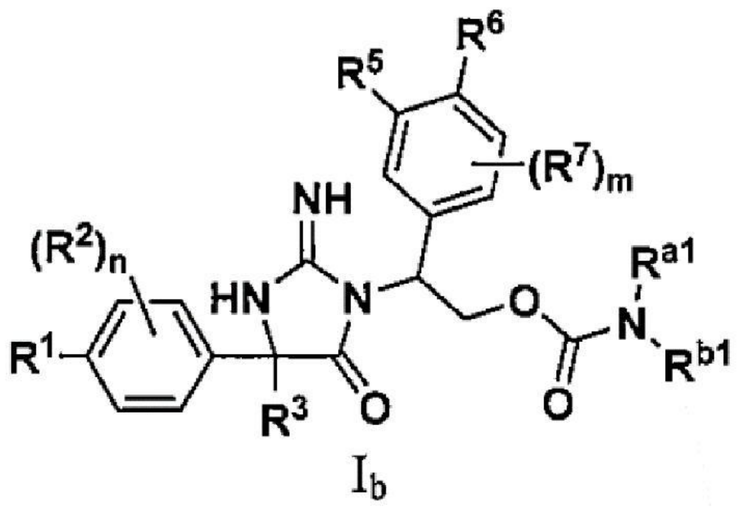
各$R^{20}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN或$-NO_2$，或兩個附接至同一個基團之$R^{20}$基團可結合在一起以形成稠合、螺環或橋聯$C_{3-10}$環烷基或3-12員雜環基環，其中各$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基視情況經一至五個鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、-

$NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN、3-12員雜環基或$-NO_2$取代；及

各$R^{21}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、羥基、胺基、 $-S(O)_2-CH_3$、$C_{1-6}$烷基胺基、-CN或鹵素；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0071】在一些實施例中，提供式($I_b$)化合物：



$I_b$

其中，

n為0-2；

m為0-1；

$R^1$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、$C_{2-6}$炔基、$-OR^a$、5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基，其中各5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^2$係獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、$-NR^aR^b$、鹵素、氰基或$-OR^a$，其中$C_{1-6}$烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；或$R^1$及$R^2$與其所連接之原子共同形成雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^3$為$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$炔基或$C_{3-10}$環烷基，各自視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^5$係選自由以下組成之群：氰基、鹵基及5-10員雜芳基，其中5-10員雜芳基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^6$為氫、鹵素、-CN、$C_{1-3}$鹵烷氧基、$-C(O)NR^aR^b$或5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^7$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$-NR^aR^b$、鹵素、氰基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基，其中各$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^a$及$R^b$係獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子共同形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；

各$R^{20}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN或$-NO_2$，或兩個附接至同一個基團之$R^{20}$基團可結合在一起以形成稠合、螺環或橋聯3-10員環烷基或3-12員雜環基環，其中各$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基視情況經一至五個鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN、3-12員雜環基或$-NO_2$取代；

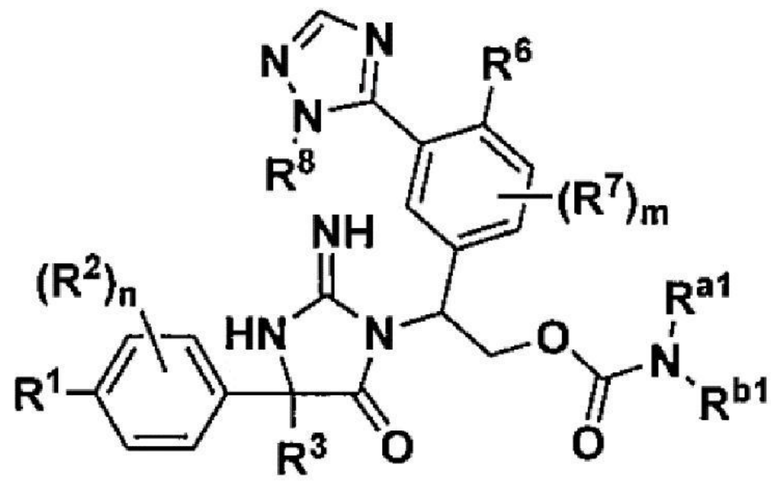
$R^{a1}$及$R^{b1}$各自獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$-S(O)_2R^{21}$，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；或其中

$R^{a1}$及$R^{b1}$附接至同一個基團以形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；及

各$R^{21}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、羥基、胺基、 $-S(O)_2-CH_3$、$C_{1-6}$烷基胺基、-CN或鹵素；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0072】在一些實施例中，提供式($I_c$)化合物：



$I_c$

其中，

n為0-2；

m為0-1；

$R^1$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、$C_{2-6}$炔基、$-OR^a$、5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基，其中各5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^2$係獨立地選自由以下組成之群：氫、氰基、$C_{1-6}$烷基、$-NR^aR^b$、鹵素、氰基或$-OR^a$，其中$C_{1-6}$烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；或其中$R^1$及$R^2$與其所連接之原子共同形成雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基

團取代；

$R^3$為$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$炔基或3-10員環烷基，各自視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^6$為氫、鹵素、-CN、$C_{1-3}$鹵烷氧基、-C(O)$NR^aR^b$或5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^7$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、-$NR^aR^b$、鹵素、氰基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基，其中各$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^a$及$R^b$係獨立地選自由以下組成之群：H、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、3-12員雜環基、6-10員芳基及5-10員雜芳基，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子共同形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；

各$R^{20}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、鹵素、側氧基、-$OR^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^b$、-$NR^aC(O)OR^b$、-$S(O)_{0-2}R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$N_3$、-CN或-$NO_2$，或兩個附接至同一個基團之$R^{20}$基團可結合在一起以形成稠合、螺環或橋聯$C_{3-10}$環烷基或3-12員雜環基環，其中各$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基視情況經一至五個鹵素、側氧基、-$OR^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^b$、-$NR^aC(O)OR^b$、-$S(O)_{0-2}R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、

-$N_3$、-CN、3-12員雜環基或-$NO_2$取代；

$R^8$為鹵素、側氧基、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-6員環烷基、-$COR^{21}$，

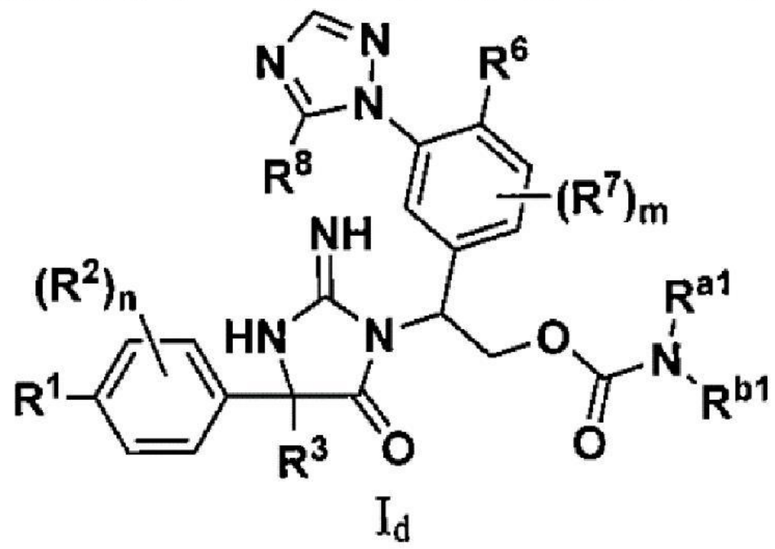
$R^{a1}$及$R^{b1}$各自獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、-$S(O)_2R^{21}$，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；或其中

$R^{a1}$及$R^{b1}$附接至同一個基團以形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；及

各$R^{21}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、羥基、胺基、 -$S(O)_2$-$CH_3$、$C_{1-6}$烷基胺基、-CN或鹵素；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0073】在一些實施例中，提供式($I_d$)化合物：



$I_d$

其中，

n為0-2；

m為0-1；

$R^1$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、$C_{1-6}$炔基、-$OR^{20}$、5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基，其中各5-10員雜芳基、3-12員雜環基、6-10員芳基及3-10員環烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^2$係獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、$-NR^aR^b$、鹵素、氰基或$-OR^a$，其中$C_{1-6}$烷基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；或其中$R^1$與$R^2$連接以形成5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^3$為$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$炔基或3-10員環烷基，各自視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^6$為鹵素、-CN、$C_{1-3}$鹵烷氧基、$-C(O)NR^aR^b$或$C_{3-6}$雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^7$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$-NR^aR^b$、鹵素、氰基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基，其中各$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^a$及$R^b$係獨立地選自由以下組成之群：H；或$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、3-12員雜環基、6-10員芳基及5-10員雜芳基，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子共同形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；

各$R^{20}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN或$-NO_2$，或兩個附接至同一個基團之$R^{20}$基團可結合在一起以形成稠合、螺環或橋聯$C_{3-10}$環烷基或3-12員雜環基環，其中各$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基視情況經一至五個鹵素、側氧基、$-OR^a$、

$-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN、3-12員雜環基或$-NO_2$取代；

$R^8$為鹵素、側氧基、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$-COR^{21}$，

$R^{a1}$及$R^{b1}$各自獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$-S(O)_2R^{21}$，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；或其中

$R^{a1}$及$R^{b1}$附接至同一個基團以形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代；及

各$R^{21}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、5-10員芳基、5-10員雜芳基、羥基、胺基、 $-S(O)_2-CH_3$、$C_{1-6}$烷基胺基、-CN或鹵素；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0074】在一些實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、$C_{2-6}$炔基、$-OR^a$、5-10員雜芳基、3-12員雜環基及5-10員芳基，其中各$C_{2-6}$炔基、5-10員雜芳基、3-12員雜環基及6-10員芳基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0075】在一些實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、$C_{2-6}$炔基及$-OR^a$，其中$C_{2-6}$炔基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0076】在一些實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：5-10員雜芳基、3-12員雜環基及5-10員芳基，其中各5-10員雜芳基、3-12員雜環基及6-10員芳基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0077】在一些實施例中，$R^1$為氫。

【0078】在一些實施例中，$R^1$為氰基。

【0079】在一些實施例中，$R^1$為鹵素原子。在某些實施例中，$R^1$為氟、氯或溴。在某些實施例中，$R^1$為氯。在某些實施例中，$R^1$為溴。

【0080】在一些實施例中，$R^1$為$C_{2-6}$炔基。在某些實施例中，$R^1$為乙炔基、丁炔基、丙炔基、戊炔基或己炔基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。在某些實施例中，$R^1$為乙炔基、丁炔基、丙炔基、戊炔基或己炔基，其各自視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。在某些實施例中，$R^1$為乙炔基，其進一步經視情況經$C_{1-3}$鹵烷基取代之$C_{5-10}$雜芳基取代。在某些實施例中，$R^1$為乙炔基，其進一步經視情況經$C_{1-3}$鹵烷基取代之吡唑基取代。在某些實施例中，$R^1$為1-(二氟甲基)-5-乙炔基-1H-吡唑基。在一些實施例中，$R^1$為視情況經磺醯基取代之丁炔基。在某些實施例中，$R^1$為3-甲基-3-(甲磺醯基)丁-1-炔基。

【0081】在一些實施例中，$R^1$為$C_{1-3}$鹵烷基。在某些實施例中，$R^1$為三氟甲基。在其他實施例中，$R^1$為二氟甲基或氟甲基。

【0082】在一些實施例中，$R^1$為$-OR^a$。在某些實施例中，$R^1$為甲氧基、乙氧基、異丙氧基或第三丁氧基。

【0083】在一些實施例中，$R^1$為5-10員雜芳基。在某些實施例中，$R^1$為經1或多個$R^{20}$基團取代之5-10員雜芳基。在某些實施例中，$R^1$為經1-2個$R^{20}$基團取代之5-10員雜芳基。在某些實施例中，$R^1$為經3-6員環烷基取代之5-10員雜芳基。

【0084】在某些實施例中，$R^1$為四氫呋喃基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、異噁唑基、噻二唑基、異噻唑基、苯基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、噠嗪基或吡

嗪基，其可進一步獨立地經1或多個選自以下之$R^{20}$基團取代：$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、5-10員芳基、5-10員雜芳基、鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN或$-NO_2$，或兩個附接至同一個基團之$R^{20}$基團可接合在一起以形成稠合、螺環或橋聯$C_{3-10}$環烷基或3-12員雜環基環，其中各$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、5-10員芳基、5-10員雜芳基視情況經一至五個鹵素、側氧基、$-OR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-NR^aC(O)OR^b$、$-S(O)_{0-2}R^a$、$-S(O)_2NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^b$、$-N_3$、-CN、3-12員雜環基或$-NO_2$取代。

【0085】在一些實施例中，$R^1$為經1-4個$R^{20}$基團取代之五員雜芳基。在一些實施例中，$R^1$為經$C_{1-3}$鹵烷基取代之五員雜芳基。在某些實施例中，$R^1$為呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻吩基、噁唑基或噻唑基。在一些實施例中，$R^1$為經$C_{1-6}$烷基取代之五員雜芳基。在一些實施例中，$R^1$為經3-6員環烷基取代之五員雜芳基。在一些實施例中，$R^1$為經3-6員雜環基取代之五員雜芳基。在一些實施例中，$R^1$為經一或多個鹵基原子取代之五員雜芳基。在某些實施例中，$R^1$為經$C_{1-6}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基或一或多個鹵基原子之組合取代之五員雜芳基。

【0086】在一些實施例中，$R^1$為經1-3個$R^{20}$基團取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為經$C_{1-3}$鹵烷基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為經二氟甲基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為經三氟乙基取代之吡唑

基。在某些實施例中，$R^1$為經環丙基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為經環氧丙烷基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為經一或多個鹵基原子取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為經氟取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為經甲基或乙基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為經三氘化甲基取代之吡唑基。在一些實施例中，$R^1$為經磺醯基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為經甲磺醯基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為經環丙基磺醯基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$為獨立地經一或多個$R^{20}$基團取代之吡唑基，諸如鹵基、$C_{1-6}$烷基、3-6員環烷基或$C_{1-3}$鹵烷基。在某些實施例中，$R^1$為未經取代之吡唑基。

【0087】在一些實施例中，$R^1$為經1個或2個$R^{20}$基團取代之三唑基。在一些實施例中，$R^1$為經3-6員環烷基取代之三唑基。在某些實施例中，$R^1$為經環丙基取代之三唑基。在一些實施例中，$R^1$為經$C_{1-3}$鹵烷基取代之三唑基。在某些實施例中，$R^1$為經二氟甲基或三氟甲基取代之三唑基。在一些實施例中，$R^1$為經$C_{1-6}$烷基取代之三唑基。在某些實施例中，$R^1$為經三唑基取代之甲基、乙基或丙基。在某些實施例中，$R^1$為經二甲基前丙基或新戊基取代之三唑基。在某些實施例中，$R^1$為經三氘化甲基取代之三唑基。在某些實施例中，$R^1$為未經取代之三唑基。

【0088】在一些實施例中，$R^1$為經$R^{20}$基團取代之四唑基。在一些實施例中，$R^1$為經四唑基取代之$C_{1-6}$烷基。在某些實施例中，$R^1$為經四唑基取代之甲基、乙基或丙基。在某些實施例中，$R^1$為經四唑基取代之甲基。在某些實施例中，$R^1$為未經取代之四唑基。

【0089】在一些實施例中，$R^1$為經取代或未經取代之苯基。在某些實施例中，$R^1$為經氰基取代之苯基。在一些實施例中，$R^1$為經$C_{1-3}$烷氧基

取代之苯基。在一些實施例中，$R^1$為經$C_{1-3}$鹵烷氧基取代之苯基。在某些實施例中，$R^1$為經二氟甲氧基取代之苯基。在一些實施例中，$R^1$為經磺醯基取代之苯基。在某些實施例中，$R^1$為經甲基磺醯基取代之苯基。

【0090】在一些實施例中，$R^1$為視情況經1-5個$R^{20}$基團取代之六員雜芳基。在一些實施例中，$R^1$為吡啶基。在某些實施例中，$R^1$為經氰基取代之吡啶基。在一些實施例中，$R^1$為經鹵基取代之吡啶基。在某些實施例中，$R^1$為經氟取代之吡啶基。在一些實施例中，$R^1$為經$C_{1-3}$鹵烷基取代之吡啶基。在某些實施例中，$R^1$為經二氟甲基取代之吡啶基。在一些實施例中，$R^1$為經三氟甲基取代之吡啶基。在一些實施例中，$R^1$為經吡啶基取代之5-10員雜環，其視情況經1-5個$R^{21}$基團取代。在某些實施例中，$R^1$為經吡啶基取代之六氫噠嗪基，其進一步視情況經1-5個$R^{21}$基團取代。在某些實施例中，$R^1$為1-(氧雜環丁-3-基)六氫噠嗪基。

【0091】在一些實施例中，$R^1$為視情況經1-4個$R^{20}$基團取代之吡嗪基。在一些實施例中，$R^1$為視情況經1-4個$R^{20}$基團取代之嘧啶基。在某些實施例中，$R^1$為經氰基取代之嘧啶基。在一些實施例中，$R^1$為經鹵基取代之嘧啶基。在某些實施例中，$R^1$為經氟取代之嘧啶基。

【0092】在一些實施例中，$R^1$為視情況經1-5個$R^{20}$基團取代之九員雜環。在某些實施例中，$R^1$為視情況經1-5個$R^{20}$基團取代之苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。在某些實施例中，$R^1$為2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。

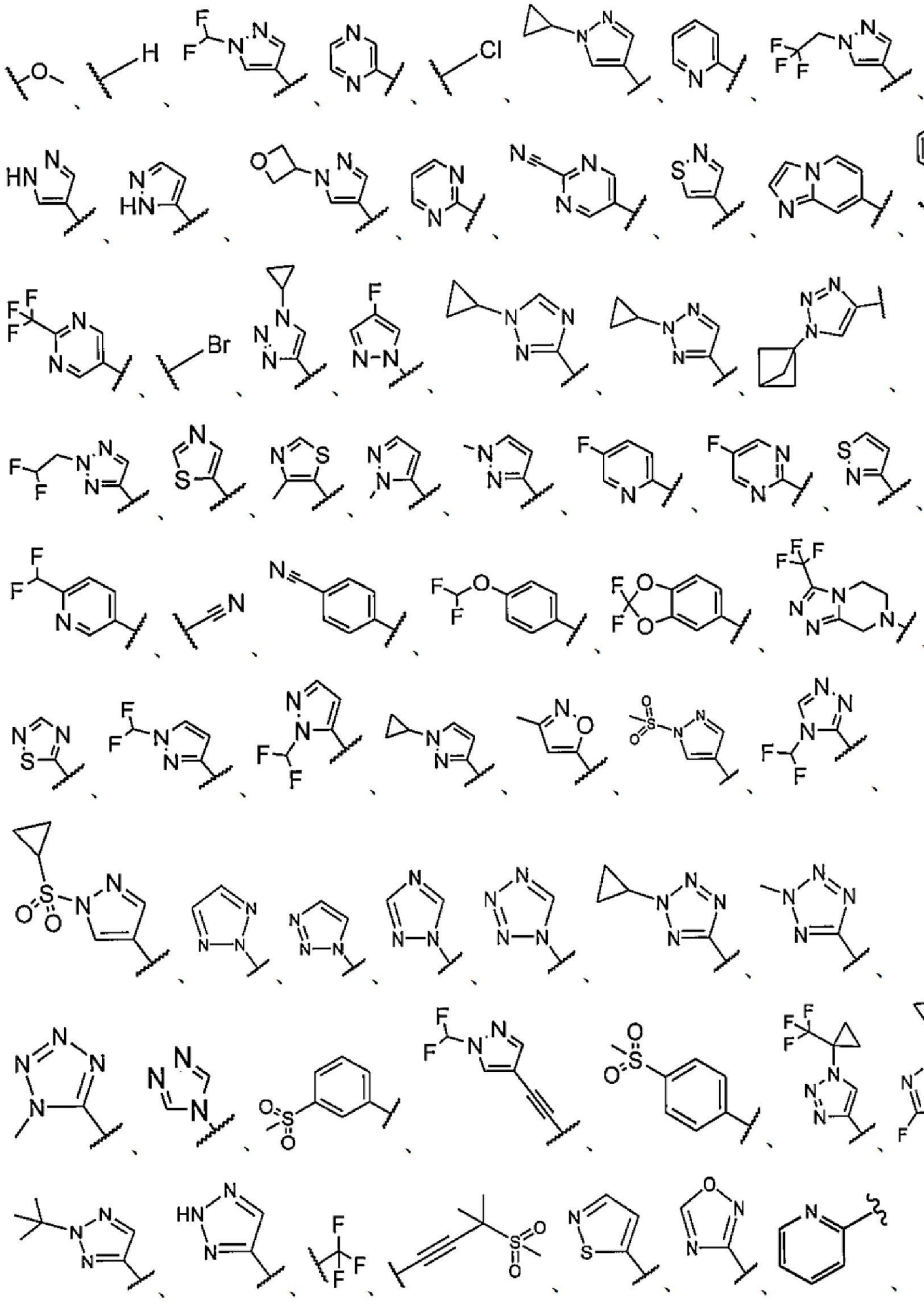
【0093】在某些實施例中，$R^1$為視情況經1-5個$R^{20}$基團取代之5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基。在某些實施例中，$R^1$為經$C_{1-3}$鹵烷基取代之5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基。在某些實施例

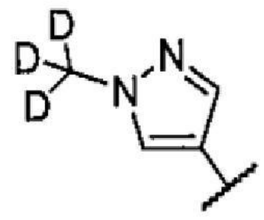
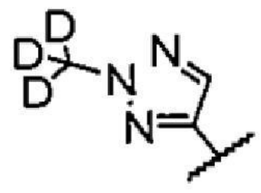
中，$R^1$為3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基。

【0094】在某些實施例中，$R^1$為咪唑并[1,2-a]吡啶基。

【0095】在某些實施例中，$R^1$為茚或咪唑并[1,2-a]吡啶。

【0096】在某些實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：




及

。

【0097】在一些實施例中，$R^2$為氰基。在一些實施例中，$R^2$為鹵基。在一些實施例中，存在一個$R^2$基團，其為鹵基。在一些實施例中，存在兩個$R^2$，其各自為獨立選擇之鹵基原子。在某些實施例中，$R^2$為氟。在某些實施例中，存在兩個$R^2$基團，其皆為氟。在某些實施例中，$R^2$不存在或n為零。

【0098】在一些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之原子共同形成雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。在一些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之原子共同形成5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0099】在一些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成雜環基或碳環基，其中由$R^1$及$R^2$形成之雜環基視情況經一至五個$R^{20}$基團取代。

【0100】在一些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成五員雜環基，其視情況經一至五個$R^{20}$基團取代。

【0101】在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成吡唑基，其視情況經一至三個$R^{20}$基團取代。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經3-6員環烷基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經環丙基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經氰基取代之吡唑基。

【0102】在一些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成咪唑基，其視情況經一至三個$R^{20}$基團取代。在某些實施例中，$R^1$及

$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成咪唑基。

【0103】在一些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同六員雜芳基，其視情況經一至五個$R^{20}$基團取代。

【0104】在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成吡啶基，其視情況經一至五個$R^{20}$基團取代。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經$C_{1-3}$鹵烷基取代之吡啶基。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經二氟甲基取代之吡啶基。

【0105】在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經$C_{1-3}$烷基取代之吡啶基。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經甲基取代之吡啶基。

【0106】在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經3-6員環烷基取代之吡啶基。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經環丙基取代之吡啶基。

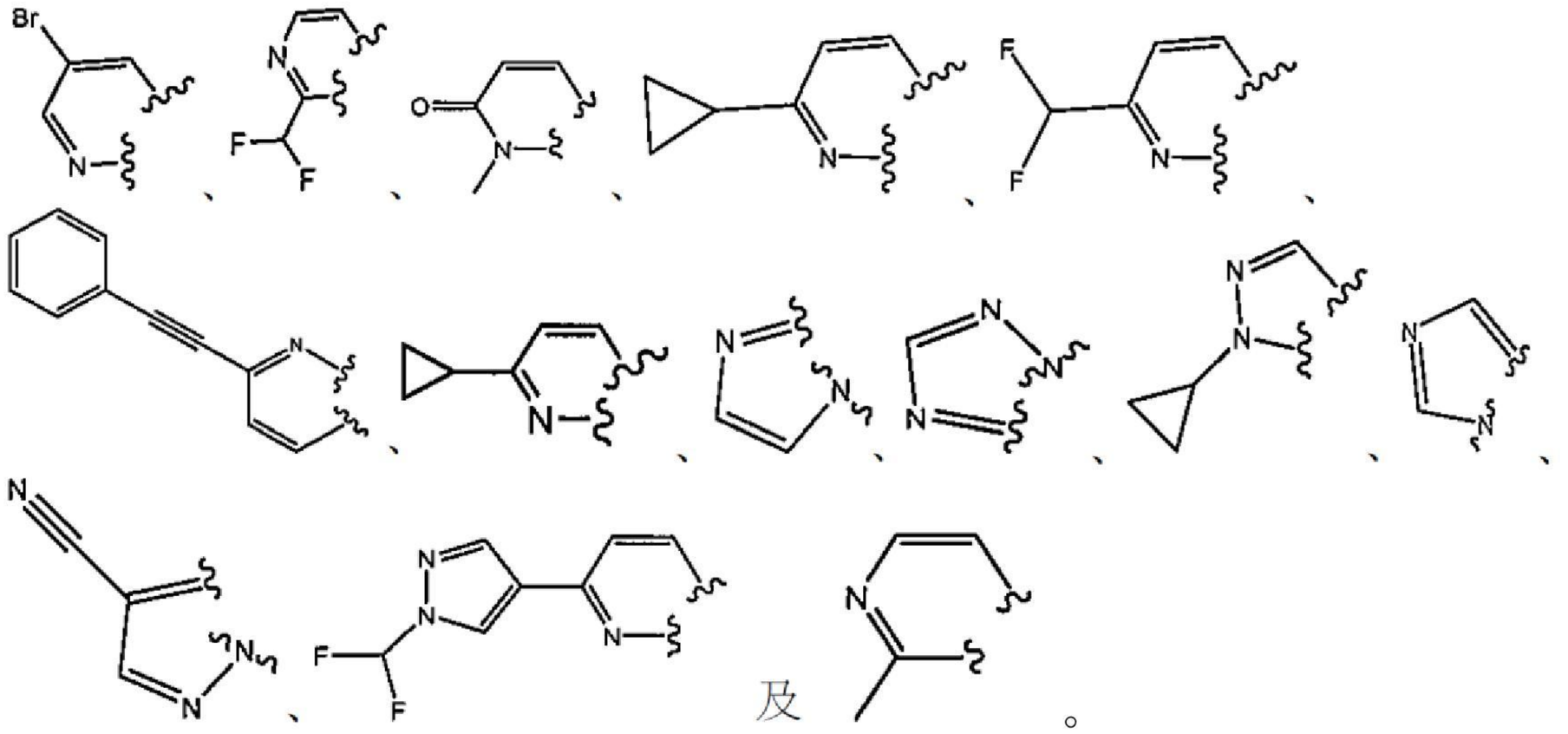
【0107】在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經一或多個鹵基取代之吡啶基。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經溴、氟或氯取代之吡啶基。

【0108】在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經$C_{2-6}$炔基取代之吡啶基，其中$C_{2-6}$炔基可進一步視情況經5-10員芳基取代。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經乙炔基取代之吡啶基，該乙炔基進一步經5-10員芳基取代。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經苯基取代之吡啶基。

【0109】在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經側氧基及$C_{1-3}$烷基取代之吡啶基。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經側氧基及甲基取代之吡啶基。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成1-甲基-5,6-二氫吡啶-2(1H)-酮基。

【0110】在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經5-10員雜芳基取代之吡啶基，其中5-10員雜芳基可進一步經$C_{1-3}$鹵烷基取代。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經吡唑基取代之吡啶基，其中吡唑基可進一步經$C_{1-3}$鹵烷基取代。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經吡唑基取代之吡啶基，其中吡唑基可進一步經二氟甲基取代。在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成經二氟甲基吡唑基取代之吡啶基。

【0111】在某些實施例中，$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子共同形成由以下組成之基團：



【0112】在一些實施例中，$R^3$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$炔基或$C_{1-6}$鹵烷基，其中$C_{1-6}$烷基及$C_{2-6}$炔基可進一步經1-5個$R^{20}$基團取代。在一些實施例

中，$R^3$為$C_{1-6}$烷基或$C_{2-6}$炔基，其中$C_{1-6}$烷基及$C_{2-6}$炔基可進一步經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0113】在一些實施例中，$R^3$為$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$炔基或$C_{1-6}$鹵烷基，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$炔基及$C_{1-6}$鹵烷基可進一步經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0114】在一些實施例中，$R^3$為丙基或丁基，其各自經1-5個$R^{20}$基團取代。在一些實施例中，$R^3$為經1-5個$R^{20}$基團取代之丙基或丁基。

【0115】在某些實施例中，$R^3$為經$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基、氰基或磺醯基之組合取代之丙基。在某些實施例中，$R^3$為經$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基、氰基或磺醯基之組合取代之丙基，其中$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基、氰基或磺醯基可進一步經一或多個甲基、鹵基或環丙基取代。

【0116】在一些實施例中，$R^3$為甲基丙基或二甲基丙基。

【0117】在一些實施例中，$R^3$為丙基、甲基丙基或二甲基丙基，其各自進一步經一或多個鹵基取代。

【0118】在一些實施例中，$R^3$為丙基、甲基丙基或二甲基丙基，其進一步經一或多個鹵基取代。在某些實施例中，$R^3$為經氟取代之二甲基丙基。在某些實施例中，$R^3$為經氟或氯取代之甲基丙基。在某些實施例中，$R^3$為1,1-二氟-2,2-二甲基丙基。在某些實施例中，$R^3$為1,1,1-三氟-2,2-甲基丙基。在某些實施例中，$R^3$為1,1,1-三氟-2,2-甲基丙基或其立體異構體。在某些實施例中，$R^3$為2-氟-2-甲基丙基。在某些實施例中，$R^3$為2-氯-2-甲基丙基。

【0119】在一些實施例中，$R^3$為經氰基取代之甲基丙基或二甲基丙基。在某些實施例中，$R^3$為1-氰基-2-甲基丙基。在某些實施例中，$R^3$為

1-氰基-2,2-二甲基丙基。在某些實施例中，$R^3$為1-氰基-2,2-二甲基丙基或其立體異構體。

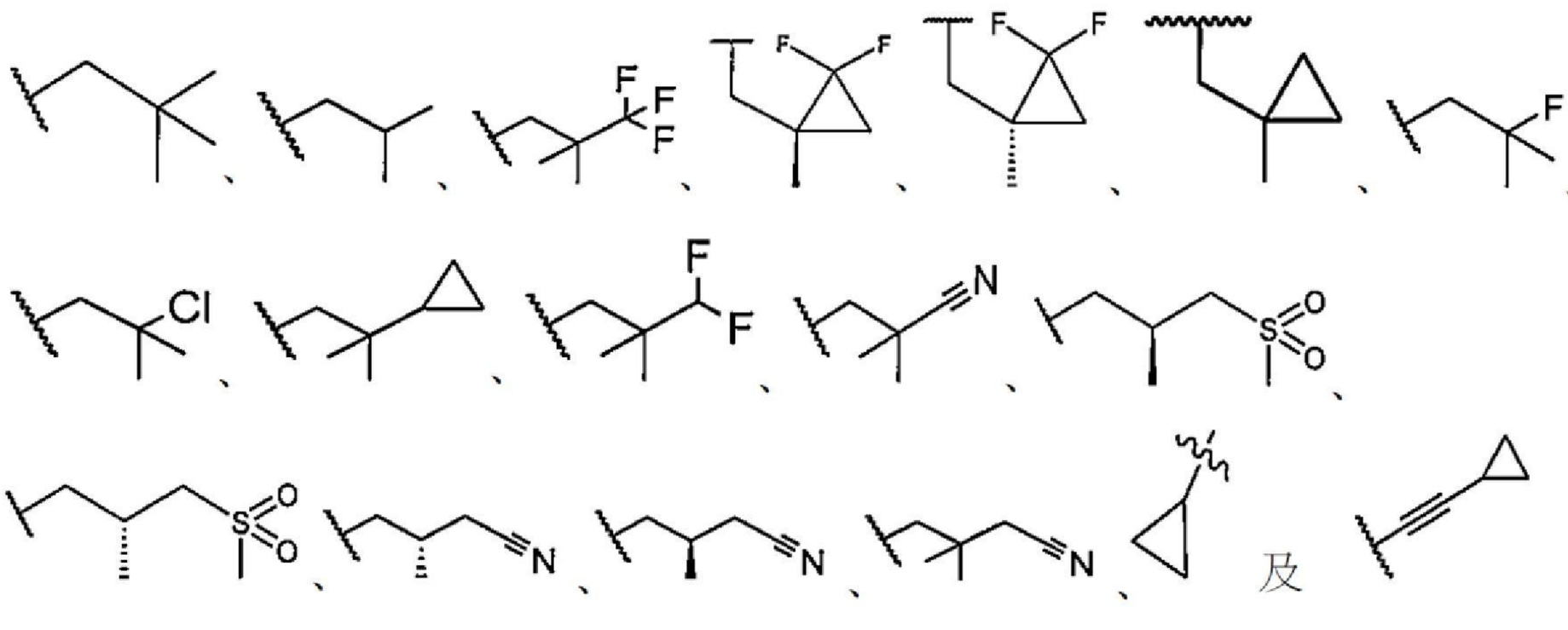
【0120】在一些實施例中，$R^3$為經磺醯基取代之甲基丙基，其中磺醯基可進一步經$C_{1-3}$烷基取代。在某些實施例中，$R^3$為1-甲磺醯基-2-甲基丙基。

【0121】在一些實施例中，$R^3$為經$C_{1-3}$烷基取代之丙基、3-6員環烷基或經鹵基取代之3-6員環烷基。在某些實施例中，$R^3$為2-環丙基丙基。在某些實施例中，$R^3$為2-環丙基-2-甲基丙基。在某些實施例中，$R^3$為經二氟環丙基取代之丙基。在某些實施例中，$R^3$為2-二氟環丙基-丙基及其立體異構體。

【0122】在一些實施例中，$R^3$為$C_{2-6}$炔基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。在某些實施例中，$R^3$為經3-6員環烷基取代之$C_{2-4}$炔基。在某些實施例中，$R^3$為經3-6員環烷基取代之乙炔基。在某些實施例中，$R^3$為1-環丙基乙炔基。

【0123】在一些實施例中，$R^3$為3-10員環烷基。在一些實施例中，$R^3$為3-6員環烷基。在一些實施例中，$R^3$為3-6員環烷基及其立體異構體。在某些實施例中，$R^3$為環丙基。在某些實施例中，$R^3$為環丙基及其相應立體異構體。

【0124】在一些實施例中，$R^3$係選自由以下組成之群：



及

【0125】在一些實施例中，$R^4$為-C(O)$R^a$、-C(O)O$R^a$、-C(O)N$R^a R^b$、-OC(O)N$R^a R^b$、-N$R^a$C(O)$R^b$、-N$R^a$C(O)O$R^b$、-S(O)$_{0-2}R^a$、-S(O)$_2$N$R^a R^b$、-N$R^a$S(O)$_2R^b$或-O$R^a$。

【0126】在一些實施例中，$R^4$為-OC(O)N$R^a R^b$、-N$R^a$C(O)$R^b$、-N$R^a$C(O)O$R^b$、-N$R^a$S(O)$_2R^b$或-O$R^a$。

【0127】在一些實施例中，$R^4$為-OC(O)NH$R^b$或-NHC(O)$R^b$。

【0128】在一些實施例中，$R^4$為-(O)NH$R^b$，其中$R^b$為經$C_{1-6}$鹵烷基取代之環丙基。

【0129】在一些實施例中，$R^4$為-NHC(O)$R^b$，其中$R^b$為經$C_{1-6}$鹵烷基取代之環丙基。在某些實施例中，$R^4$為-NHC(O)$R^b$，其中$R^b$為經$CF_3$或$CHF_2$取代之環丙基。

【0130】在一些實施例中，$R^4$具有通式-OC(O)N$R^a R^b$，其中$R^a$及$R^b$係選自如下基團：氫、側氧基、$C_{1-3}$烷基、3-6員環烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、$C_{4-6}$雜環基、5-10員芳基或5-10員雜芳基，其中$R^a$或$R^b$可進一步經羥基、$C_{1-3}$烷基或$C_{1-3}$鹵烷基取代。

【0131】在一些實施例中，$R^4$具有通式-OC(O)N$R^a R^b$，其中$R^a$及$R^b$係選自如下基團：氫、$C_{1-3}$烷基、3-6員環烷基、$C_{4-6}$雜環基、6-10員芳基及5-10員雜芳基，其中$R^a$或$R^b$可進一步經羥基、$C_{1-3}$烷基或$C_{1-3}$鹵烷基取

代。

【0132】在某些實施例中，$R^a$及$R^b$係選自氫、側氧基、甲基、乙基、異丁基、1,1-二甲基、2-氟-乙基、環丙基、二氟乙基、三氟乙基、環氧丙烷基、乙醇、苯基及嘧啶基，其中甲基、乙基、異丁基、1,1-二甲基、2-氟-乙基、環丙基、二氟乙基、三氟乙基、環氧丙烷基、乙醇、苯基及嘧啶基取代基視情況經1-5個$R^{21}$基團取代。

【0133】在某些實施例中，$R^a$及$R^b$係選自氫、甲基、乙基、異丁基、1,1-二甲基、2-氟-乙基、環丙基、二氟乙基、三氟乙基、環氧丙烷基、乙醇、苯基及嘧啶基，其中甲基、乙基、異丁基、1,1-二甲基、2-氟-乙基、環丙基、二氟乙基、三氟乙基、環氧丙烷基、乙醇、苯基及嘧啶基取代基各自視情況經1-5個$R^{21}$基團取代。

【0134】在某些實施例中，當$R^a$或$R^b$為甲基、乙基、異丁基、1,1-二甲基、2-氟-乙基、環丙基、二氟乙基、三氟乙基、環氧丙烷基、乙醇、苯基及嘧啶基時，$R^a$及$R^b$視情況經一或多個$C_{1-3}$烷基或鹵基取代。

【0135】在某些實施例中，當$R^a$或$R^b$為甲基、乙基、異丁基、1,1-二甲基、2-氟-乙基、環丙基、二氟乙基、三氟乙基、環氧丙烷基、苯基及嘧啶基時，$R^a$及$R^b$各自視情況經一或多個$C_{1-3}$烷基或鹵基取代。

【0136】在一些實施例中，$R^a$為氫且$R^b$為甲基、乙基、異丁基、1,1-二甲基、2-氟-乙基、環丙基、二氟乙基、三氟乙基、環氧丙烷基、苯基或嘧啶基，其中$R^b$視情況經一或多個鹵基(例如F、Cl或Br)取代。在一些實施例中，$R^a$為氫且$R^b$為視情況經一或多個鹵基(例如F、Cl或Br)取代之環丙基。

【0137】在某些實施例中，$R^4$係選自以下：胺甲醯基、二甲基胺甲

醯基、異丙基胺甲醯基、環丙基胺甲醯基、1-(三氟甲基)環丙基胺甲醯基、1-甲基環丙基胺甲醯基、1-氟-2-甲基丙-2-基胺甲醯基、1,1-二氟-2-甲基丙-2-基胺甲醯基、1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基胺甲醯基、第三丁基胺甲醯基、環丙基(2,2-二氟乙基)胺甲醯基、1-(二氟甲基)環丙基胺甲醯基、氧雜環丁-3-基胺甲醯基、環丙基(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基、(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲醯基、苯基胺甲醯基、吡啶-2-基胺甲醯基、(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基、(2,2-二氟乙基)胺甲醯基、(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基、(1-(2,2-二氟乙基)環丙基)胺甲醯基、(2,2-二氟環丙基)胺甲醯基、環丙基(甲基)胺甲醯基、(2,2-二氟丙基)胺甲醯基、(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲醯基、甲基(1-乙基環丙基)胺甲醯基及(1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基。在某些實施例中，以上揭示之$R^4$基團包括相應立體異構體，例如(S)-(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基。

【0138】在一些實施例中，$R^4$具有通式-OC(O)$NR^aR^b$，其中$R^a$及$R^b$為氫或3-6員環烷基，其進一步視情況經一或多個鹵基取代，及其相應立體異構體。

【0139】在某些實施例中，$R^4$為(2-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基。在其他實施例中，$R^4$可為(2-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基之立體異構體，諸如((1R,2R)-2-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基或((1S,2S)-2-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基。

【0140】在某些實施例中，$R^4$為(2-(二氟甲基)環丙基)胺甲醯基。在其他實施例中，$R^4$可為(2-(二氟甲基)環丙基)胺甲醯基之立體異構體，諸如((1S,2S)-2-(二氟甲基)環丙基)胺甲醯基或((1R,2R)-2-(二氟甲基)環丙基)胺甲醯基。

【0141】在某些實施例中，$R^4$為(2,2-二氟環丙基)胺基甲酸酯。在其他實施例中，$R^4$可為(2,2-二氟環丙基)胺甲醯基之立體異構體，諸如(R)-(2,2-二氟環丙基)胺甲醯基或(S)-(2,2-二氟環丙基)胺甲醯基。

【0142】在某些實施例中，$R^4$為(2-氟環丙基)胺甲醯基。在其他實施例中，$R^4$可為(2-氟環丙基)胺甲醯基之立體異構體，諸如((1R,2S)-2-氟環丙基)胺甲醯基、((1S,2R)-2-氟環丙基)胺甲醯基、((1R,2R)-2-氟環丙基)胺甲醯基或((1S,2S)-2-氟環丙基)胺甲醯基。

【0143】在某些實施例中，$R^4$為螺[2.2]戊-1-基胺甲醯基。在其他實施例中，$R^4$可為螺[2.2]戊-1-基胺甲醯基之立體異構體，諸如(R)-螺[2.2]戊-1-基胺甲醯基或(S)-螺[2.2]戊-1-基胺甲醯基。

【0144】在某些實施例中，$R^4$為(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基。在其他實施例中，$R^4$可為(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基之立體異構體，諸如(R)-(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基或(S)-(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基。

【0145】在某些實施例中，$R^4$為(1,1-二氟丙-2-基)胺甲醯基。在其他實施例中，$R^4$可為(1,1-二氟丙-2-基)胺甲醯基之立體異構體，諸如(S)-(1,1-二氟丙-2-基)胺甲醯基或(R)-(1,1-二氟丙-2-基)胺甲醯基。

【0146】在某些實施例中，$R^4$係選自以下：胺甲醯基氧基、二甲基胺甲醯氧基、異丙基胺甲醯氧基、環丙基胺甲醯氧基、1-(三氟甲基)環丙基胺甲醯基氧基、1-甲基環丙基胺甲醯基氧基、1-氟-2-甲基丙-2-基胺甲醯基氧基、1,1-二氟-2-甲基丙-2-基胺甲醯基氧基、1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基胺甲醯基氧基、第三丁基胺甲醯氧基、環丙基(2,2-二氟乙基)胺甲醯基氧基、1-(二氟甲基)環丙基胺甲醯基氧基、氧雜環丁-3-基胺甲醯基氧基、環丙基(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基氧基、(1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基)

胺甲醯基氧基、苯基胺甲醯基氧基、吡啶-2-基胺甲醯基氧基、(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基氧基、(2,2-二氟乙基)胺甲醯基氧基、(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基氧基、(1-(2,2-二氟乙基)環丙基)胺甲醯基氧基、(2,2-二氟環丙基)胺甲醯基氧基、環丙基(甲基)胺甲醯基氧基、(2,2-二氟丙基)胺甲醯基氧基、(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺甲醯基氧基、甲基(1-乙基環丙基)胺甲醯基氧基及(1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基氧基。在某些實施例中，以上揭示之$R^4$基團包括相應立體異構體，例如(S)-(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基氧基。

【0147】在某些實施例中，$R^4$為(2-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基氧基。在其他實施例中，$R^4$可為(2-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基氧基之立體異構體，諸如((1R,2R)-2-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基氧基或((1S,2S)-2-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基氧基。

【0148】在某些實施例中，$R^4$為(2-(二氟甲基)環丙基)胺甲醯基氧基。在其他實施例中，$R^4$可為(2-(二氟甲基)環丙基)胺甲醯基氧基之立體異構體，諸如((1S,2S)-2-(二氟甲基)環丙基)胺甲醯基氧基或((1R,2R)-2-(二氟甲基)環丙基)胺甲醯基氧基。

【0149】在某些實施例中，$R^4$為(2,2-二氟環丙基)胺甲醯基氧基。在其他實施例中，$R^4$可為(2,2-二氟環丙基)胺甲醯基氧基之立體異構體，諸如(R)-(2,2-二氟環丙基)胺甲醯基氧基或(S)-(2,2-二氟環丙基)胺甲醯基氧基。

【0150】在某些實施例中，$R^4$為(2-氟環丙基)胺甲醯基氧基。在其他實施例中，$R^4$可為(2-氟環丙基)胺甲醯基氧基之立體異構體，諸如((1R,2S)-2-氟環丙基)胺甲醯基氧基、((1S,2R)-2-氟環丙基)胺甲醯基氧

基、((1R,2R)-2-氟環丙基)胺甲醯基氧基或((1S,2S)-2-氟環丙基)胺甲醯基氧基。

【0151】在某些實施例中，$R^4$為1-(二氟甲基)環丙基胺甲醯基氧基。

【0152】在某些實施例中，$R^4$為螺[2.2]戊-1-基胺甲醯基氧基。在其他實施例中，$R^4$可為螺[2.2]戊-1-基胺甲醯基氧基之立體異構體，諸如(R)-螺[2.2]戊-1-基胺甲醯基氧基或(S)-螺[2.2]戊-1-基胺甲醯基氧基。

【0153】在某些實施例中，$R^4$為(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基氧基。在其他實施例中，$R^4$可為(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基氧基之立體異構體，諸如(R)-(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基氧基或(S)-(1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基氧基。

【0154】在某些實施例中，$R^4$為(1,1-二氟丙-2-基)胺甲醯基氧基。在其他實施例中，$R^4$可為(1,1-二氟丙-2-基)胺甲醯基氧基之立體異構體，諸如(S)-(1,1-二氟丙-2-基)胺甲醯基氧基或(R)-(1,1-二氟丙-2-基)胺甲醯基氧基。

【0155】在一些實施例中，$R^4$具有通式-OC(O)$NR^aR^b$，其中$R^a$及$R^b$連接在一起以形成4-6員雜環基，其視情況經一或多個鹵基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、氰基或磺醯基取代。在某些實施例中，$R^4$係選自以下：氮雜環丁烷-1-羧基、3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-羧基、3-氟-3-甲基氮雜環丁烷-1-羧基、3-(2-氟丙-2-基)氮雜環丁烷-1-羧基、3-(1,1-二氟乙基)氮雜環丁烷-1-羧基、3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-羧基、3-氫磺醯基氮雜環丁烷-1-羧基、3-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-1-羧基、3-氰基-3-甲基氮雜環丁烷-1-羧基、2-甲基氮雜環丁烷-1-羧基、5-氮雜螺[2.3]己烷-5-羧基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧基及2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羧基。

【0156】在某些實施例中，$R^4$係選自以下：氮雜環丁烷-1-羰基氧基、3,3-二甲基氮雜環丁烷-1-羰基氧基、3-氟-3-甲基氮雜環丁烷-1-羰基氧基、3-(2-氟丙-2-基)氮雜環丁烷-1-羰基氧基、3-(1,1-二氟乙基)氮雜環丁烷-1-羰基氧基、3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-羰基氧基、3-氫磺醯基氮雜環丁烷-1-羰基氧基、3-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-1-羰基氧基、3-氰基-3-甲基氮雜環丁烷-1-羰基氧基、2-甲基氮雜環丁烷-1-羰基氧基、5-氮雜螺[2.3]己烷-5-羰基氧基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羰基氧基及2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷-6-羰基氧基。

【0157】在一些實施例中，$R^4$具有通式-NHC(O)$R^b$，其中$R^b$為$C_{1-3}$烷基或3-6員環烷基，其中$C_{1-3}$烷基或3-6員環烷基進一步視情況經鹵基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基或3-6員環烷基取代。在一些實施例中，$R^4$具有通式-NC(O)$R^a$，其中$R^a$為$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基或3-6員環烷基，其中$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基或3-6員環烷基進一步視情況經鹵基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基或3-6員環烷基取代。在某些實施例中，$R^4$為3,3,3-三氟丙醯胺基。在某些實施例中，$R^4$為3,3,3-三氟-2-甲基丙醯胺基。在其他實施例中，$R^4$可為3,3,3-三氟-2-甲基丙醯胺基之立體異構體，諸如(R)-3,3,3-三氟-2-甲基丙醯胺基或(S)-3,3,3-三氟-2-甲基丙醯胺基。在某些實施例中，$R^4$為2-環丙基乙醯胺基。在某些實施例中，$R^4$為異丁醯胺基。

【0158】在一些實施例中，$R^4$具有通式-O$R^a$，其中$R^a$可為$C_{1-3}$烷基、3-6員環烷基、5-10員芳基或5-10員雜芳基，其中$C_{1-3}$烷基、3-6員環烷基、5-10員芳基或5-10員雜芳基各自可進一步視情況經一或多個鹵基或$C_{1-3}$烷基取代。在一些實施例中，$R^4$具有通式-O$R^a$，其中$R^a$可為$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基、5-10員芳基或5-10員雜芳基，其中$C_{1-3}$烷

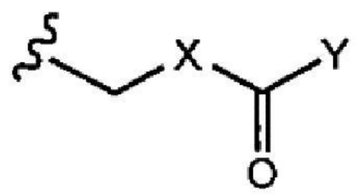
基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基、5-10員芳基或5-10員雜芳基可進一步視情況經一或多個鹵基或$C_{1-3}$烷基取代。在某些實施例中，$R^4$為2,4-二氟-苯氧基。

【0159】在一些實施例中，$R^4$具有通式-$NHS(O)_2R^b$。在一些實施例中，$R^4$具有式-$NHS(O)_2R^b$，其中$R^b$為$C_{1-3}$烷基或3-6員環烷基。在一些實施例中，$R^4$具有通式-$NS(O)_{0-2}R^a$。在一些實施例中，$R^4$具有式-$NS(O)_{0-2}R^a$，其中$R^a$為$C_{1-3}$烷基或3-6員環烷基。在某些實施例中，$R^4$為環丙基磺醯胺基。

【0160】在一些實施例中，$R^4$具有通式-$NHC(O)OR^b$。在一些實施例中，$R^4$具有通式-$NHC(O)OR^b$，其中$R^b$係選自$C_{1-3}$烷基、3-6員環烷基、3-6員雜環基、5-10員芳基或5-10員雜芳基。在一些實施例中，，$R^4$具有通式-NHC(O)O-環丙基。在一些實施例中，$R^4$具有通式-$NC(O)OR^a$。在一些實施例中，$R^4$具有通式-$NC(O)OR^a$，其中Ra選自$C_{1-3}$烷基、3-6員環烷基、3-6員雜環基、5-10員芳基或5-10員雜芳基。在某些實施例中，$R^4$為胺基甲酸酯環丙基。

【0161】在一些實施例中，$R^4$內之任何基團之鹵素原子可由氘原子置換。在一些實施例中，$R^4$內之任何基團之氫原子可由氘原子置換。

【0162】在其他實施例中，$R^4$具有下式：

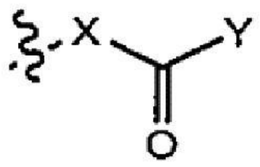



，

其中X為側氧基或N，且Y具有通式-$NR^aR^b$。在某些實施例中，X為側氧基。在一些實施例中，當X為側氧基時，其係指X為氧連接子：-O-。在某些實施例中，Y係選自氫、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基、4-10員雜環基、5-10員芳基、磺醯基或胺基，其中$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、

3-6員環烷基、4-10員雜環基、5-10員芳基、磺醯基或胺基進一步視情況經一或多個$R^{20}$基團取代。

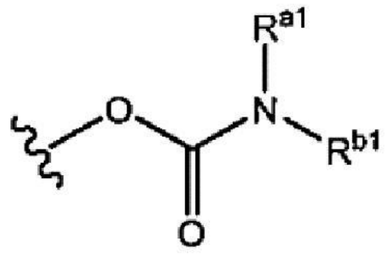
【0163】在其他實施例中，$R^4$具有下式：



，

其中X為側氧基或N，且Y具有通式$-NR^aR^b$。在某些實施例中，X為側氧基。在一些實施例中，當X為側氧基時，其係指X為氧連接子：-O-。在某些實施例中，Y係選自氫、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基、4-10員雜環基、5-10員芳基、磺醯基或胺基，其中$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基、4-10員雜環基、5-10員芳基、磺醯基或胺基進一步視情況經一或多個$R^{20}$基團取代。

【0164】在其他實施例中，$R^4$具有下式：

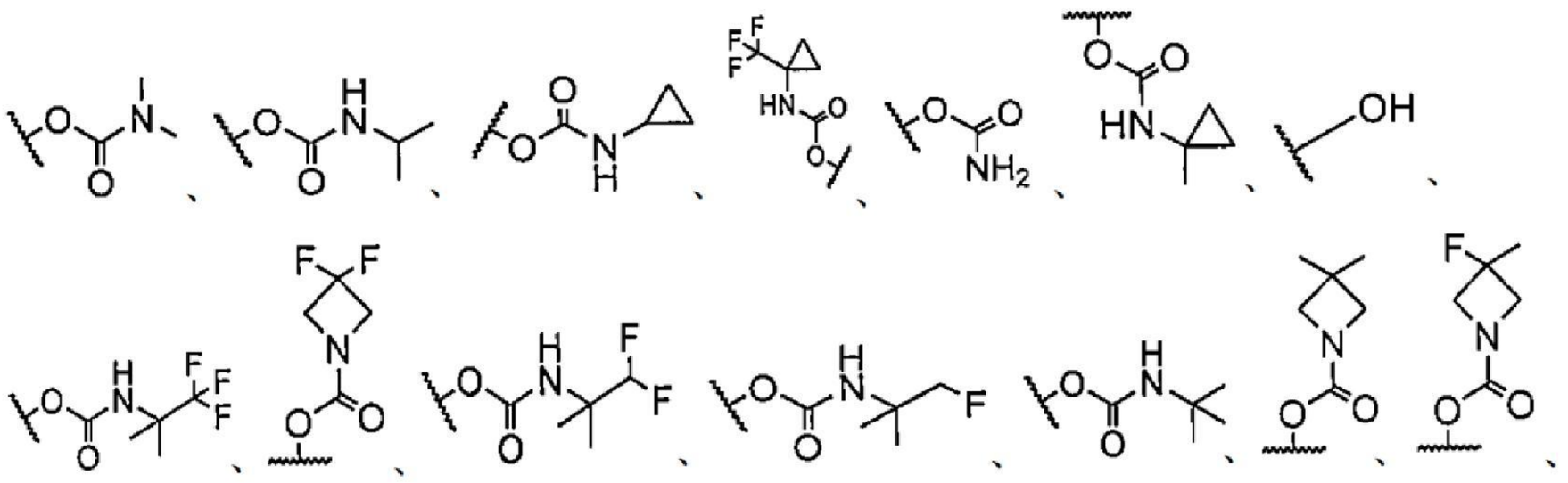


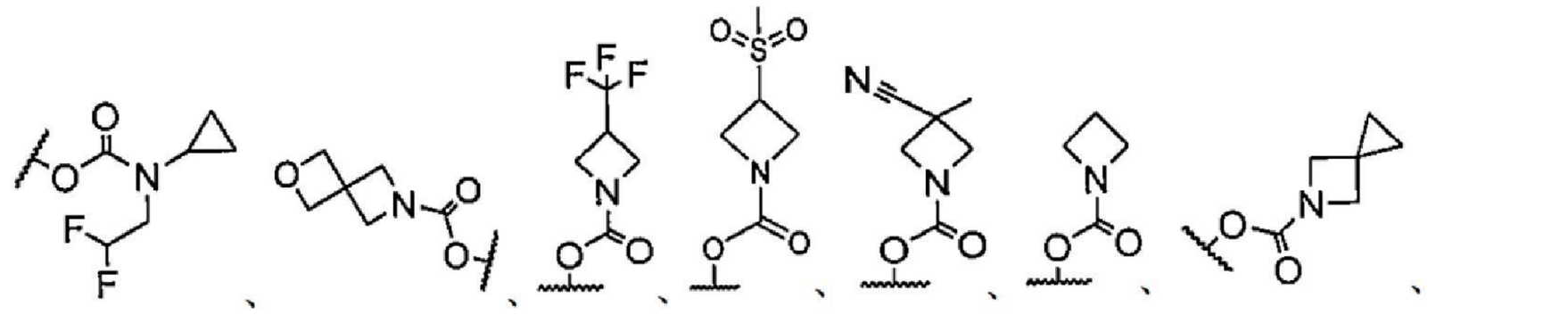
，

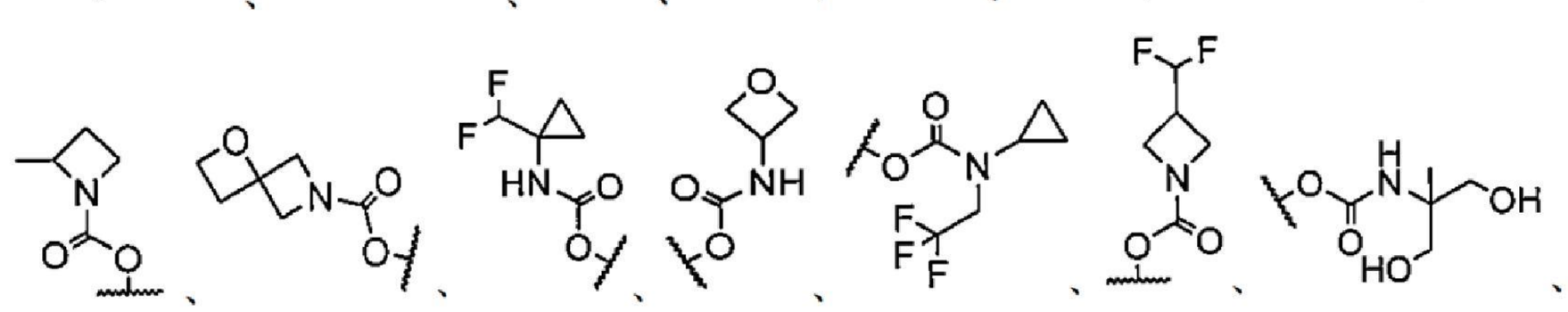
其中$R^{a1}$及$R^{b1}$各自獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$-S(O)_2R^{21}$，其各自視情況經一至五個$R^{21}$基團取代，其中各$R^{21}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、6-10員芳基、5-10員雜芳基、羥基、胺基、$-S(O)_2-CH_3$、胺基、-CN或鹵素。

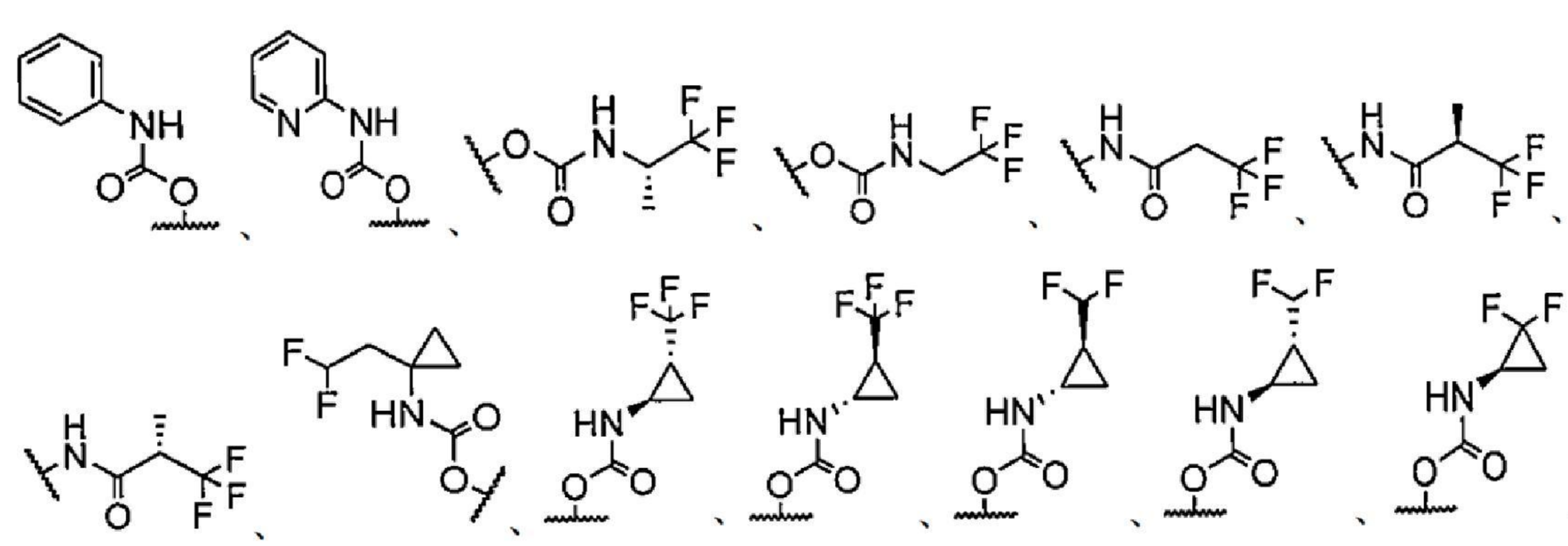
【0165】在一些實施例中，$R^{a1}$及$R^{b1}$附接至同一個基團以形成3-12員雜環基，其視情況經一至五個$R^{21}$基團取代。

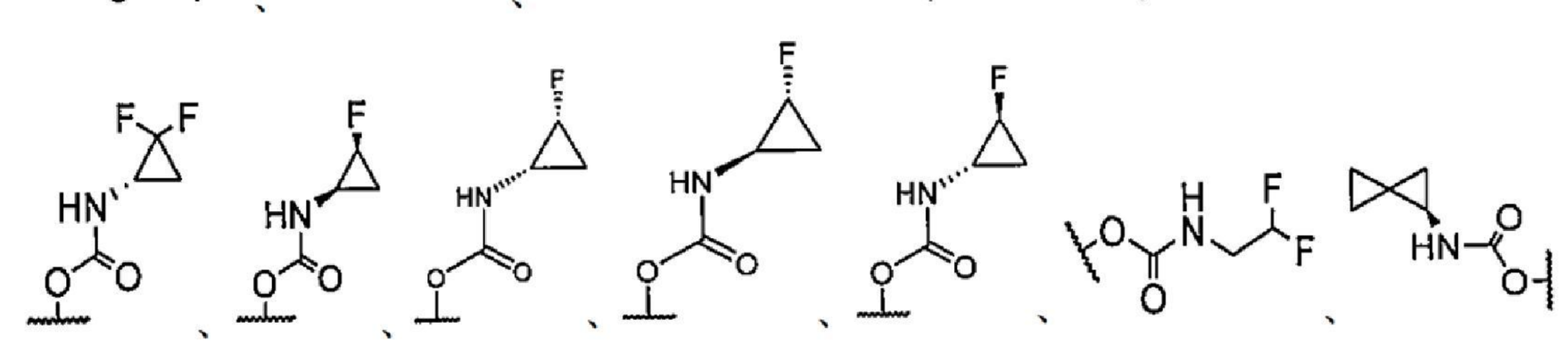
【0166】在一些實施例中，$R^4$係選自由以下組成之群：

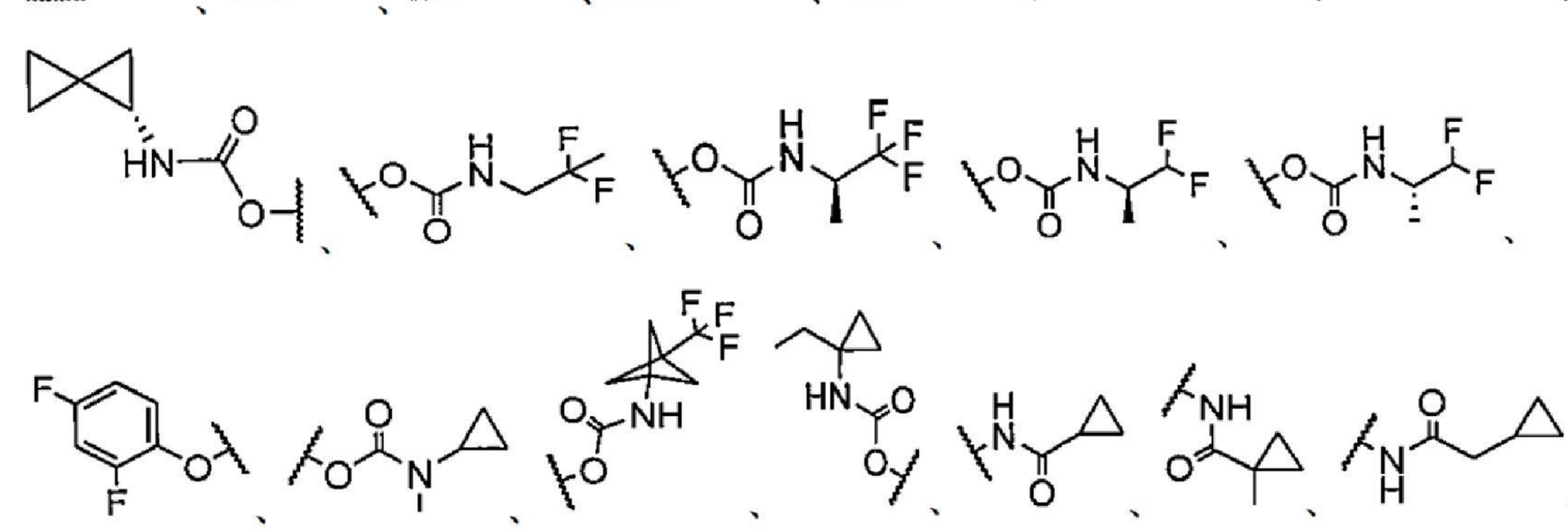


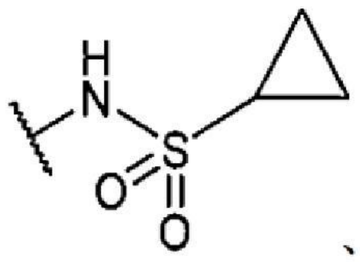
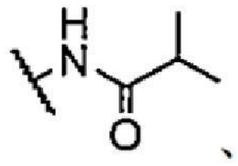
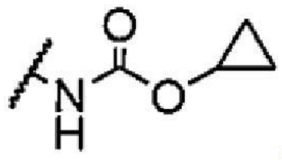
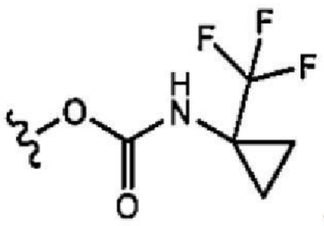
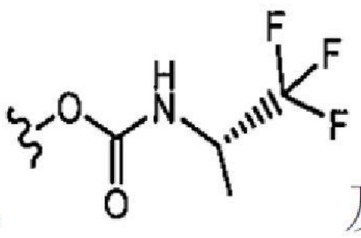
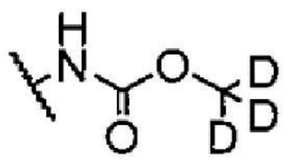


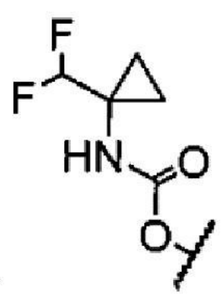


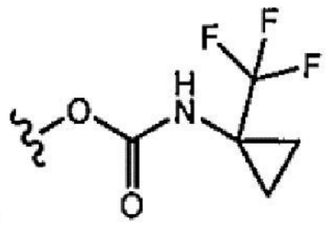


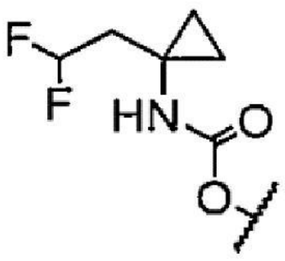




 、  、  、  、  及  。

在一些實施例中，$R^4$為  。

【0167】在一些實施例中，$R^4$為  。

【0168】在一些實施例中，$R^4$為  。

【0169】在一些實施例中，$R^5$為5-10員雜芳基，其中5-10員雜芳基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0170】在一些實施例中，$R^5$為視情況經1-3個$R^{20}$基團取代之吡唑基。在一些實施例中，$R^5$為視情況經1、2或3個選自以下之基團取代之吡唑基：氰基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、$C_{1-3}$烷氧基、3-6員環烷基、3-6員雜環烷基、5-10員芳基及5-10員雜芳基。在一些實施例中，$R^5$為經$C_{1-6}$鹵烷基取代之5-10員雜芳基，其中$C_{1-6}$鹵烷基為$CHF_2$。

【0171】在某些實施例中，$R^5$為未經取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^5$為4-氰基吡唑基。在某些實施例中，$R^5$為經$C_{1-3}$鹵烷基取代之吡唑基。在某些實施例中，$R^5$為氟甲基吡唑基、二氟甲基吡唑基或三氟甲基吡唑基。在某些實施例中，$R^5$為二氟甲基吡唑基。

【0172】在一些實施例中，$R^5$為視情況經1-5個$R^{20}$基團取代之咪唑基。在一些實施例中，$R^5$為視情況經1、2或3個選自以下之基團取代之咪唑基：氰基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、$C_{1-3}$烷氧基、3-6員環烷基、3-6員雜環烷基、5-10員芳基及5-10員雜芳基。在某些實施例中，$R^5$為咪唑基、1-

甲基-1H-咪唑基、4-氯-1H-咪唑基、4,5-二氯-1H-咪唑基及二氟甲基咪唑基。

【0173】在一些實施例中，$R^5$為視情況經1-5個$R^{20}$基團取代之三唑基。在一些實施例中，$R^5$為視情況經1個或2個選自以下之基團取代之三唑基：氰基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、$C_{1-3}$烷氧基、3-6員環烷基、3-6員雜環烷基、5-10員芳基及5-10員雜芳基。在某些實施例中，$R^5$為三唑基、甲基三唑基、二氟甲基三唑基及環丙基三唑基。

【0174】在一些實施例中，$R^5$為視情況經$R^{20}$基團取代之四唑基。在一些實施例中，$R^5$為視情況經選自以下之基團取代之四唑基：氰基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、$C_{1-3}$烷氧基、3-6員環烷基、3-6員雜環烷基、5-10員芳基及5-10員雜芳基。

【0175】在一些實施例中，$R^5$為視情況經1-3個$R^{20}$基團取代之噁唑基。在一些實施例中，$R^5$為視情況經1、2或3個選自以下之基團取代之噁唑基：氰基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、$C_{1-3}$烷氧基、3-6員環烷基、3-6員雜環烷基、5-10員芳基及5-10員雜芳基。在某些實施例中，$R^5$為噁唑基、甲基噁唑基及苯基噁唑基。

【0176】在一些實施例中，$R^5$為視情況經1-3個$R^{20}$基團取代之噻唑基。在一些實施例中，$R^5$為視情況經1、2或3個選自以下之基團取代之噻唑基：氰基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、$C_{1-3}$烷氧基、3-6員環烷基、3-6員雜環烷基、5-10員芳基及5-10員雜芳基。在某些實施例中，$R^5$為噻唑基、苯基噻唑基及嗎啉基噻唑基。

【0177】在一些實施例中，$R^5$為視情況經$R^{20}$基團取代之噻二唑基。在一些實施例中，$R^5$為視情況經以下基團中之任一者取代之噻二唑基：氰

基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基、3-6員雜環烷基、5-10員芳基及5-10員雜芳基。在某些實施例中，$R^5$為噻二唑基及環丙基噻二唑基。在某些實施例中，$R^5$為1,3,4-噻二唑基。在某些實施例中，$R^5$為1,2,3-噻二唑基。

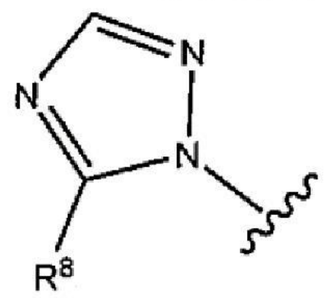
【0178】在一些實施例中，$R^5$為視情況經1-4個$R^{20}$基團取代之吡啶基。在一些實施例中，$R^5$為視情況經$C_{1-3}$烷基或鹵基取代之吡啶基。在某些實施例中，$R^5$為吡啶基或甲基吡啶基。在某些實施例中，$R^5$為氟吡啶基或氯吡啶基。

【0179】在一些實施例中，$R^5$為視情況經1-3個$R^{20}$基團取代之嘧啶基。在一些實施例中，$R^5$為視情況經1、2或3個選自以下之基團取代之嘧啶基：氰基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$鹵烷基、3-6員環烷基、3-6員雜環烷基、5-10員芳基及5-10員雜芳基。在某些實施例中，$R^5$為嘧啶基。在某些實施例中，$R^5$為經$C_{1-3}$烷氧基取代之嘧啶基。在某些實施例中，$R^5$為甲氧基嘧啶基。

【0180】在某些實施例中，$R^5$為氰基。

【0181】在一些實施例中，$R^5$為鹵基。在某些實施例中，$R^5$為氟。

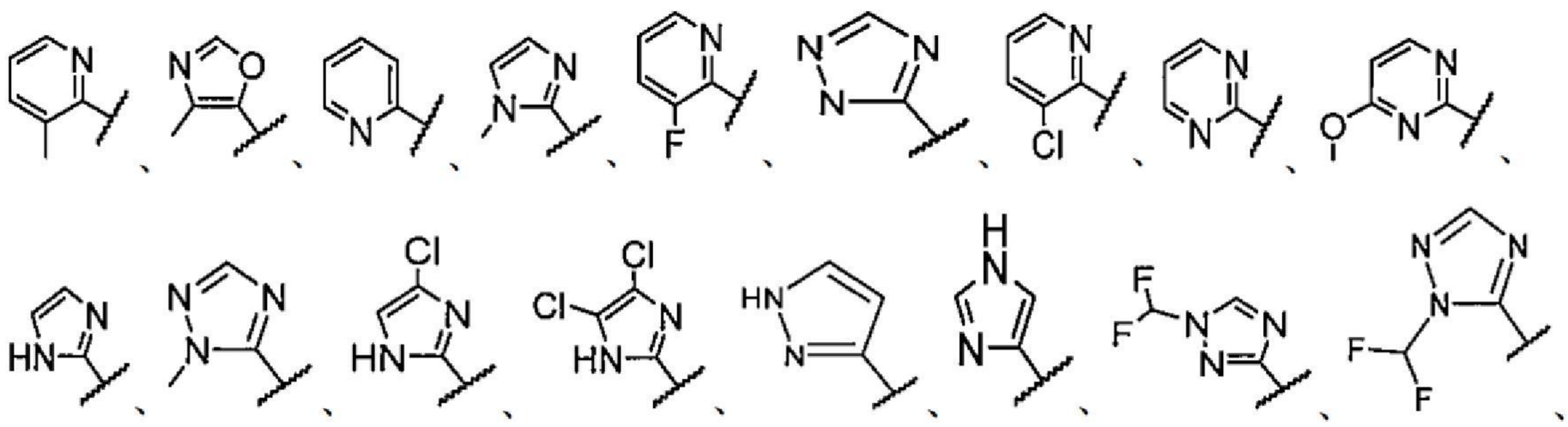
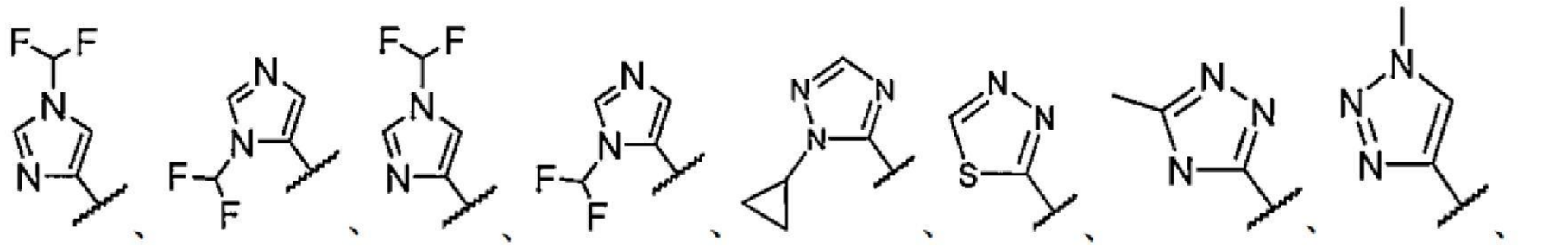
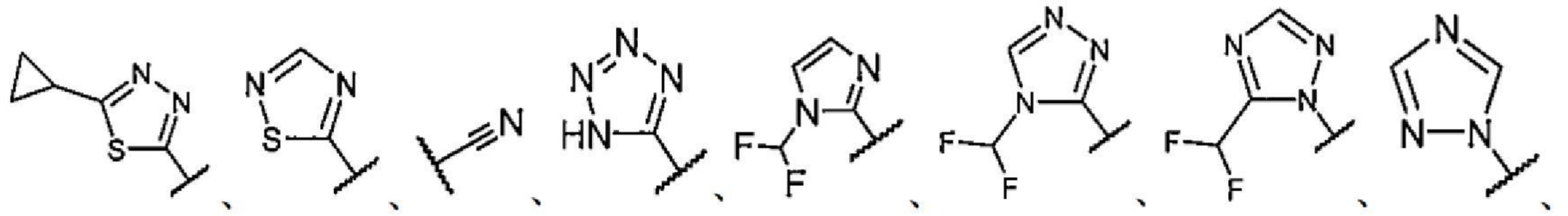
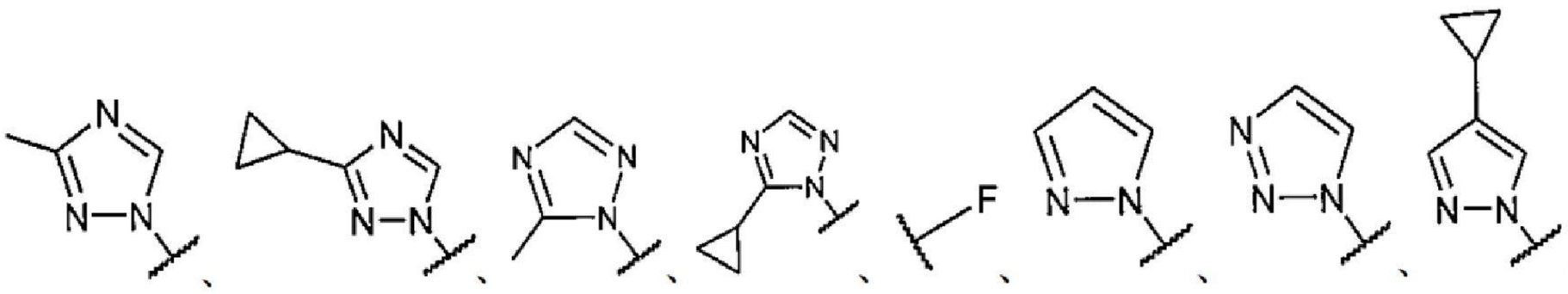
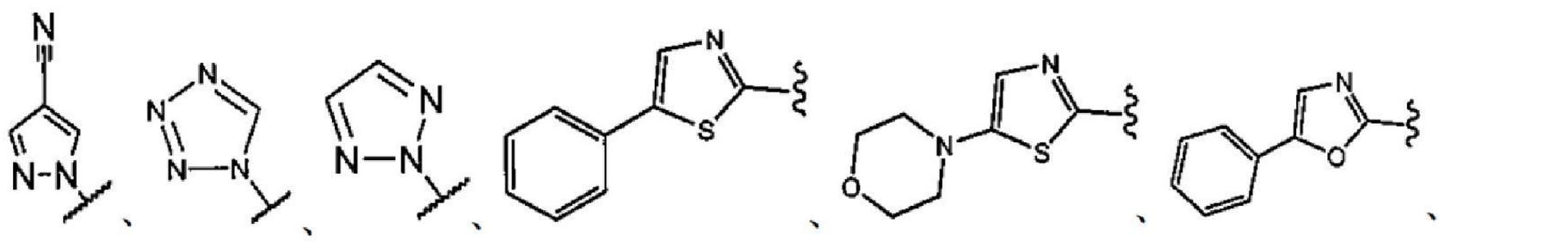
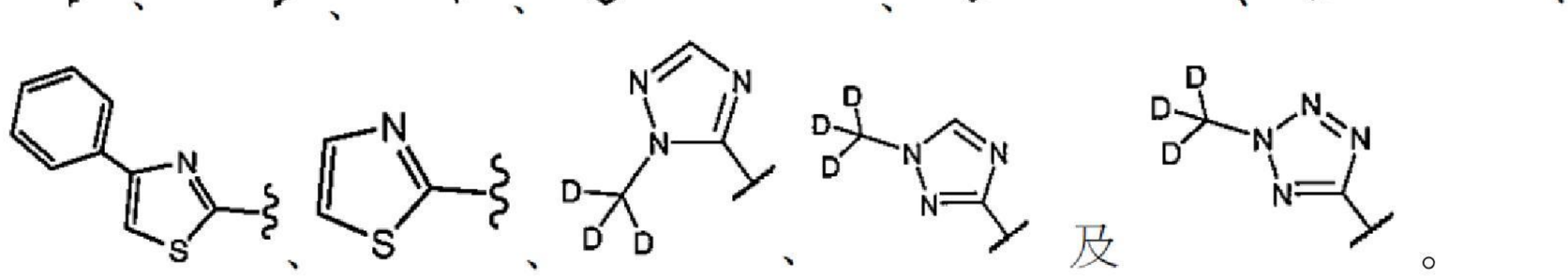
【0182】在其他實施例中，$R^5$具有以下結構：



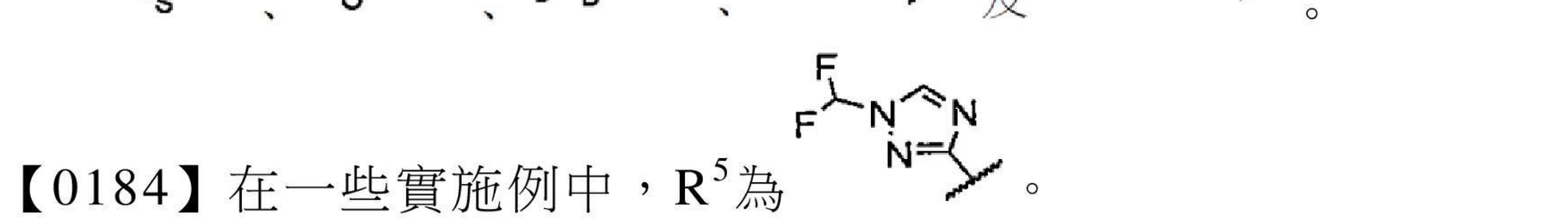
，

其中$R^8$為鹵素、側氧基、-CN、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-6員環烷基或$-COR^{21}$，且其中$R^{21}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、5-10員芳基、5-10員雜芳基、羥基、胺基、$-S(O)_2-CH_3$、$C_{1-6}$烷基胺基、-CN或鹵素。

【0183】在一些實施例中，$R^5$係選自由以下組成之群：

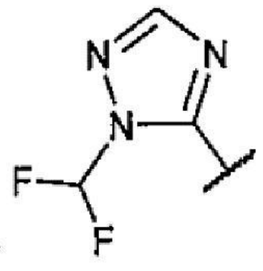
及


。

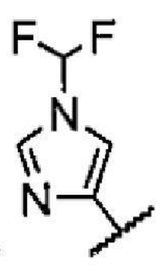
【0184】在一些實施例中，$R^5$為

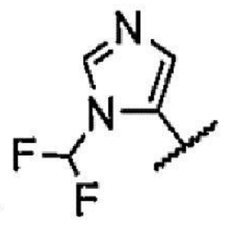

。

【0185】在一些實施例中，$R^5$為


。

【0186】在一些實施例中，$R^5$為


。

【0187】在一些實施例中，$R^5$為  。

【0188】在一些實施例中，$R^6$為氫、鹵基、-CN、$C_{1-3}$鹵烷氧基、-C(O)$NR^aR^b$或5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0189】在一些實施例中，$R^6$為氫、鹵基、-CN、$C_{1-3}$鹵烷氧基、-C(O)$NR^aR^b$或$C_{5-10}$雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

【0190】在某些實施例中，$R^6$為氫。

【0191】在一些實施例中，$R^6$為鹵基。在某些實施例中，$R^6$為氯。在某些實施例中，$R^6$為氟。

【0192】在某些實施例中，$R^6$為氰基。

【0193】在一些實施例中，$R^6$為$C_{1-3}$鹵烷氧基。在某些實施例中，$R^6$為氟甲氧基。在某些實施例中，$R^6$為二氟甲氧基。在某些實施例中，$R^6$為三氟甲氧基。

【0194】在一些實施例中，$R^6$具有通式-C(O)$NR^aR^b$。在某些實施例中，$R^6$具有式-C(O)$NR^aR^b$，其中$R^a$及$R^b$獨立地為氫、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$鹵烷基或3-6員環烷基。在某些實施例中，$R^6$具有式-C(O)$NR^aR^b$，其中$R^a$及$R^b$獨立地為氫、$C_{1-3}$烷基或3-6員環烷基。在某些實施例中，$R^6$為-C(O)$NR^aR^b$，其中$R^a$及$R^b$皆為氫。在某些實施例中，$R^6$為甲醯胺基。

【0195】在一些實施例中，$R^6$為5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。在一些實施例中，$R^6$為呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁唑基或噻唑基，其可獨立地經1、2或3個$C_{1-3}$烷基或$C_{1-3}$鹵烷基取代。在某些實施例中，$R^6$為經取代之三唑基，其獨立地經1個或2個$C_{1-3}$烷基或$C_{1-3}$鹵烷基取代。在某些實施例中，$R^6$為氟甲基三唑基。在某些實施例中，$R^6$為二氟甲基三唑基。在某些實施例中，$R^6$為三氟甲基三唑

基。

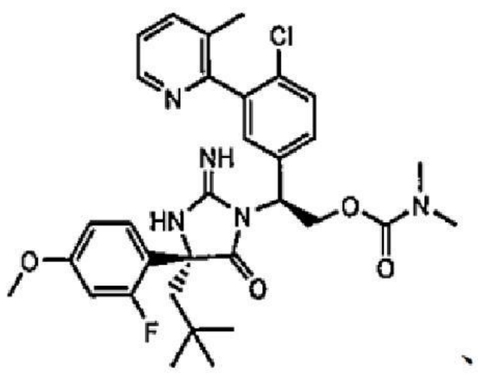
【0196】在一些實施例中，$R^7$不存在或$R^7$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$-NR^aR^b$、鹵素、氰基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基，其中各$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。

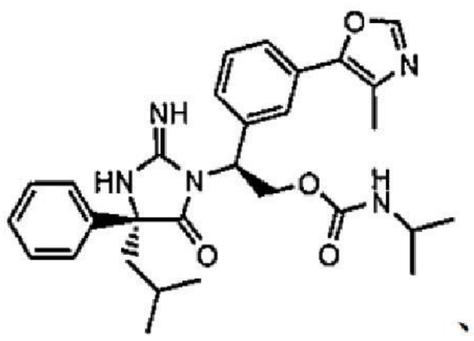
【0197】在一些實施例中，$R^7$為5-10員雜芳基，其視情況經1-5個$R^{20}$基團取代。在某些實施例中，$R^7$為經1、2、3或4個$R^{20}$基團取代之五員雜芳基。在某些實施例中，$R^7$為呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁唑基或噻唑基，其可獨立地經1、2或3個$C_{1-3}$烷基取代。在某些實施例中，$R^7$為甲基噁唑基。

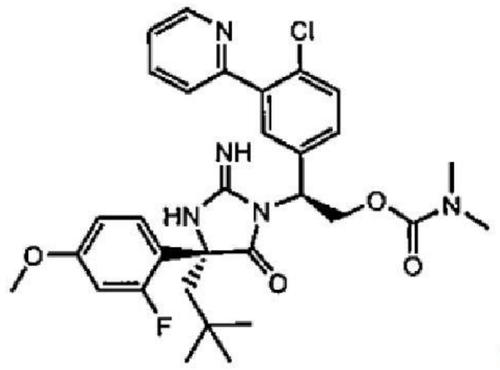
【0198】在一些實施例中，$R^7$不存在。在一些實施例中，m為0。在一些實施例中，m為1。

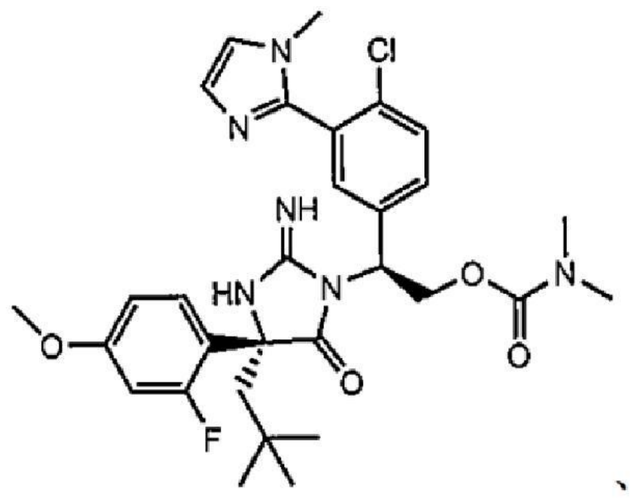
【0199】在一些實施例中，$R^8$為$C_{1-6}$鹵烷基。在一些實施例中，$R^8$為$CHF_2$。在一些實施例中，$R^8$為$CH_2F$。在一些實施例中，$R^8$為$CF_3$。

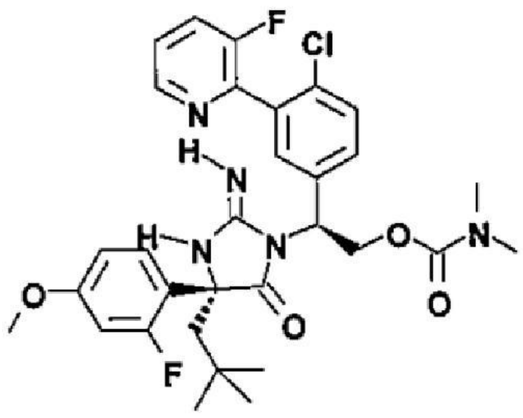
【0200】在一個實施例中，本發明之化合物係選自由以下組成之群：

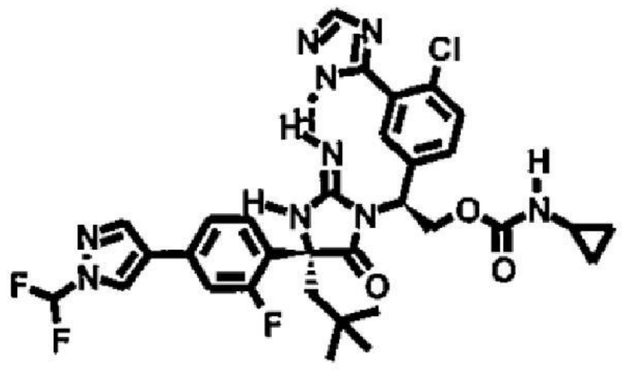


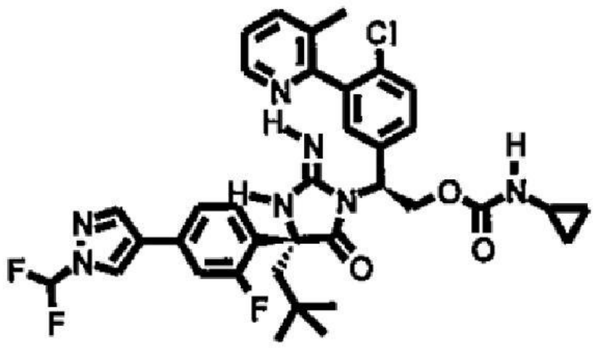


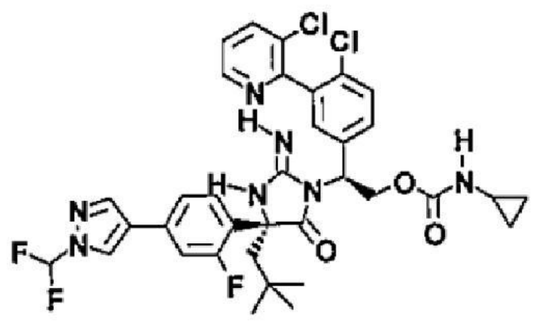


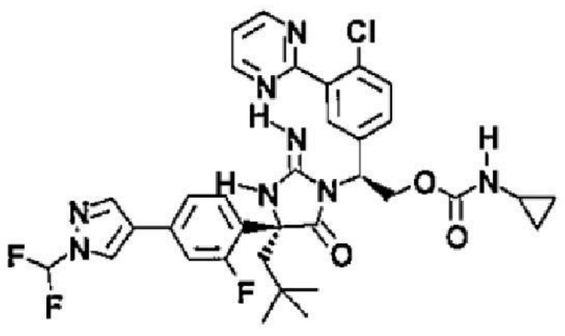


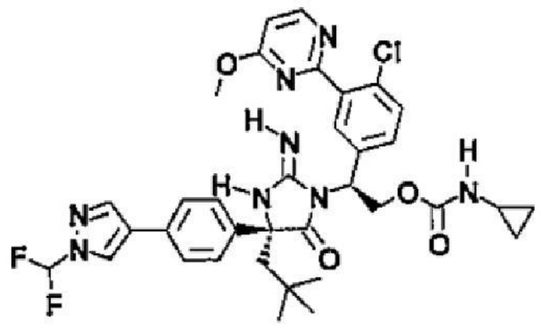


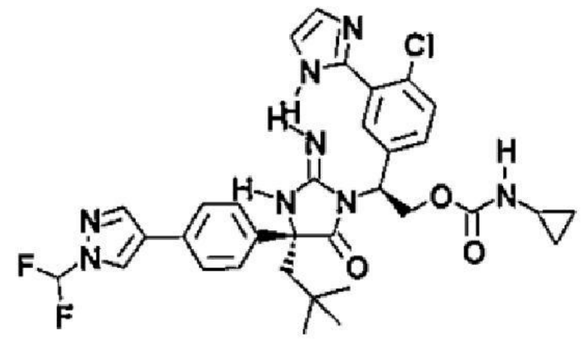


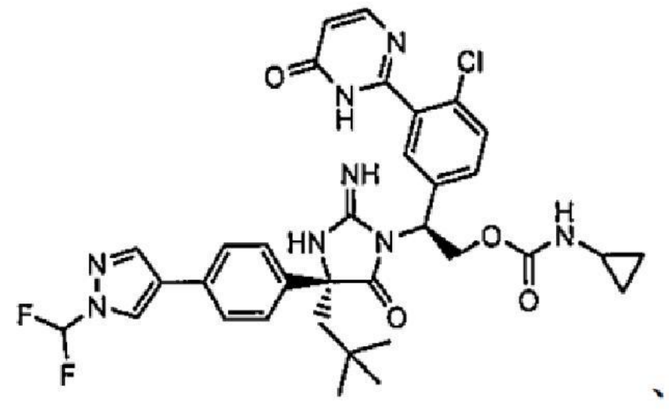


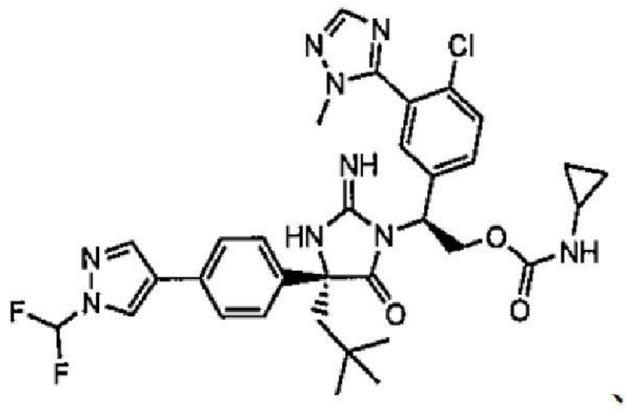


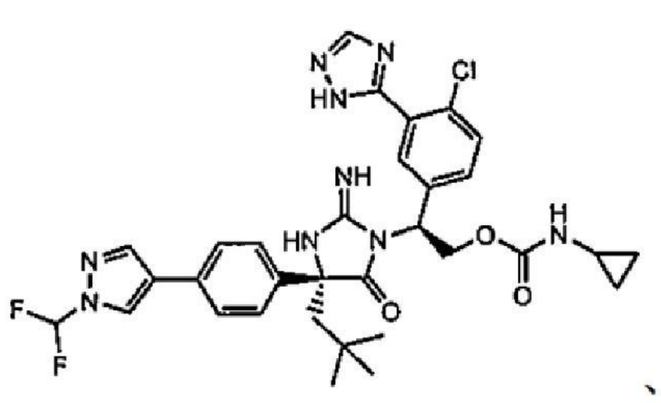


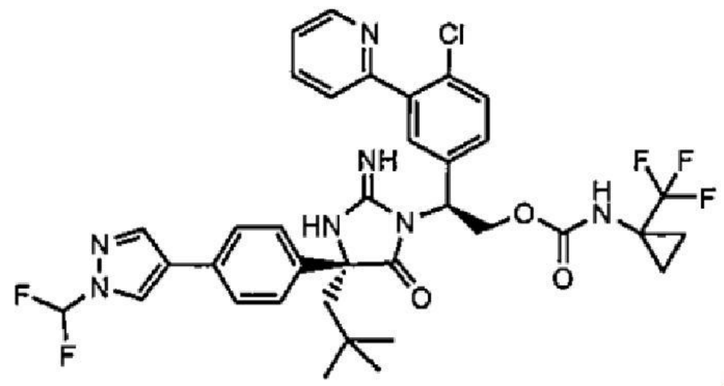


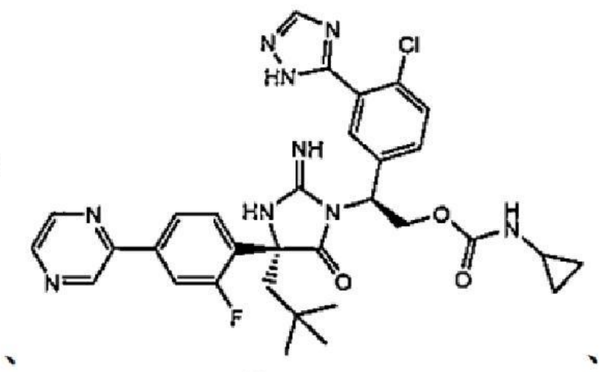


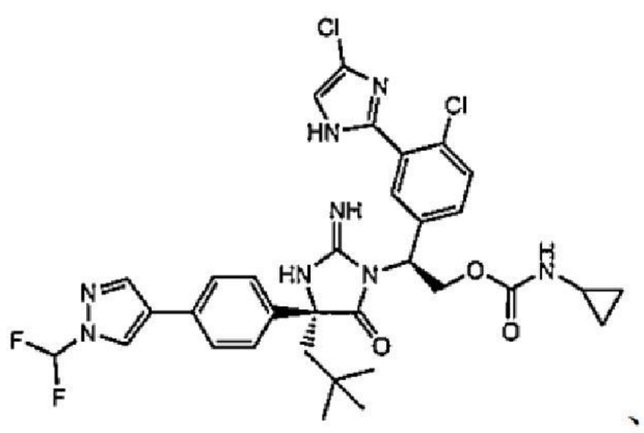


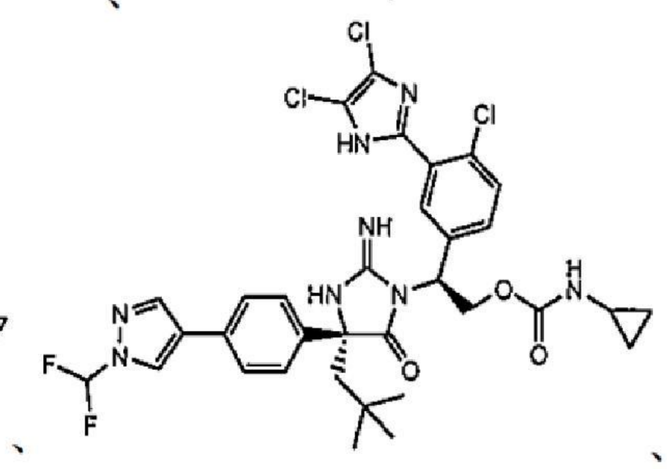


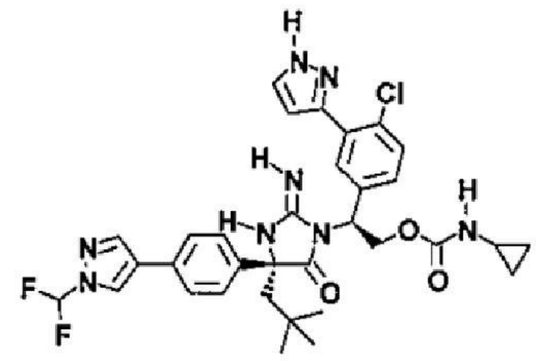


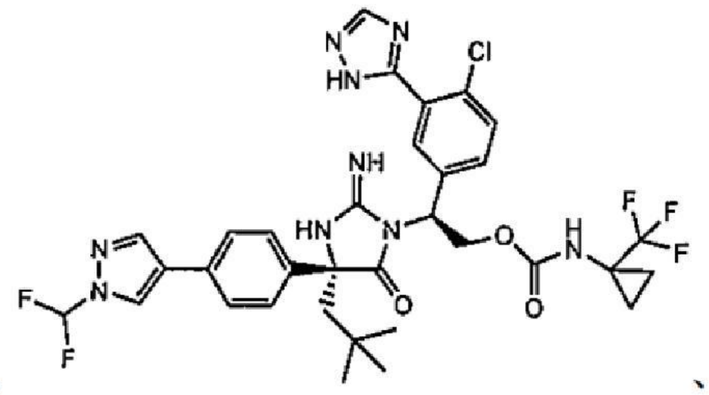


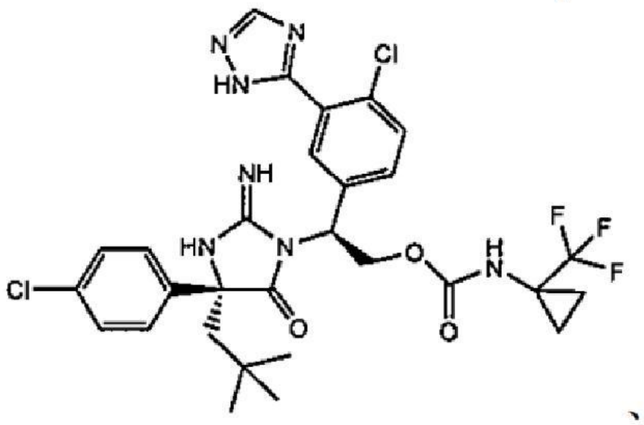


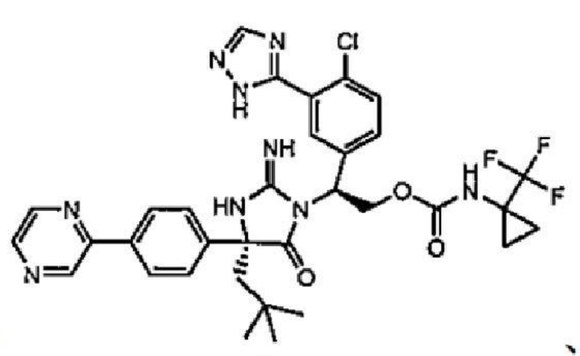


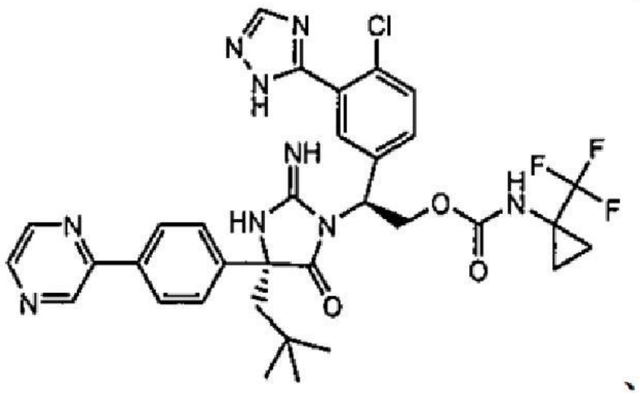


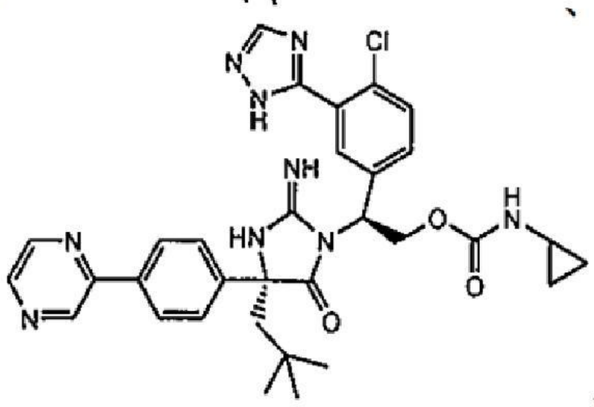


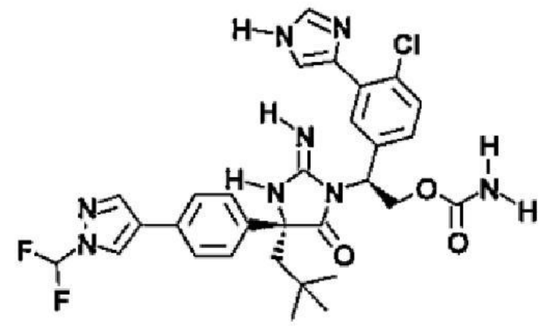


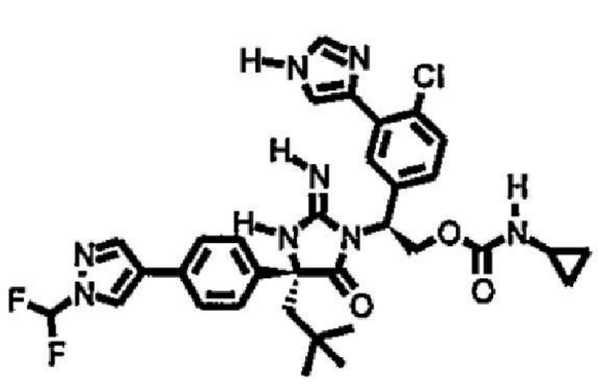


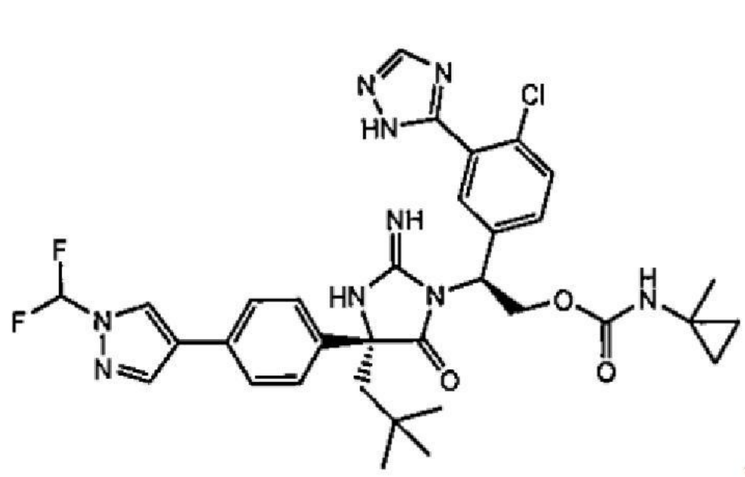


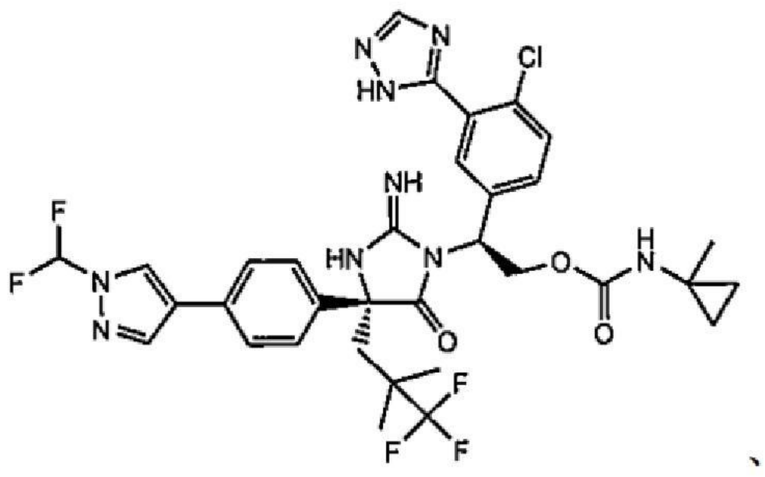


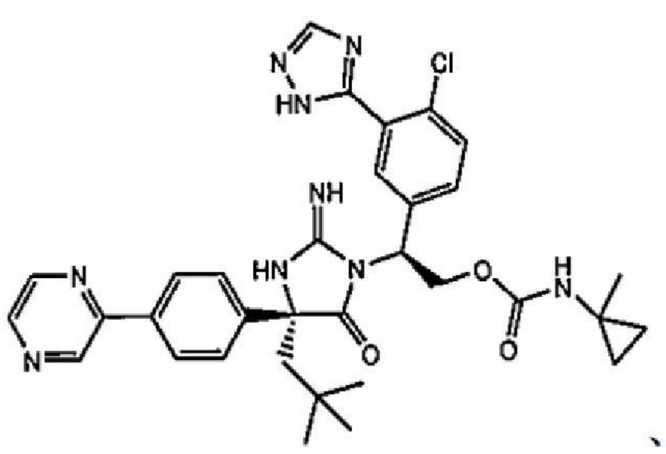


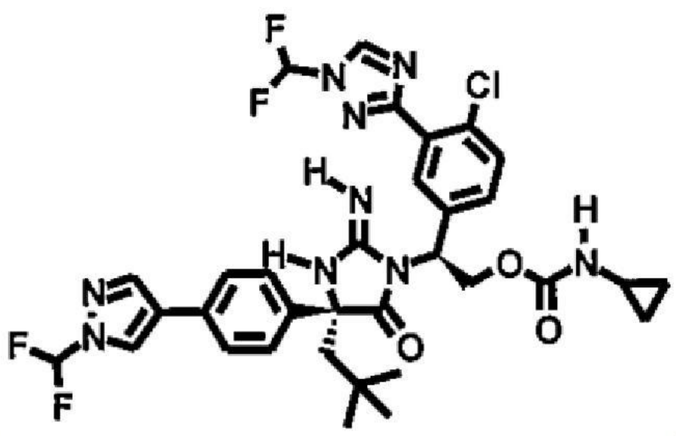


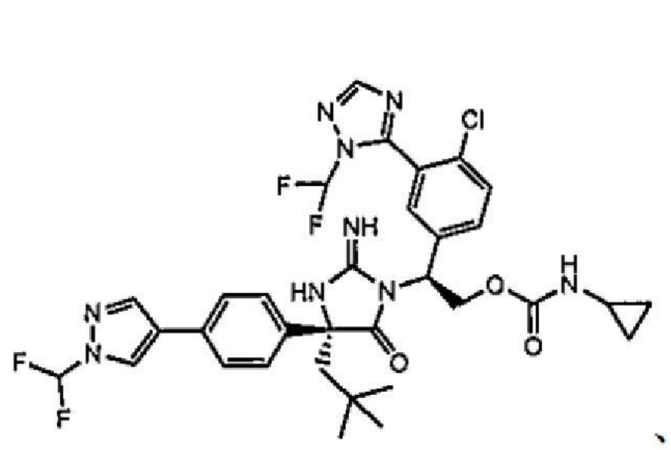


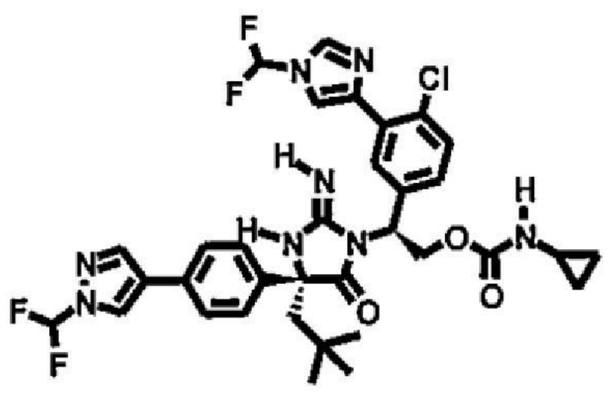


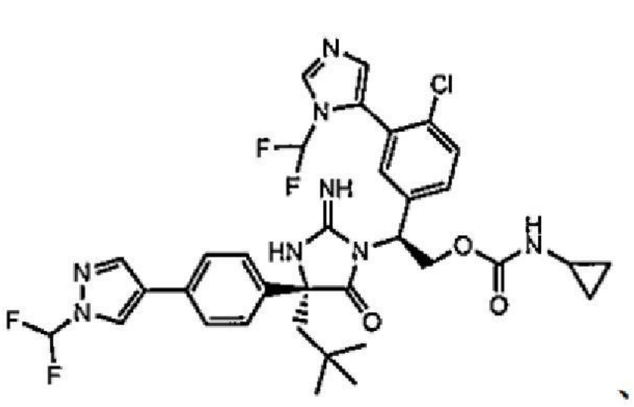


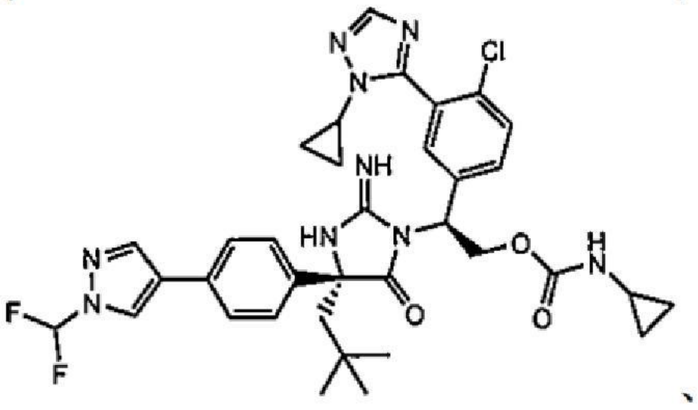


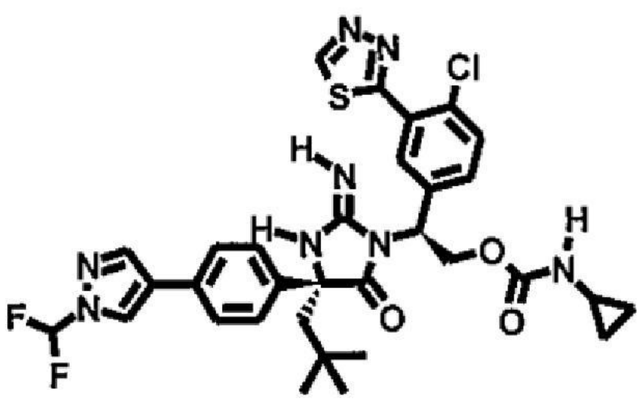


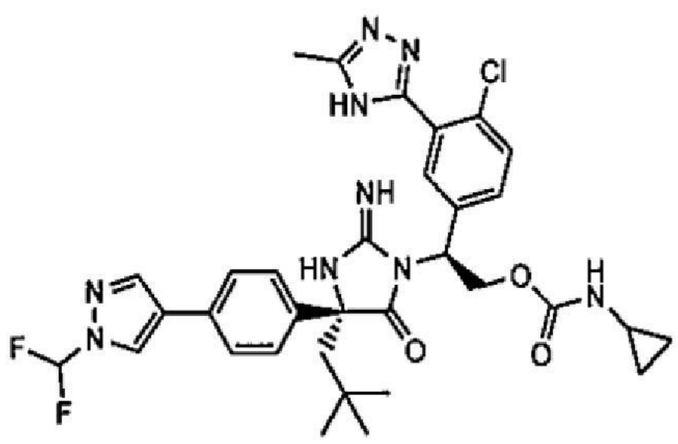


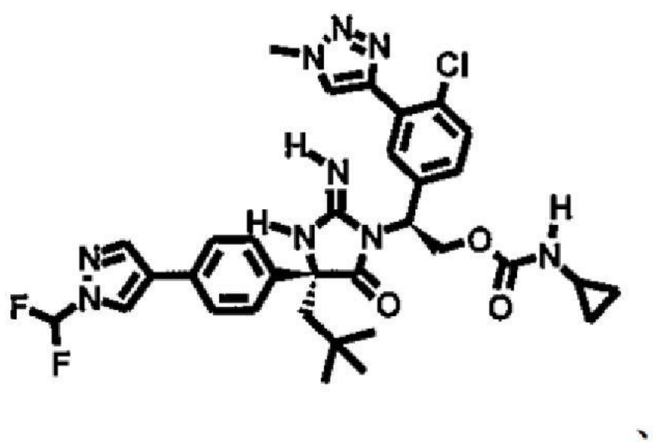


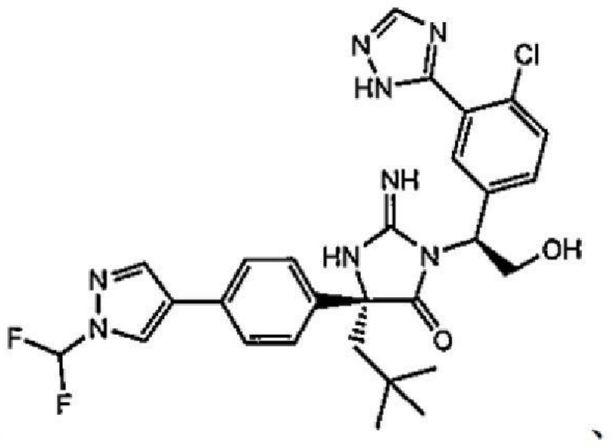


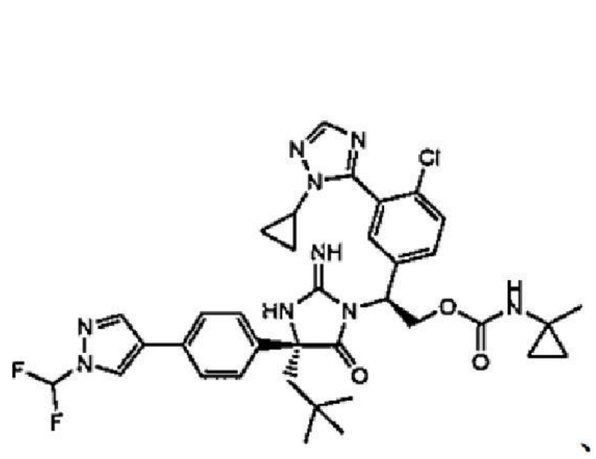


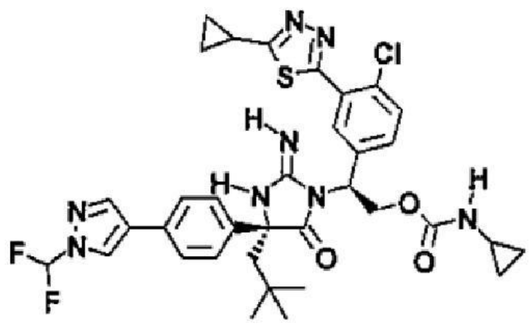


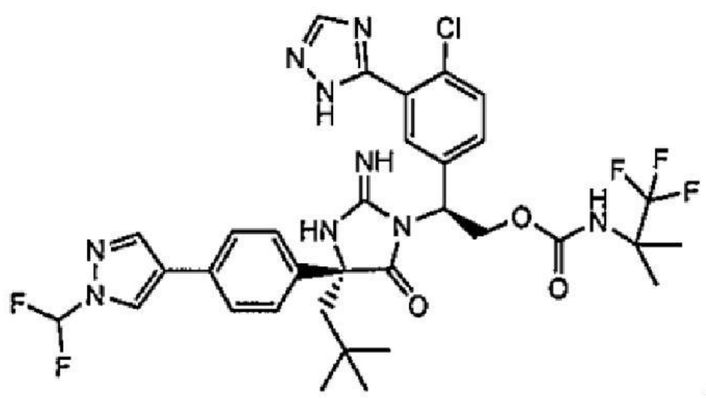


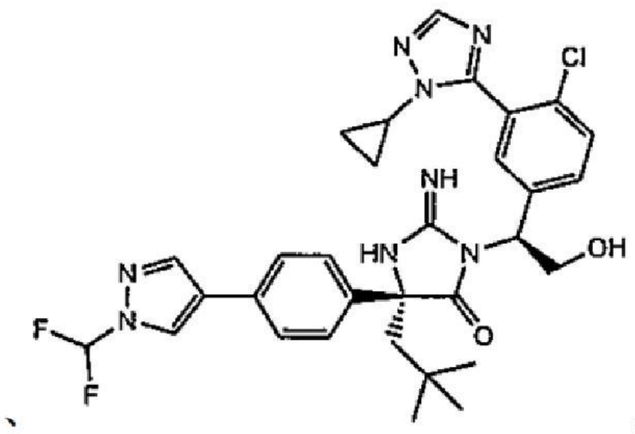


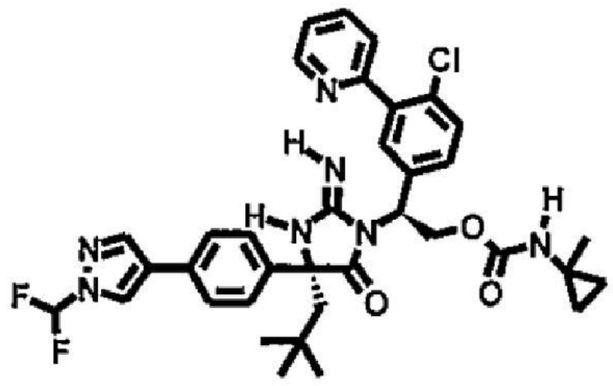


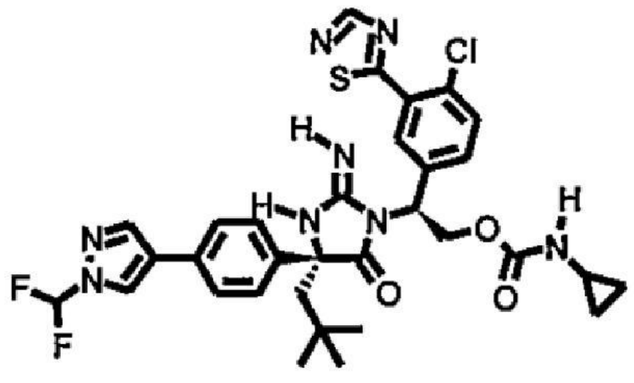


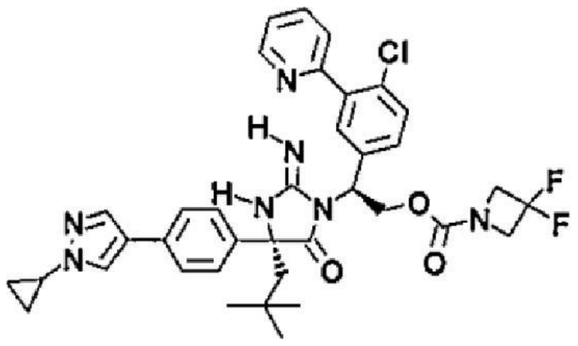


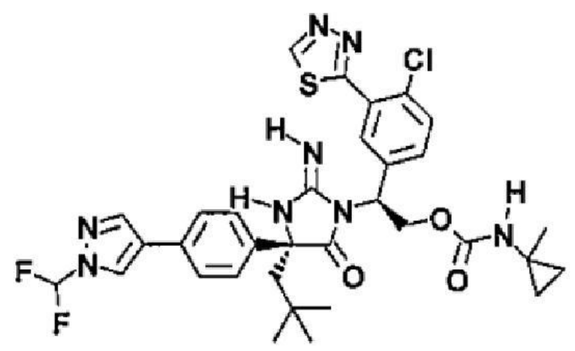


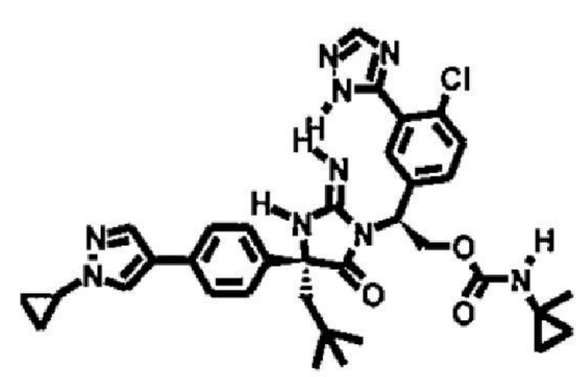


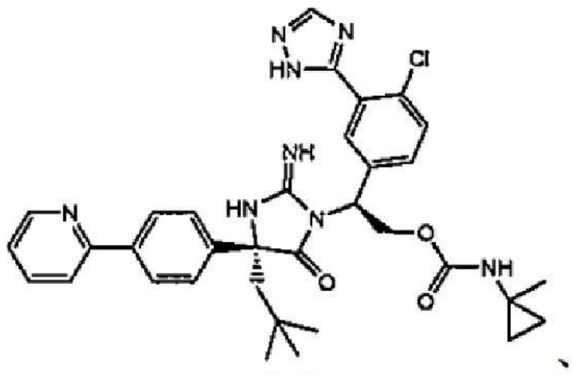


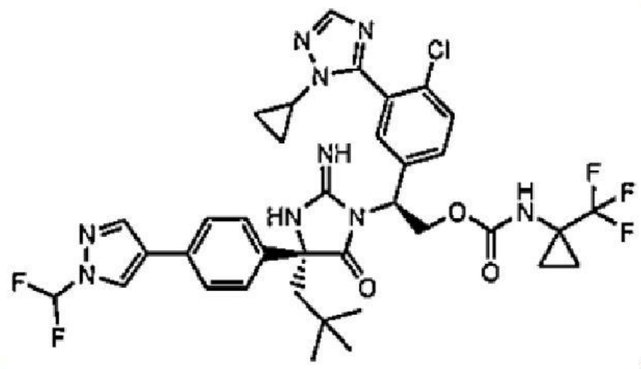


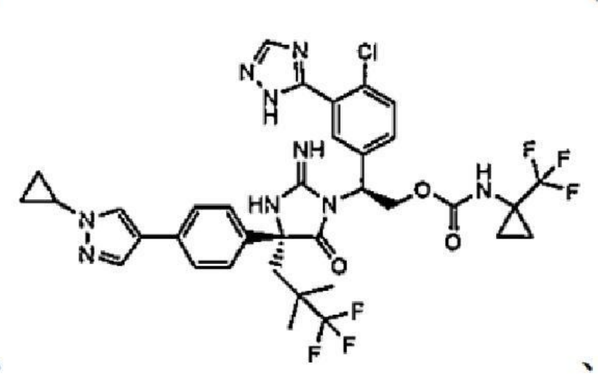


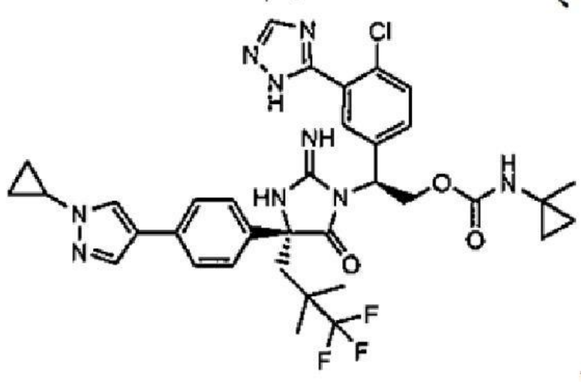


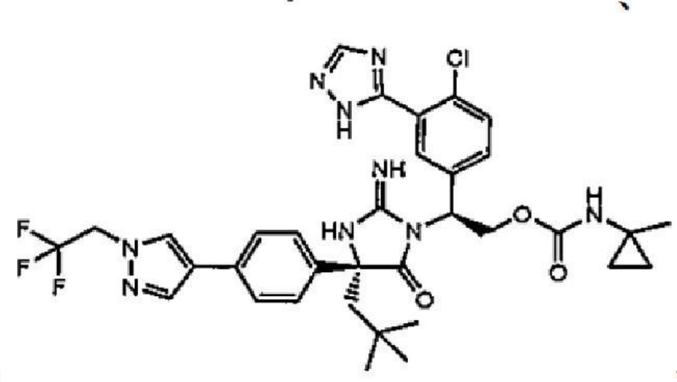


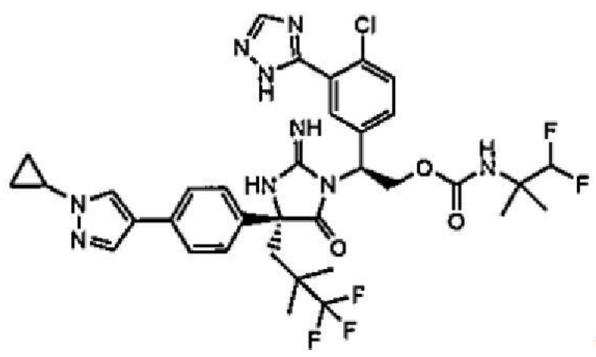


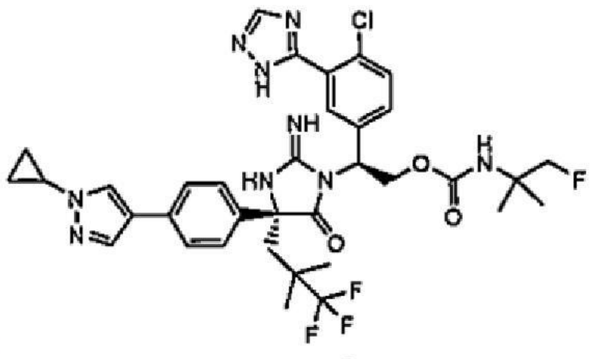


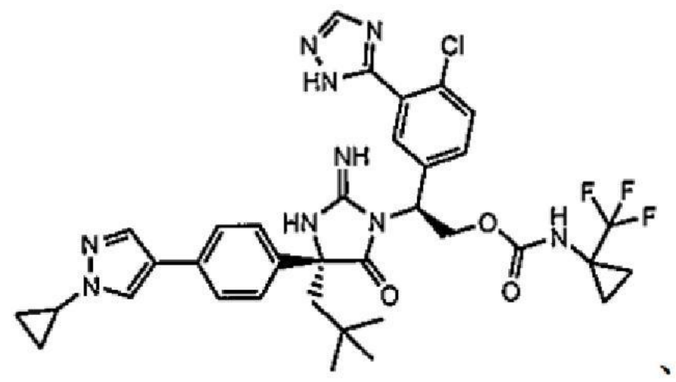


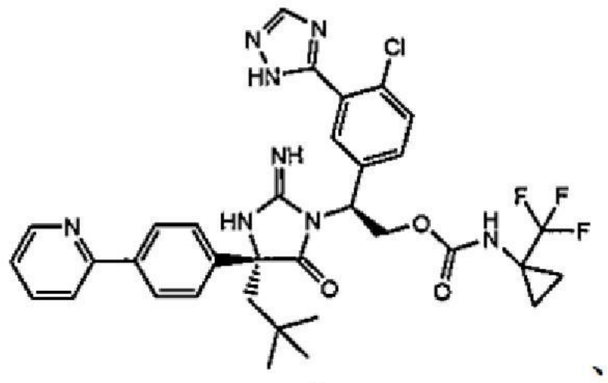


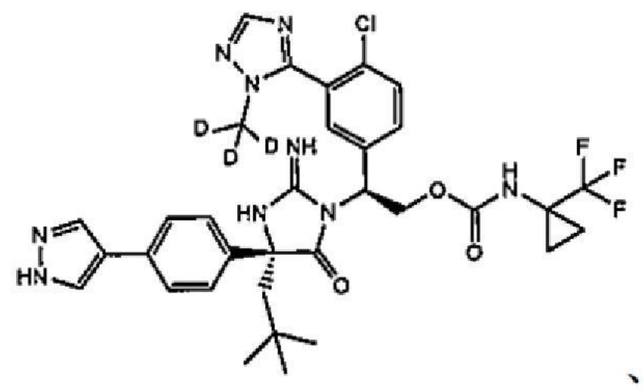


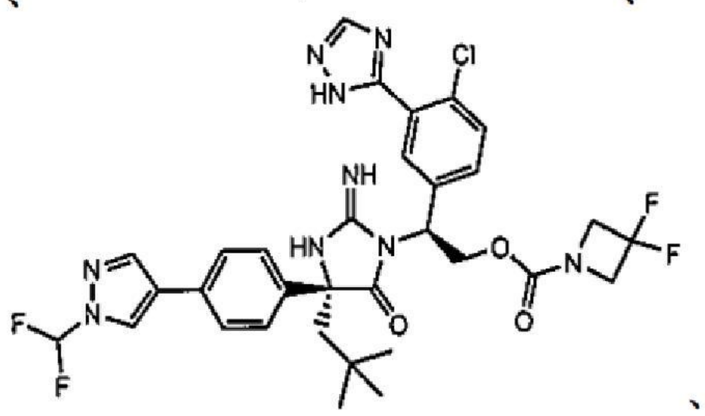


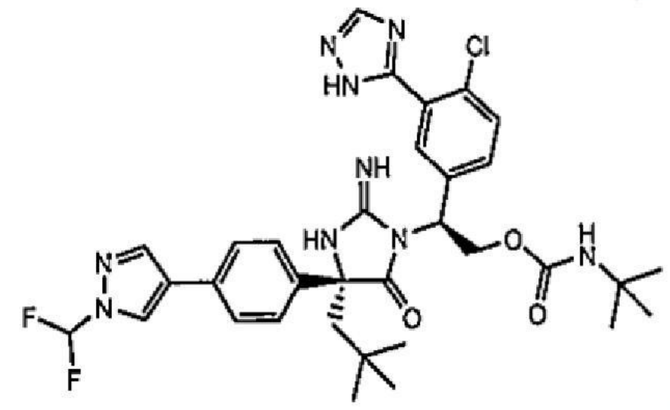


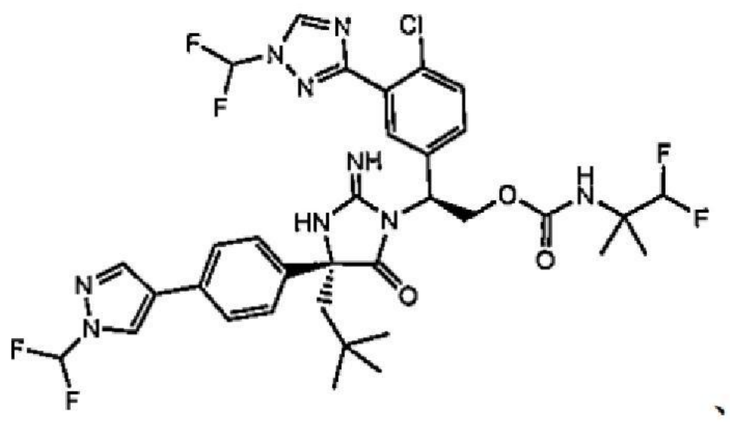


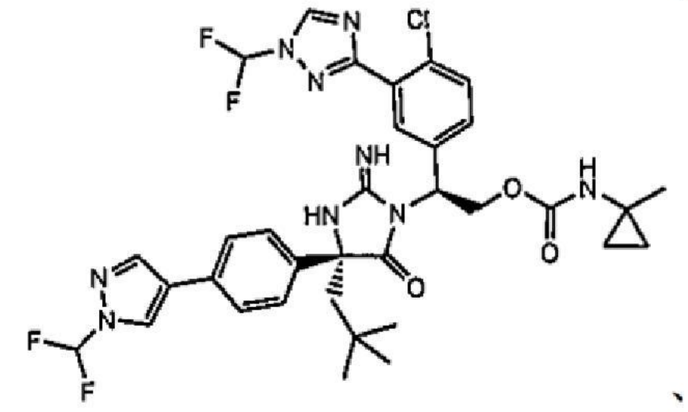


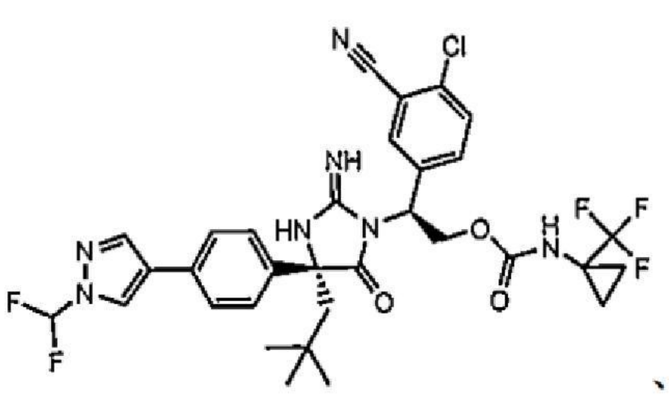


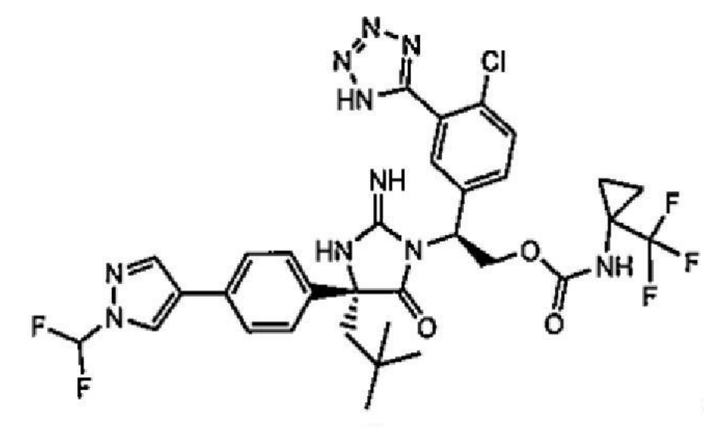


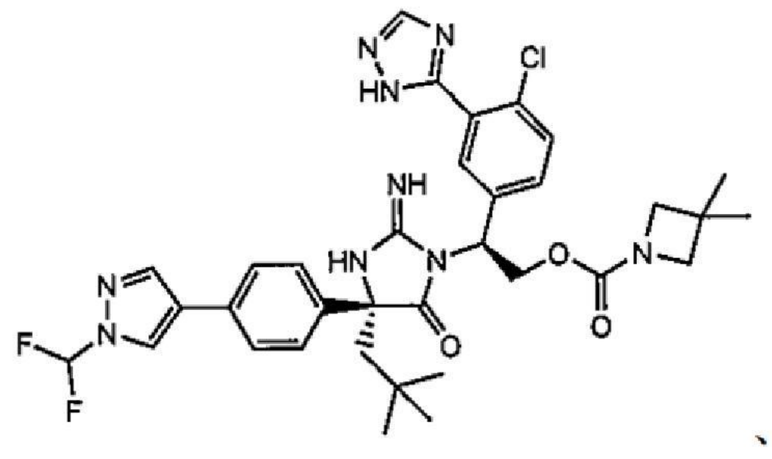


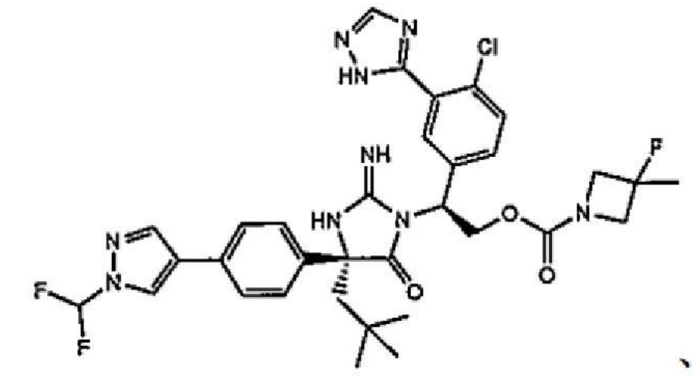


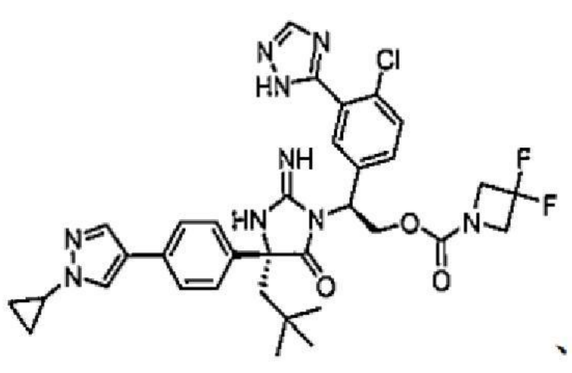


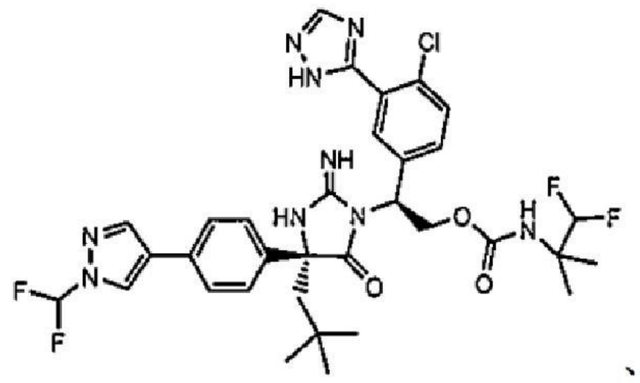
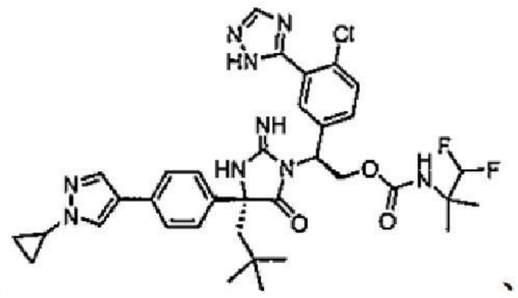
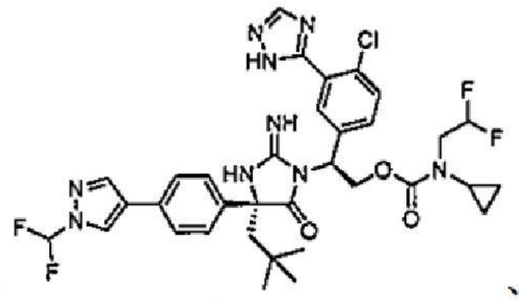
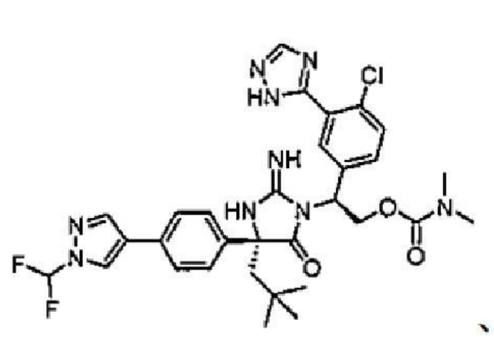
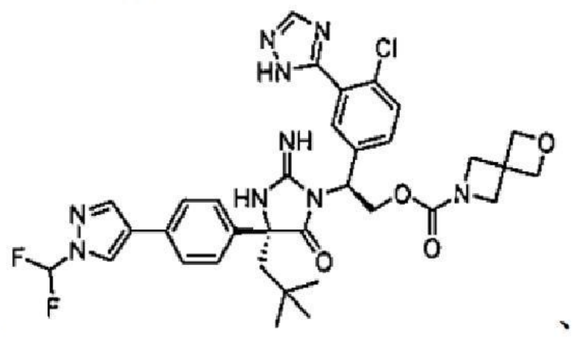
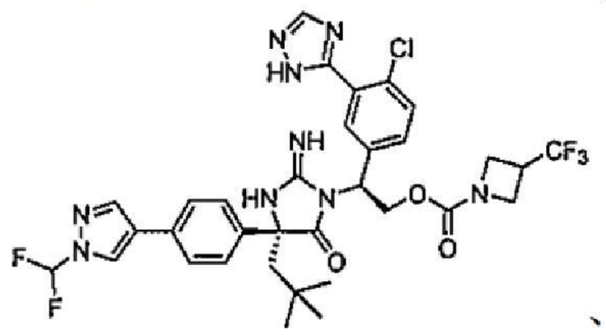
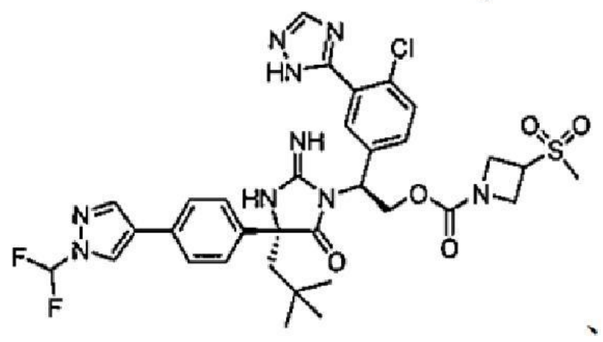
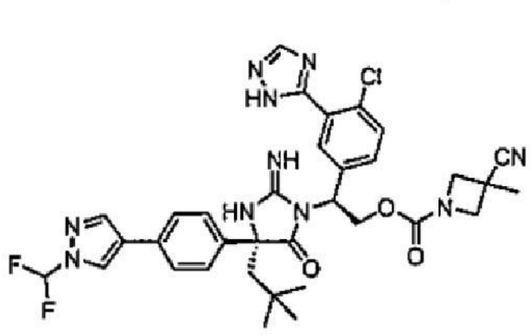
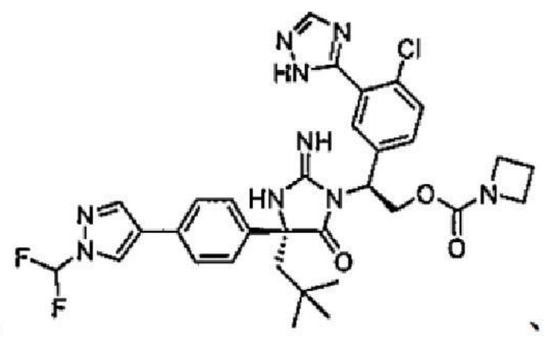
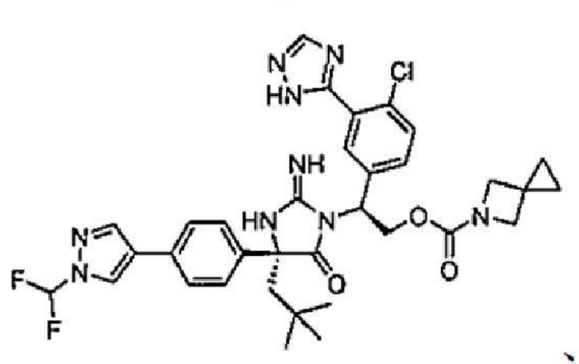
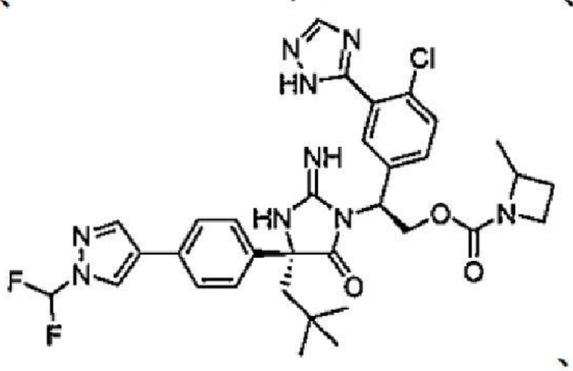
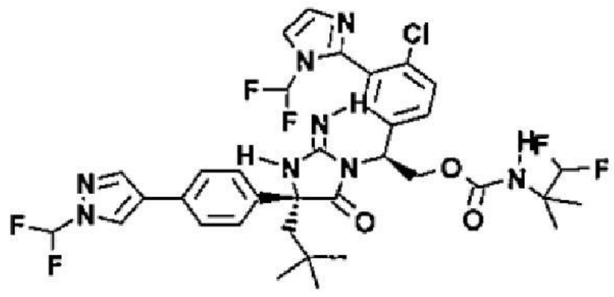
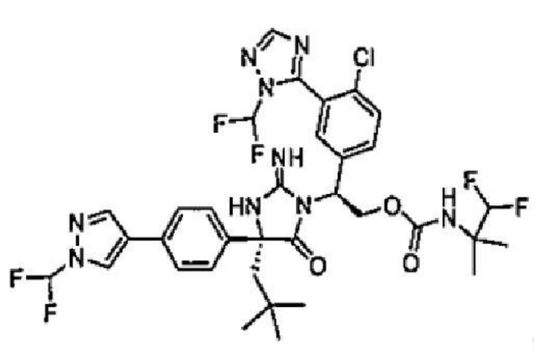
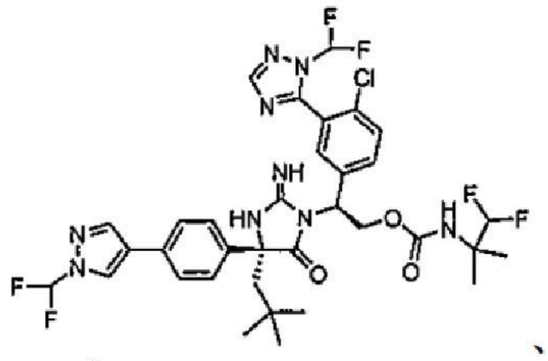
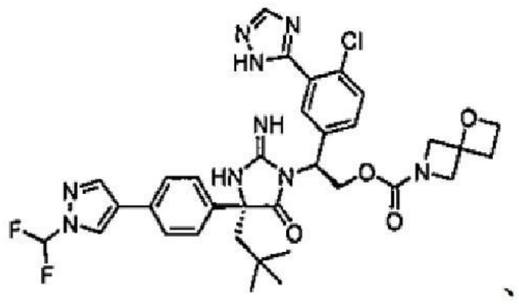
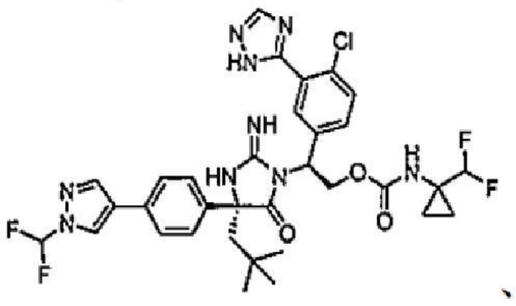
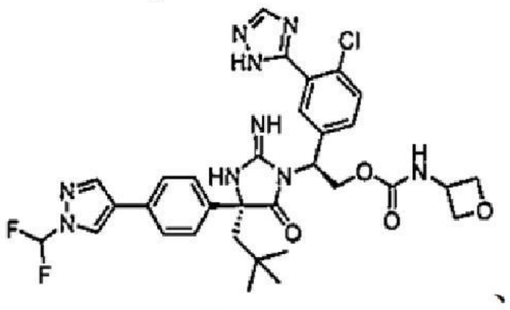
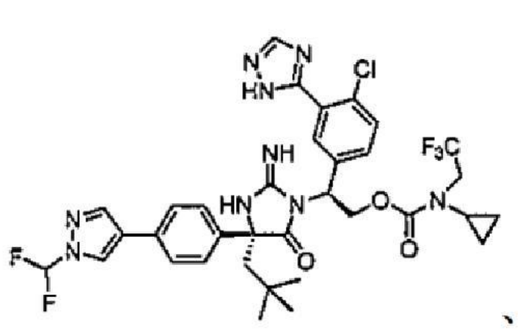
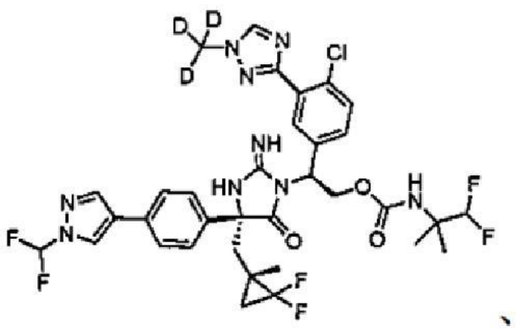
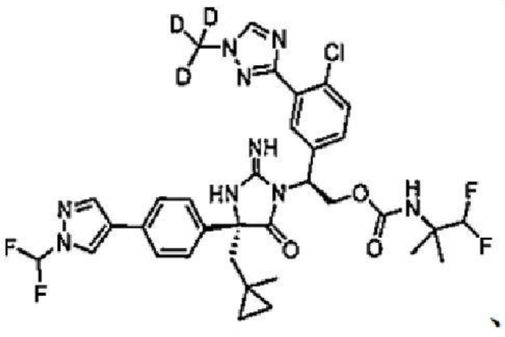
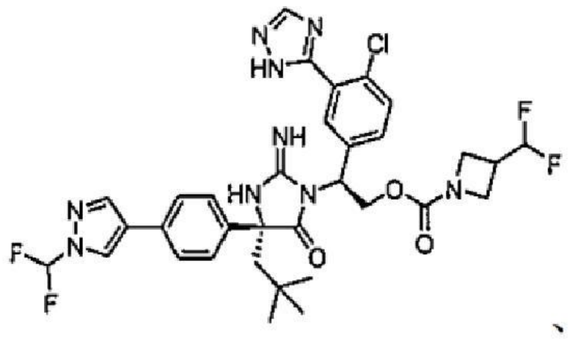
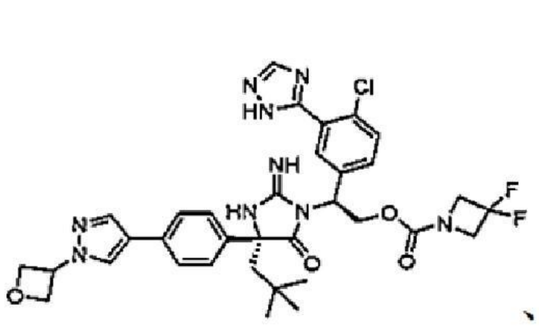
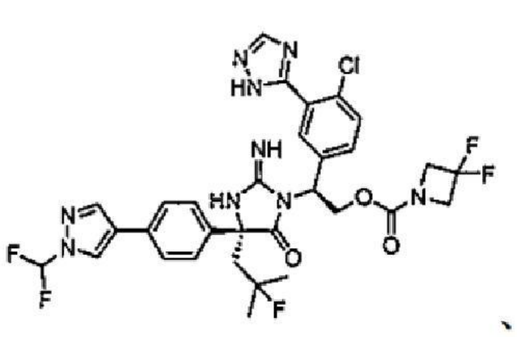


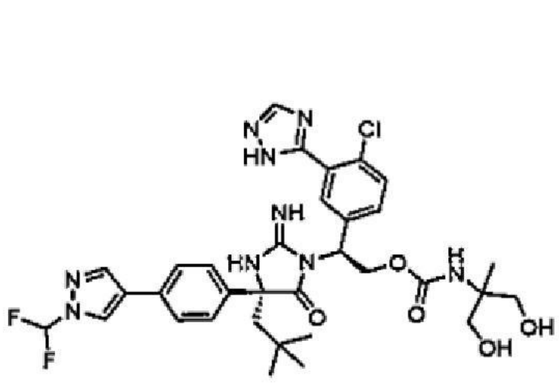


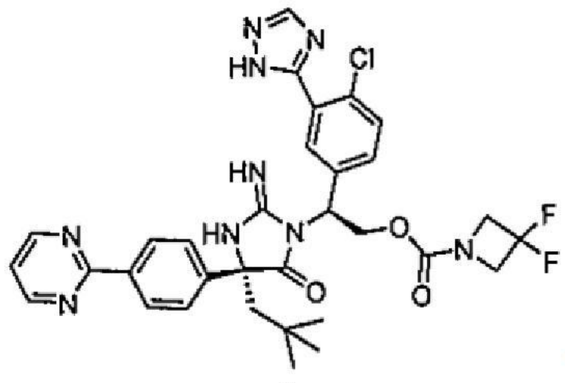


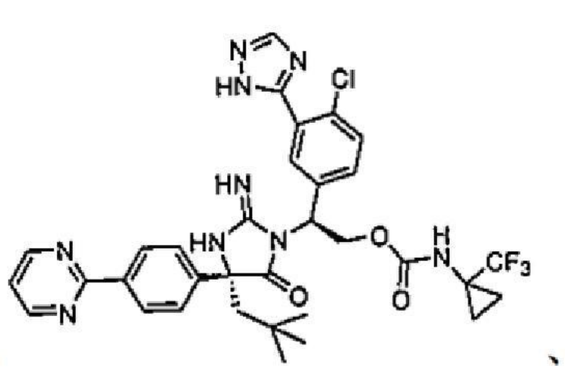


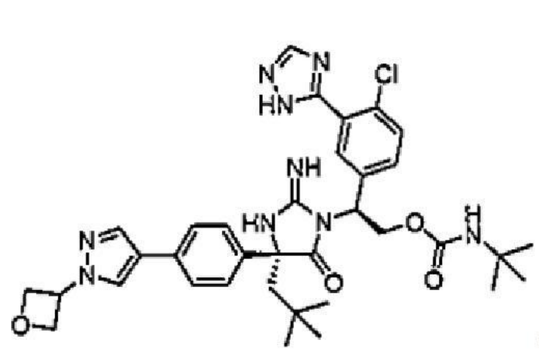


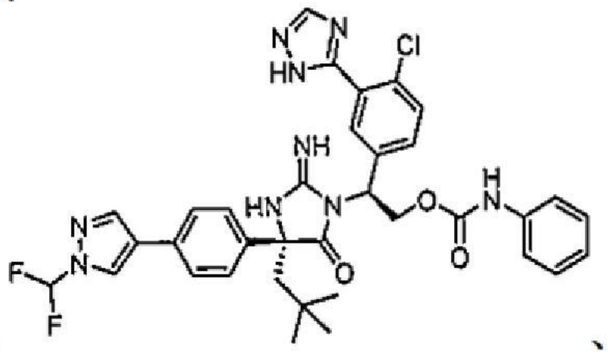
























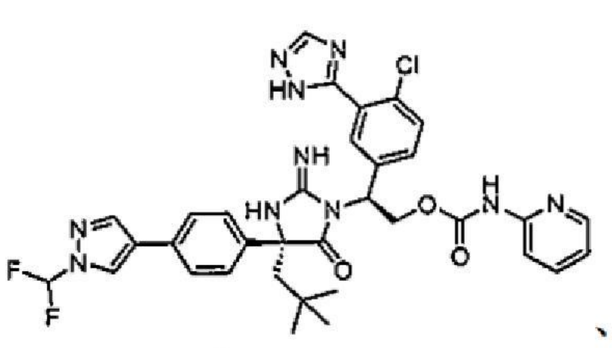


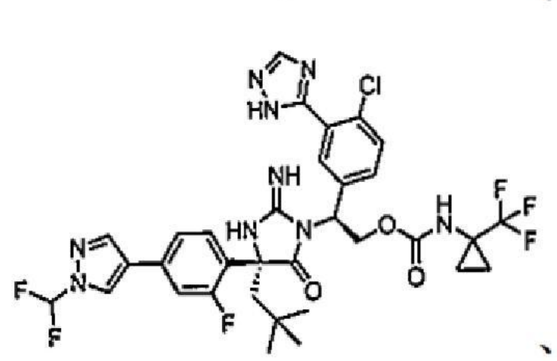


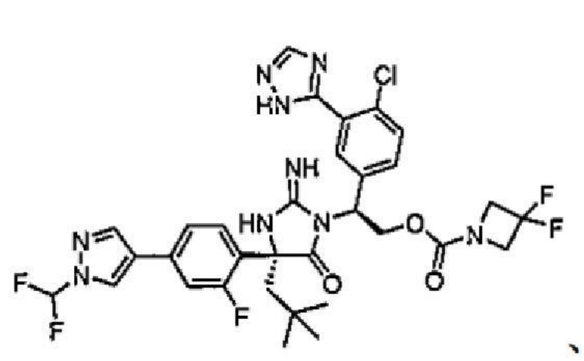


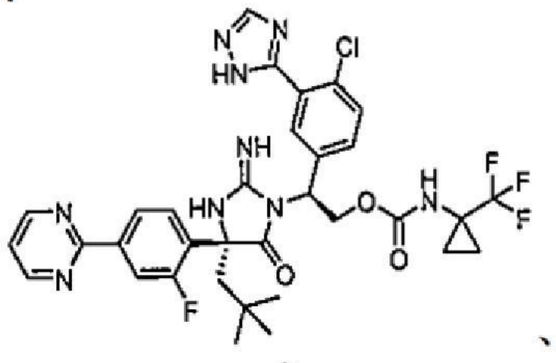


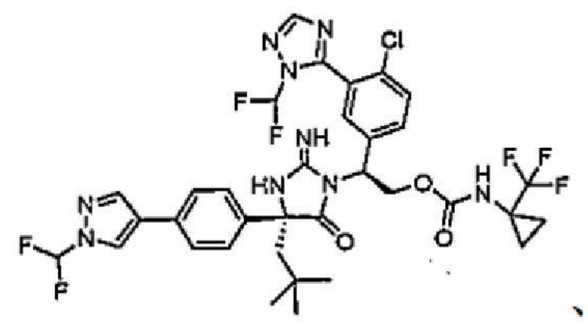


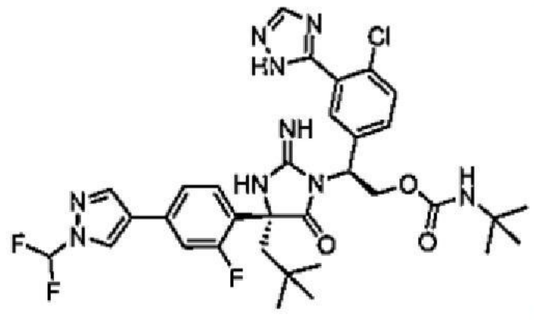


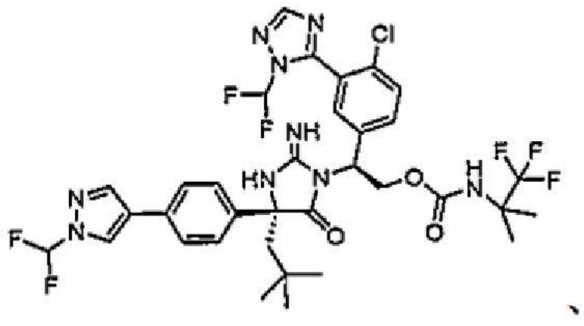


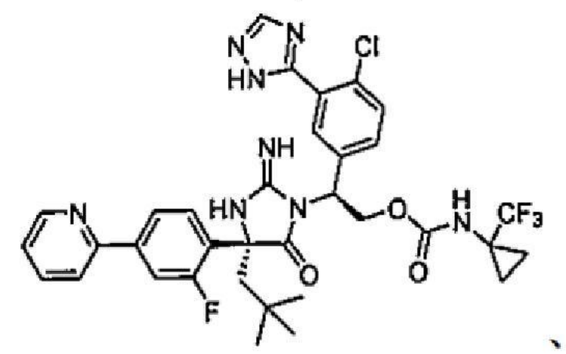


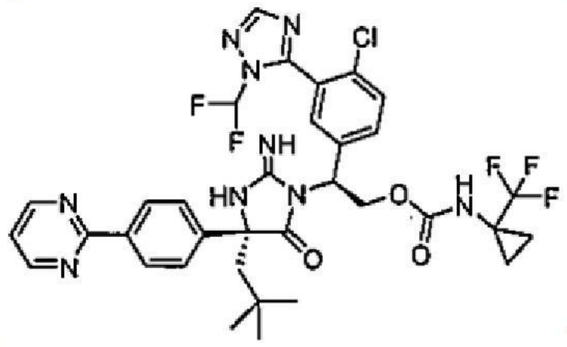


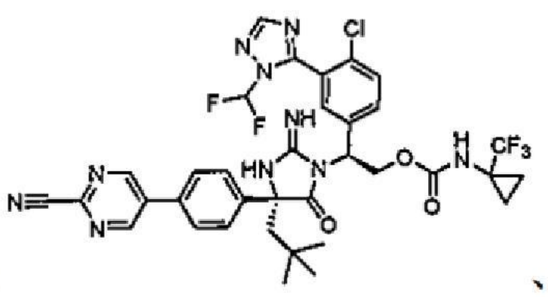


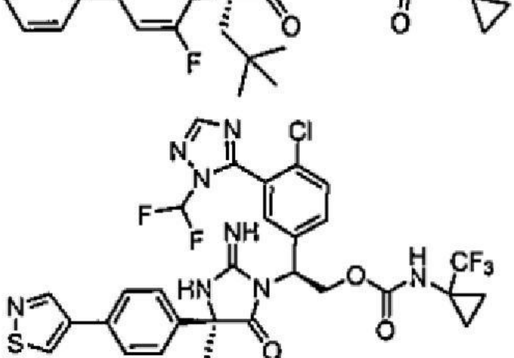


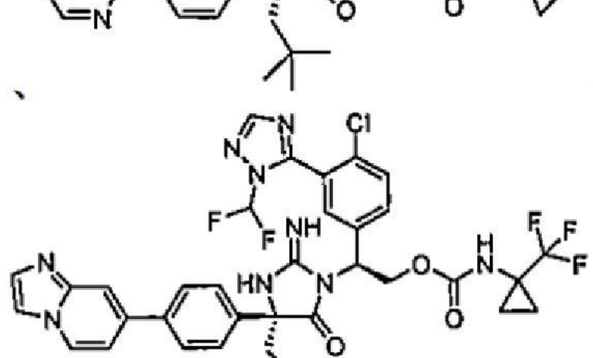


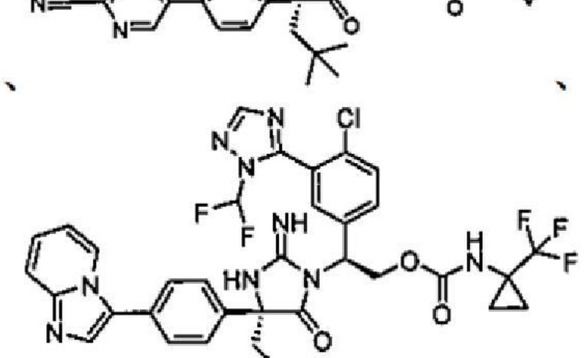


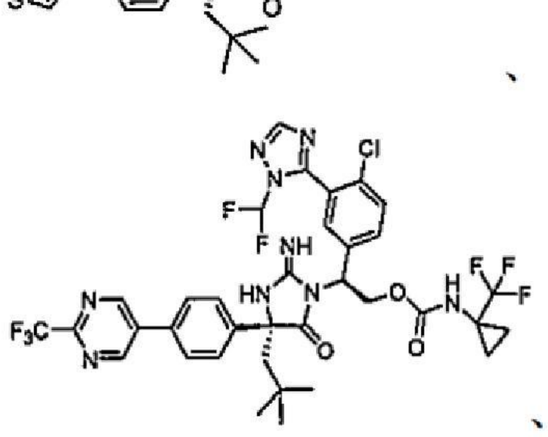


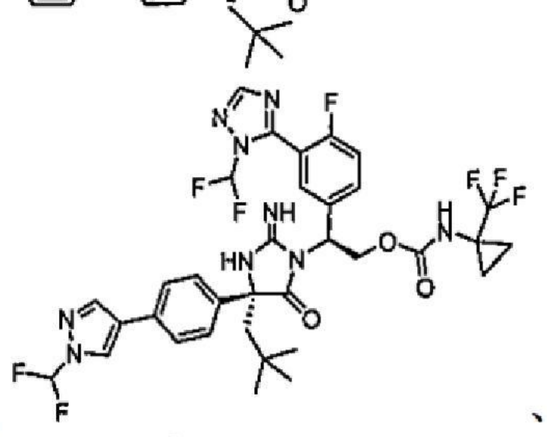


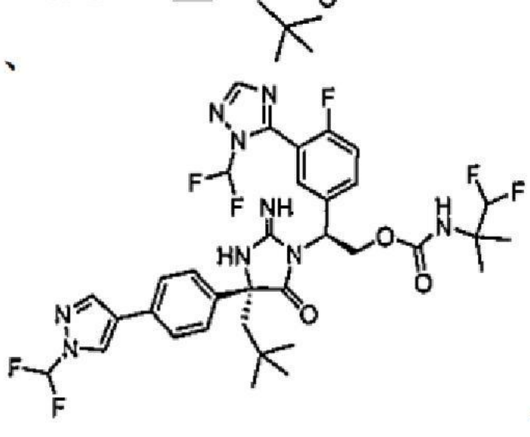


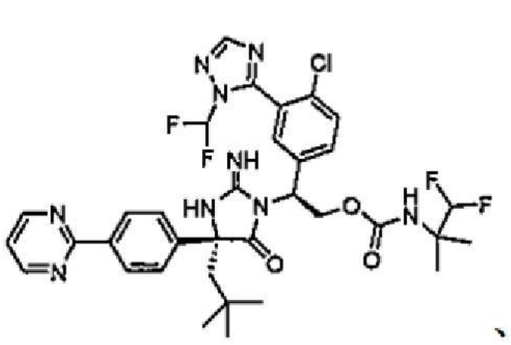


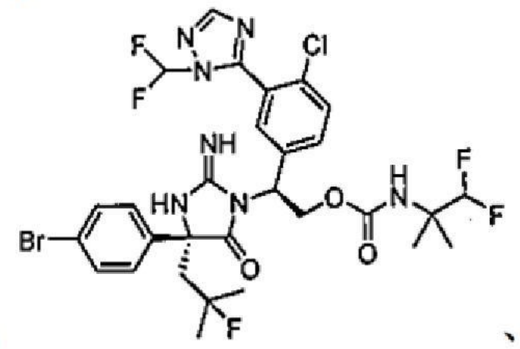


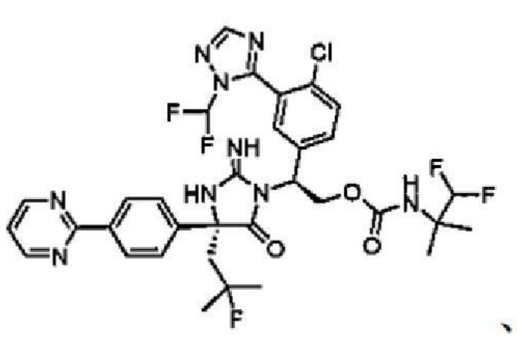


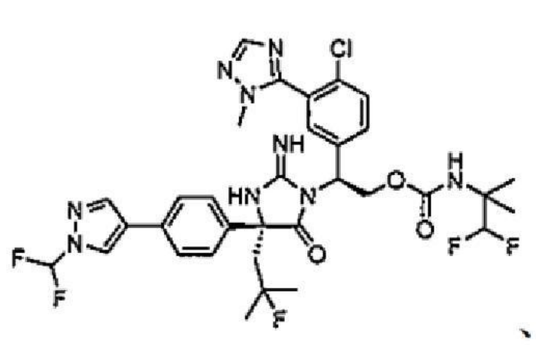
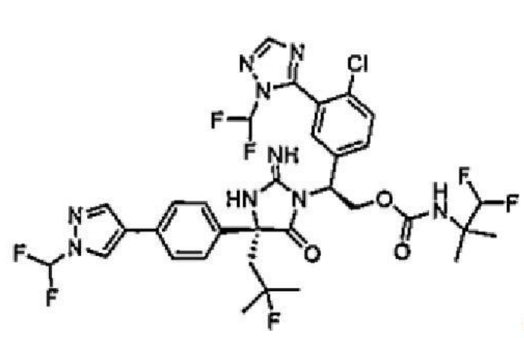
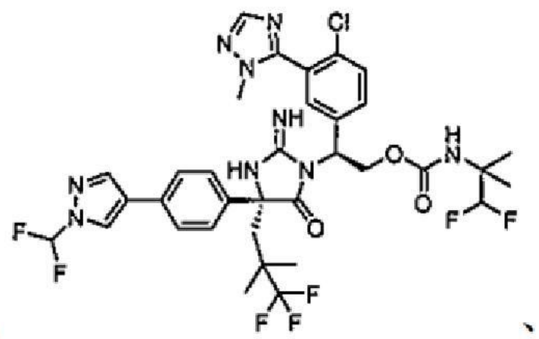
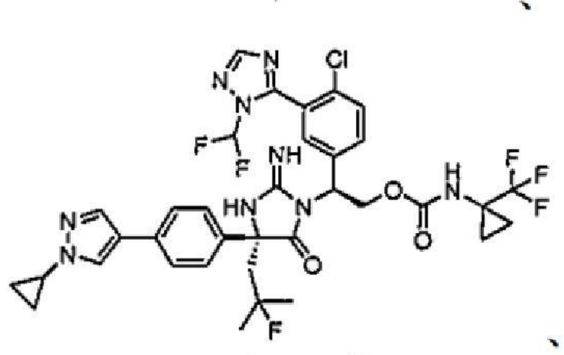
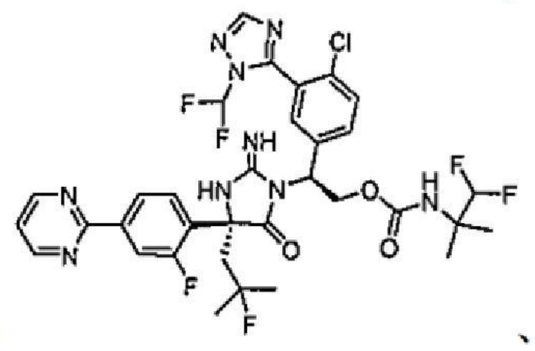
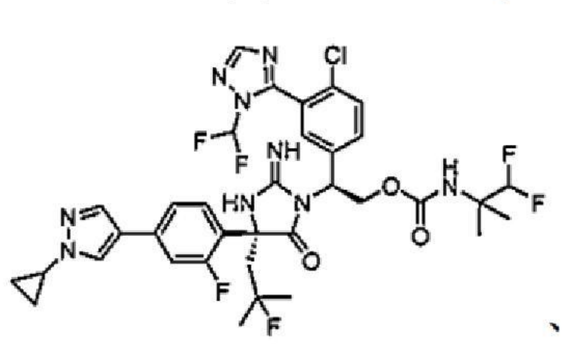
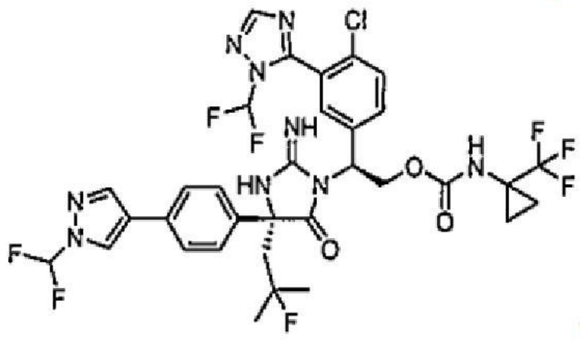
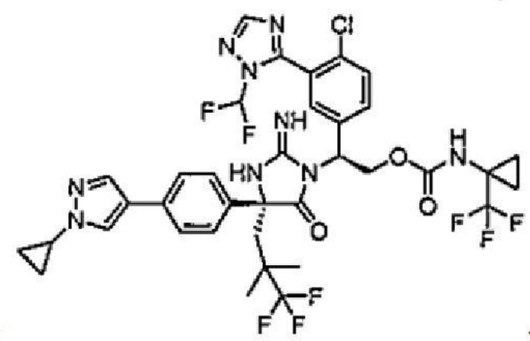
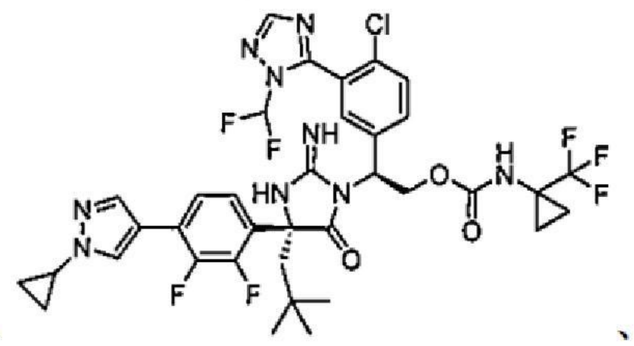
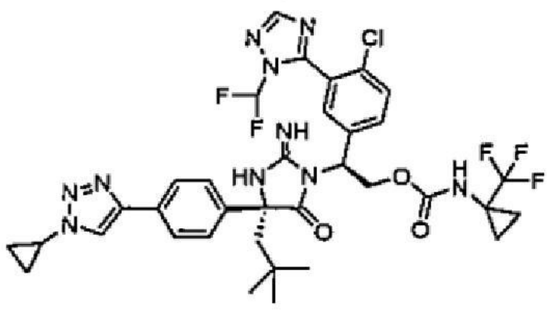
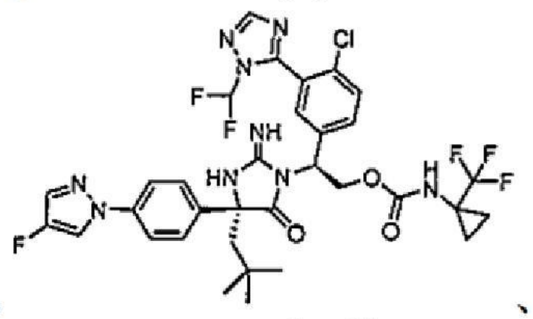
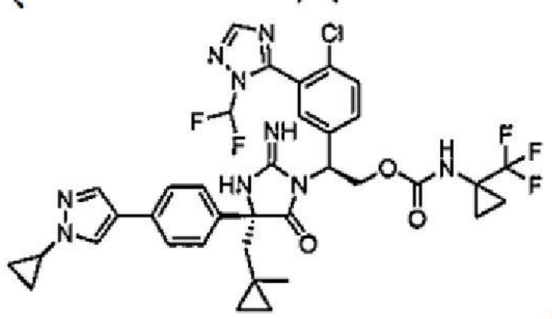
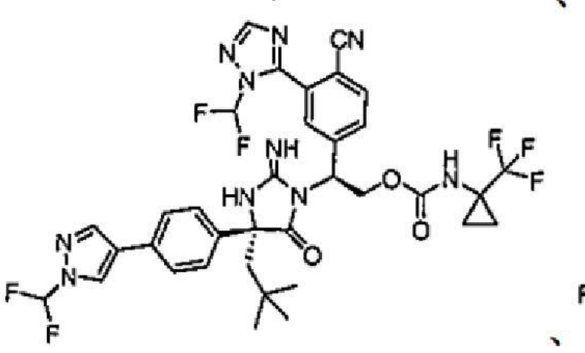
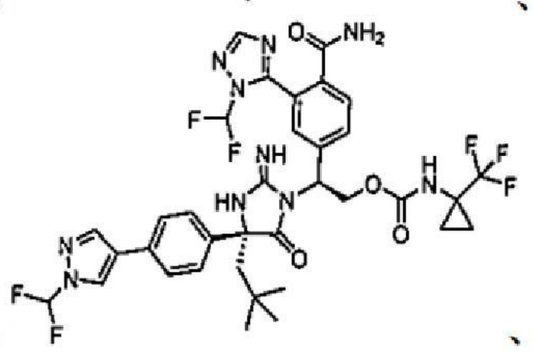
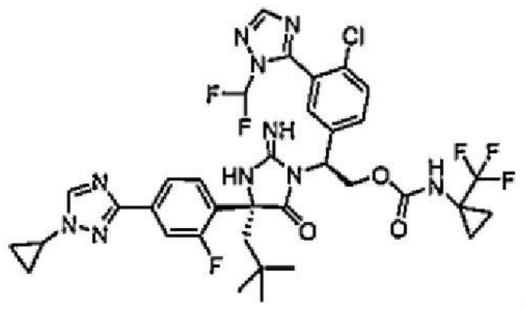
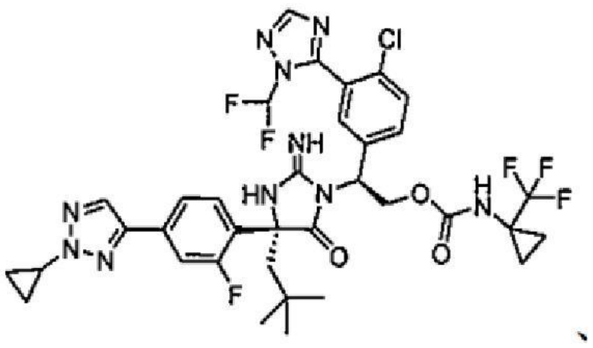
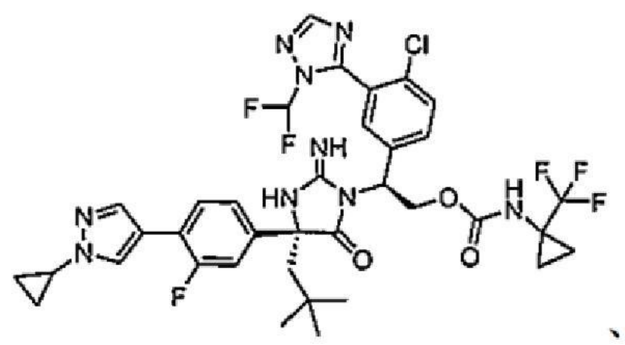
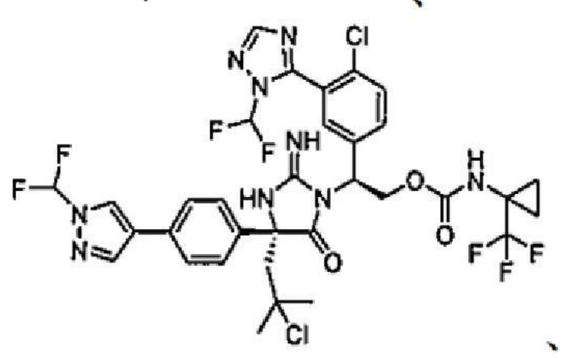
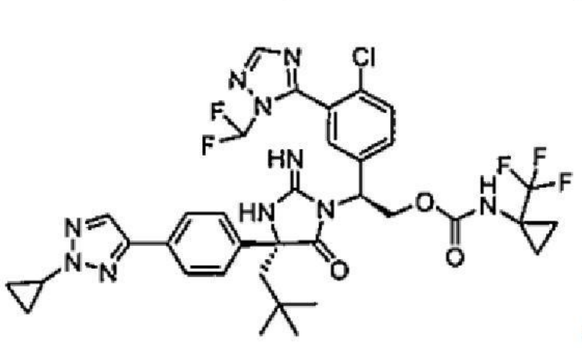
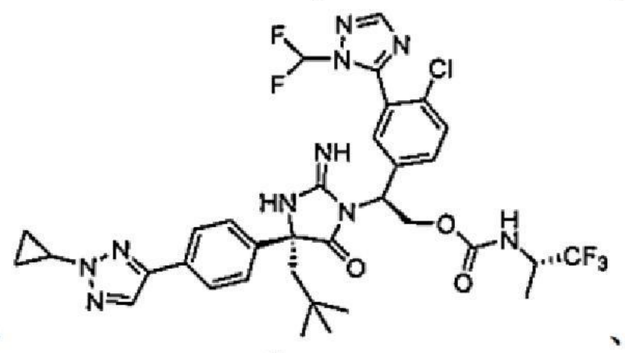
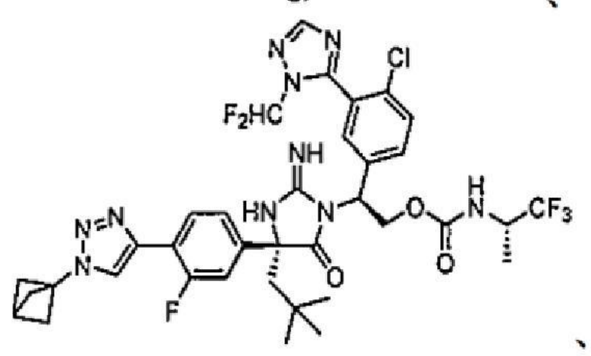
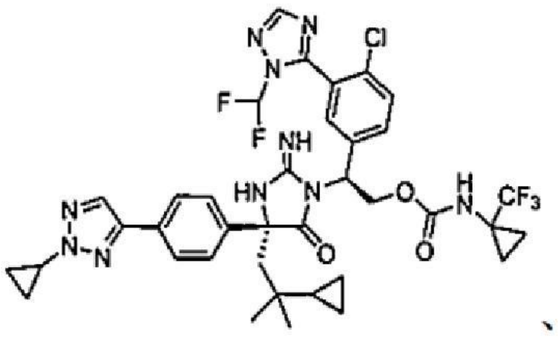
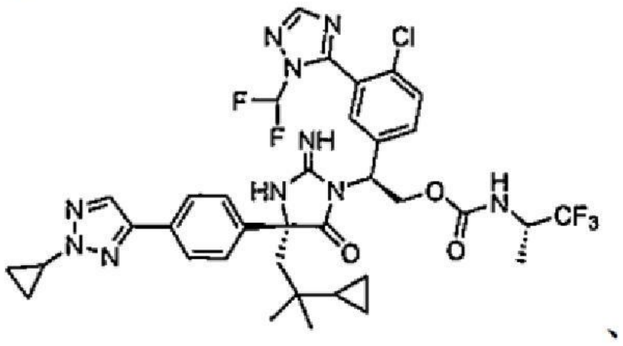


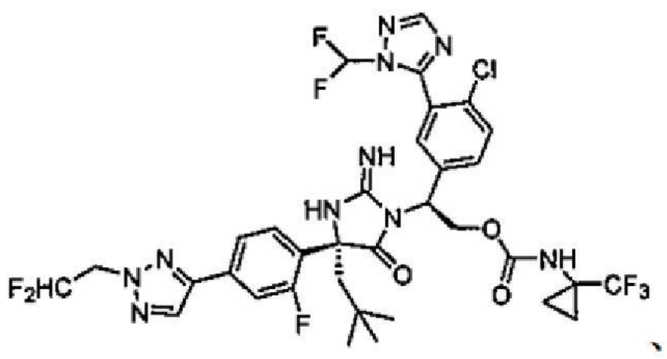


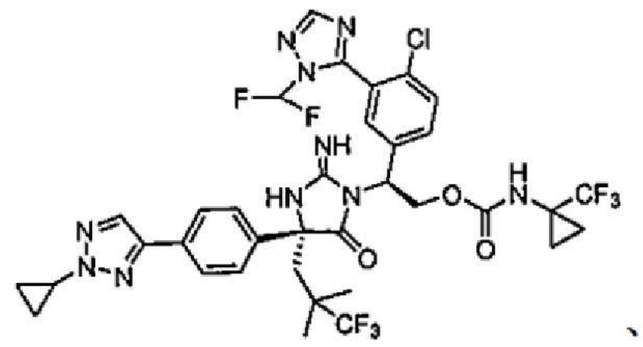


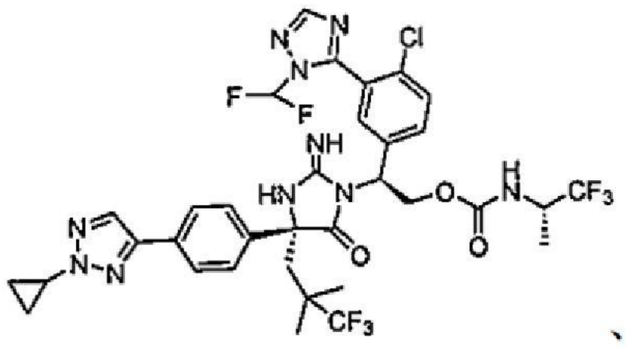


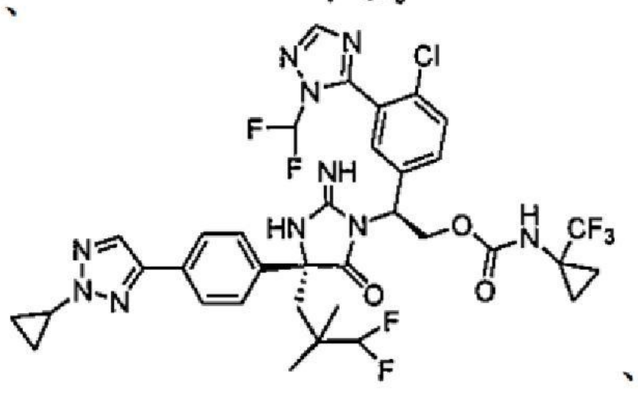


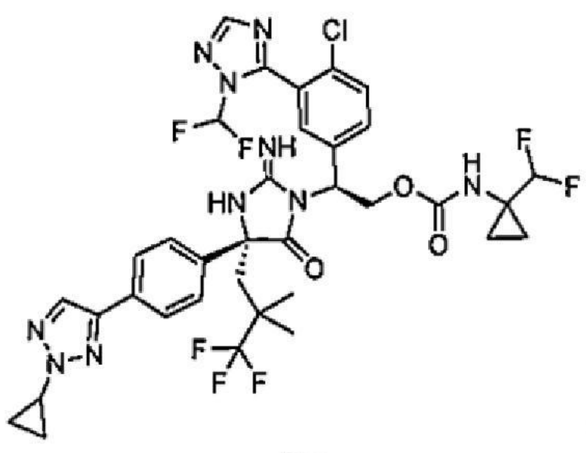
























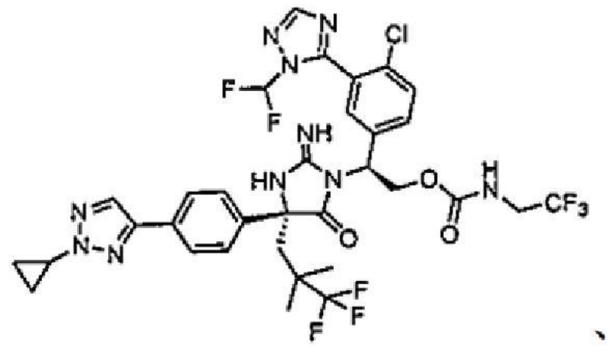


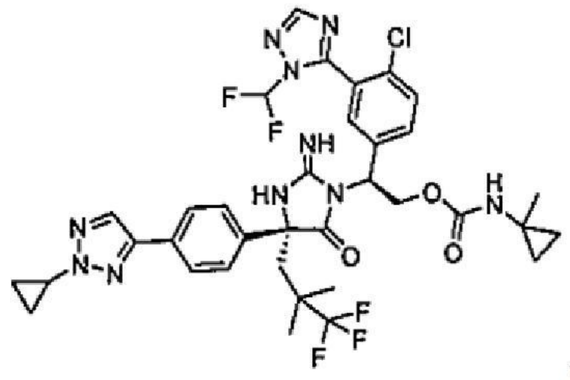


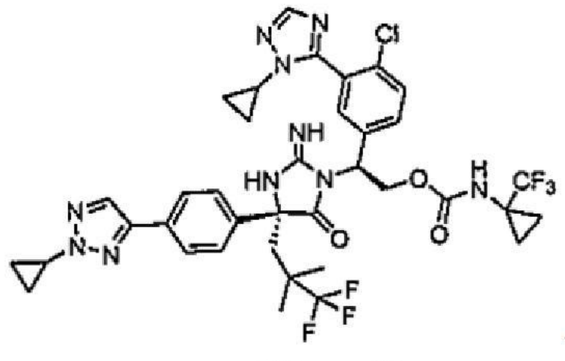


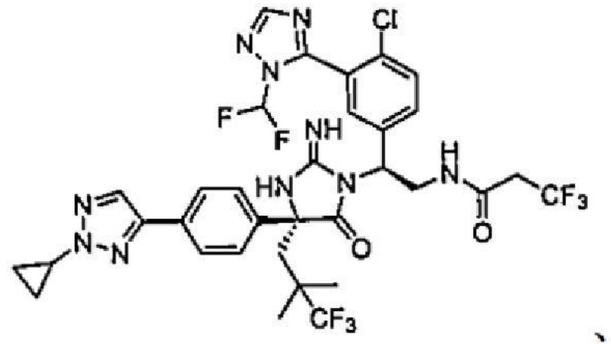


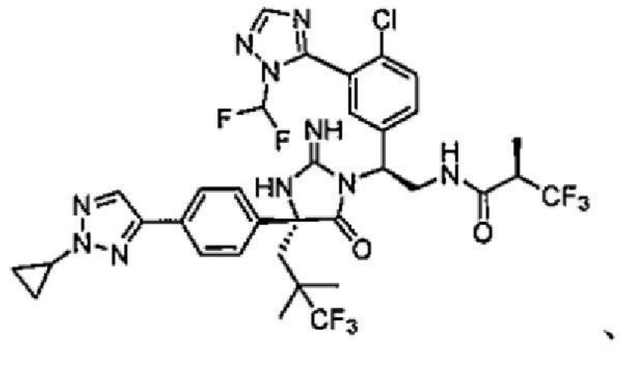


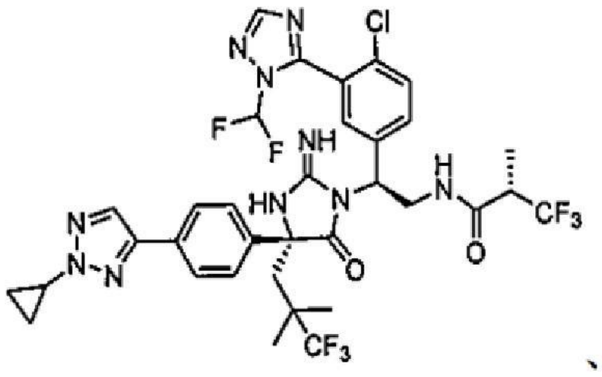


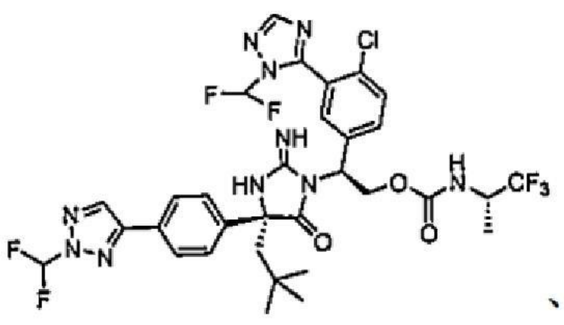


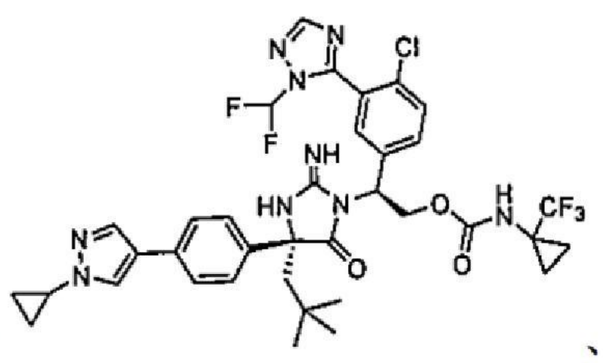


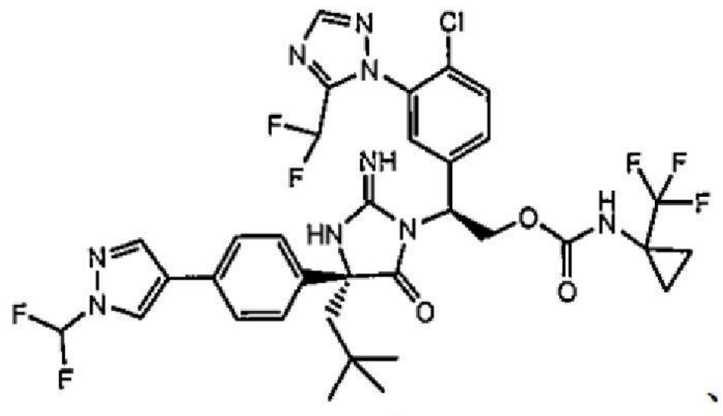


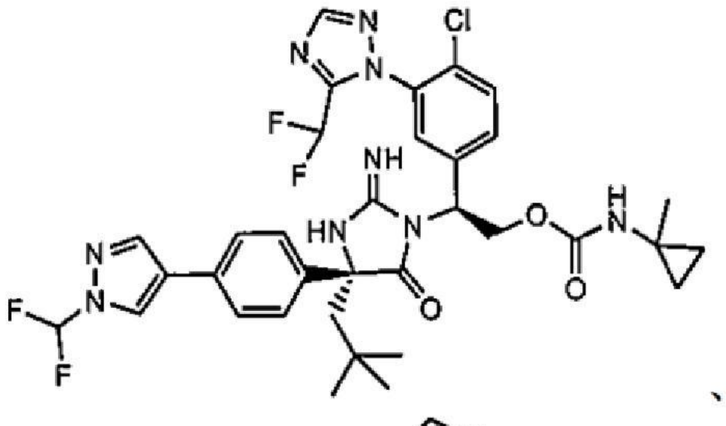


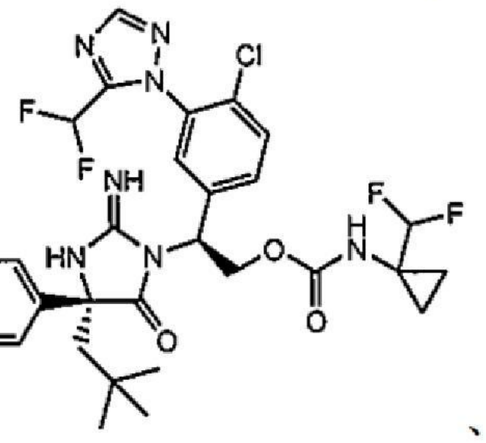


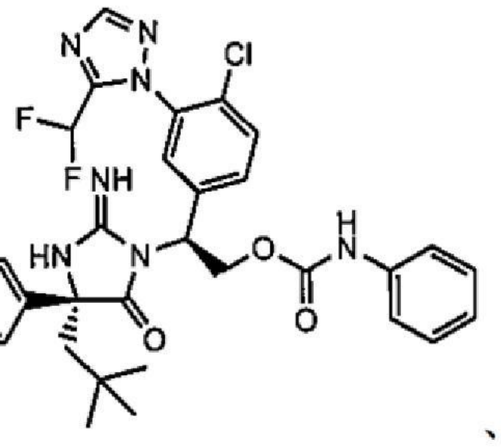


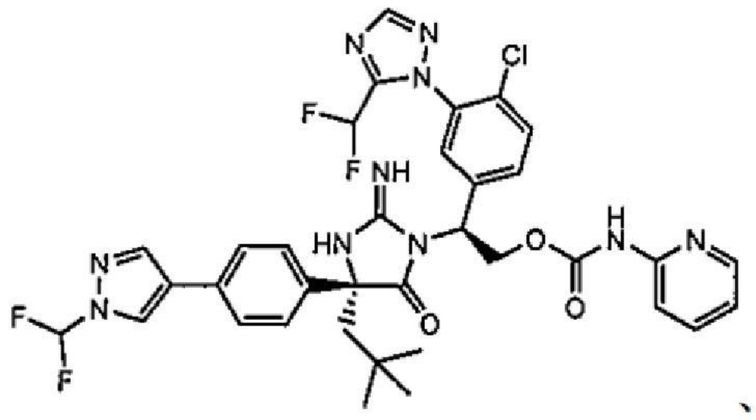


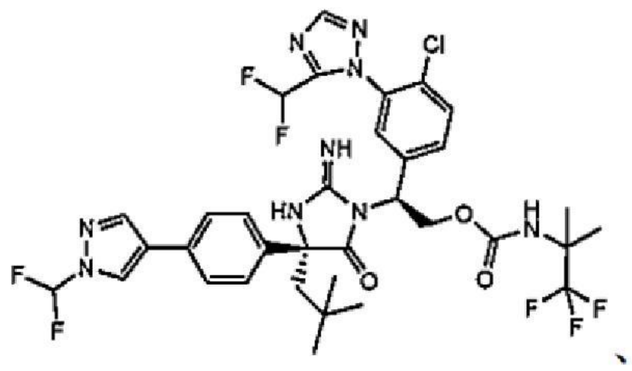


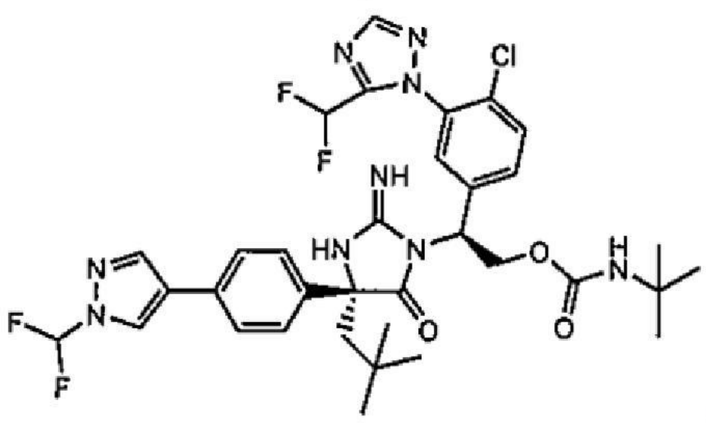


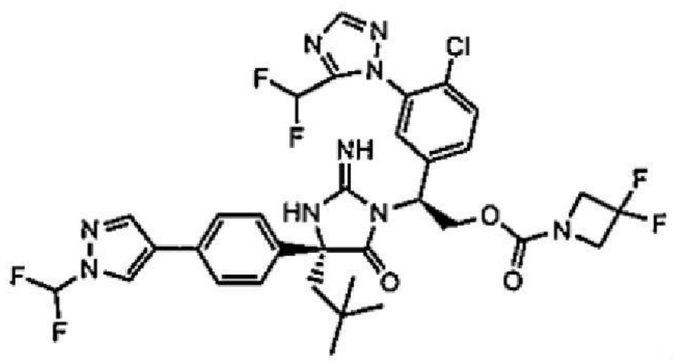


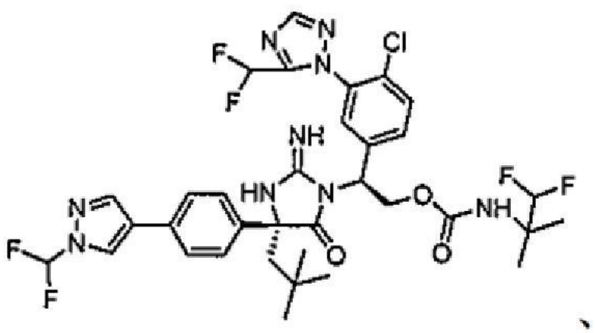


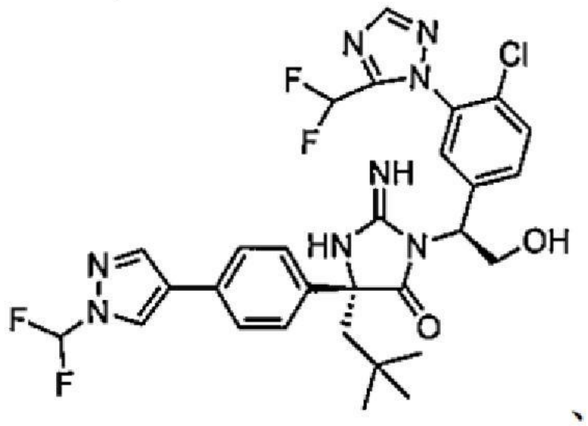


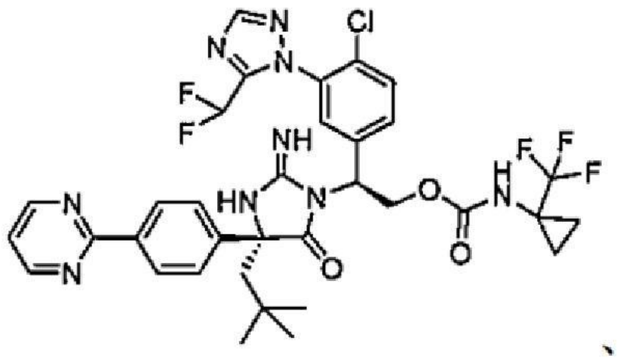


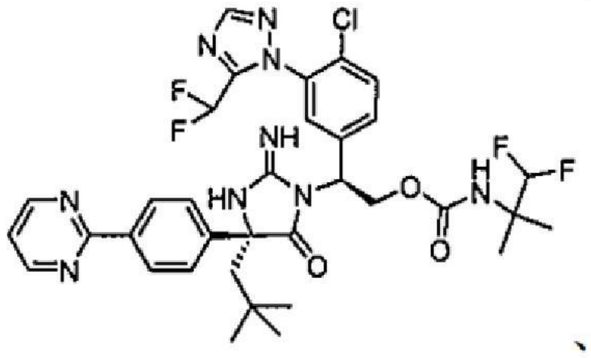


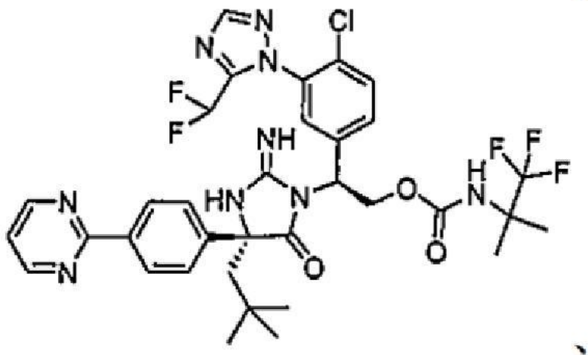


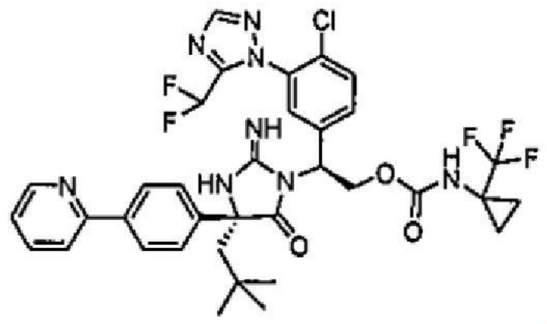


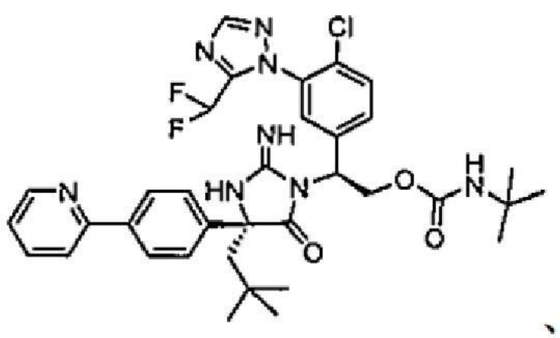


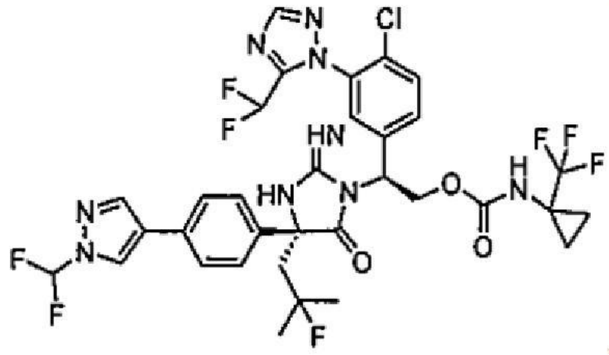


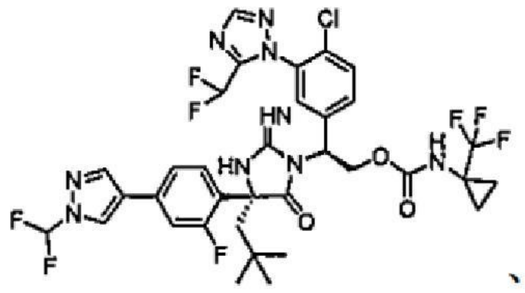


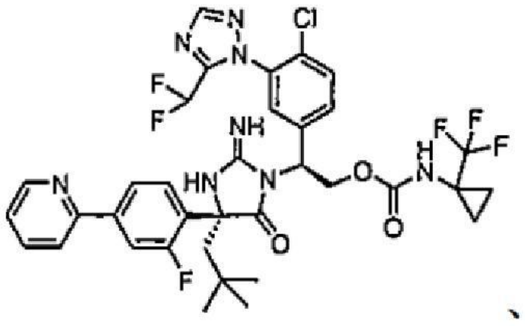


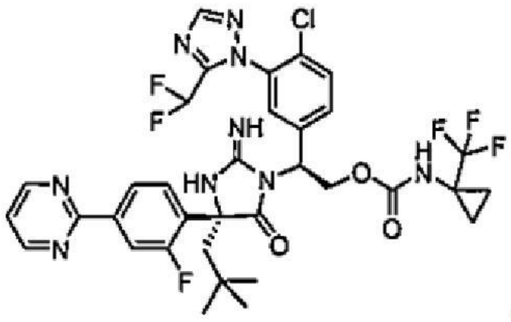


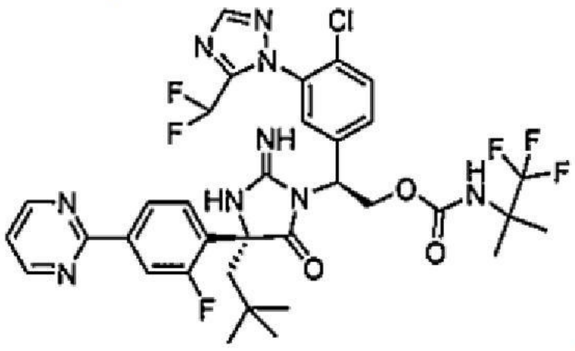


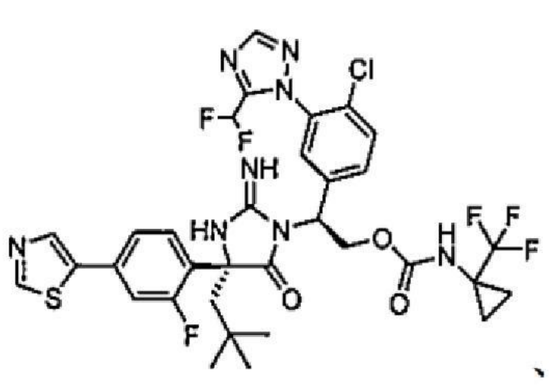


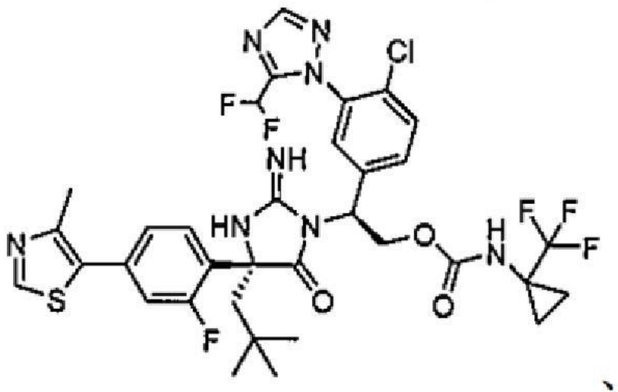


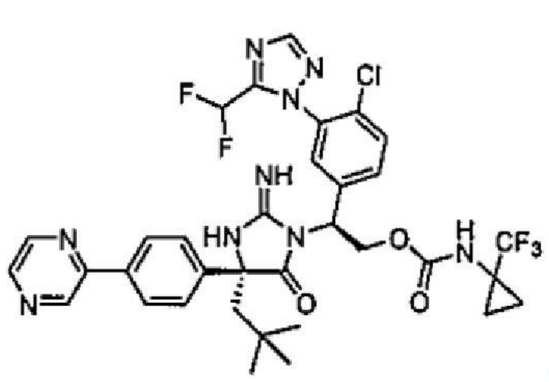


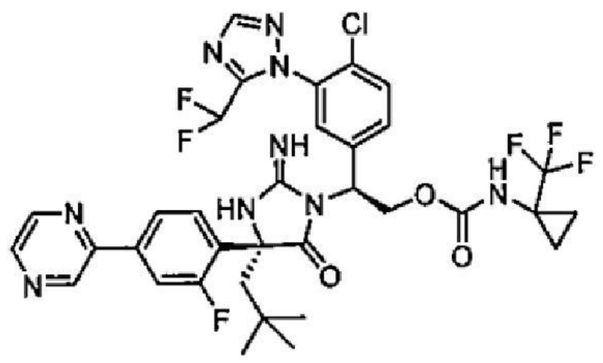
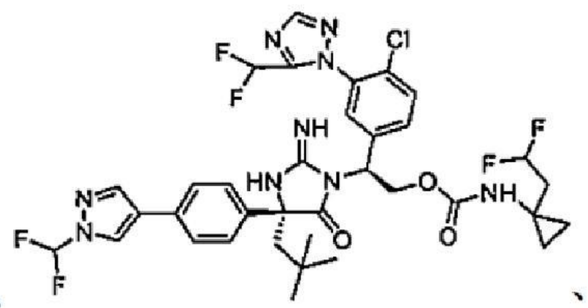
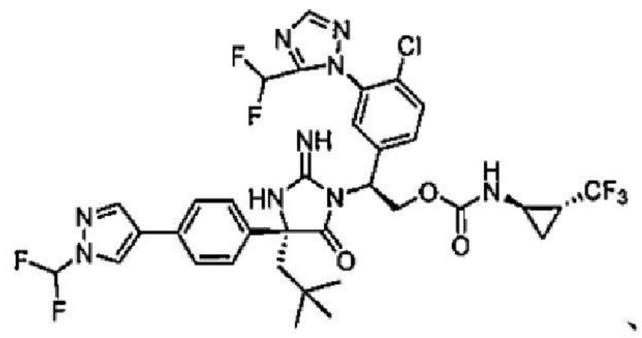
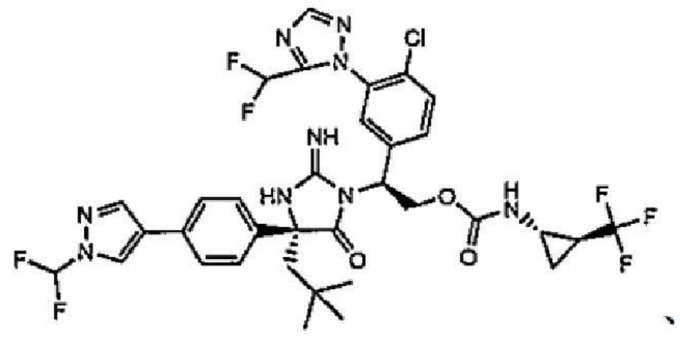
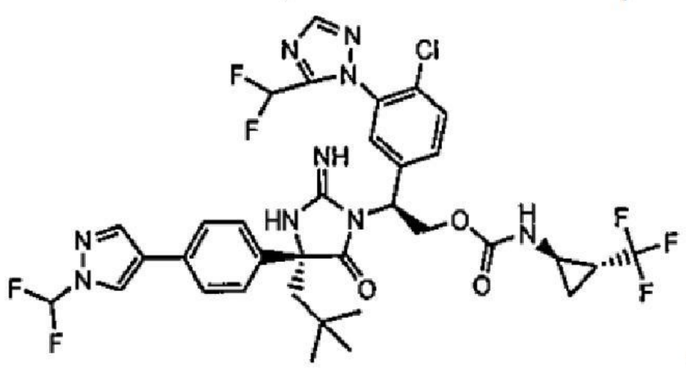
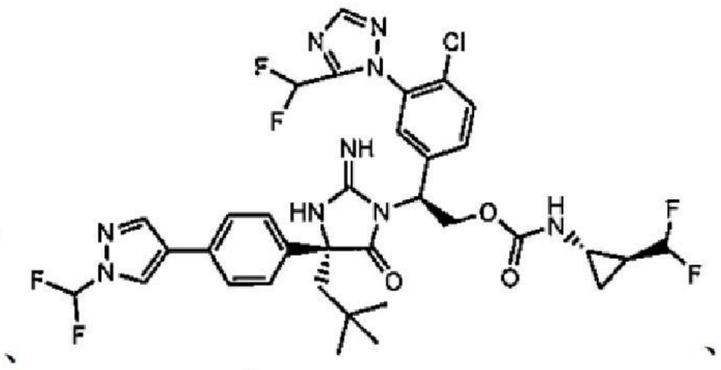
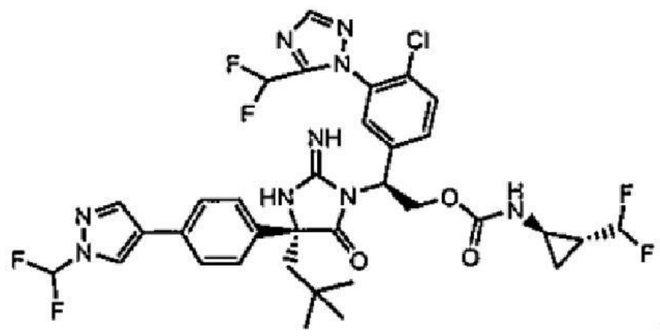
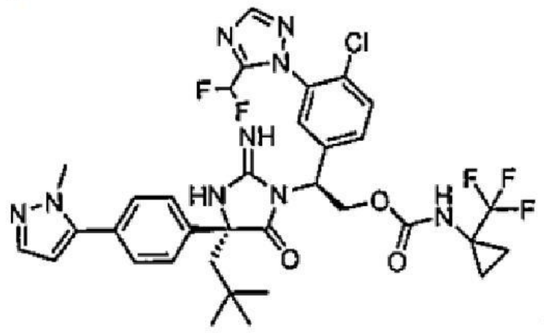
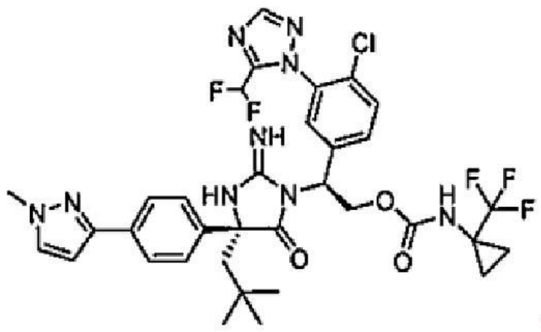
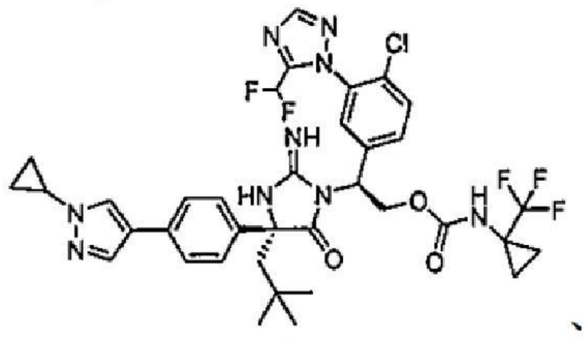
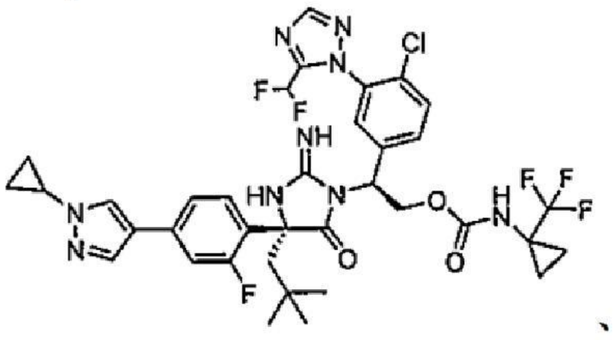
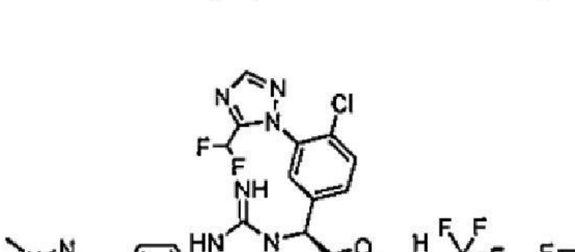
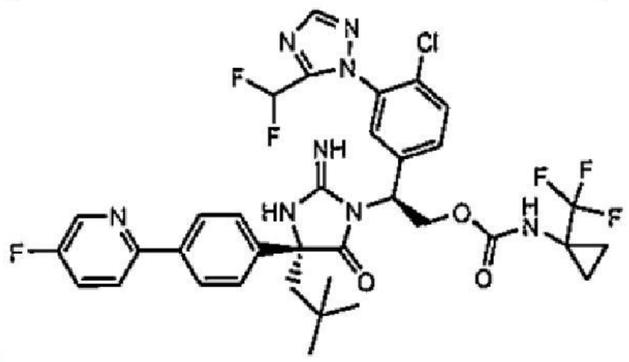
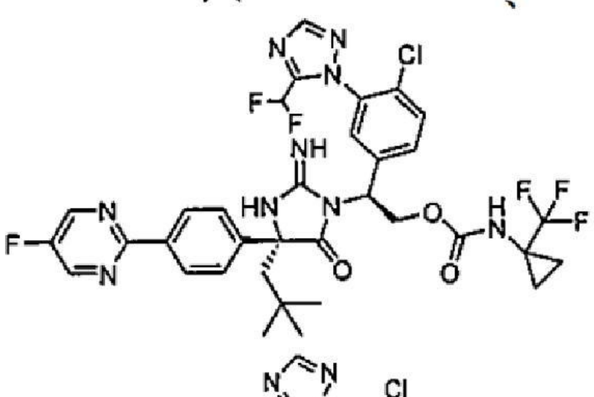
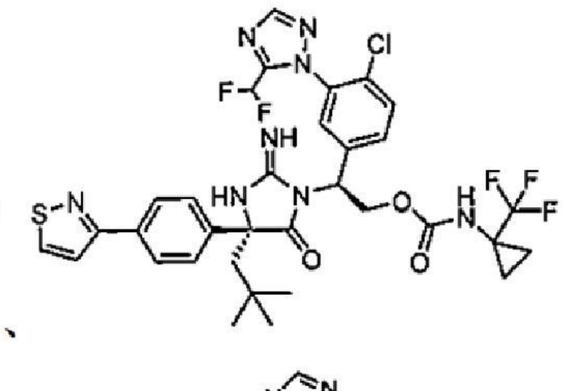
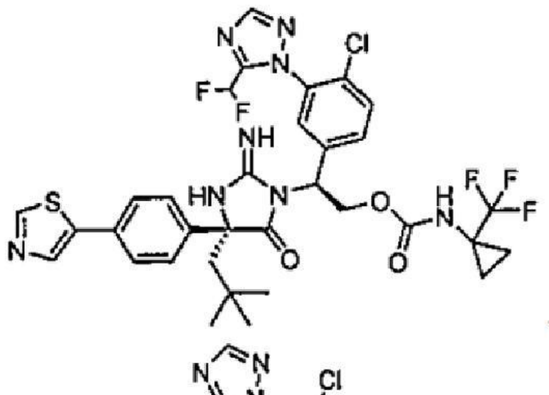
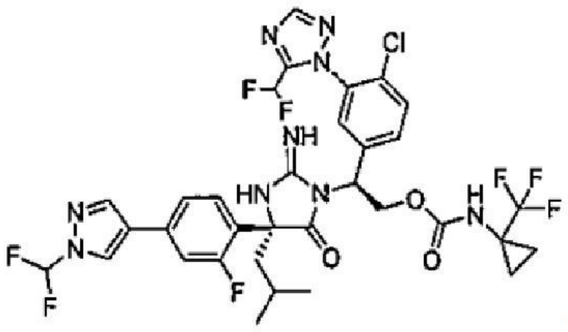
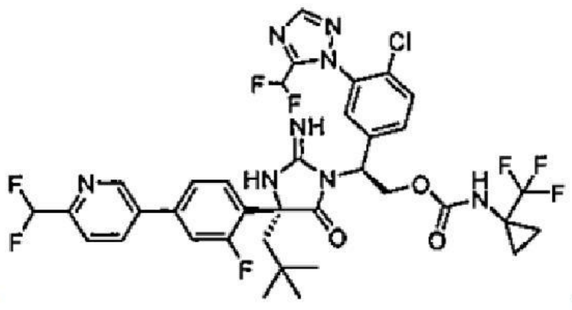
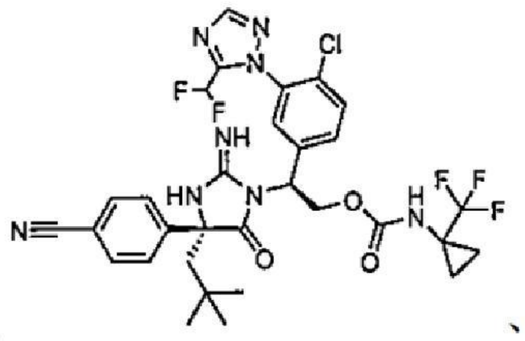


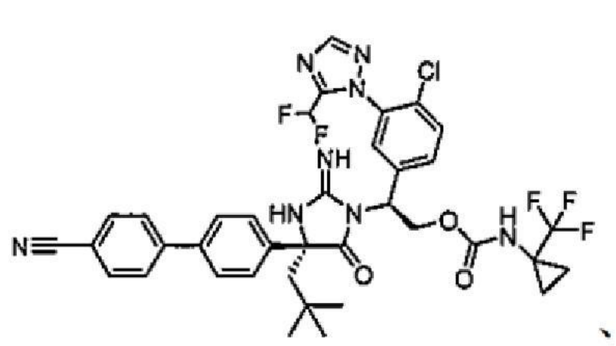
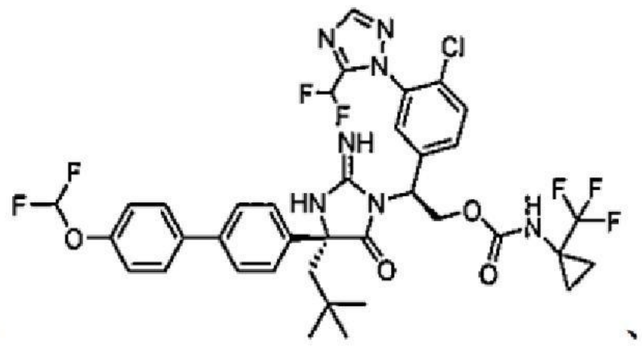
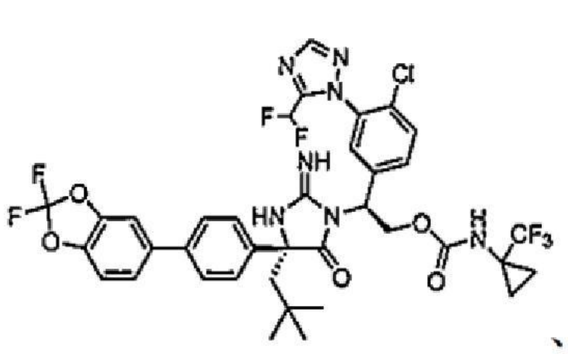
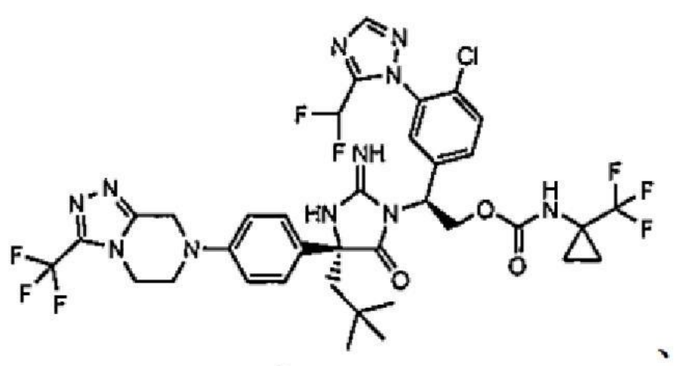
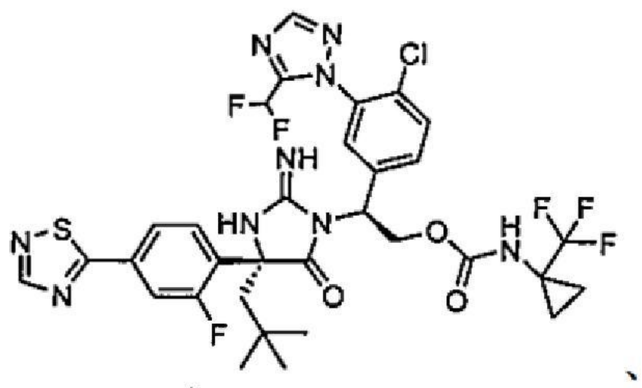
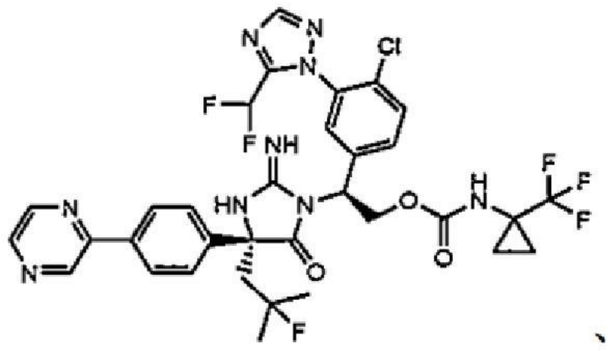
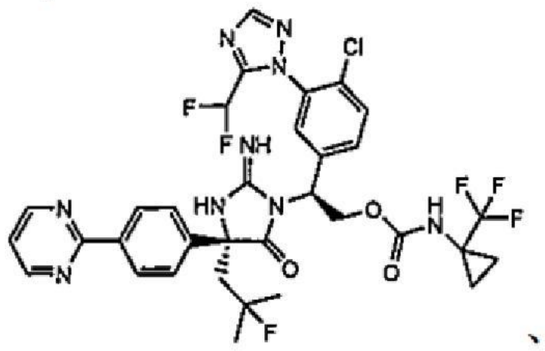
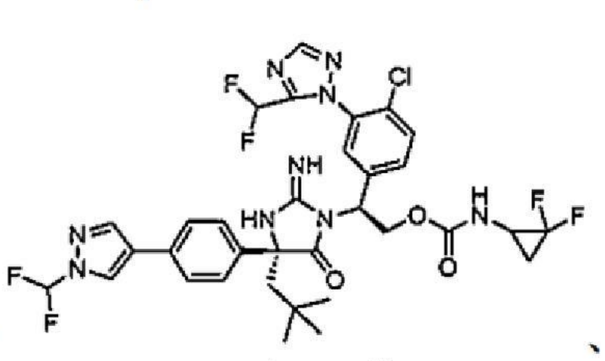
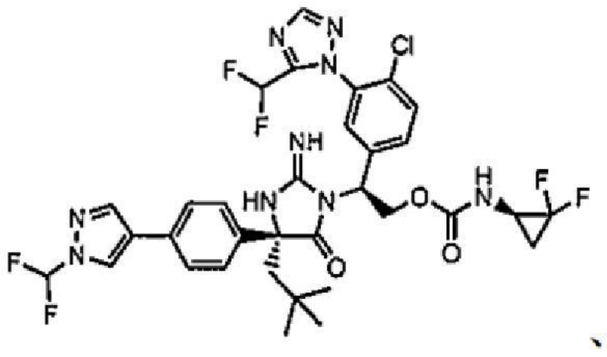
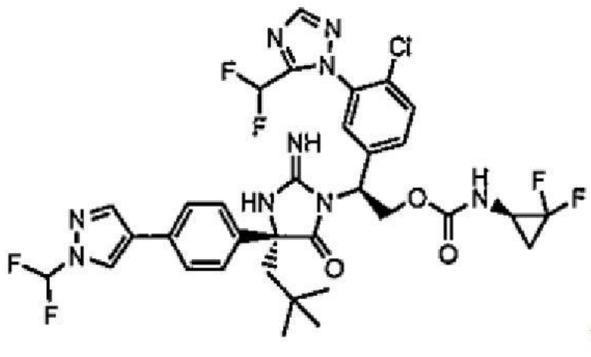
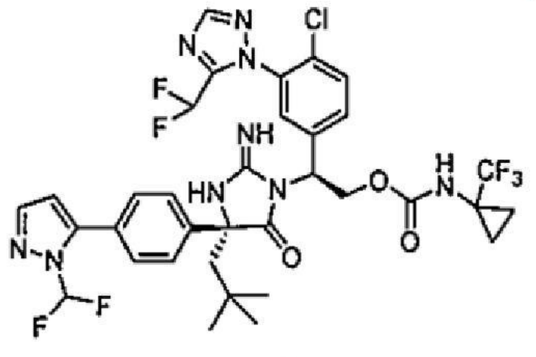
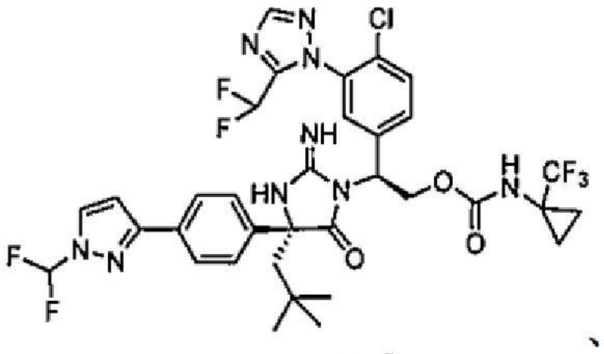
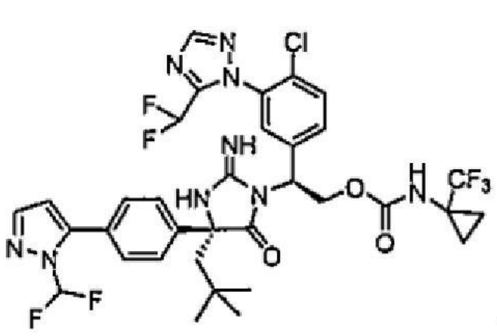
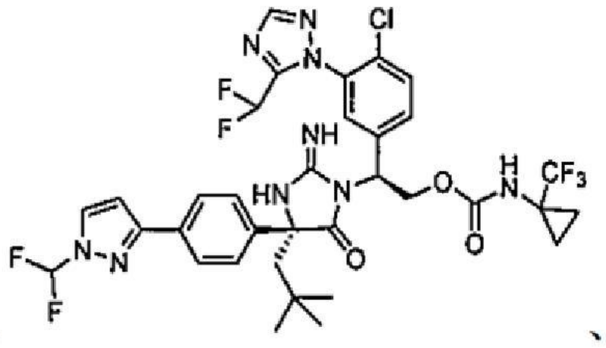
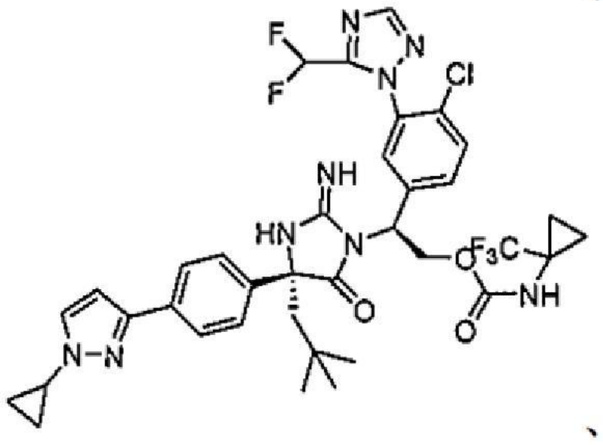
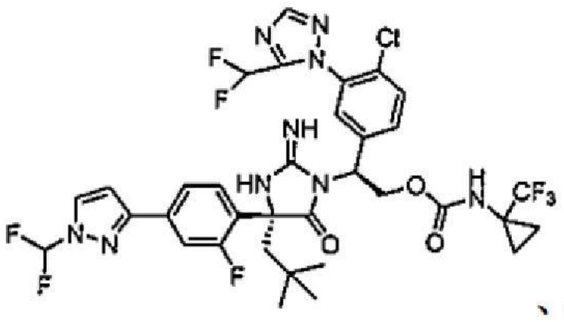
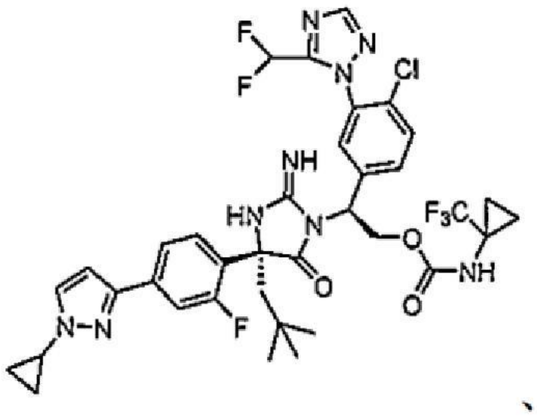
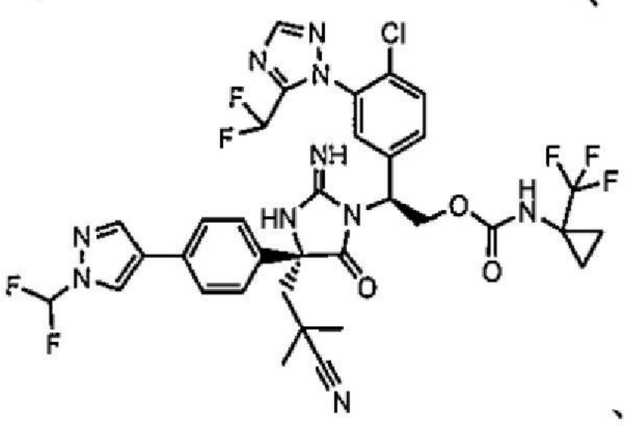
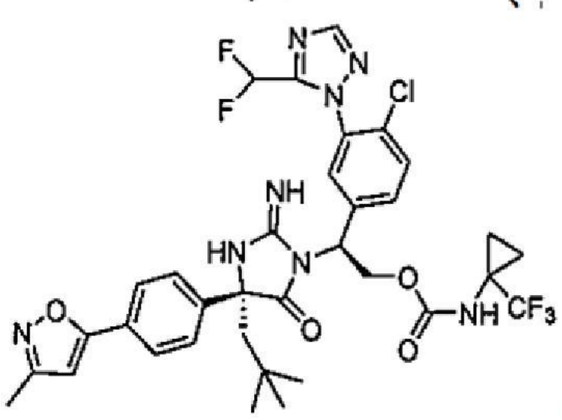


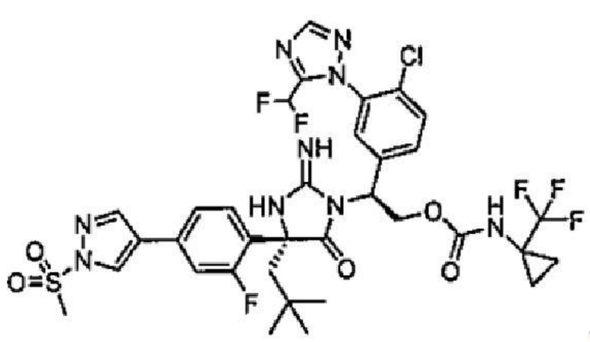
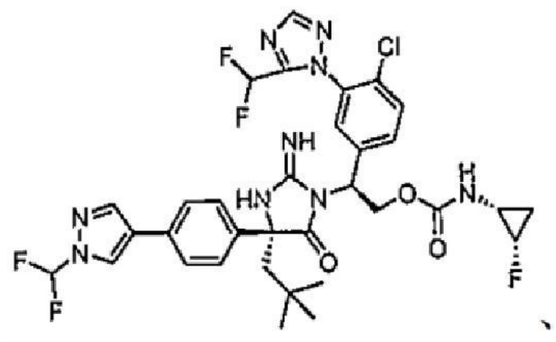
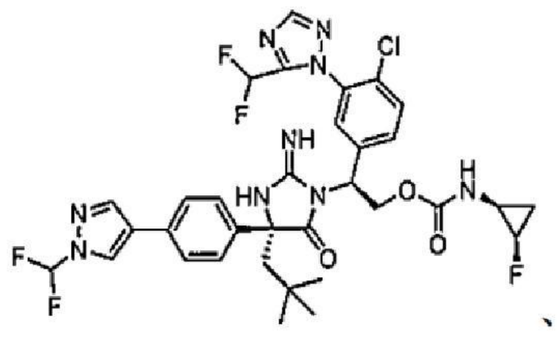
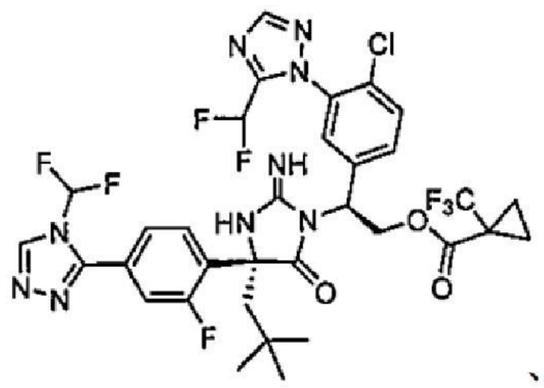
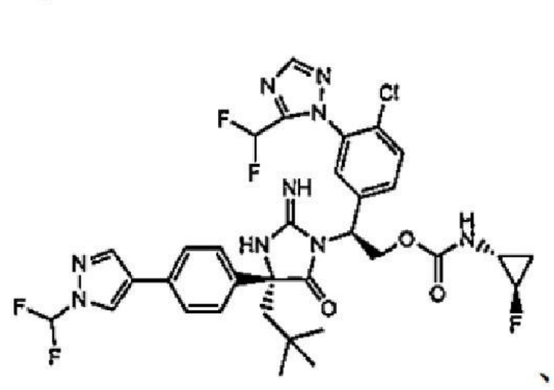
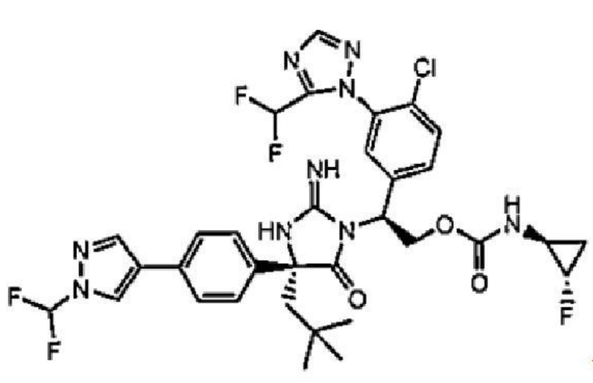
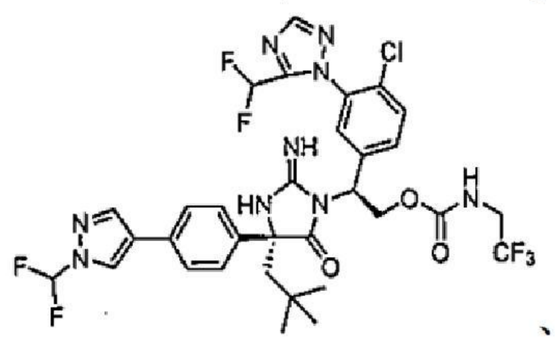
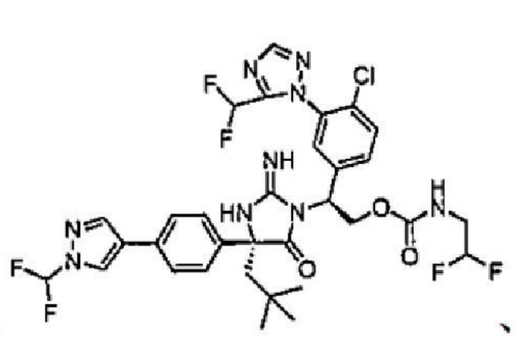
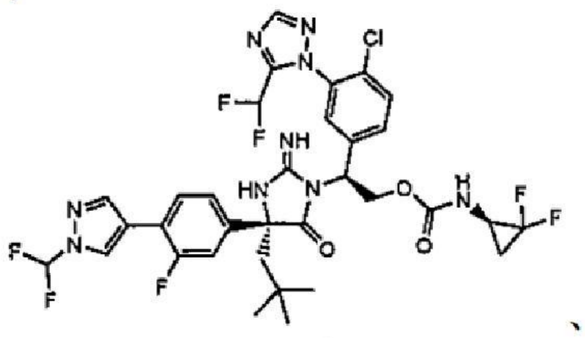
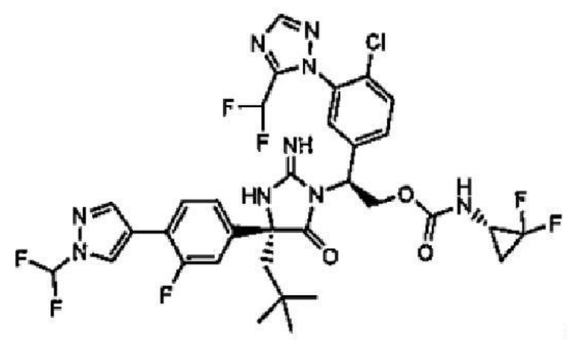
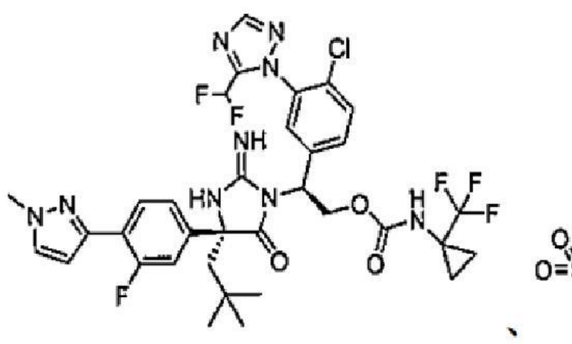
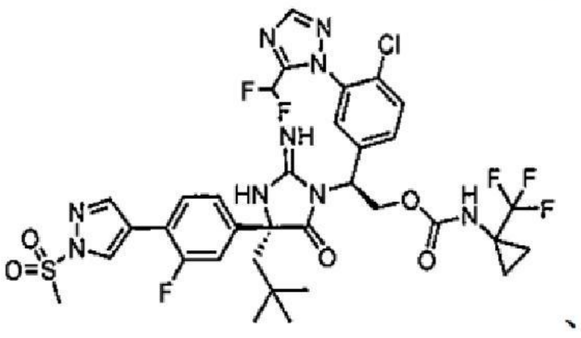
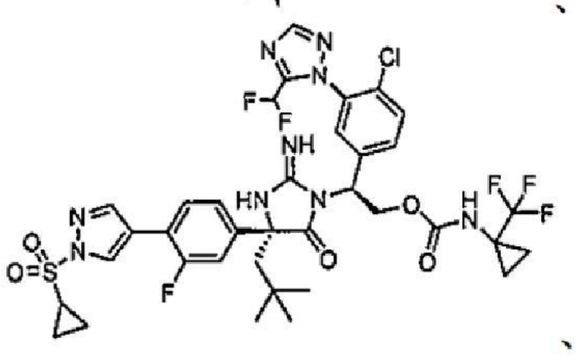
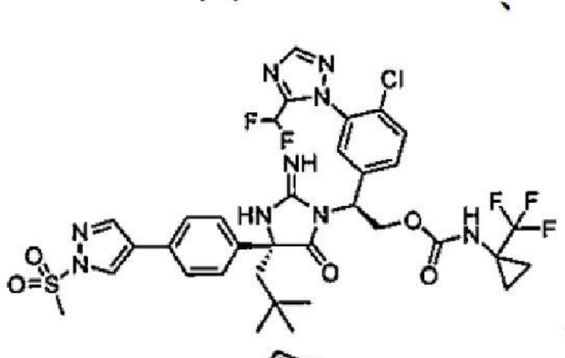
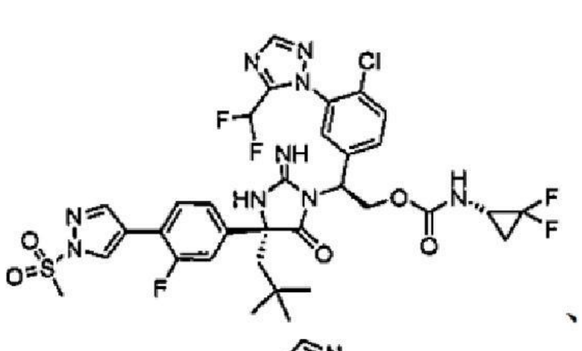
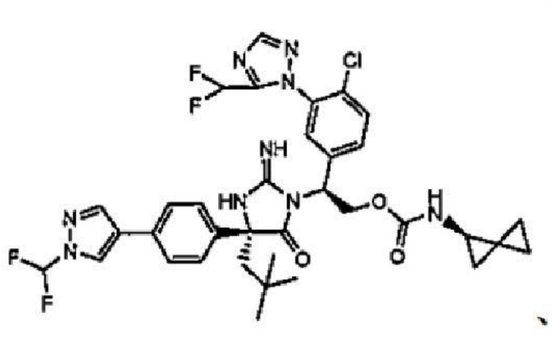
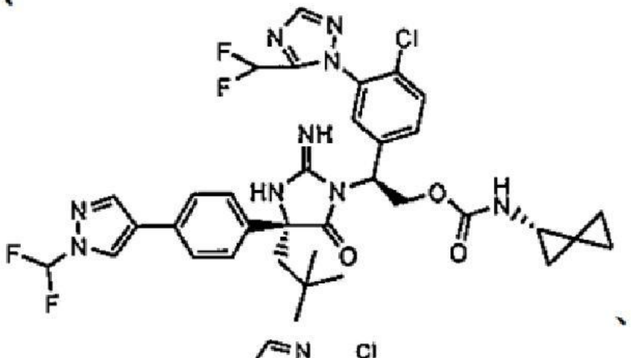
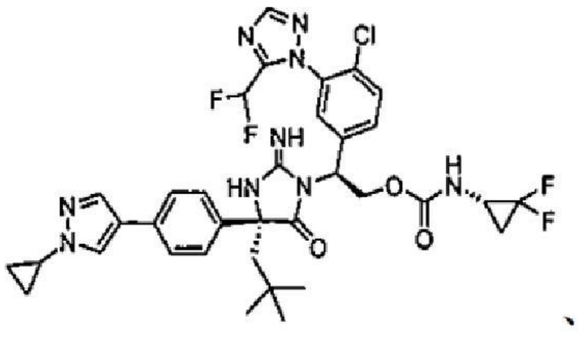
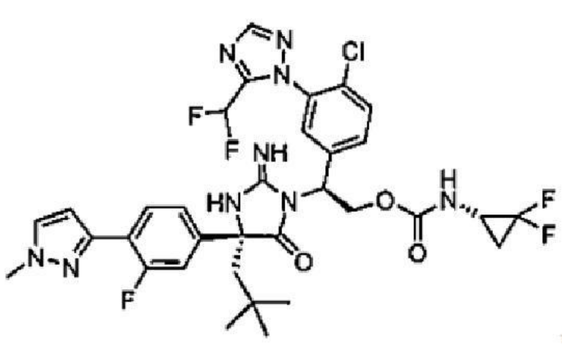
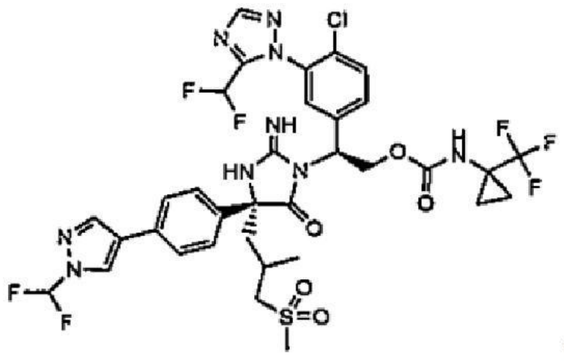
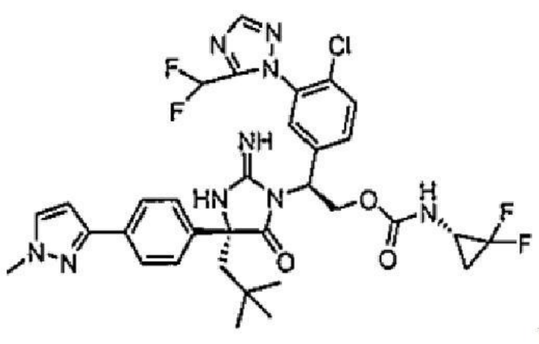
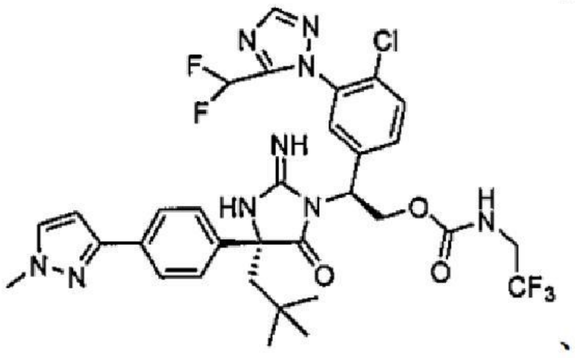
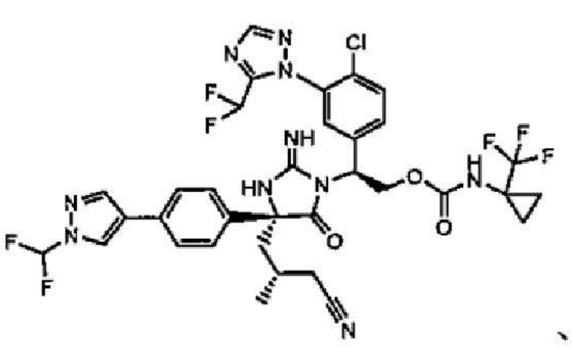


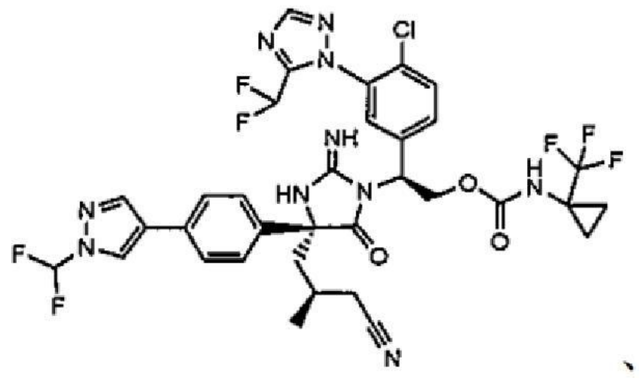
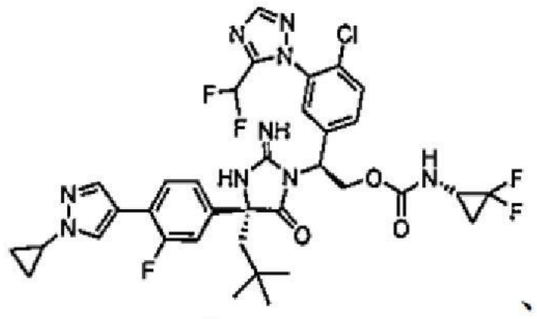
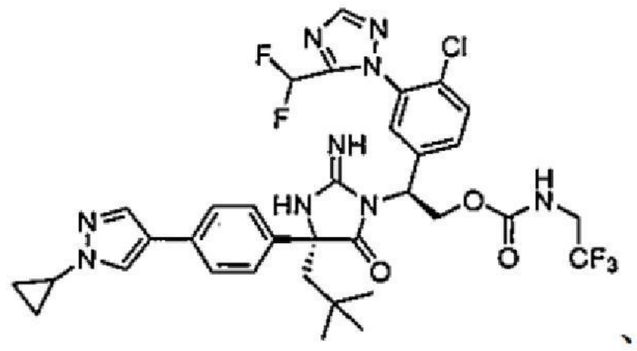
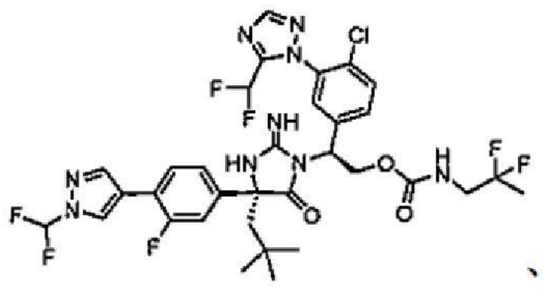
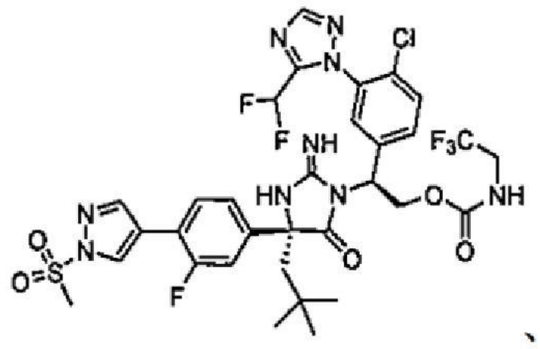
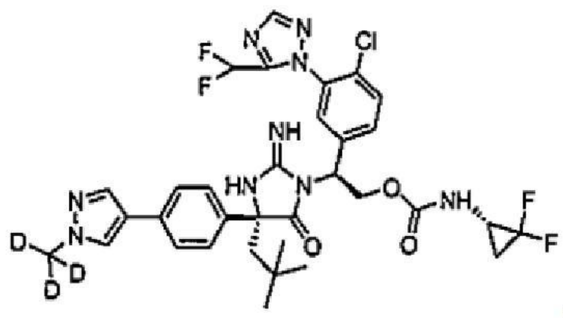
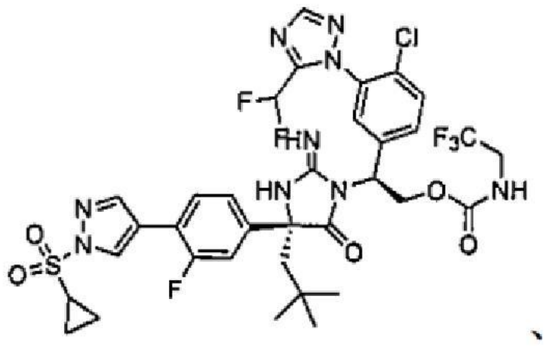
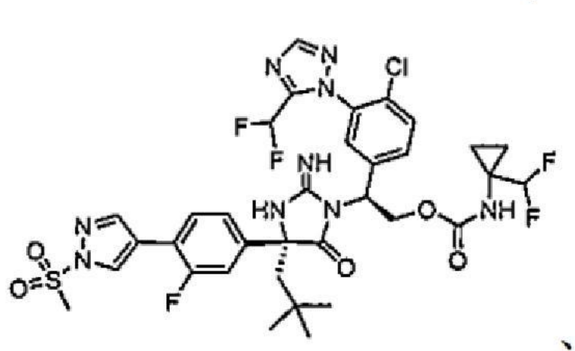
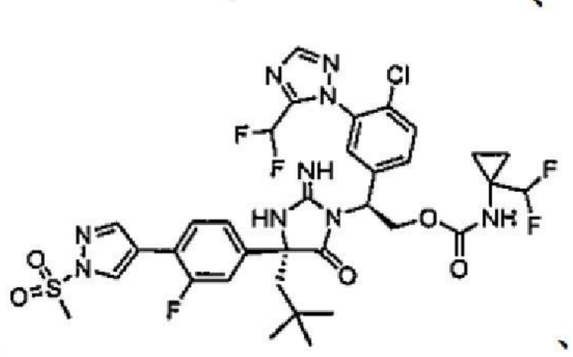
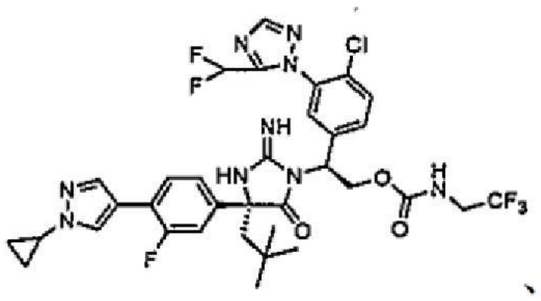
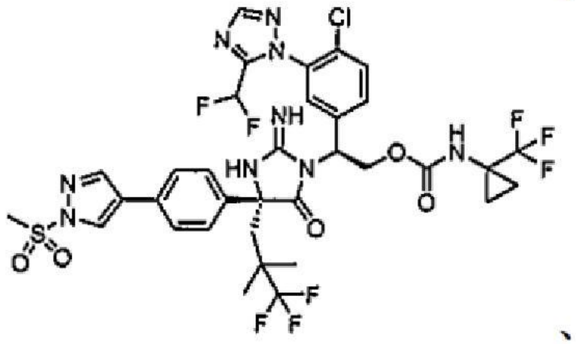
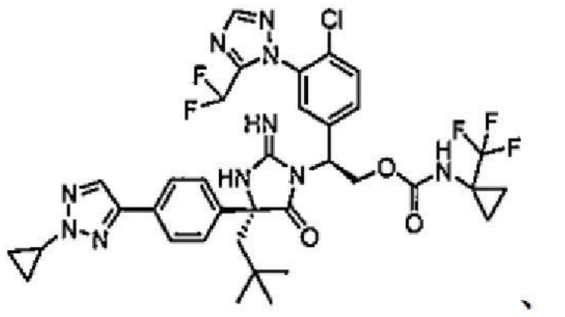
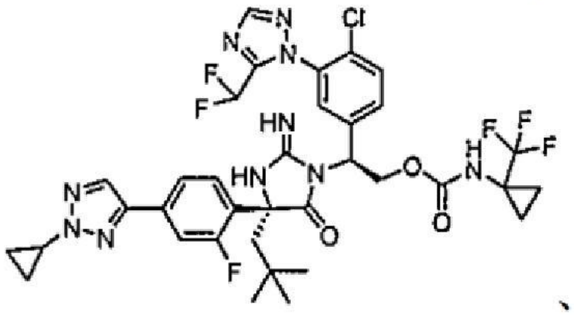
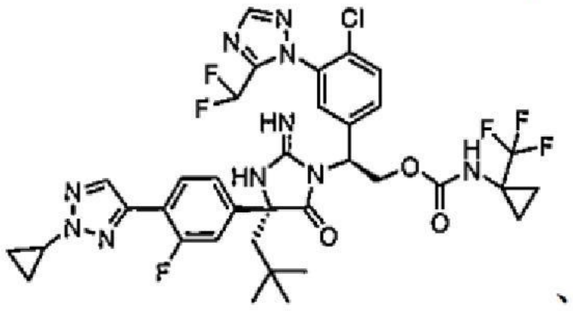
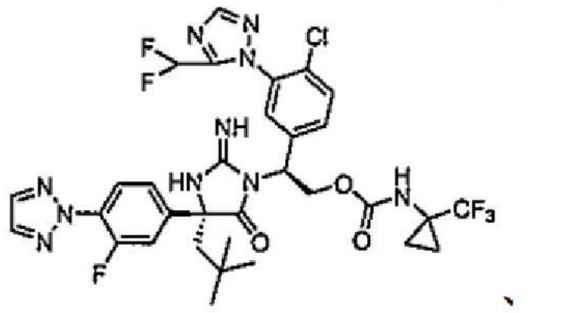
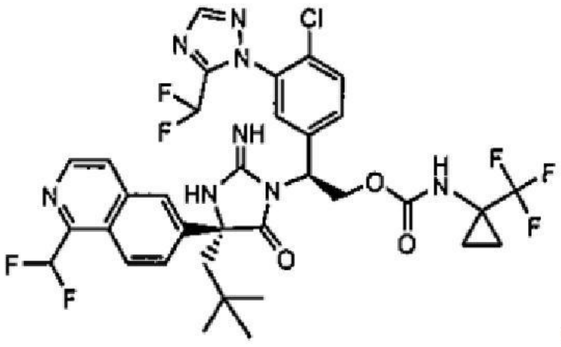
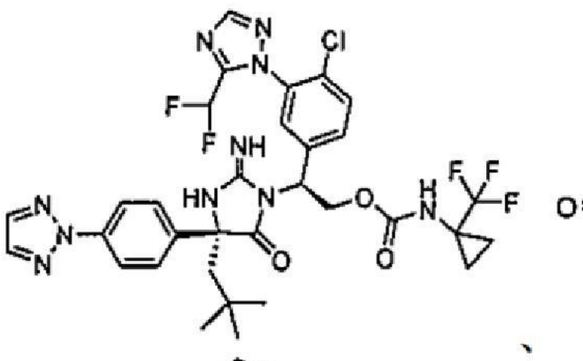
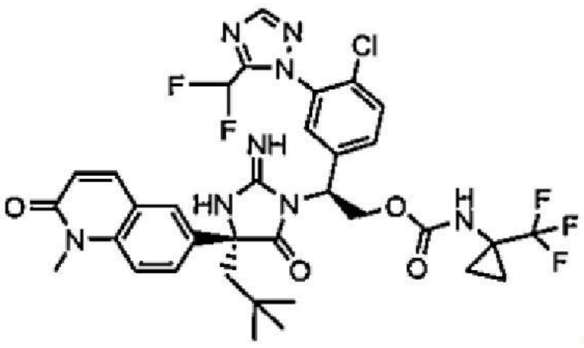
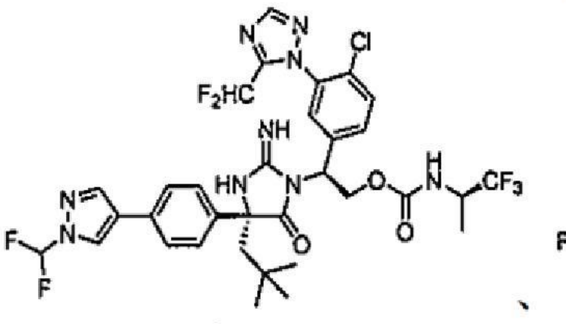
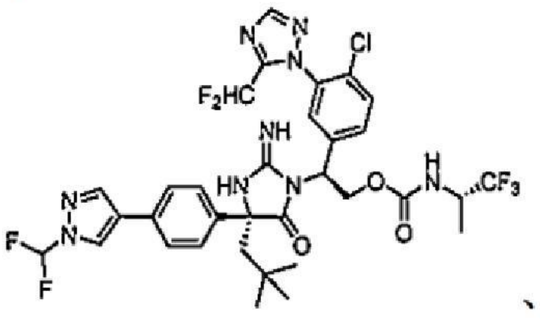
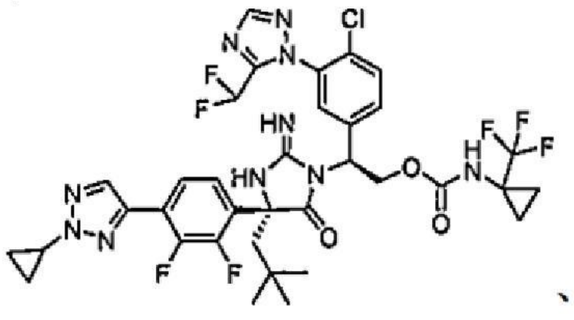
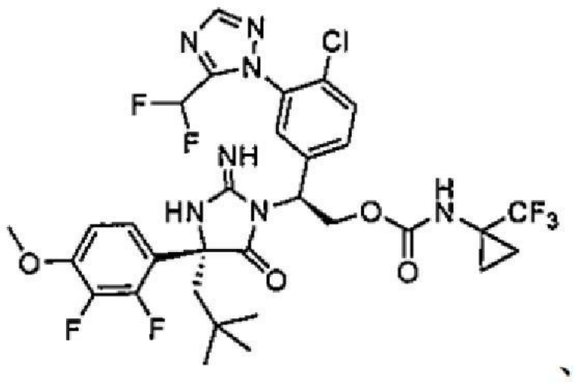
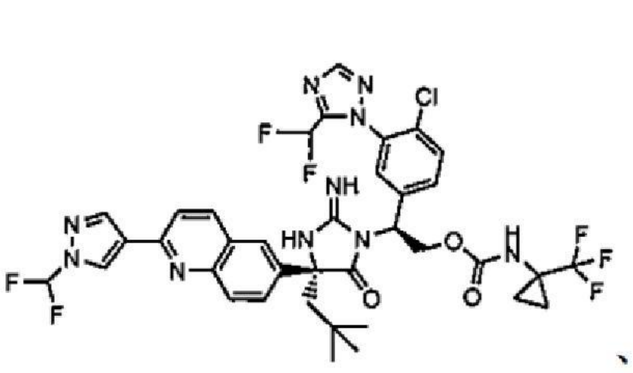
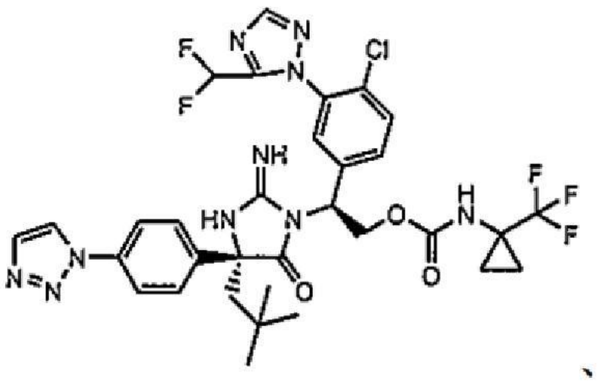


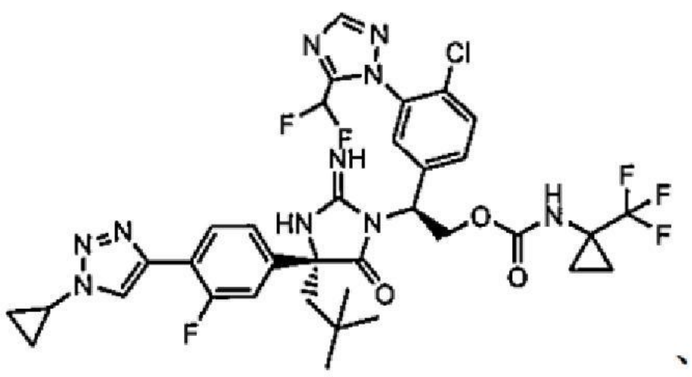
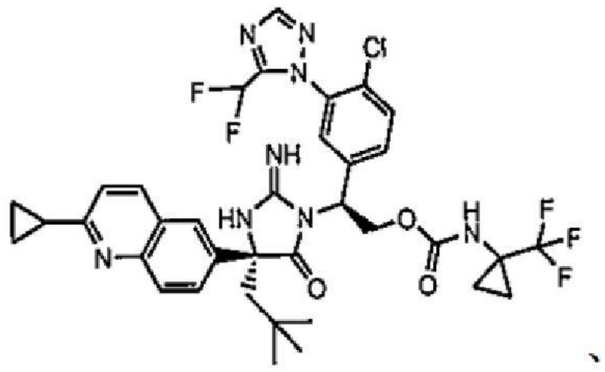
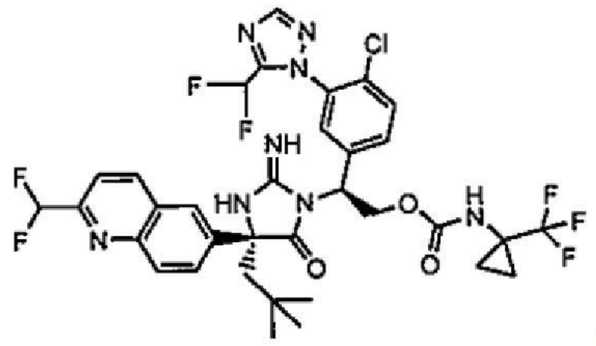
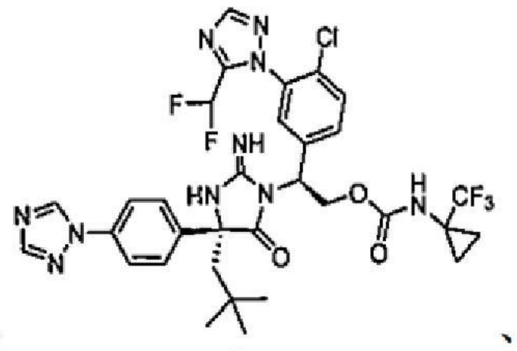
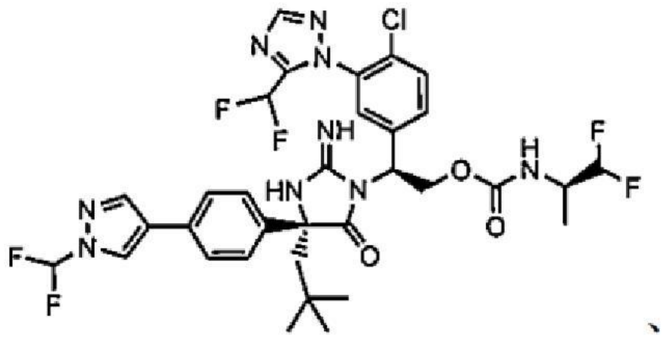
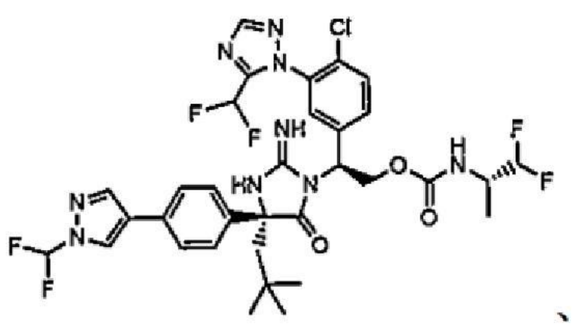
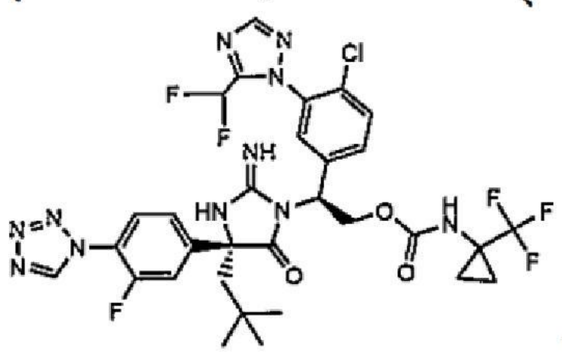
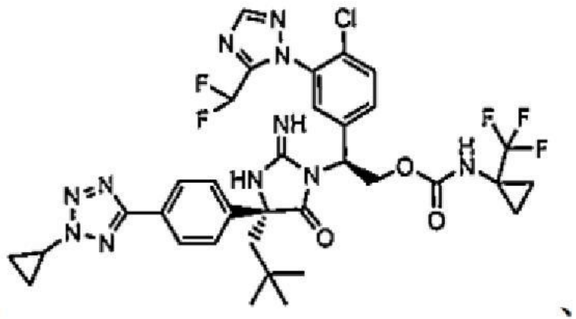
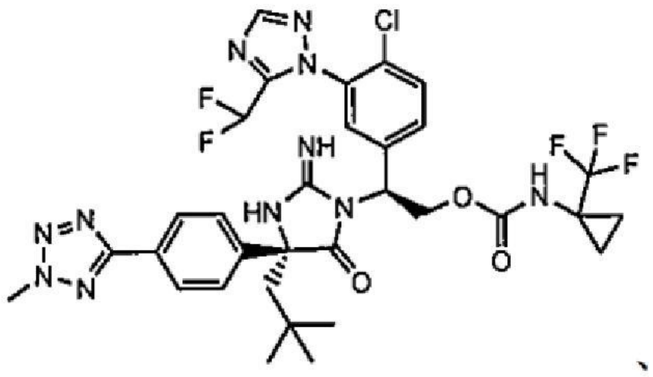
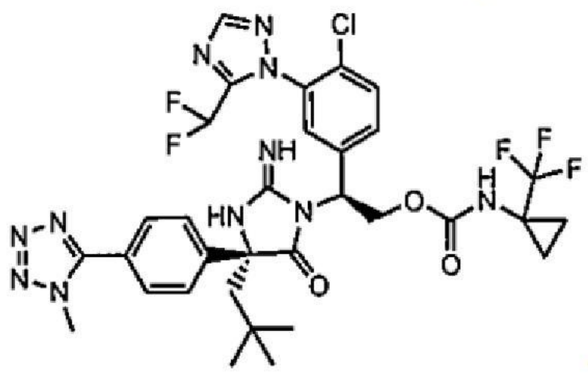
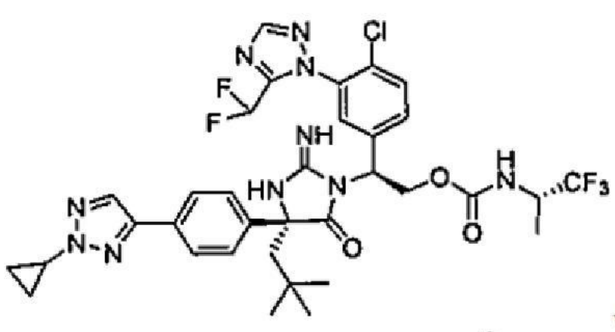
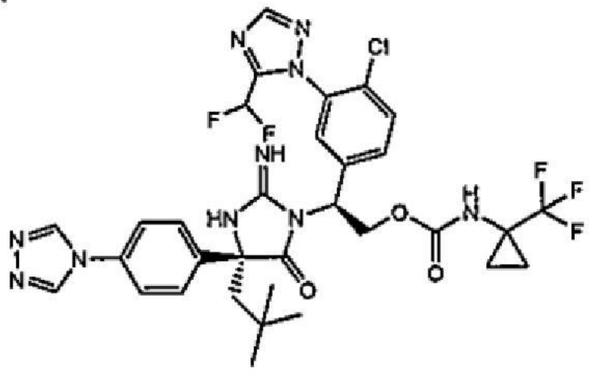
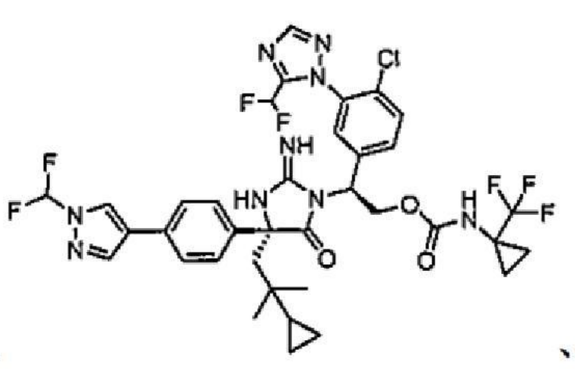
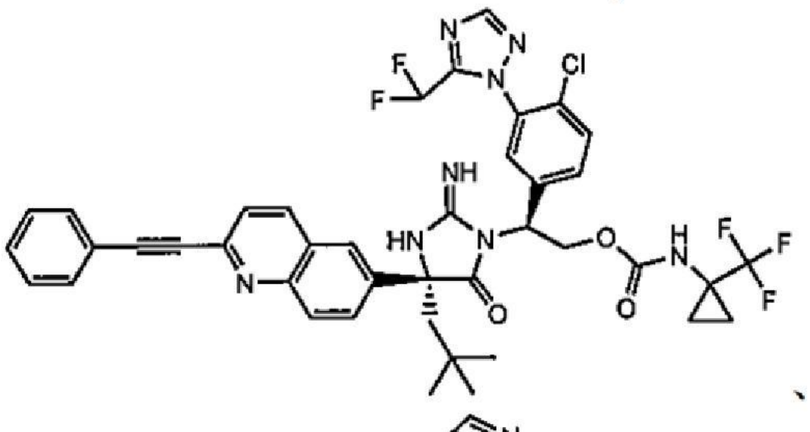
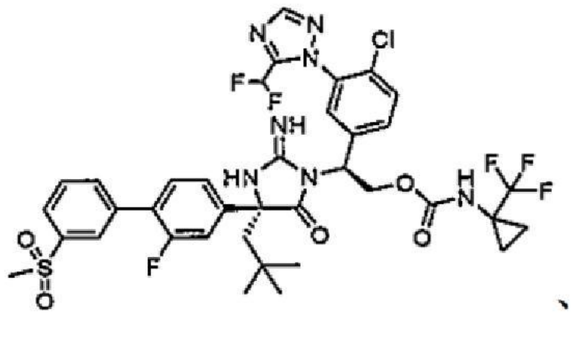
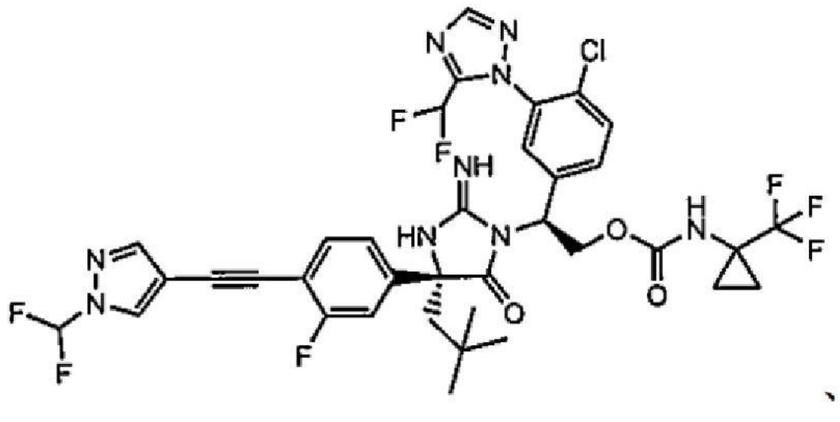
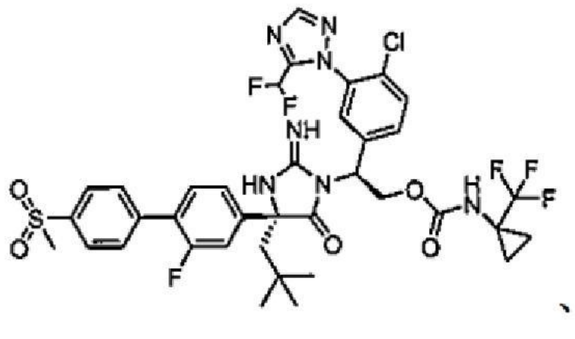


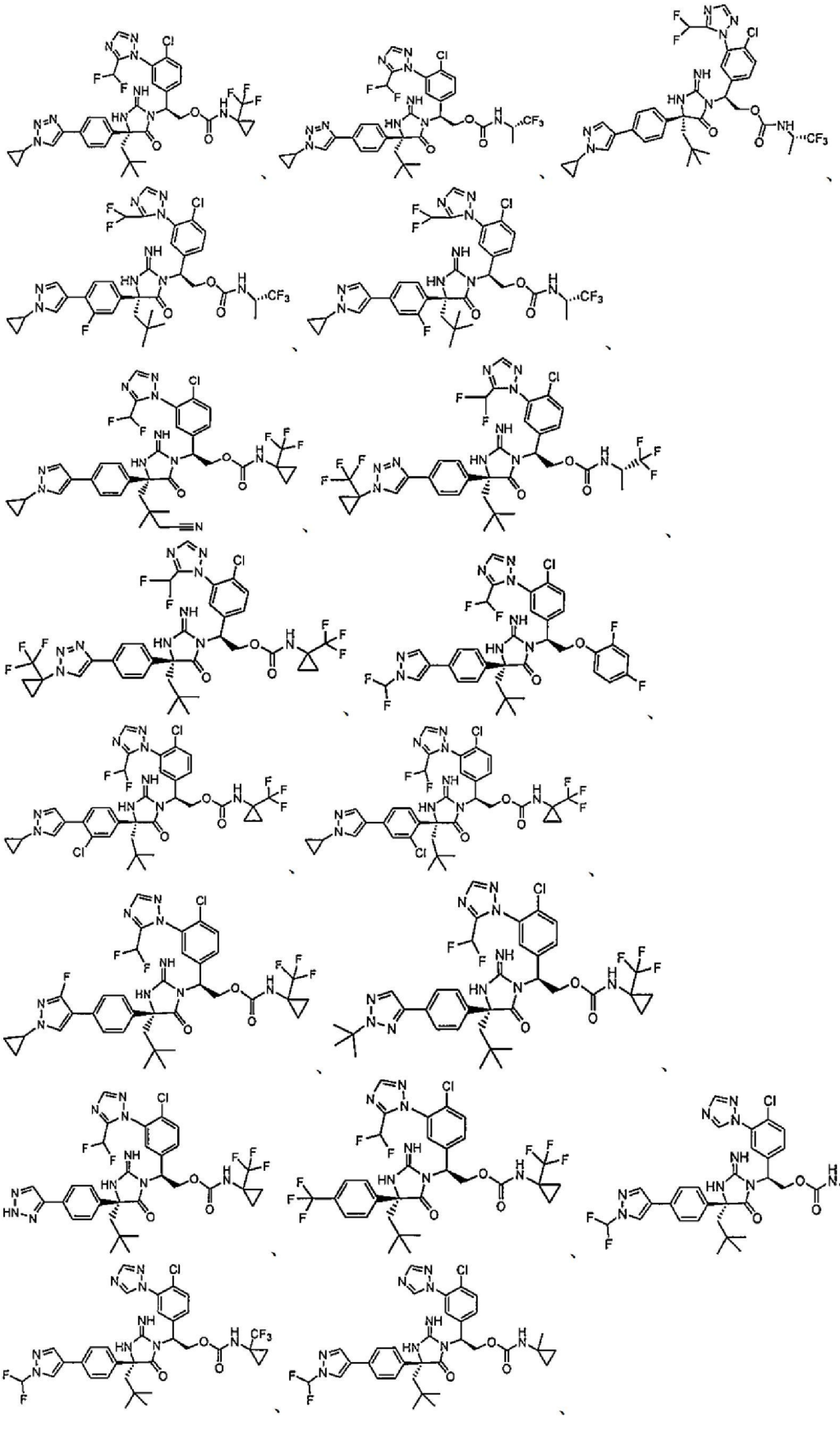




















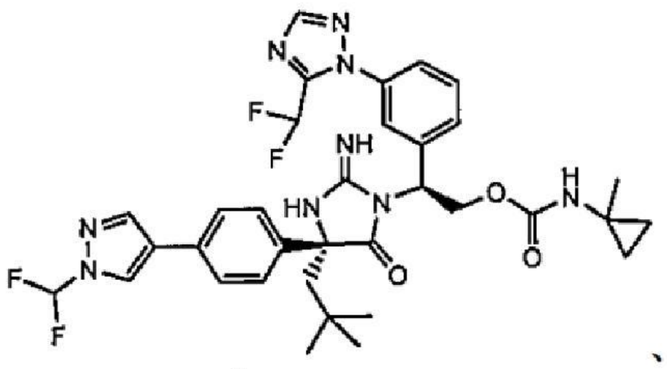
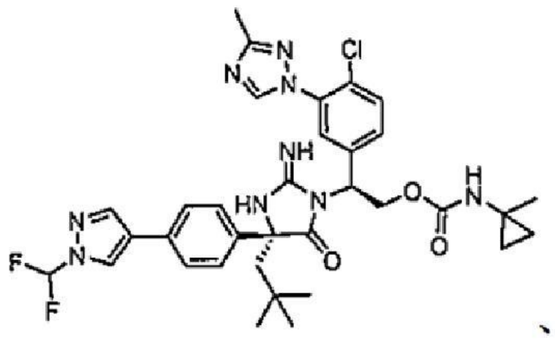
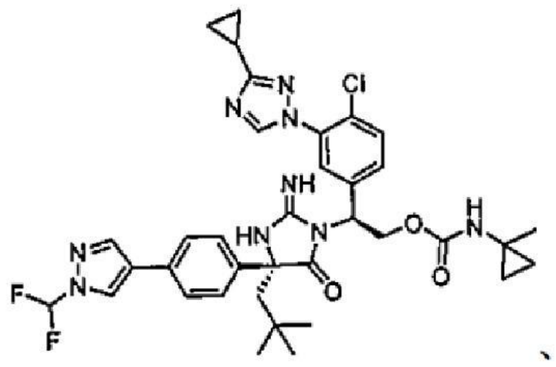
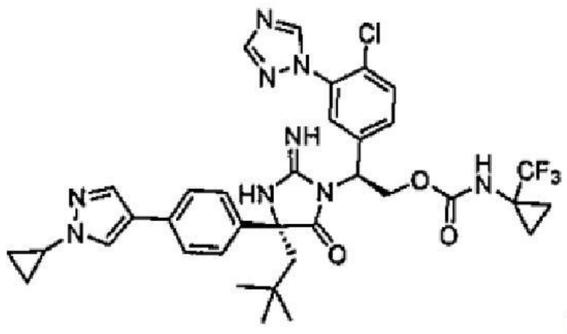
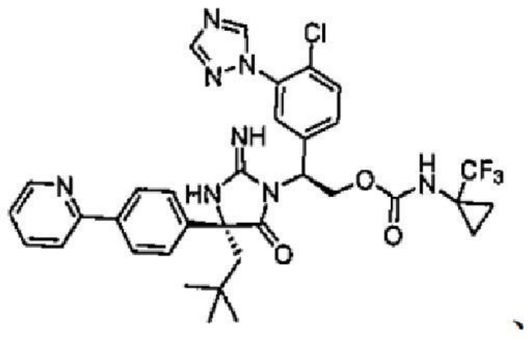
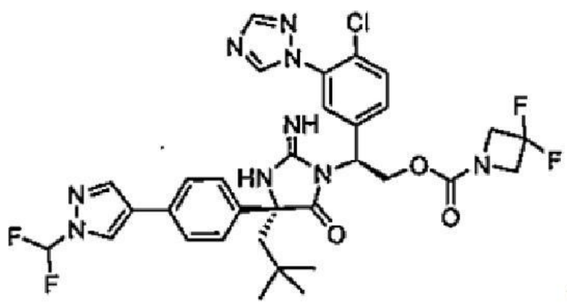
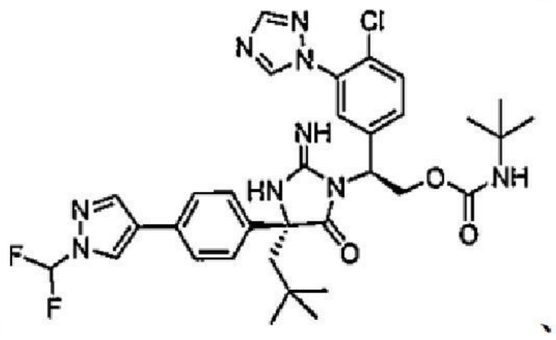
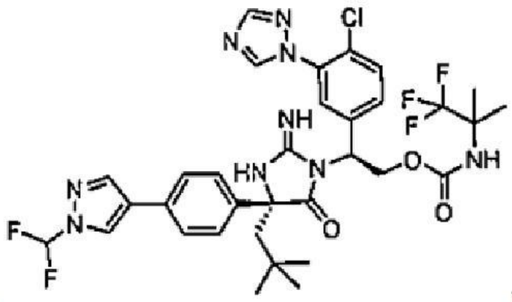
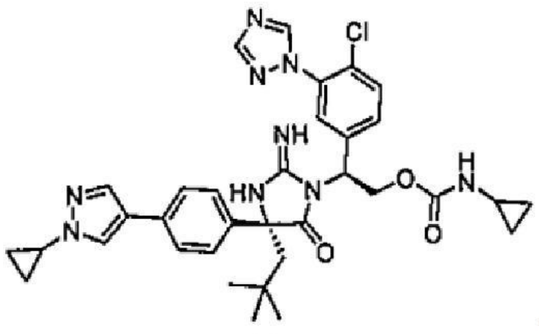
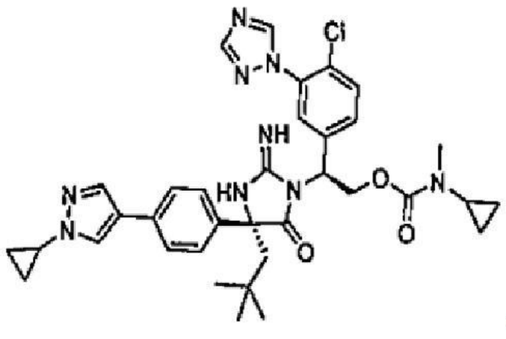
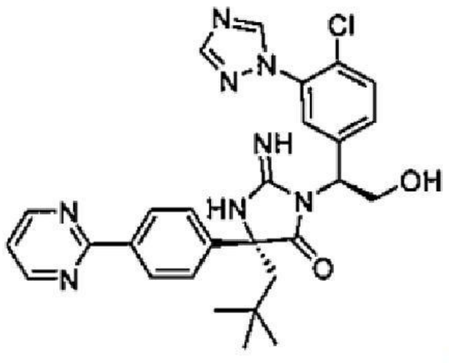
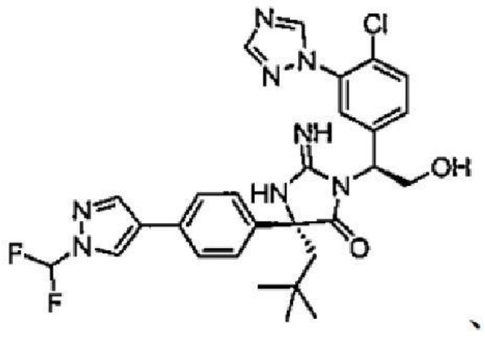
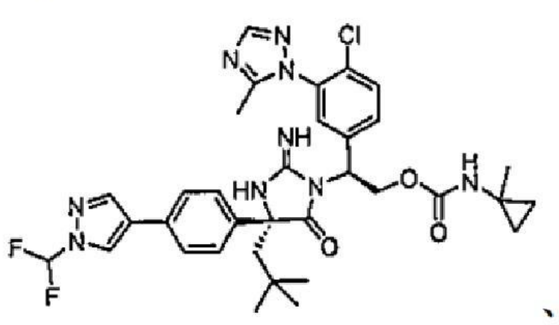
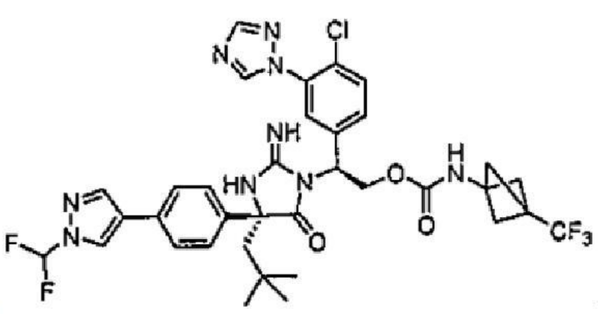
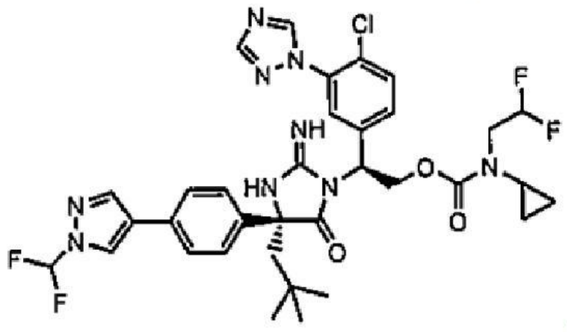
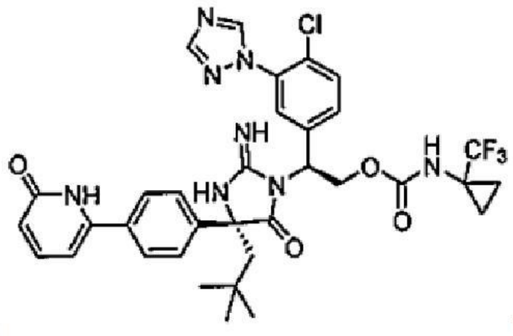
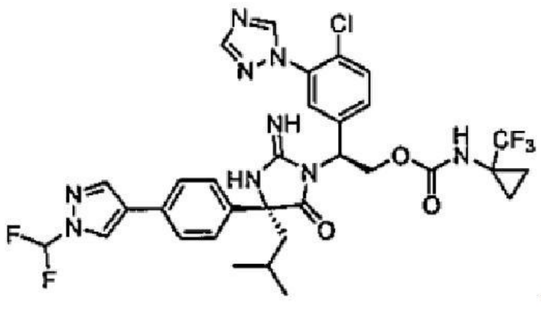
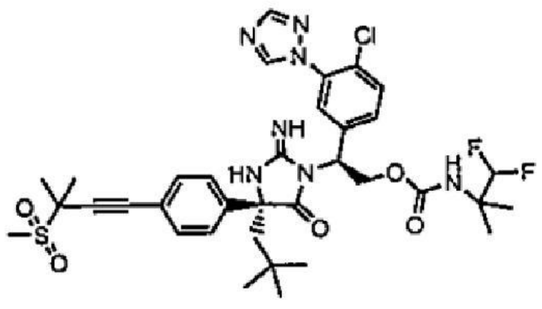
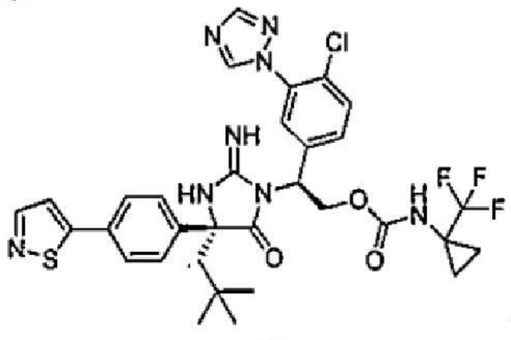
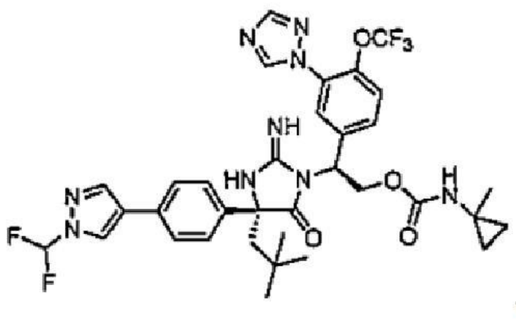
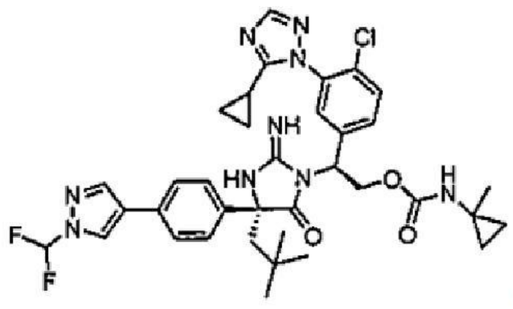
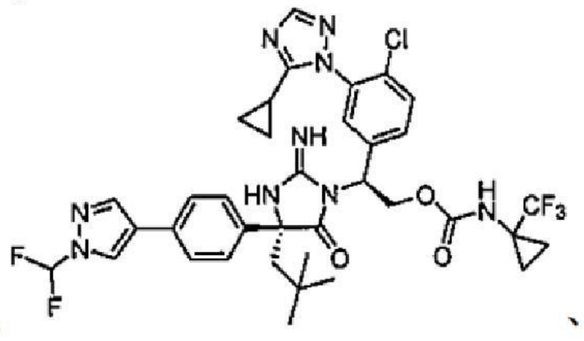
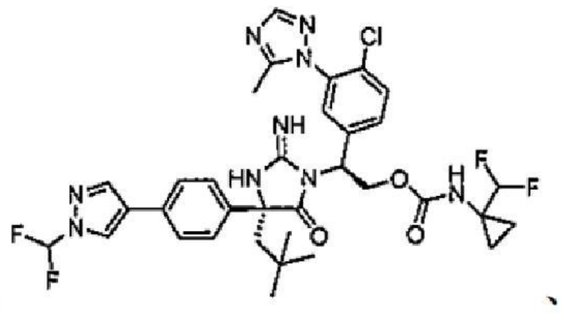




















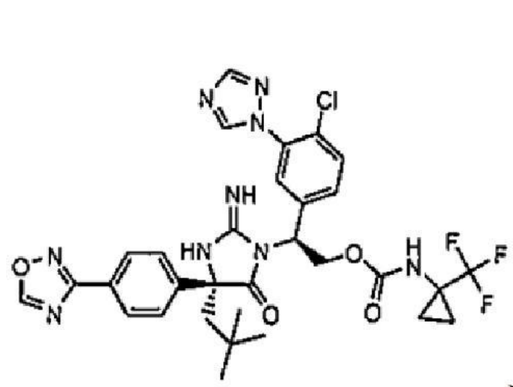
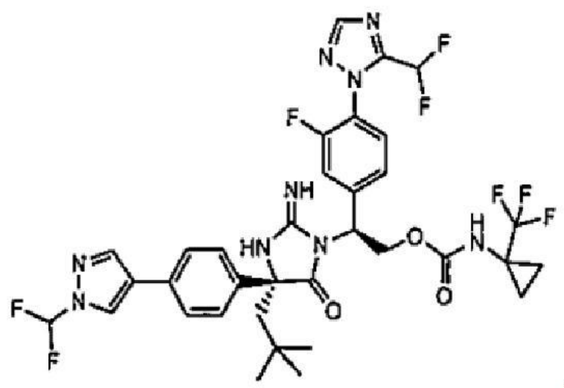
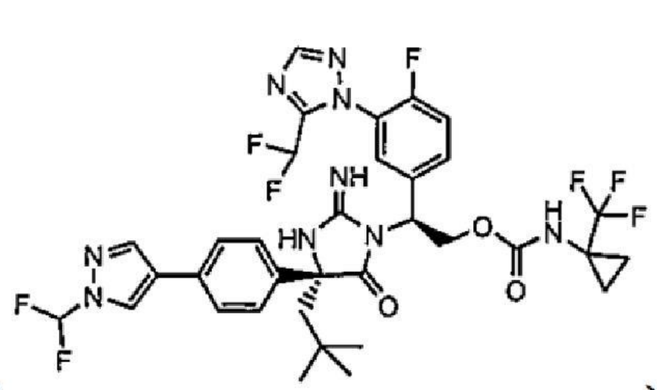
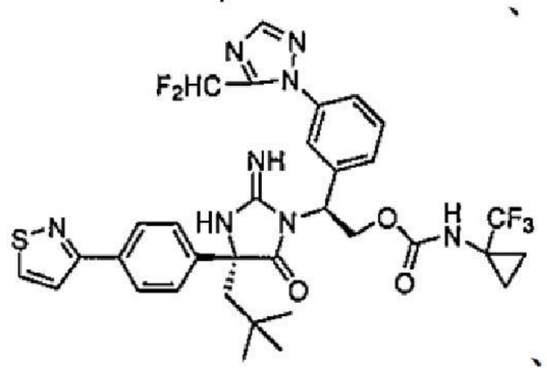
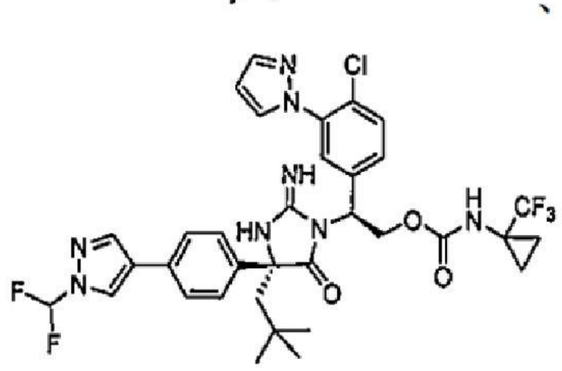
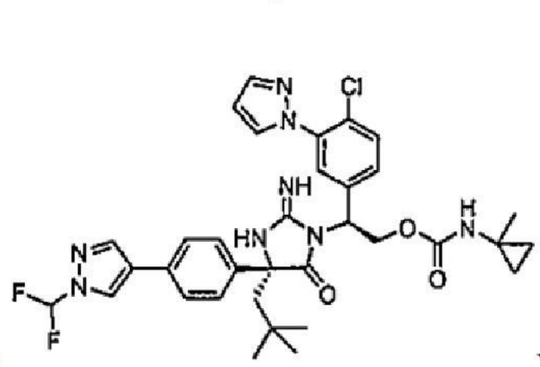
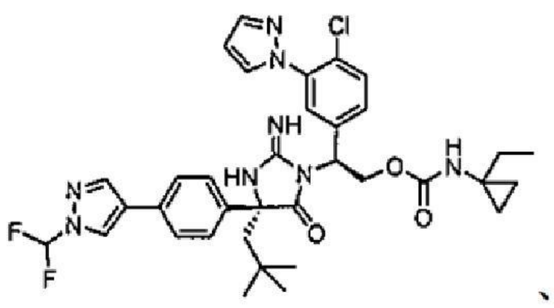
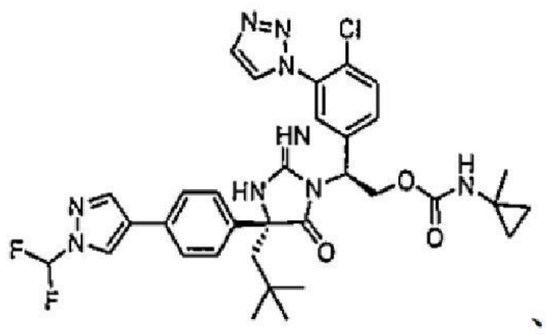
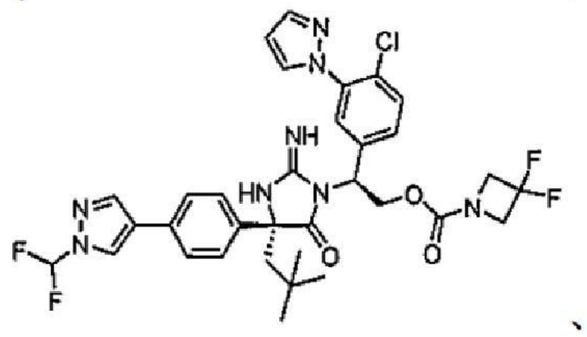
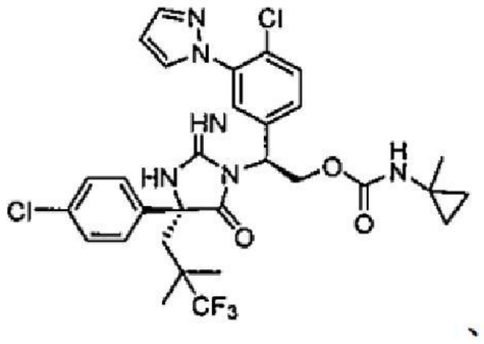
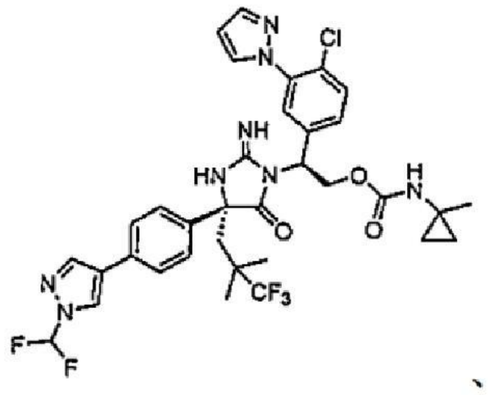
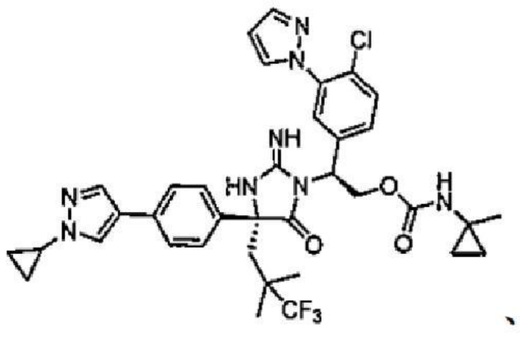
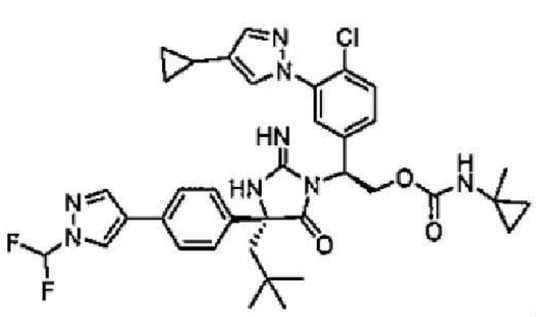
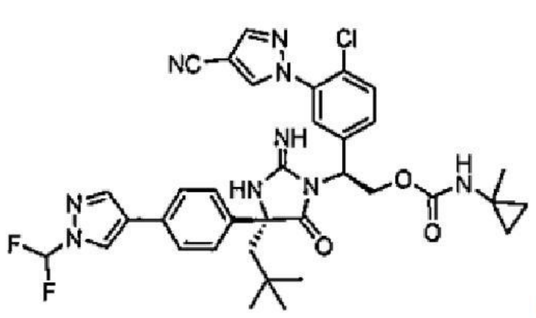
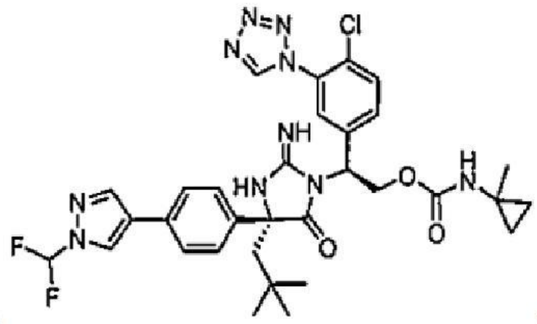
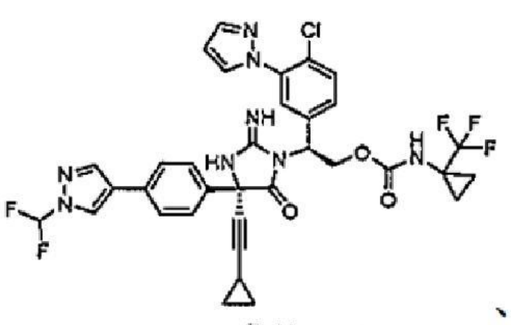
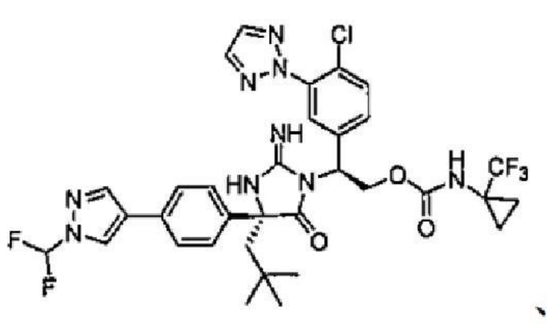
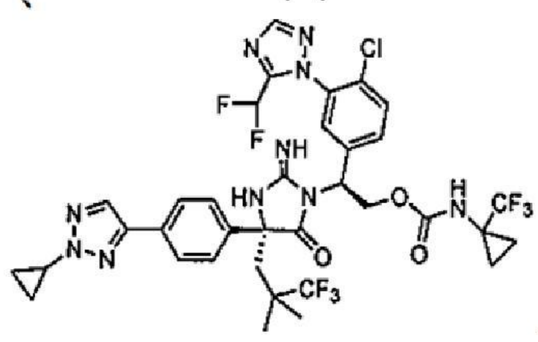
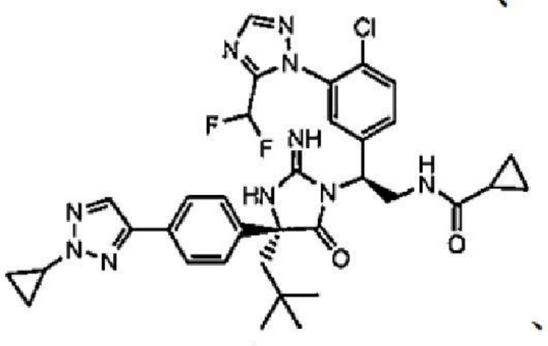
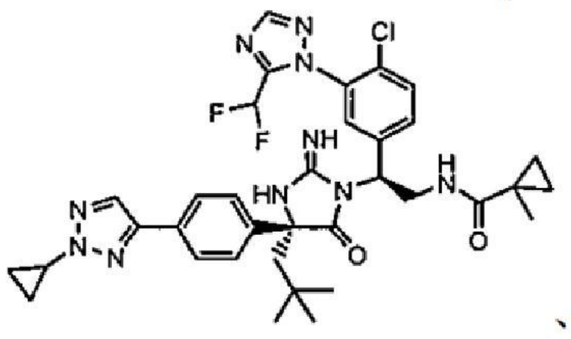
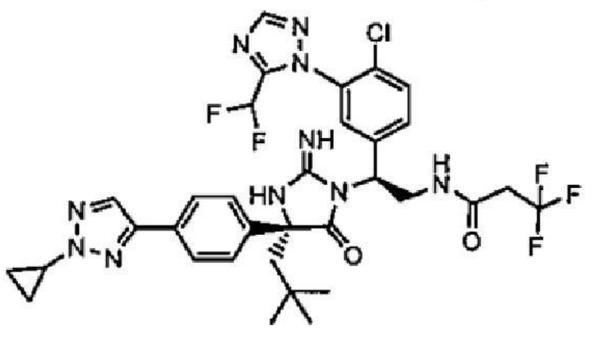
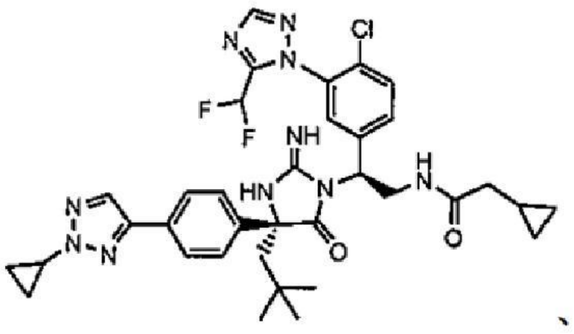
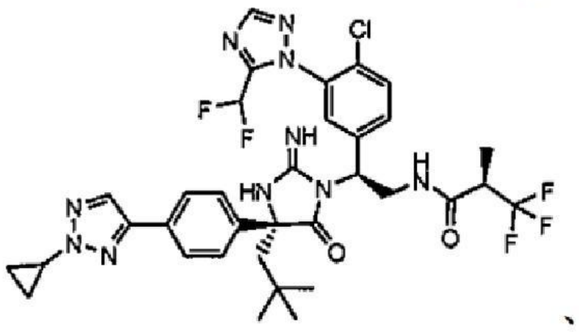
























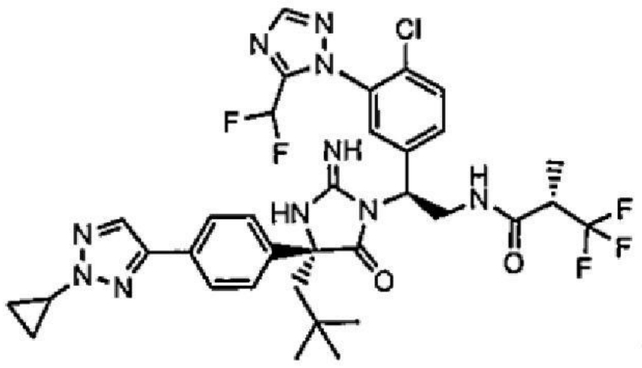

























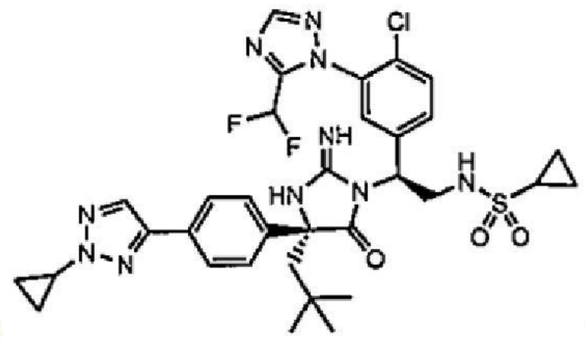


















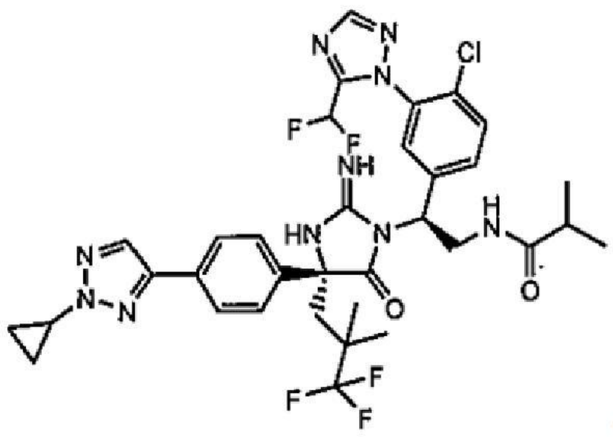


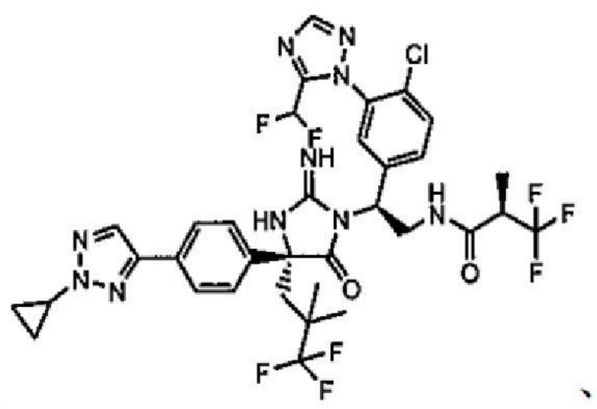
























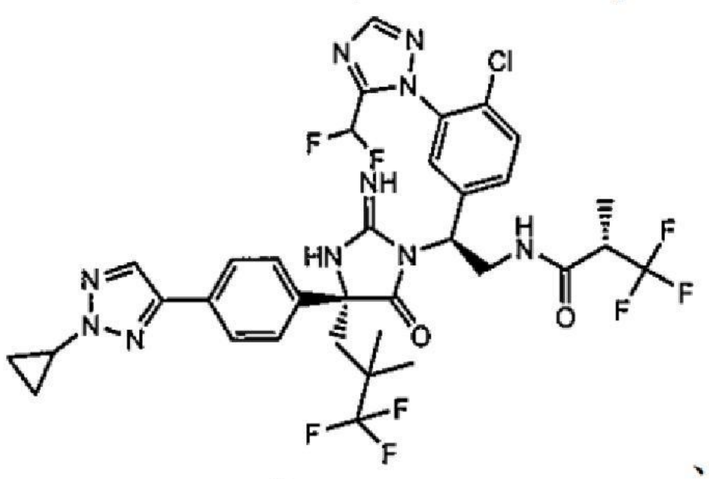
























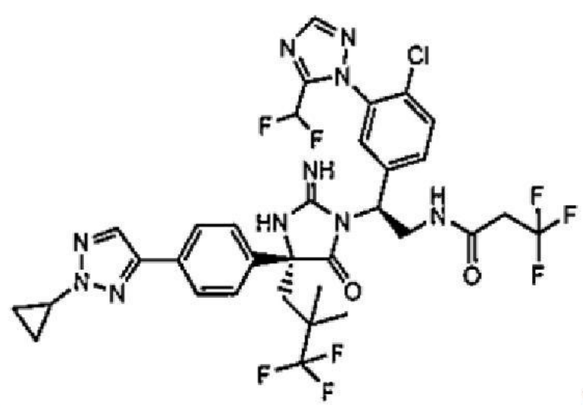


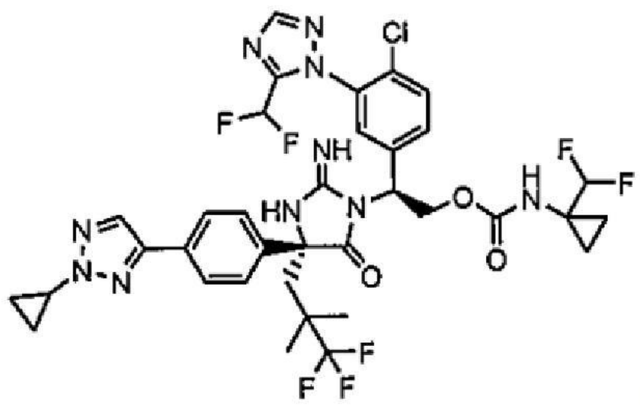


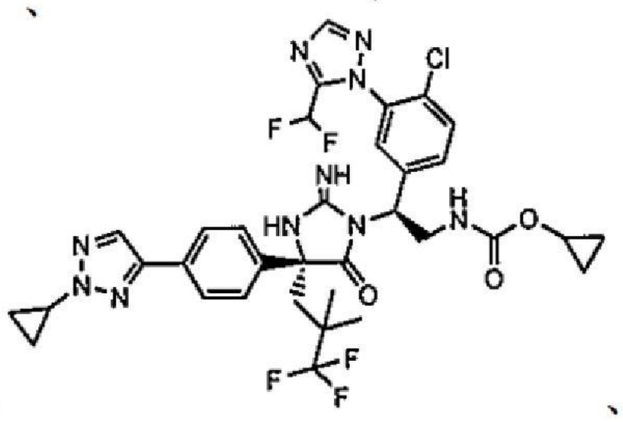


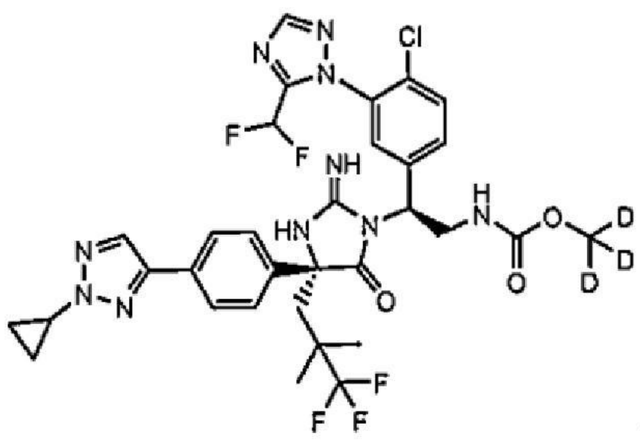


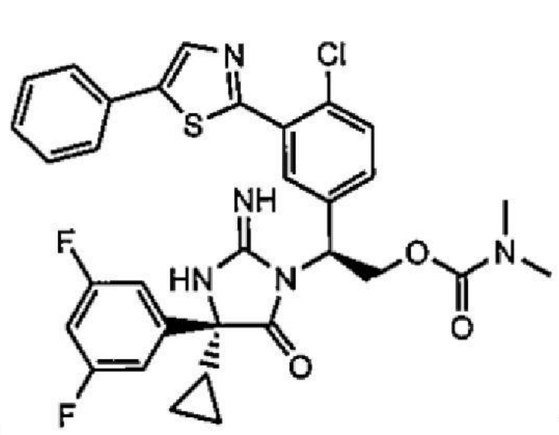


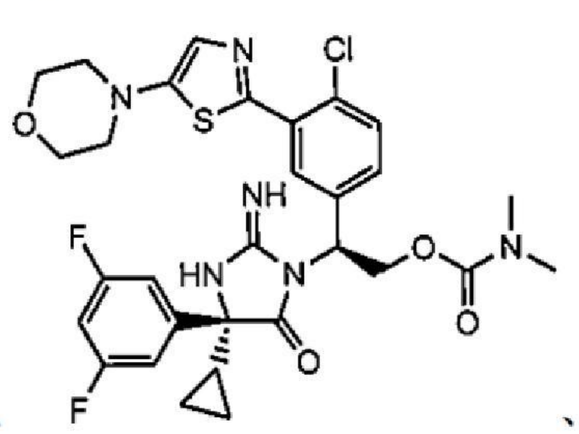


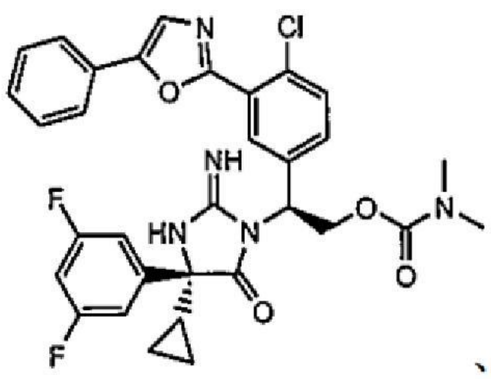


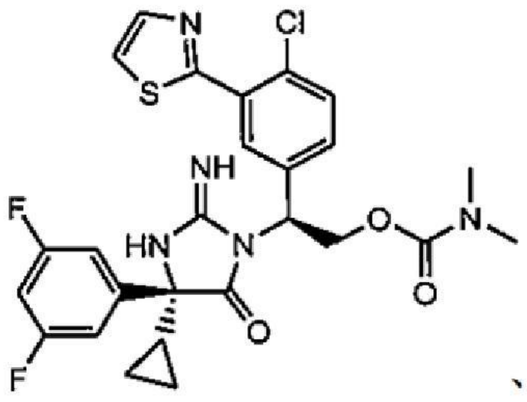


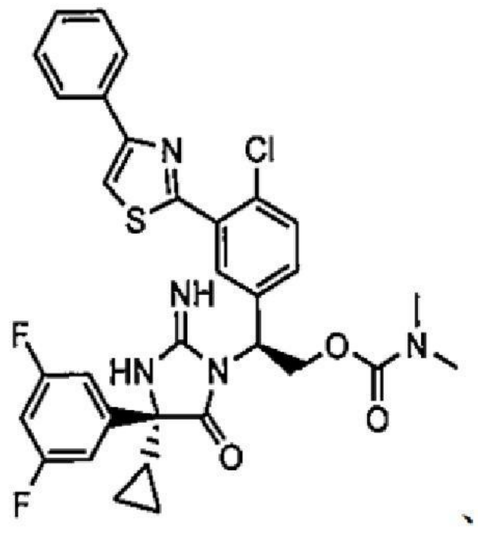


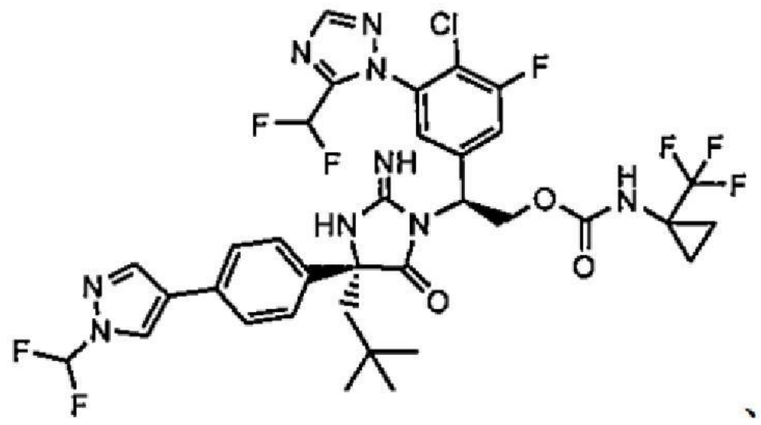


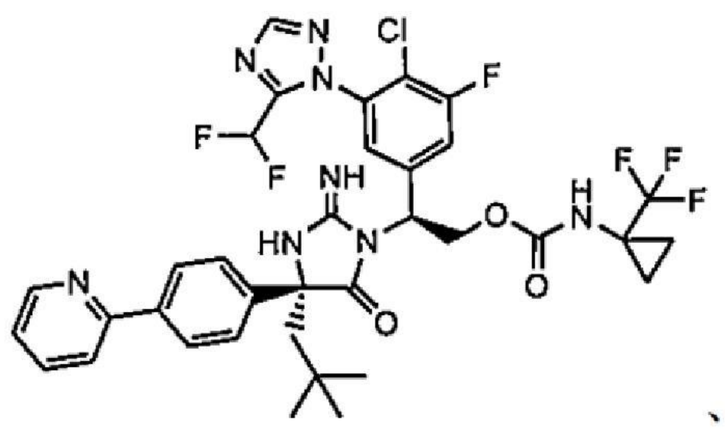


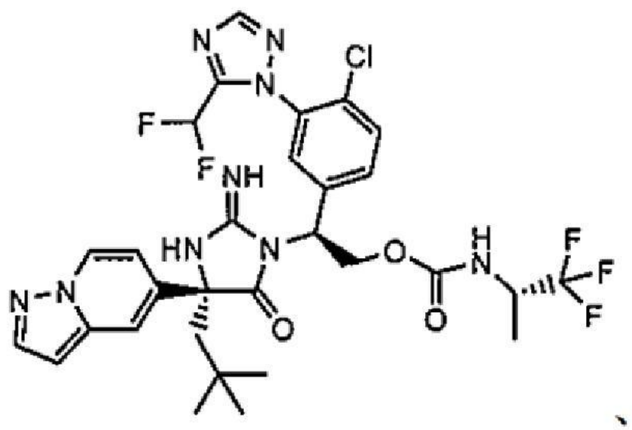


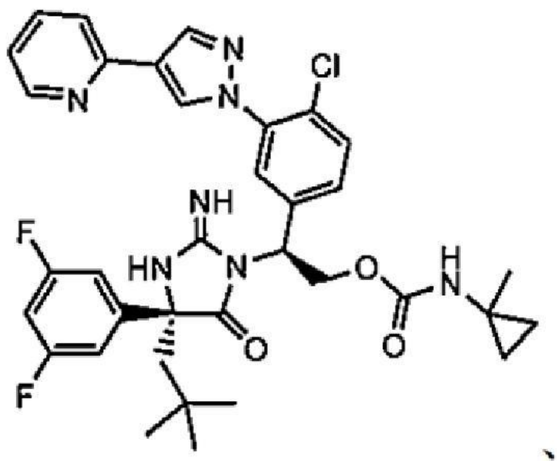


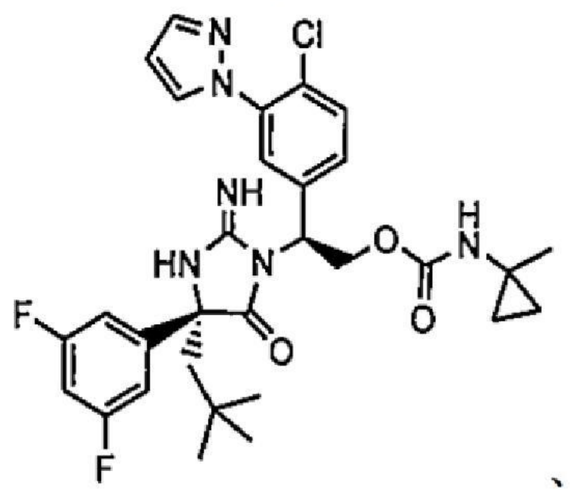


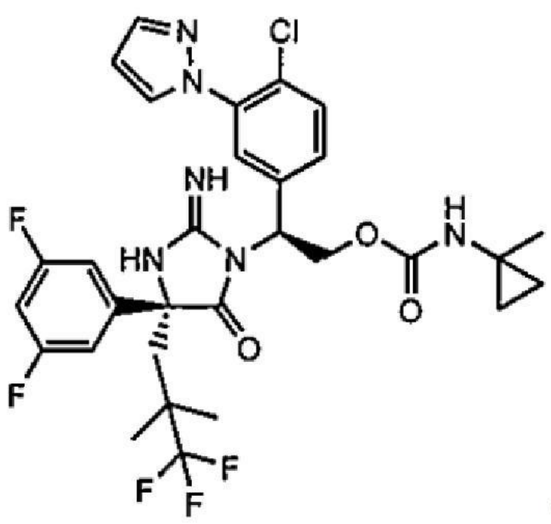


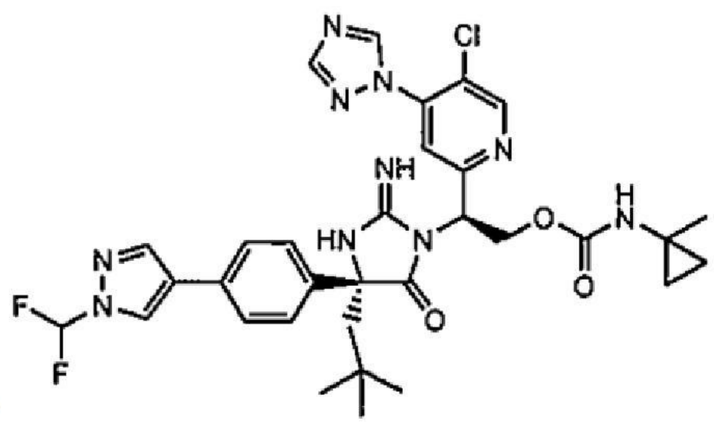


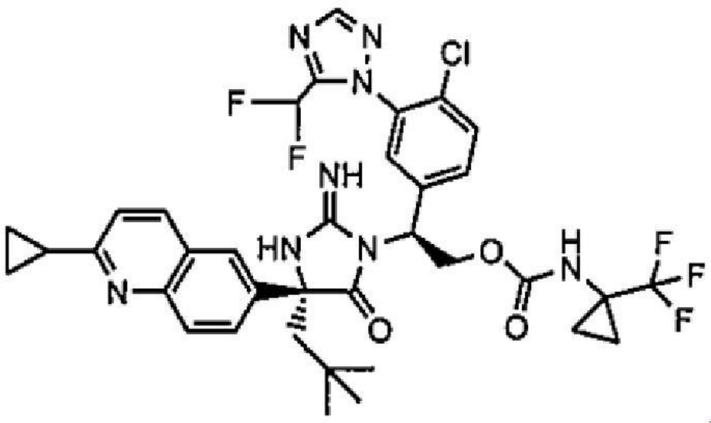


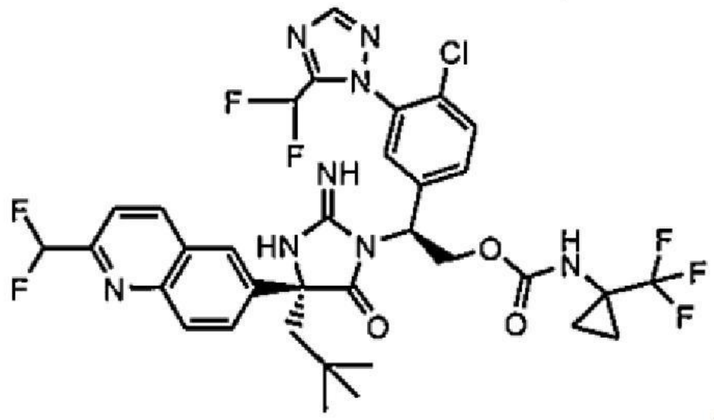


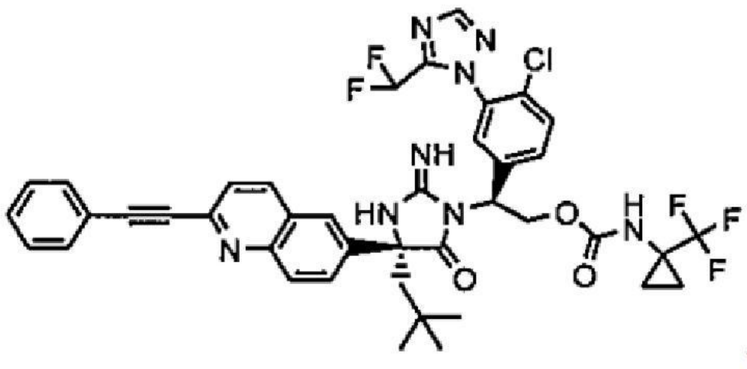


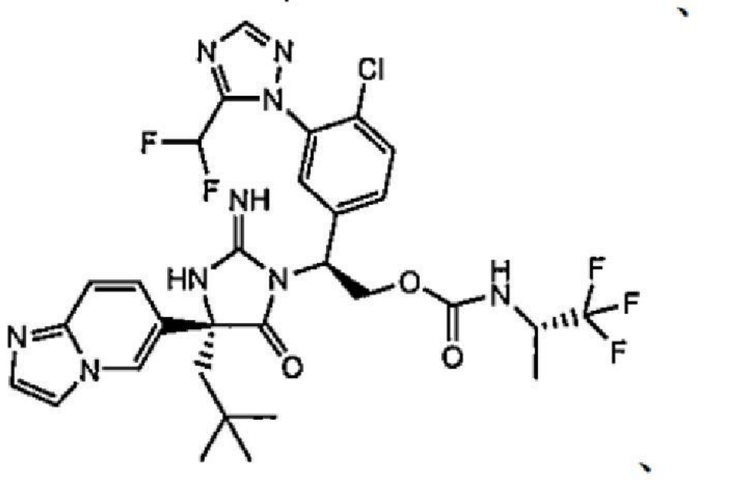


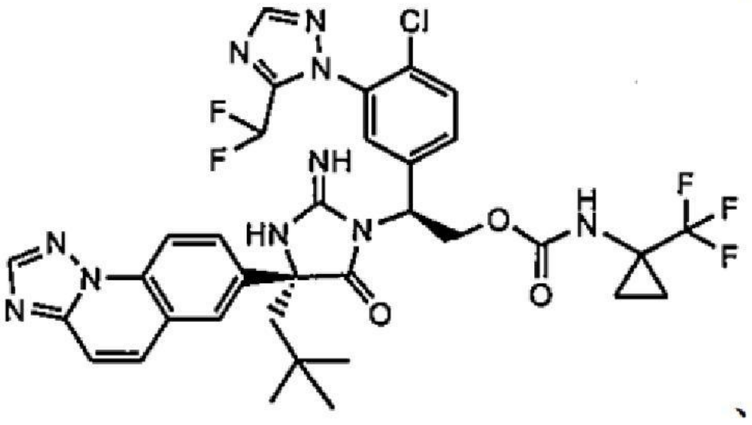


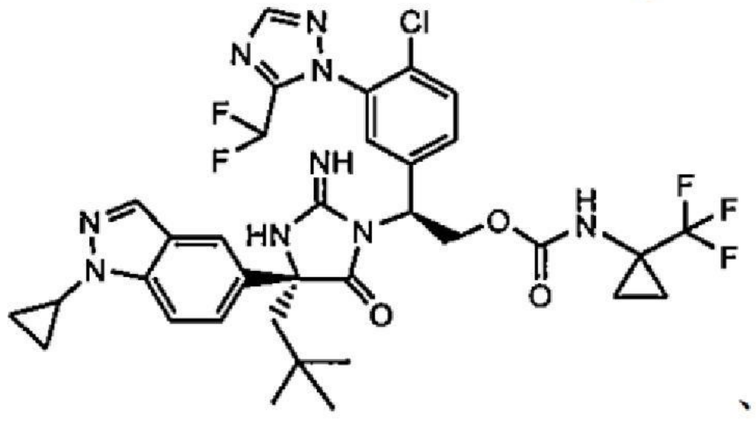


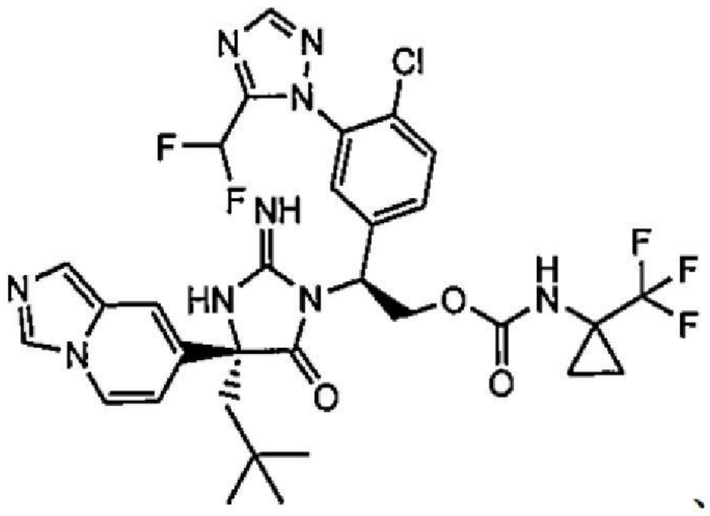
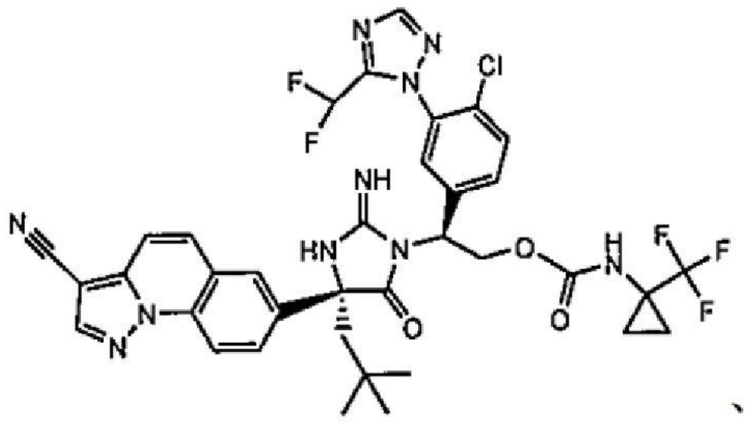
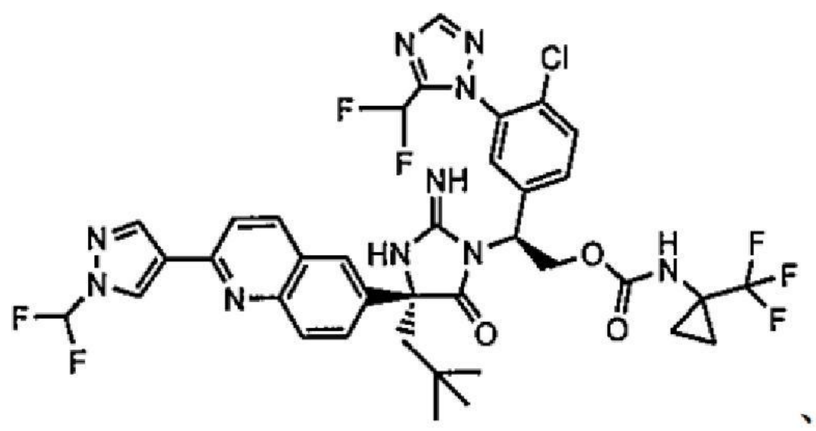
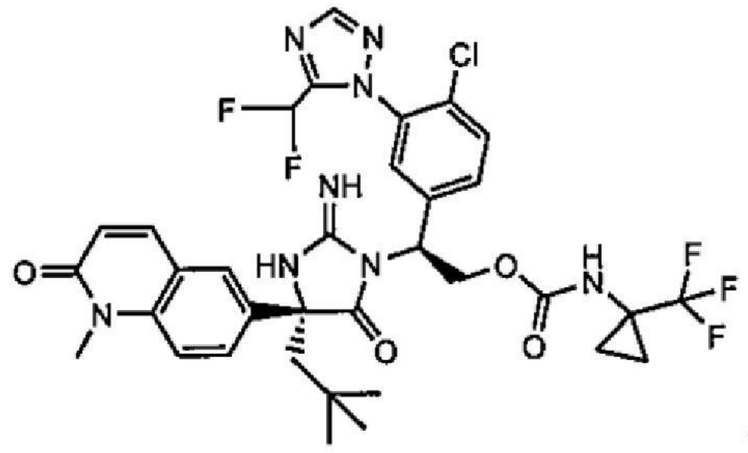
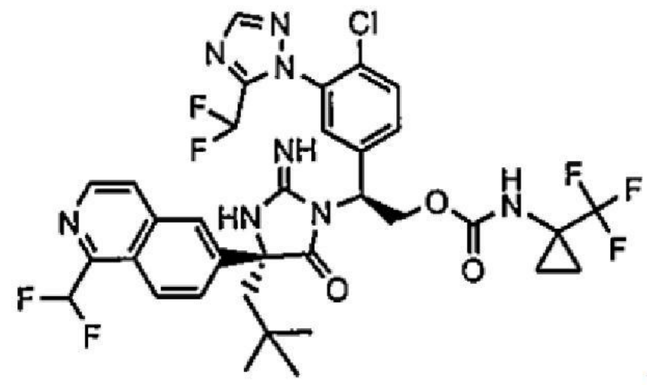
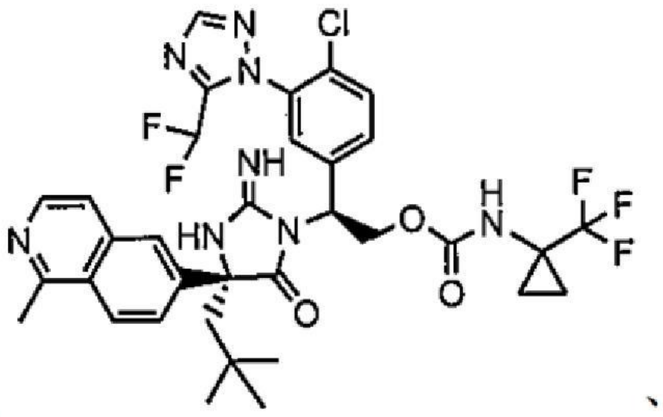
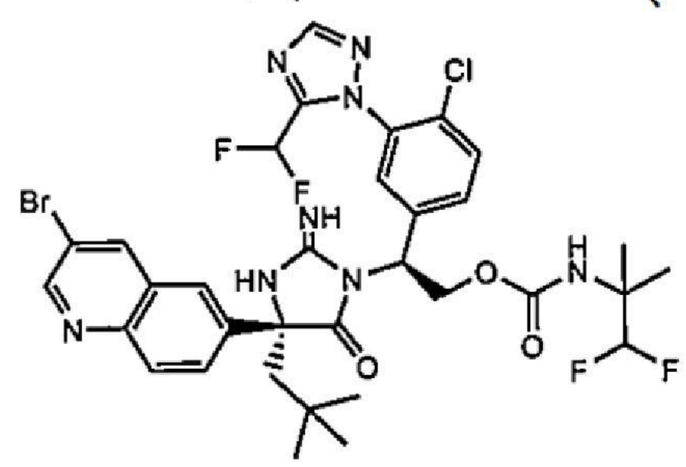
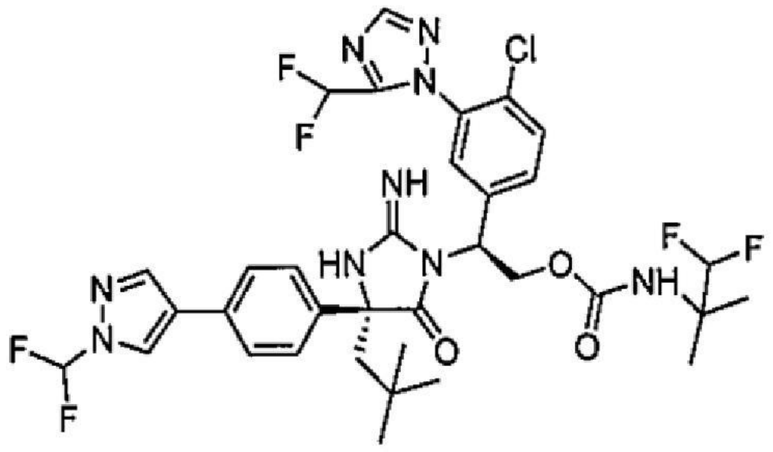






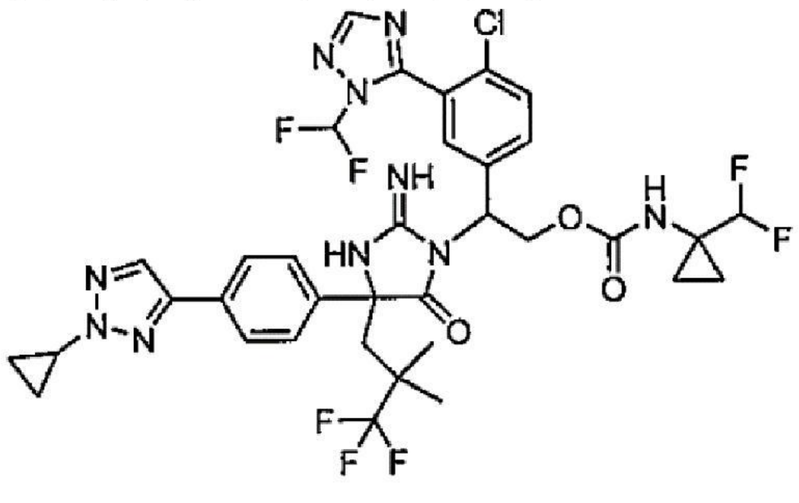











及

，

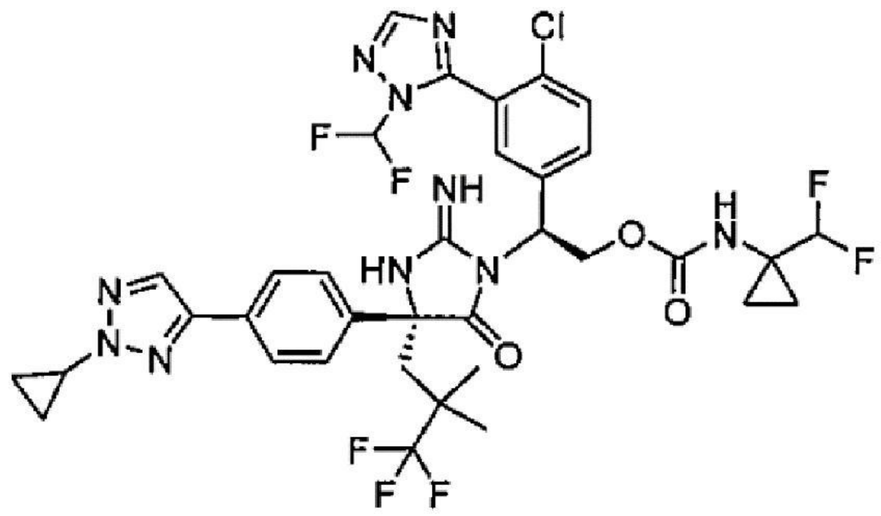
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0201】在另一實施例中，化合物為：



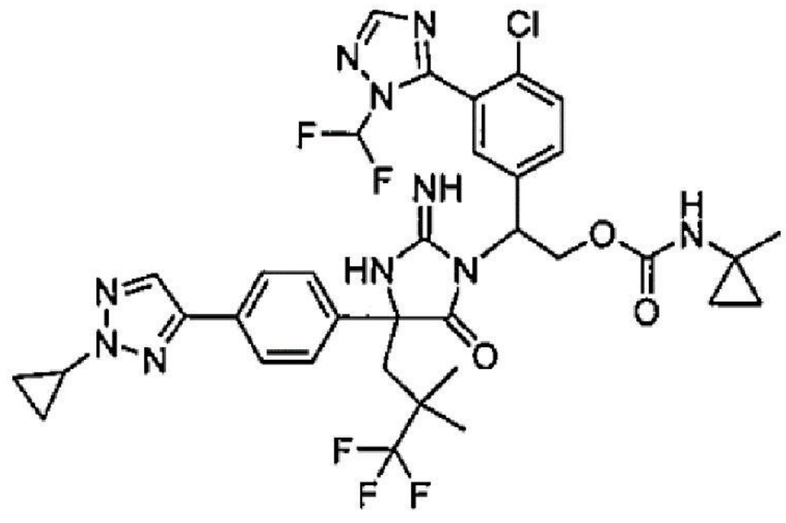
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0202】在另一實施例中，化合物為：



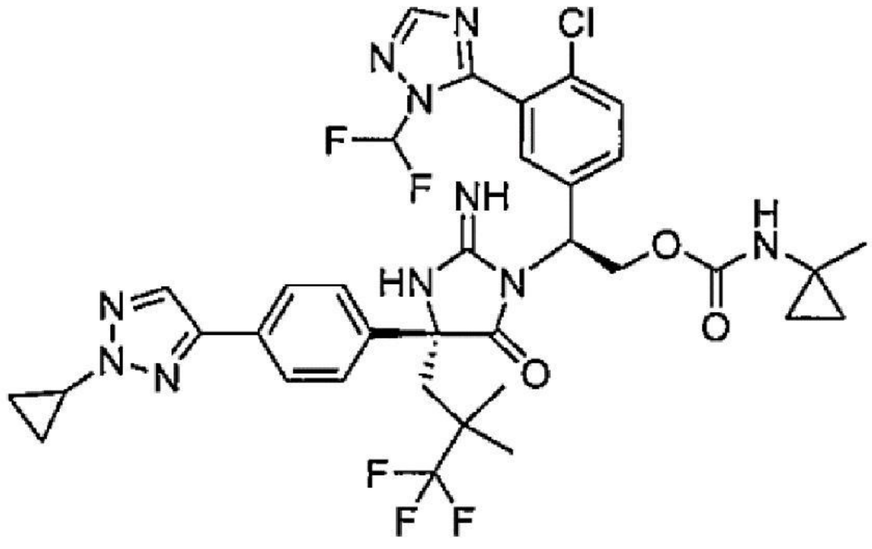
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0203】在另一實施例中，化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0204】在另一實施例中，化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0205】

**治療方法**

式(I)化合物(包括式(Ia)-(Ie)之化合物)之醫藥組合物可藉由具有類似效用之藥劑之公認投藥模式中之任一者以單劑量或多劑量形式投與，例如以引用之方式併入之專利案及專利申請案中所描述，包括經直腸、頰內、鼻內及經皮途徑、藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌肉內、

皮下、經口、局部、以吸入劑形式或例如經由浸漬或包埋裝置，諸如血管支架，或動脈插入型圓柱形聚合物。

【0206】在一個態樣中，本文中所描述之化合物可經口投與。口服投藥可經由例如膠囊或包覆腸溶包衣之錠劑進行。在製造包括至少一種式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物時，通常藉由賦形劑稀釋及/或密封於可呈膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之此類載劑中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可呈固體、半固體或液體材料(如上所述)形式，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達10重量%之活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌封裝粉末。

【0207】適合的賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠(gum acacia)、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。調配物可額外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；以及調味劑。

【0208】可調配包括至少一種式(I)化合物或醫藥學上可接受之鹽的組合物以在藉由使用此項技術中已知的程序投與受試者之後，提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。用於經口投藥之控制釋放藥物遞送系統包括含有經聚合物塗佈之儲集囊或藥物-聚合物基質調配物之滲透泵系統及溶解系統。控制釋放系統之實例提供於美國專利案第3,845,770號、第4,326,525號、第4,902,514號及第5,616,345號中。適用於本發明之方法中

之另一調配物使用經皮遞送裝置(「貼片」)。此類經皮貼片可用於提供本發明之化合物以控制量連續或非連續輸注。用於遞送藥劑之經皮貼片之構築及使用係此項技術中熟知的。參見例如美國專利案第5,023,252號、第4,992,445號及第5,001,139號。此類貼片可經構造以用於連續、脈衝式或按需求遞送藥劑。

【0209】在一些實施例中，組合物可以單位劑型調配。術語「單位劑型」係指適用作針對人類受試者及其他哺乳動物之單位劑量的物理離散單元，各單元含有預定量之經計算之活性物質以與適合的醫藥賦形劑(例如錠劑、膠囊、安瓿)結合產生所需治療效果。化合物通常以醫藥有效量投與。在一些實施例中，對於經口投藥而言，各劑量單元含有約10 mg至約1000 mg之本文中所描述之化合物，例如約50 mg至約500 mg，例如約50 mg、約75 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg或約500 mg。在其他實施例中，對於非經腸投藥而言，各劑量單元含有0.1至700 mg本文中所描述之化合物。然而，應理解，實際投與之化合物之量通常將由醫師鑒於相關情形決定，包括所治療之病狀、所選擇之給藥途徑、所投與之實際化合物及其相對活性、個別受試者之年齡、體重及反應以及受試者之症狀之嚴重度。

【0210】在某些實施例中，劑量水準可為每天每公斤體重0.1 mg至100 mg，例如每公斤約1 mg至約50 mg，例如每公斤約5 mg至約30 mg。在某些情況下，此類劑量水準可適用於治療以上所指示之病狀。在其他實施例中，劑量水準可為每天每位受試者約10 mg至約2000 mg。可與媒劑組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之主體及特定投藥模式而

變化。單位劑型可含有1 mg至1000 mg之活性成分。

【0211】可根據有效給藥方案持續所需時段或持續時間，諸如至少約一天、至少約一週、至少約一個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約6個月或至少約12個月或更長時間來向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一種變化形式中，以每天或間歇時程投與化合物。在一種變化形式中，以每月時程投與化合物。在一種變化形式中，每兩個月一次投與化合物。在一種變化形式中，每三個月一次投與化合物。在一種變化形式中，每四個月一次投與化合物。在一種變化形式中，每五個月一次投與化合物。在一種變化形式中，每6個月一次投與化合物。

【0212】可在治療過程中基於投藥醫師之判斷來調節本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量或給藥頻率。化合物可以有效量向受試者(例如人類)投與。在某些實施例中，化合物每日投與一次。

【0213】對於製備固體組合物，諸如錠劑，主要活性成分可與醫藥賦形劑混合以形成含有式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之均勻混合物的固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物為均勻組合物時，活性成分可均勻地分散在整個組合物中，使得組合物可容易地再分成同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

【0214】本文中所描述之化合物之錠劑或丸劑可經包衣或以其他方式混配以得到提供長作用時間或避免胃之酸性條件之優勢的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈包覆前者之包膜形式。兩種組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用於防止在胃中崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或釋放延遲。多種材料可用於此類腸溶層或腸溶

衣，此類材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

【0215】在一些實施例中，適用於非經腸投藥(例如肌肉內(IM)及皮下(SC)投藥)之調配物將包括一或多種賦形劑。賦形劑應與調配物之其他成分相容且對其接收者生理上無害。適合的賦形劑之實例為熟習非經腸調配物之技術者所熟知且可見於例如Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey及Quinn編), 第6版, 2009中。

【0216】在某些實施例中，提供一種治療或預防人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之方法，其包含向有需要之受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，提供一種治療人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之方法，該方法包含向有需要之受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，該方法包含投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一種、兩種、三種或四種其他治療劑。在某些實施例中，受試者具有感染HIV病毒之風險，諸如具有已知與感染HIV病毒相關之一或多種風險因素的受試者。在某些實施例中，受試者先前可能未接受抗病毒治療(未接受治療(treatment naïve))。在某些實施例中，受試者先前可能已接受抗病毒治療(經歷過治療(treatment experienced))。在某些實施例中，個體先前可能已接受抗病毒治療且對先前接受之抗病毒治療產生抗性。

【0217】在某些實施例中，提供治療或預防人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之方法，其包含向有需要之受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及治療有效量之一或多種(例如一、二、三或四種；或一種或兩種；或一至三種；或一至四種)選自由以下組成之

群之其他治療劑：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、二硫化蛋白質異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚拮抗劑、HIV-1病毒感染性因子抑制劑、TAT蛋白質抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3(MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白質抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有蛋白質1調節劑之COMM結構域、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆細胞週期素調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白質抑制劑、HIV POL蛋白質抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、脫氧胞苷激酶抑制劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶激活複合抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。在某些實施例中，一或多種(例如一、二、三或四種；或一種或兩種；或一至三種；或一至四種)其他治療劑係選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5

抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及其他用於治療HIV之藥物或其任何組合。在某些實施例中，一或多種其他治療劑不包括藥物動力學增強劑。

【0218】在某些實施例中，揭示一種用於在受試者(例如人類)中抑制HIV病毒複製、治療AIDS或延緩AIDS發作之方法，其包含向受試者投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0219】在某些實施例中，揭示一種本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於HIV感染(例如受試者(例如人類)中HIV-1或HIV病毒(例如HIV-1)複製或AIDS或延緩AIDS發作)之醫學療法。

【0220】在某些實施例中，揭示一種本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於製造用以治療受試者(例如人類)中之HIV感染或HIV病毒複製或AIDS或延緩AIDS發作之藥劑。一個實施例係關於本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於HIV感染或AIDS之預防性或治療性治療或用於治療性治療或延緩AIDS發作。

【0221】在某些實施例中，揭示一種本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於受試者(例如人類)中之HIV感染的藥劑。在某些實施例中，揭示一種本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於HIV感染之預防性或治療性治療。

【0222】在某些實施例中，在使用方法中，向需要該治療之受試者(例如人類)投藥。在某些實施例中，在使用方法中，向具有罹患AIDS風險之受試者(例如人類)投藥。

【0223】提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於療法。在一個實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽係用於在受試者(例如人類)中治療HIV感染或HIV病毒複製或AIDS或延緩AIDS發作之方法。

【0224】提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在有需要之受試者中治療或預防HIV感染之方法。在某些實施例中，提供一種本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在有需要之受試者中治療HIV感染之方法。在某些實施例中，有需要之個體為已感染HIV之人類。在某些實施例中，有需要之個體為已感染HIV但尚未罹患AIDS之人類。在某些實施例中，有需要之個體為具有罹患AIDS之風險的個體。在某些實施例中，有需要之受試者為已感染HIV且已罹患AIDS之人類。

【0225】在一個實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種(例如一、二、三或四種；或一種或兩種；或一至三種；或一至四種)如本文中所描述之其他治療劑之組合，其係用於治療或預防有需要之受試者中之HIV感染之方法。在一個實施例中，該等其他治療劑係選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、二硫化蛋白質異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚拮抗劑、HIV-1病毒感染性因子抑

制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白質抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆細胞週期素調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白質抑制劑、HIV POL蛋白質抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、脫氧胞苷激酶抑制劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶激活複合抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。在某些實施例中，該等其他治療劑係選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物或其任何組合。

【0226】在一個實施例中，提供一種本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與第一其他治療劑及第二其他治療劑之組合，該第一其他治療劑係選自由以下組成之群：反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide fumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺，其中該第二其他治療劑為安卓西他賓(emtricitabine)，該組合係用於在有需要之個體中治療或預防HIV感染之方法。在特定實施例中，提供一種本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與第一其他治療劑及第二其他治療劑之組合，該第一其他治療劑係

選自由以下組成之群：反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋艾拉酚胺及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺，其中該第二其他治療劑為安卓西他賓，該組合係用於在有需要之受試者中治療或預防HIV感染之方法。

【0227】在特定實施例中，提供本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在個體暴露於病毒之情況下，預防發生HIV感染及/或用於阻止病毒確立永久性感染及/或用於預防出現疾病之症狀及/或用於預防病毒在血液中達到可偵測水準，例如用於暴露前預防(PrEP)及暴露後預防(PEP)。因此，在某些實施例中，提供用於降低獲得HIV (例如HIV-1及/或HIV-2)之風險的方法。舉例而言，用於降低獲得HIV (例如HIV-1及/或HIV-2)之風險的方法包含投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，用於降低獲得HIV (例如HIV-1及/或HIV-2)之風險的方法包含投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種其他治療劑之組合。在某些實施例中，用於降低獲得HIV (例如HIV-1及/或HIV-2)之風險的方法包含投與一種醫藥組合物，其包含治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0228】在某些實施例中，用於降低獲得HIV (例如HIV-1及/或HIV-2)之風險的方法包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之投藥與較安全性行為之組合。在某些實施例中，用於降低獲得HIV (例如HIV-1及/或HIV-2)之風險的方法包含向具有獲得HIV之風險的個體進行投藥。具有獲得HIV之高風險之個體的實例包括(但不限於)具有性傳播HIV之風險的個體。

【0229】在某些實施例中，獲得HIV之風險之降低至少約40%、

50%、60%、70%、80%、90%或95%。在某些實施例中，獲得HIV之風險之降低至少約75%。在某些實施例中，獲得HIV之風險之降低約80%、85%或90%。

【0230】在另一實施例中，揭示本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以在罹患或具有罹患感染之風險的人類中治療HIV感染之藥劑。

【0231】本文亦揭示用於治療性治療或延緩AIDS發作的本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0232】本文亦揭示用於預防性或治療性治療HIV感染之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0233】在某些實施例中，可使用本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為研究工具(例如用於研究受試者中或活體外HIV逆轉錄酶之抑制)。

【0234】提供一種套組，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及適合的封裝。在一個實施例中，套組進一步包括使用說明書。在一個態樣中，套組包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及化合物在治療本文中所描述之疾病或病狀方面之使用說明書。

【0235】提供一種製品，其在適合容器中包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器及靜脈袋。

【0236】

*HIV組合療法之投藥*

在某些實施例中，本文所揭示之化合物係與一或多種其他治療劑一

起投與。本文所揭示之化合物與一或多種其他治療劑之共同投藥通常係指同時或依序投與本文所揭示之化合物及一或多種其他治療劑，使得治療有效量之本文所揭示之化合物及一或多種其他治療劑皆存在於患者體內。當依序投與時，該組合可以兩次或更多次投藥形式投與。

【0237】共同投藥包括在投與單位劑量之一或多種其他治療劑之前或之後投與單位劑量的本文所揭示之化合物。舉例而言，可在投與一或多種其他治療劑數秒、數分鐘或數小時內投與本文所揭示之化合物。在一些實施例中，首先投與單位劑量之本文所揭示之化合物，隨後在數秒或數分鐘內投與單位劑量之一或多種其他治療劑。或者，首先投與單位劑量之一或多種其他治療劑，隨後在數秒或數分鐘內投與單位劑量之本文所揭示之化合物。在其他實施例中，首先投與單位劑量之本文所揭示之化合物，隨後在數小時(例如，1-12小時)之後投與單位劑量之一或多種其他治療劑。在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種其他治療劑，隨後在數小時(例如，1-12小時)之後投與單位劑量之本文所揭示之化合物。

【0238】在某些實施例中，本文所揭示化合物與一或多種其他治療劑以單一劑型組合以用於向患者同時投與，例如呈用於口服投藥之固體劑型形式。

【0239】在某些實施例中，將式(I)化合物調配成錠劑，其可視情況含有一或多種其他適用於治療HIV之化合物。在某些實施例中，錠劑可含有另一種用於治療HIV之活性成分，諸如HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑及其組合。

【0240】在某些實施例中，此類錠劑適用於每天一次給藥。

【0241】

*HIV組合療法*

在上述實施例中，其他治療劑可為抗HIV劑。HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、二硫化蛋白質異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚拮抗劑、HIV-1病毒感染性因子抑制劑、TAT蛋白質抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白質抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM結構域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆細胞週期素調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白質抑制劑、HIV POL蛋白質抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、脫氧胞苷激酶抑制劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶激活複合抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗及其組合。

【0242】在一些實施例中，其他治療劑係選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV

逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV侵入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體，及雙特異性抗體，及「抗體樣」治療性蛋白質，及其組合。

【0243】

*HIV組合藥物*

組合藥物之實例包括ATRIPLA® (依法韋侖(efavirenz)、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯(tenofovir disoproxil fumarate)及安卓西他賓(emtricitabine)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林(rilpivirine)、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓)；STRIBILD® (埃替格韋(elvitegravir)、考比西他(cobicistat)、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓)；TRUVADA® (反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓)；ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林)；GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋)；地瑞那韋(darunavir)、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及考比西他；依法韋侖、拉米夫定(lamivudine)及反丁烯二酸替諾福韋雙索酯；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋雙索酯；替諾福韋(tenofovir)及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋；COMBIVIR® (齊多夫定(zidovudine)及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)及拉米夫定；

ABC+3TC)；KALETRA® (ALUVIA®；洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir))；TRIUMEQ® (都魯拉韋(dolutegravir)、阿巴卡韋(abacavir)及拉米夫定)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；阿紮那韋及考比西他；硫酸阿紮那韋及考比西他；硫酸阿紮那韋及利托那韋；地瑞那韋(darunavir)及考比西他；都魯拉韋(dolutegravir)及利匹韋林；都魯拉韋及利匹韋林鹽酸鹽；都魯拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平(nevirapine)及齊多夫定；雷特格韋(raltegravir)及拉米夫定；多拉韋林(doravirine)、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋雙索酯；多拉韋林、拉米夫定及替諾福韋雙索酯；都魯拉韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋雙索酯+安卓西他賓+利匹韋林鹽酸鹽、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定及拉米夫定；Vacc-4x及羅米地辛(romidepsin)；及APH-0812。

【0244】

*其他HIV藥物*

用於治療HIV之其他藥物之實例包括乙醯嗎喃(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、格瑪木因(Gamimune)、米特法林(metenkefalin)、納曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡醯奎寧酸、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因療法、MazF基因療法、BlockAide、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、

HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040 (PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo及VIR-576。

【0245】

*HIV蛋白酶抑制劑*

HIV蛋白酶抑制劑之實例包括安普那韋(amprenavir)、阿紮那韋(atazanavir)、貝卡那韋(brecanavir)、地瑞那韋(darunavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、夫沙那韋鈣、茚地那韋(indinavir)、硫酸茚地那韋、洛匹那韋(lopinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈非那韋、利托那韋(ritonavir)、沙喹那韋(saquinavir)、甲磺酸沙喹那韋、替拉那韋(tipranavir)、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008及TMC-310911。

【0246】

*HIV逆轉錄酶抑制劑*

HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括達匹韋林(dapivirine)、地拉韋定(delavirdine)、甲磺酸地拉韋定、多拉韋林(doravirine)、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、香菇多醣(lentinan)、奈韋拉平、利匹韋林、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005及VM-1500。

【0247】HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括阿德福韋(adefovir)、阿德福韋酯、阿茲夫定(azvudine)、安卓西他賓、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福

韋艾拉酚胺、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、VIDEX®及VIDEXEC®（地達諾新(didanosine)，ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿普瑞西他濱(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱(elvucitabine)、非替那韋(festinavir)、氟沙定替酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林(etravirine)、OCR-5753、乳清酸替諾福韋雙索酯、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、紮西他濱(zalcitabine)、齊多夫定、GS-9131、GS-9148、MK-8504及KP-1461。

【0248】

*HIV整合酶抑制劑*

HIV整合酶抑制劑之實例包括埃替格韋、薑黃素、薑黃素之衍生物、菊苣酸、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金黃三羧酸、金黃三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素、槲皮素之衍生物、雷特格韋、都魯拉韋、JTK-351、比替拉韋(bictegravir)、AVX-15567、卡伯拉韋(cabotegravir) (長效可注射)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgins)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、芘二磺酸、T-169及卡伯拉韋(cabotegravir)。

HIV非催化位點或異位整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括CX-05045、CX-05168及CX-14442。

【0249】

*HIV進入抑制劑*

HIV進入(融合)抑制劑之實例包括森尼韋若(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4連接抑制劑、gp120抑制劑及CXCR4抑制劑。

【0250】CCR5抑制劑之實例包括阿普納維(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、森尼韋若、PRO-140、艾達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680及vMIP (海米普(Haimipu))。

【0251】gp41抑制劑之實例包括艾博韋他(albuvirtide)、恩夫韋地(enfuvirtide)、BMS-986197、恩夫韋地生物更佳藥、恩夫韋地生物類似藥、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚體及西夫韋他(sifuvirtide)。

【0252】CD4連接抑制劑之實例包括伊利祖單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0253】gp120抑制劑之實例包括Radha-108 (receptol) 3B3-PE38、BanLec、基於膨潤土之奈米醫學、福斯薩維緩血酸胺(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831及BMS-663068。

【0254】CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP (海米普)。

【0255】

*HIV成熟抑制劑*

HIV成熟抑制劑之實例包括BMS-955176及GSK-2838232。

【0256】

*潛伏逆轉劑*

潛伏逆轉劑之實例包括組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、諸如萬珂(velcade)之蛋白酶體抑制劑、蛋白質激酶C (PKC)活化劑、Smyd2抑制劑、BET-溴結構域4 (BRD4)抑制劑、離子黴素(ionomycin)、PMA、SAHA (辛二醯苯胺異羥肟酸，或辛二醯基、苯胺，及氧肟酸)、AM-0015、ALT-803、NIZ-985、NKTR-255、IL-15調節抗體、JQ1、二硫龍、兩性黴素B，及諸如拉格唑拉類似物(largazole analog)之泛素抑制劑，及GSK-343。

HDAC抑制劑之實例包括羅米地辛、伏立諾他(vorinostat)及帕比諾他(panobinostat)。

【0257】PKC活化劑之實例包括吲哚內醯胺(indolactam)、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇B (ingenol B)及DAG內酯。

【0258】

*衣殼抑制劑*

衣殼抑制劑之實例包括衣殼聚合抑制劑或衣殼分裂化合物、諸如偶氮二甲醯胺之HIV核衣殼p7 (NCp7)抑制劑、HIV p24衣殼蛋白質抑制劑、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301及AVI-CAN1-15系列。

【0259】

*基於免疫之療法*

基於免疫之療法之實例包括toll樣受體調節劑，諸如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12及tlr13；漸進式細胞死亡蛋白質1 (Pd-1)調節劑；漸進式死亡配位體1 (Pd-L1)調節

劑；IL-15促進劑；德瑪韋(DermaVir)；介白素-7；氯奎寧(羥基氯奎)；普留淨(proleukin) (阿地白介素(aldesleukin)，IL-2)；干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；羥基脲；黴酚酸嗎啉乙酯(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)；利巴韋林(ribavirin)；瑞他立德(rintatolimod)、聚合物聚乙二亞胺(PEI)；吉朋(gepon)；瑞他立德(rintatolimod)；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、介白素-15/Fc融合蛋白、諾姆福隆(normferon)、聚乙二醇化干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b、重組型介白素-15、RPI-MN、GS-9620、STING調節劑、RIG-I調節劑、NOD2調節劑及IR-103。

【0260】

*磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑*

PI3K抑制劑之實例包括艾德斯布(idelalisib)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、CAI乳清酸鹽、考班昔布(copanlisib)、杜維力絲(duvelisib)、吉達力絲(gedatolisib)、來那替尼(neratinib)、帕努昔布(panulisib)、哌立福新(perifosine)、皮克立西(pictilisib)、皮拉力絲(pilaralisib)、普喹替尼甲磺酸酯(puquitinib mesylate)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉、索諾昔布(sonolisib)、泰尼西布(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765及ZSTK-474。

【0261】

*α-4/β-7拮抗劑*

整合素α-4/β-7拮抗劑之實例包括PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特甲基(carotegrast methyl)及維多珠單抗(vedolizumab)。

【0262】

*HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質*

HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質之實例包括DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、bnABs (廣譜中和HIV-1抗體)、BMS-936559、TMB-360及靶向HIV gp120或gp41之抗體、靶向HIV之抗體募集分子、抗CD63單克隆抗體、抗GB病毒C抗體、抗GP120/CD4、CCR5雙特異性抗體、抗nef單結構域抗體、抗Rev抗體、駱駝衍生之抗CD18抗體、駱駝衍生之抗ICAM-1抗體、DCVax-001、靶向gp140之抗體、基於gp41之HIV治療性抗體、人類重組型mAb (PGT-121)、伊利祖單抗(ibalizumab)、Immuglo、MB-66。

【0263】以此方式靶向HIV之抗體之實例包括巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、C2F5、2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、8ANC195、3BNC117、3BNC60、10-1074、PGT145、PGT121、PGT-151、PGT-133、MDX010 (伊派利單抗(ipilimumab))、DH511、N6、VRC01 PGDM1400、A32、7B2、10E8、10E8v4、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、MGD-014及VRC07。

HIV雙特異性抗體之實例包括MGD014。

【0264】

*藥物動力學增強劑*

藥物動力學增強劑之實例包括考比西他及利托那韋。

【0265】

*其他治療劑*

其他治療劑之實例包括揭示於以下中之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences)及WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

【0266】

*HIV疫苗*

HIV疫苗之實例包括肽疫苗、重組型子單元蛋白疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、CD4衍生之肽疫苗、疫苗組合、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、單體gp120 HIV-1次型C疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多進化枝DNA

重組型腺病毒-5 (rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚 -ICLC 佐劑化疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、gp140[δ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env進化枝C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001及病毒樣顆粒疫苗(諸如假病毒顆粒疫苗)、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、共軛多肽疫苗、樹突狀細胞疫苗、 基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐劑)、I i-key/MHC II類抗原決定基雜交肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多進化枝Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺失型HCMV載體HIV gag疫苗、重組型肽疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160 HIV疫苗、 RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治療性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x+羅米地辛、變異型gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及MVA.HTI。

【0267】

*HIV組合療法*

在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之其他治療劑組合：ATRIPLA® (依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓)；STRIBILD® (埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓)；TRUVADA® (反丁烯二酸替諾福韋雙索酯及安卓西他賓；TDF+FTC)；DESCOVY® (替諾福韋艾拉酚胺及安卓西他賓)；ODEFSEY® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林)；GENVOYA® (替諾福韋艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋)；阿德福韋；阿德福韋酯；考比西他；安卓西他賓；替諾福韋；替諾福韋雙索酯；反丁烯二酸替諾福韋雙索酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ® (都魯拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；都魯拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；雷特格韋；雷特格韋及拉米夫定；馬拉維若；恩夫韋地；ALUVIA® (KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR® (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋及考比西他；阿紮那韋及考比西他；地瑞那韋及考比西他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；都魯拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；地瑞那韋；拉米夫定；普拉斯汀；夫沙那韋；夫沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊

多夫定；奈韋拉平；沙喹那韋；甲磺酸沙喹那韋；阿地白介素；紮西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋定；甲磺酸地拉韋定；Radha-108 (瑞西普托(receptol))；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋雙索酯；依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋雙索酯；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0268】熟習此項技術者應瞭解，可包括超過一種上文所列之類別的上文所列之其他治療劑。特定類別不意欲限制此等類別中所列舉之彼等化合物之功能性。

【0269】在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑組合。在另一特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另一實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在另一實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與兩種HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑組合。

【0270】在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：硫酸阿巴卡韋、比替拉韋、替諾福韋、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、替諾福韋艾拉酚胺或半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺。

【0271】在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽與以下組合：替諾福韋、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、替諾福韋艾拉酚胺或半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺。

【0272】在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：選自由以下組成之群的第一其他治療劑：硫酸阿巴卡韋、比替拉韋、替諾福韋、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、替諾福韋艾拉酚胺及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；及選自由安卓西他賓及拉米夫定組成之群的第二其他治療劑。

【0273】在特定實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自由替諾福韋、替諾福韋雙索酯、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、替諾福韋艾拉酚胺及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺組成之群的第一其他治療劑及第二其他治療劑組合，其中第二其他治療劑為安卓西他賓。

【0274】如本文中所揭示之化合物(例如任何式(I)化合物)可與一或多種其他治療劑以式(I)化合物之任何劑量(例如1 mg至1000 mg化合物)組合。

【0275】在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5-30 mg替諾福韋艾拉酚胺組合，該替諾福韋艾拉酚胺呈反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺，或替諾福韋艾拉酚胺之溶劑合物形式之任何鹽形式。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5-30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與5-10 mg、5-15 mg、5-20 mg、5-25 mg、25-30 mg、20-30 mg、15-30 mg或10-30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚

胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺或替諾福韋艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。如本文中所揭示之化合物(例如式(I)化合物)可與本文中提供之試劑以任何劑量之化合物(例如1 mg至1000 mg化合物)形式組合，如同各劑量組合係特定及個別地列舉一般。

【0276】在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與200至400 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與300 mg反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或替諾福韋雙索酯及200 mg安卓西他賓組合。如本文中所揭示之化合物(例如式(I)化合物)可與本文中提供之試劑以任何劑量之化合物(例如1 mg至1000 mg化合物)形式組合，如同各劑量組合係特定及個別地列舉一般。

【0277】在某些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷或核苷酸抑制劑及整合酶抑制劑組合。在某些實施例

中，將本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與GS-9131及比替拉韋組合。

【0278】在一個實施例中，提供一種套組，其包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種(例如，一種、兩種、三種、一種或兩種或一至三種)其他治療劑之組合。

【0279】本文所揭示之方法之某些實施例不包括投與藥物動力學增強劑。舉例而言，在本文所揭示之某些方法中，在用本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療期間，未向受試者投與藥物動力學增強劑，諸如考比西他或利托那韋。因此，在某些實施例中，提供一種治療或預防人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之方法，其包含向向有需要之受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該治療不包含投與藥物動力學增強劑。在某些實施例中，提供一種治療或預防人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之方法，其包含每天一次向有需要之受試者投與治療有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該治療不包含投與藥物動力學增強劑。

【0280】

*基因療法及細胞療法*

基因療法及細胞療法包括用於使基因沉默之基因修飾；用於直接殺滅感染細胞之基因方法；經設計以將患者之大部分自身免疫系統替換以增強對感染細胞之免疫反應或使患者之自身免疫系統活化以殺死感染細胞或尋找且殺死感染細胞之免疫細胞輸注；用於修飾細胞活性以進一步改變針對感染之內源性免疫反應之基因方法。

【0281】樹突狀細胞療法之實例包括AGS-004。

【0282】

*基因編輯器*

基因組編輯系統係選自由以下組成之群：CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及大範圍核酸酶系統。

【0283】靶向HIV之CRISPR/Cas9系統之實例包括EBT101。

【0284】

*CAR-T細胞療法*

將一群免疫效應細胞工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)，其中CAR包含HIV抗原結合域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其一部分、gp120或其一部分、gp120上之CD4結合位點、gp120上之CD4誘導結合位點、gp120上之N聚糖、gp120之V2、gp41上之近膜區域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞為CD4+、CD8+ T細胞或其組合。

【0285】HIV CAR-T之實例包括VC-CAR-T。

【0286】

*TCR-T細胞療法*

將TCR-T細胞工程改造以靶向存在於病毒感染細胞之表面上的HIV衍生肽。

【0287】

**實例**

熟習此項技術者將顯而易見用於製備本文中所描述之新穎化合物的方法，其中適合的程序描述於例如以下反應流程及實例中。

【0288】章節1提供用於組裝式I化合物、製備如本文中所使用之中

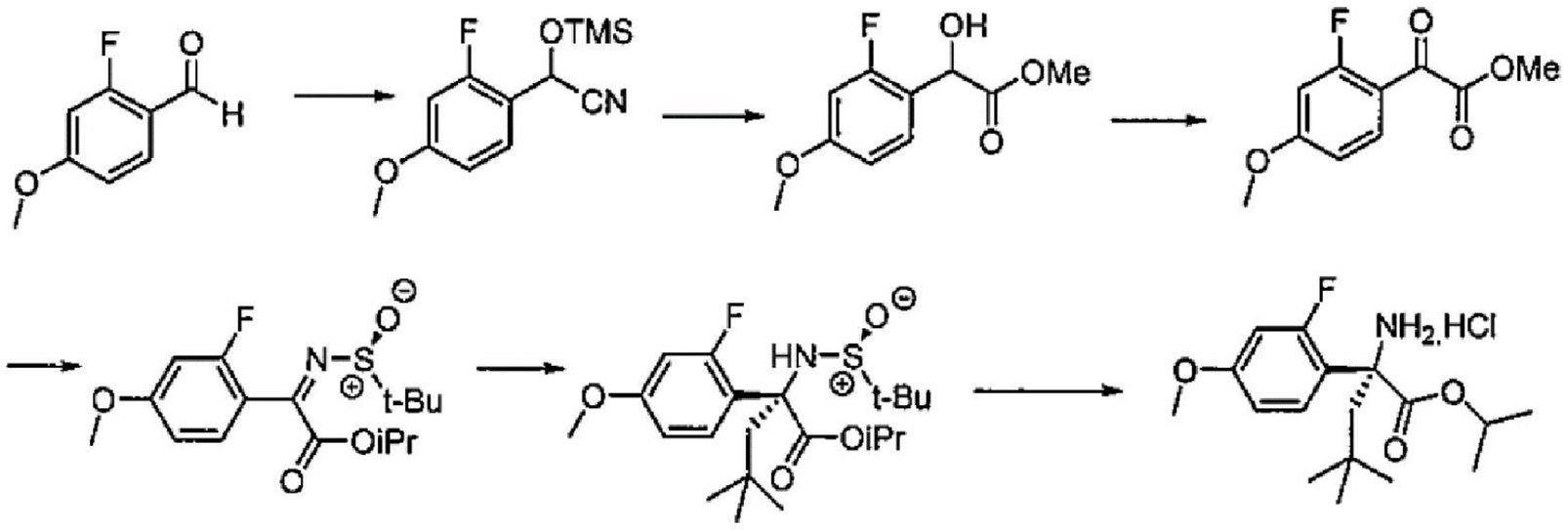
間物、實例合成及化合物之例示性合成流程。章節2展示生物活性。

【0289】

**1. 合成實例**

**製備中間物**

**製備異丙基(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊酸酯(方法I)**




製備**2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-((三甲基矽烷基)氧基)乙腈**：在0℃下，在氬氣氛圍下，向經攪拌之2-氟-4-甲氧基苯甲醛(200 g，1.3 mol)予DCM (2000 mL)中之溶液中添加TMSCN (486 mL，3.9 mol)。接著，向反應混合物中逐份添加$ZnI_2$ (6.2 kg，1.9 mol)且在室溫下攪拌3小時。接著，反應混合物用DCM稀釋且用水洗滌。分離有機層，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0290】製備**2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-羥基乙酸甲酯**：在0℃下，向經攪拌之2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-((三甲基矽烷基)氧基)乙腈(300 g，1.2 mol)於MeOH中之溶液中添加TMSCl (303 mL，2.4 mol)且在室溫下攪拌所得反應混合物16小時。接著，混合物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。分離有機層且經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(溶離梯度5-10% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0291】製備**2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-側氧基乙酸甲酯**：在0℃下，向2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-羥基乙酸甲酯(150 g，0.7 mol)於DCM (1500

mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(387 g，0.91 mol)且在室溫下攪拌1小時。接著，反應混合物用乙酸乙酯稀釋且相繼用水及$NaHCO_3$溶液洗滌。分離有機層，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(溶離梯度5-10% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到化合物。

【0292】製備**(S)-2-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-2-(2-氟-4-甲氧苯基)乙酸異丙酯**：向經攪拌之2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-側氧基乙酸甲酯(80 g，0.38 mol)及(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(59.4 g，0.49 mol)於THF (1200 mL)中之溶液中逐滴添加$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (150 mL，0.49 mol)。接著，使混合物回流16小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物用EtOAc稀釋且相繼用水及鹽水洗滌。分離有機層，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由矽膠純化(溶離梯度 10-15% EtOAc/己烷)殘餘物，得到產物。

【0293】製備**(*R*)-2-(((S)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：藉由以下程序製備溴化新戊基鎂：在室溫下，向含鎂屑(12.7 g，0.52 mol；藉由用1 M $HNO_3$洗滌，接著用$H_2O$、丙酮洗滌且乾燥5小時來活化)之乙醚(900 mL)中逐滴添加新戊基溴(59 mL，0.39 mol)且攪拌15分鐘。將反應混合物加熱至40℃保持2小時。使反應混合物冷卻至室溫且將此鎂試劑備用。在-78℃下，向(S)-2-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-2-(2-氟-4-甲氧苯基)乙酸異丙酯(45 g，0.13 mol)於DCM (200 mL)及THF (500 mL)之混合物中之溶液中逐滴添加鎂試劑且在-78℃下攪拌所得反應混合物3小時。反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液淬滅，用EtOAc稀釋且用水洗滌。分離有機層，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。經由矽膠管柱層析(溶離梯度40-80% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到

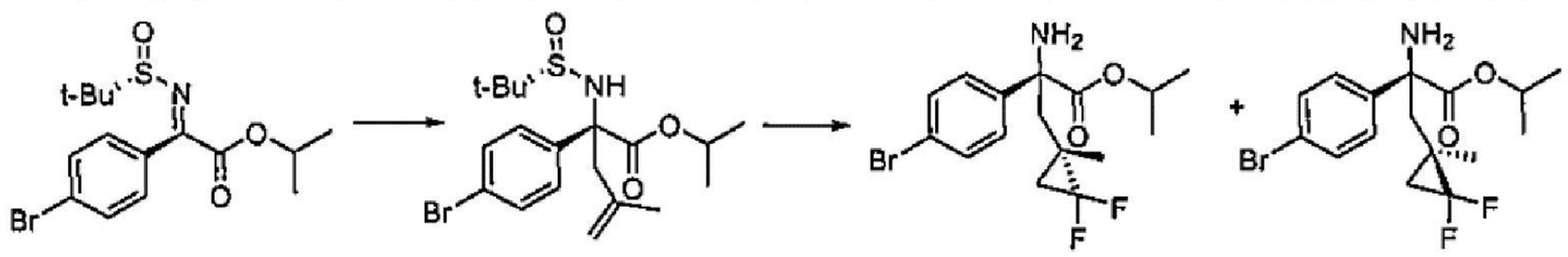
產物。

【0294】製備**(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯鹽酸鹽**：在0℃下，向(*R*)-2-(((S)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(34 g，0.081 mol)於DCM (350 mL)中之溶液中添加含氯化氫之1,4-二噁烷(4 M，150 mL)且在室溫下攪拌1小時。藉由蒸餾移除溶劑。殘餘物用己烷濕磨且乾燥，得到產物。

【0295】除非另有說明，否則製備實例中使用之其他α,α-經雙取代之胺基酸酯係藉由**方法I**製備。

【0296】

**製備2-胺基-2-(4-溴苯基)-3-((S)-2,2-二氟-1-甲基環丙基)丙酸異丙酯及2-胺基-2-(4-溴苯基)-3-((R)-2,2-二氟-1-甲基環丙基)丙酸異丙酯**



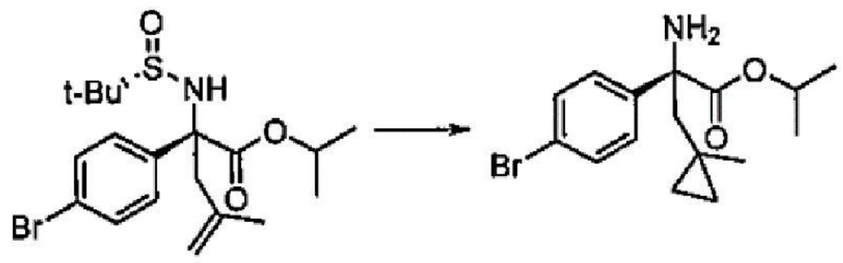

製備**2-(4-溴苯基)-2-(((S)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯**：在-78℃下，向(S)-2-(4-溴苯基)-2-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)乙酸異丙酯(1.8 g，5 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中逐滴添加含氯化2-甲基烯丙基鎂溶液之四氫呋喃(0.5 M，19 mL)且在-78℃下攪拌15分鐘。接著，向混合物中添加飽和氯化銨且使所得混合物達到室溫。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析(1-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0297】製備**2-胺基-2-(4-溴苯基)-3-((S)-2,2-二氟-1-甲基環丙基)丙酸異丙酯及2-胺基-2-(4-溴苯基)-3-((*R*)-2,2-二氟-1-甲基環丙基)丙酸異丙酯**：向2-(4-溴苯基)-2-(((S)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-4-甲基戊-4-烯酸異

丙酯(332 mg，0.071 mmol)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加溴化四丁基銨(7 mg，0.0023 mmol)。接著，向混合物中添加三甲基(溴二氟甲基)矽烷(0.24 mL，2 mmol)。在下100℃加熱反應混合物隔夜。在冷卻至室溫之後，藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH)純化粗混合物且藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)進一步純化，得到產物2-胺基-2-(4-溴苯基)-3-((S)-2,2-二氟-1-甲基環丙基)丙酸異丙酯(53 mg，18%)及2-胺基-2-(4-溴苯基)-3-((*R*)-2,2-二氟-1-甲基環丙基)丙酸異丙酯(41 mg，14%)。隨機指定兩種異構體之結構。

【0298】

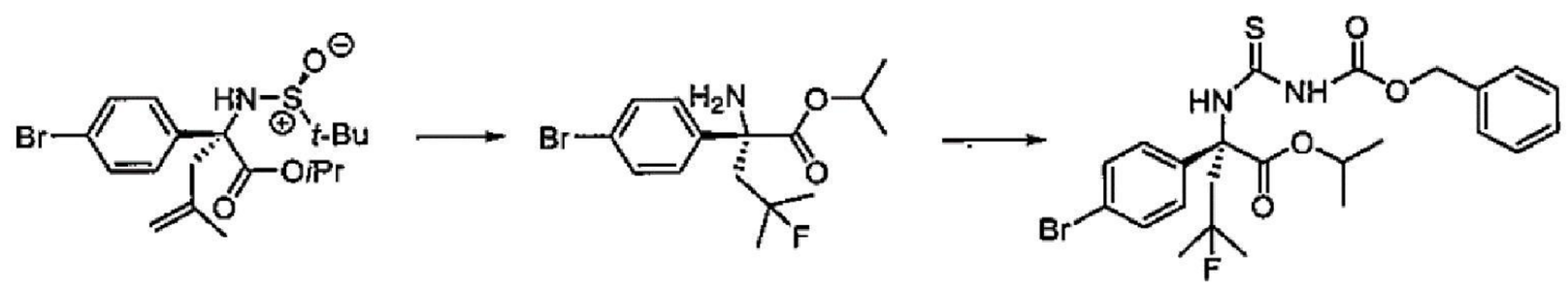
**製備2-胺基-2-(4-溴苯基)-3-(1-甲基環丙基)丙酸異丙酯**




製備**2-胺基-2-(4-溴苯基)-3-(1-甲基環丙基)丙酸異丙酯**：在室溫下攪拌2-(4-溴苯基)-2-(((S)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯(0.2 g，0.046 mmol)、三氟乙酸(0.28 mL，4 mmol)、含二乙基鋅之己烷(1.0 M，4 mL)及二碘甲烷(0.3 mL，4 mmol)於DCM (10 mL)中之反應混合物隔夜。反應混合物用水洗滌且用EtOAc萃取。有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0299】

**製備(R)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-4-氟-4-甲基戊酸異丙酯**



製備**(R)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4-氟-4-甲基戊酸異丙酯**：將純的60-70% HF-脲(10 mL)裝入聚丙烯瓶中且冷卻至0℃。接著，經5分鐘添加(R)-2-(4-溴苯基)-2-(((S)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯(1.20 g，0.004 mol)於DCM (10 mL)中之溶液。使反應物升溫至23℃隔夜。將50% w/v KOH水溶液(50 mL)及DCM (50 mL)裝入單獨的聚丙烯瓶中且接著冷卻至0℃。使用聚丙烯滴管，經5分鐘向兩相KOH系統中緩慢添加反應混合物。最終pH值為約7.5。再添加50% w/v KOH水溶液(10 mL)及DCM (100 mL)。收集有機相且用DCM (50 mL)萃取水層。將合併之有機物濃縮至約60 mL總體積且直接用於下一步驟中。

【0300】製備**(R)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-4-氟-4-甲基戊酸異丙酯**：向自前一步驟獲得之(R)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4-氟-4-甲基戊酸異丙酯於DCM (60 mL)中之有機溶液中添加飽和$NaHCO_3$水溶液(60 mL)。接著，在室溫下，在快速攪拌下添加異硫代氰酸苯甲氧羰基酯(1.25 g，6.48 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。分離兩個層且接著用DCM (20 mL)萃取水層16小時。乾燥($Na_2SO_4$)合併之有機層，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

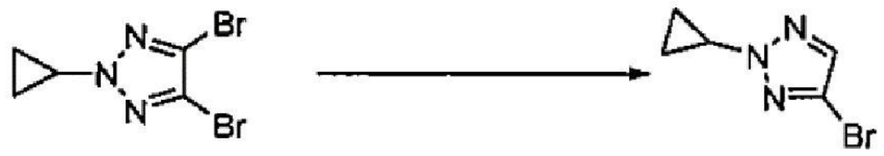
【0301】

**製備(R)-2-胺基-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸異丙酯(方法II)**

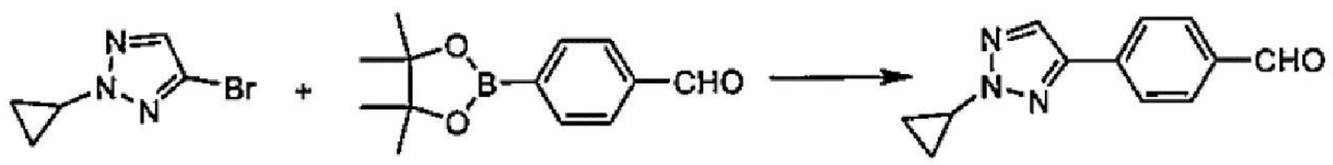


製備**4,5-二溴-2-環丙基-2H-1,2,3-三唑**：在20 L圓底燒瓶中置放4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑(500 g，2.20 mol)、DCE (5 L)、2-甲基呋喃(5 L)、環丙基硼酸(379 g，4.41 mol)、$Cu(OAc)_2$ (401 g，2.20 mol)、2,2-二吡

啶基(344 g，2.21 mol)及碳酸鈉(467 g，4.41 mol)。在80℃下攪拌混合物隔夜。在反應物冷卻至室溫之後，過濾混合物。在真空下濃縮濾液，溶解於5 L EtOAc中，相繼用2×1 L之1 N氯化氫及1×1 L之鹽水洗滌，經硫酸鈉($Na_2SO_4$)乾燥且在真空中濃縮，得到產物。



【0302】製備**4-溴-2-環丙基-2H-1,2,3-三唑**：在-78℃下，在攪拌下向3000 mL 4頸圓底燒瓶中添加4,5-二溴-2-環丙基-2H-1,2,3-三唑(100 g，375 mmol)於四氫呋喃(1000 mL)中之溶液，接著逐滴添加n-BuLi (2.5 M，165 mL)且在相同溫度下攪拌30分鐘。接著藉由添加500 mL水來淬滅反應物。用2×1000 mL EtOAc萃取混合物且合併有機層，用1×500 mL鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥且在真空中濃縮。用乙酸乙酯/PE (1:100-1:30)溶離，將殘餘物施用於矽膠管柱上，得到產物。$^1$H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (s, 1H), 3.97 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.13- 1.02 (m, 2H)。

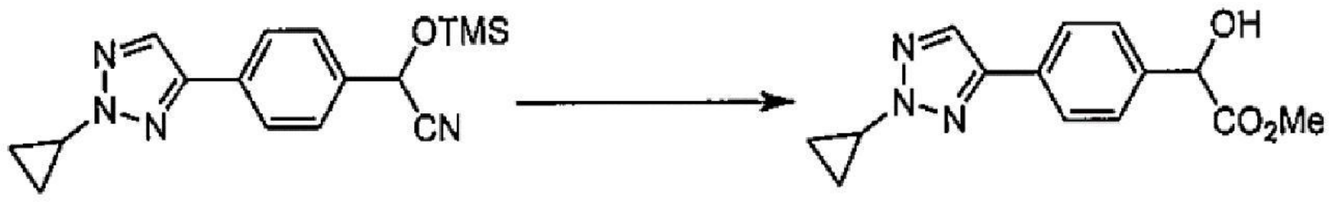


【0303】製備**4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲醛**：向4-溴-2-環丙基-2H-1,2,3-三唑(38 g，202 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯甲醛(56 g，242 mmol)於ACN (190 mL)及$H_2O$ (190 mL)中之混合物中添加$K_3PO_4$ (107 g，505 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (11.6 g，10.1 mmol)且在85℃下攪拌12小時。

【0304】在冷卻後，過濾反應混合物且用EtOAc (300 mL×2)萃取。合併有機萃取物，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。用石油醚/乙酸乙酯=1/0-50/1溶離，藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。



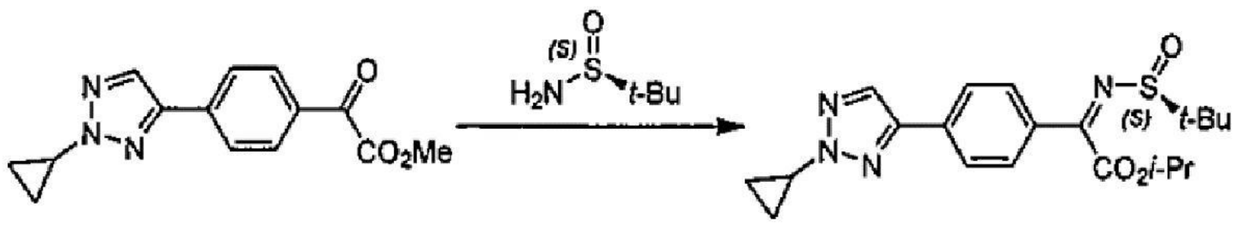
【0305】製備**2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2-((三甲基矽烷基)氧基)乙腈**：向4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲醛(37 g，17 mmol)及DABCO (580 mg，5.2 mmol，0.57 mL)於DCM (300 mL)中之溶液中添加TMSCN (51 g，520 mmol，65 mL)且在25℃下攪拌4小時。混合物用水(200 mL)處理且用EtOAc (200 mL×2)萃取。合併萃取物，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到產物(粗)。



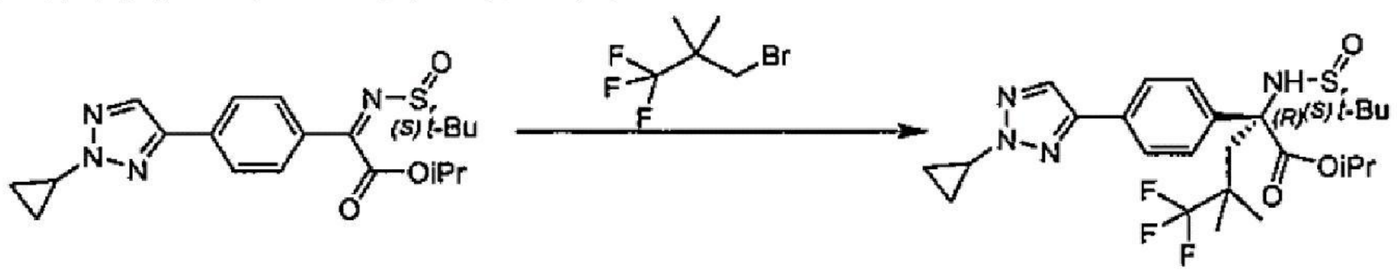
【0306】製備**2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2-羥基乙酸甲酯**：在80℃下，攪拌2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2-((三甲基矽烷基)氧基)乙腈(60 g，19 mmol)及HCl/MeOH (4 M，600 mL)之混合物2小時。在冷卻後，用$NaHCO_3$水溶液中和混合物直至pH=約3-4。過濾所得固體且乾燥濾餅。經乾燥之固體用石油醚(100 mL)濕磨，得到產物。



【0307】製備**2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2-側氧基乙酸甲酯**：向2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2-羥基乙酸甲酯(35 g，128 mmol)於DCM (250 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(108 g，256 mmol，79 mL)且在25℃下攪拌1小時。過濾混合物且將濾液倒入$NaHCO_3$水溶液(500 mL)中，且用EtOAc (300 mL×2)萃取。有機萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，濃縮且用石油醚/乙酸乙酯(1/0-10/1)溶離藉由矽膠管柱層析純化，得到產物。



**【0308】**製備**(S)-2-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙酸異丙酯**：向2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2-羥基乙酸甲酯(23 g，84.8 mmol)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(12.3 g，101 mmol)於正庚烷(160 mL)中之混合物中添加$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (36 g，127 mmol，37 mL)且在80℃下，在$N_2$下攪拌12小時。在冷卻後，反應混合物用水(150 mL)處理且攪拌10分鐘。混合物經由矽藻土過濾且用正庚烷(100 mL)洗滌濾餅。分離兩個相且再用EtOAc (100 mL)萃取水層。有機萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，濃縮，用石油醚/乙酸乙酯(1/0-50/1)溶離藉由矽膠管柱層析純化，得到產物。



**【0309】**製備**(R)-2-(((S)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在25℃下，向含鎂屑(4.41 g，181 mmol)之THF(150 mL)中添加$BrCH_2CH_2Br$ (5.68 g，30 mmol，2.28 mL)。接著，在45℃下添加3-溴-1,1,1-三氟-2,2-二甲基丙烷(31 g，151 mmol)且在相同溫度下攪拌1小時。在冷卻至室溫之後，混合物直接用於下一反應作為格林納試劑(Grignard reagent)。在-78℃下，將此試劑逐滴添加至(S)-2-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙酸異丙酯(24 g，59 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中且接著在25℃下攪拌12小時。用$NH_4Cl$水溶液(100 mL)淬滅反應物且用EtOAc (200 mL，100 mL)萃取混合物。萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，濃縮且用石油醚/乙酸乙酯(1/0-50/1)溶離藉由矽膠管柱層析

純化，得到產物。



**【0310】製備(R)-2-胺基-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在25℃下攪拌(R)-2-(((S)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸異丙酯(21 g，39.7 mmol)及HCl/EtOAc (4 M，200 mL)之混合物1小時。將反應混合物倒入$NaHCO_3$水溶液(250 mL)中，用EtOAc (150 mL，100 mL)萃取，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。用石油醚/乙酸乙酯(1/0-50/1)溶離藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之產物(10 g，59%)。MS計算值: 424.2, [M+1]+ = 425.2; 1H NMR : (MeOD-d4, 400 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 2.65 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.32-1.31 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.19-1.08 (m, 11H)。

**【0311】**

**製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**

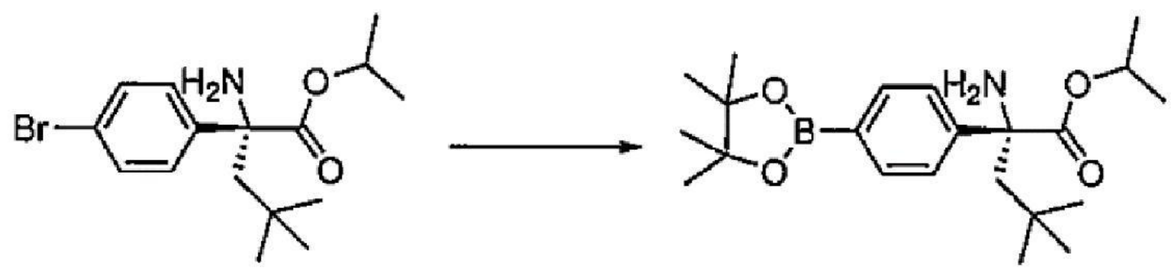


製備**(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(10 g，28 mmol)於EtOAc (100 mL)及飽和$NaHCO_3$溶液(100 mL)中之兩相溶液中添

加異硫代氰酸苯甲氧羰基酯(13.4 g，70 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用EtOAc稀釋且相繼用水及鹽水洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0312】

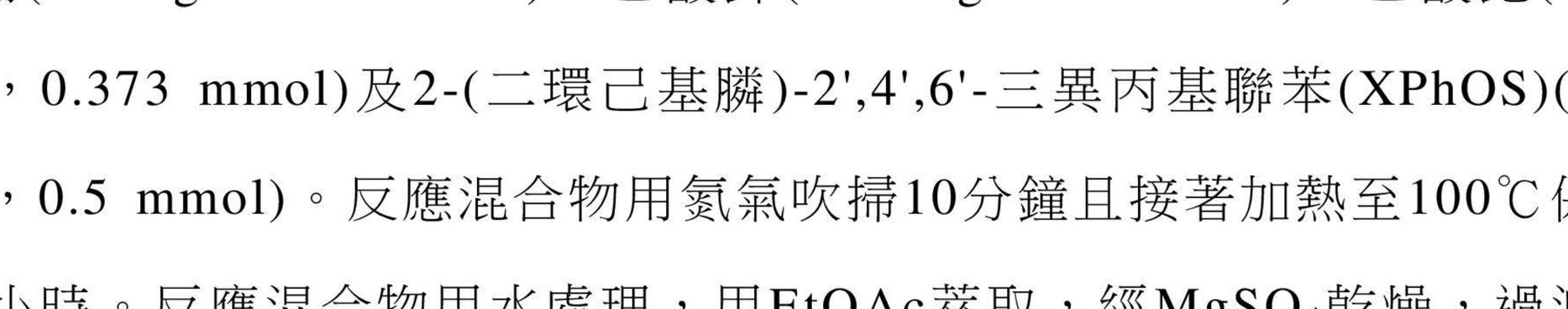
**製備(*R*)-2-胺基-4,4-二甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)戊酸異丙酯**



製備**(*R*)-2-胺基-4,4-二甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)戊酸異丙酯**：向(R)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(850 mg，2.5 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(1.26 g，4.97 mmol)、乙酸鉀(731 mg，7.4 mmol)、乙酸鈀(83.6 mg，0.373 mmol)及2-(二環己基膦)-2',4',6'-三異丙基聯苯(XPhOS)(236 mg，0.5 mmol)。反應混合物用氮氣吹掃10分鐘且接著加熱至100℃保持1.5小時。反應混合物用水處理，用EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0313】

**製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(方法III)**



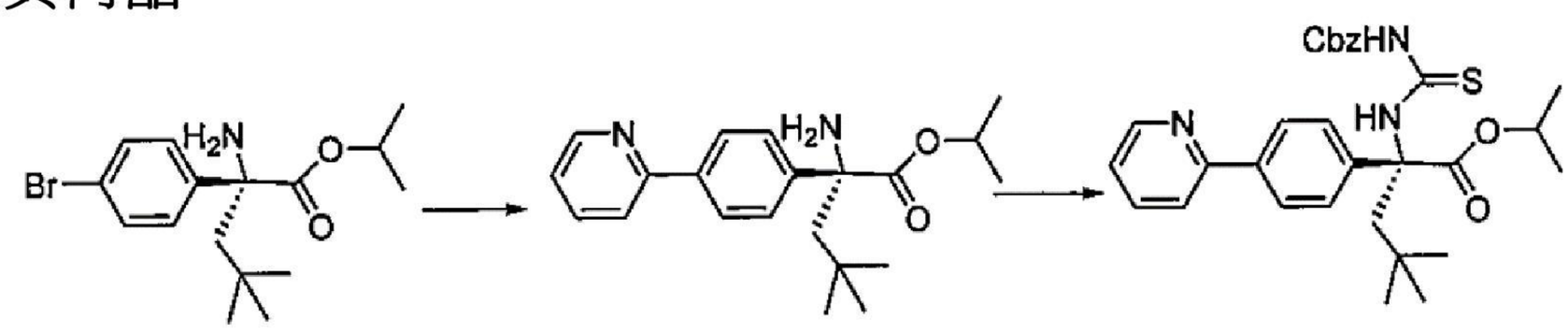
製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酸**

**異丙酯**：在100℃下，攪拌經脫氣之(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(4.0 g，11.7 mmol)於二噁烷(120 mL)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑(5.7 g，23.3 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(2.7 g，2.34 mmol)、碳酸鉀(8.08 g，58.4 mmol)及水(15 mL)中之混合物2小時。使反應混合物冷卻至室溫，用飽和$NaHCO_3$水溶液處理且用EtOAc萃取。攪拌混合物10分鐘。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用飽和$NH_4Cl$水溶液、鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0314】製備**(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向經溫和攪拌之(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酸異丙酯(4.44 g，11.7 mmol)於EtOAc (60 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液($NaHCO_3$)(60 mL)中之兩相溶液中逐滴添加異硫氰酸酯(3.39 g，17.5 mmol)於EtOAc (20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物1小時。分離乙酸乙酯層，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到產物。

【0315】

**製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-4,4-二甲基-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)戊酸異丙酯**



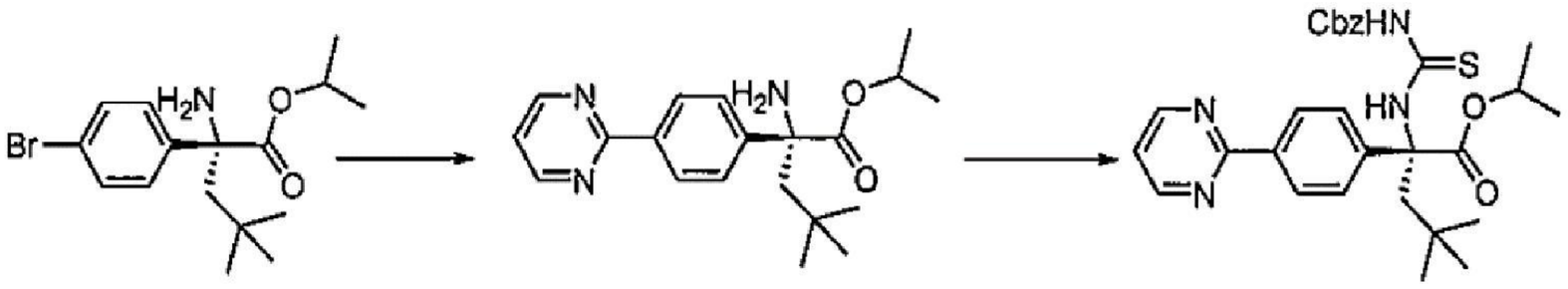

製備**(*R*)-2-胺基-4,4-二甲基-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(3.0 g，8.76 mmol)及2-

(三丁基錫烷基)吡啶(5.85 g，15.9 mmol)於1,4-二噁烷(45 mL)中之溶液中添加雙(三-第三丁基膦)鈀(896 mg，1.76 mmol)。接著，用氬氣吹掃混合物且接著加熱至90℃保持3小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著向混合物中添加10% KF水溶液(45 mL)及乙醚(45 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。接著，混合物經矽藻土過濾；在真空中濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0316】製備**(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-4,4-二甲基-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)戊酸異丙酯**：根據用於製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯之程序來製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-4,4-二甲基-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)戊酸異丙酯。

【0317】

**製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-4,4-二甲基-2-(4-(嘧啶-2-基)苯基)戊酸苯甲酯異丙酯**



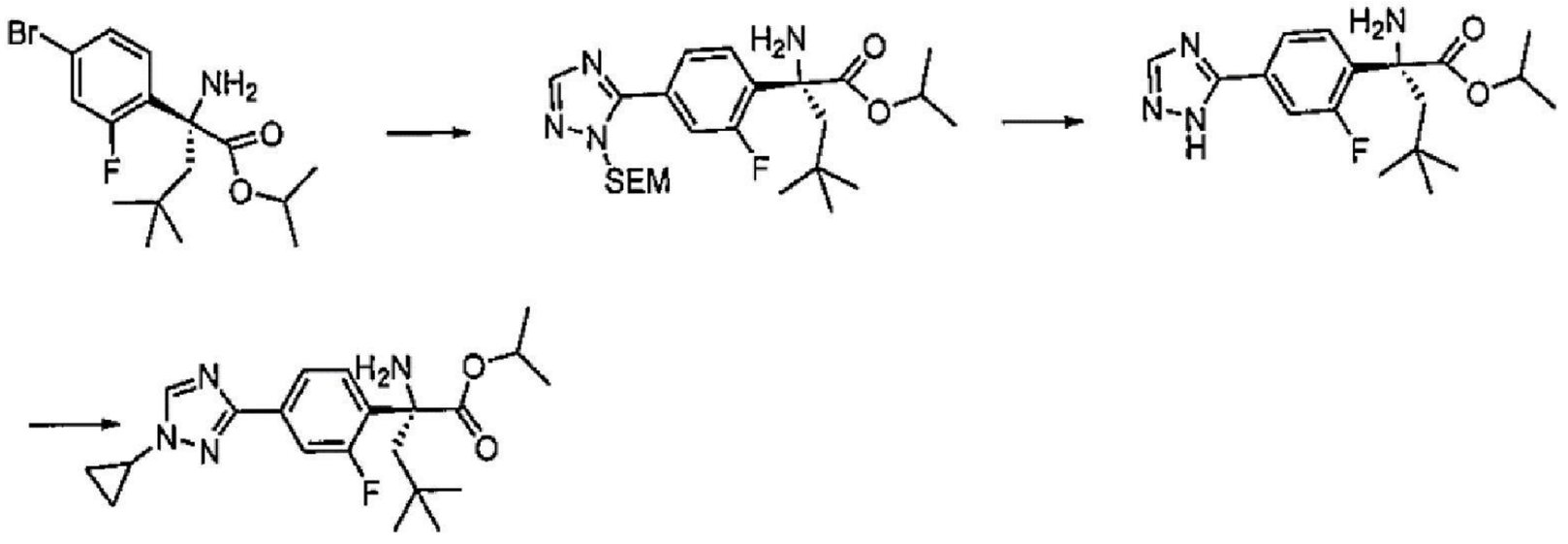

製備**(*R*)-2-胺基-4,4-二甲基-2-(4-(嘧啶-2-基)苯基)戊酸異丙酯**：

向(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(1.10 g，3.21 mmol)及2-(三丁基錫烷基)嘧啶(2.44 g，6.61 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)中之溶液中添加雙(三-第三丁基膦)(0.33 g，0.63 mmol)。接著，用氬氣使混合物脫氣且加熱至90℃保持3小時。使反應混合物冷卻至室溫，用10% KF及乙醚處理且保持攪拌隔夜。藉由經矽藻土過濾來移除所得沈澱物，且用EtOAc洗滌濾餅。合併有機濾液及洗滌液且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0318】製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-4,4-二甲基-2-(4-(嘧啶-2-基)苯基)戊酸異丙酯：根據用於製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯之程序來製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-4,4-二甲基-2-(4-(嘧啶-2-基)苯基)戊酸異丙酯。

【0319】

製備(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯




製備(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯：(*R*)-2-胺基-2-(4-溴-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(1.0 g，2.78 mmol)、乙酸鈀(II)(62 mg，0.28 mmol)、碳酸鉀(1.53 g，11.1 mmol)及碘化正丁基-二-(1-金剛烷基)鏻(0.27 g，0.56 mmol)之混合物用氬氣吹掃且接著用甲苯(3 mL)稀釋。接著，添加1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,4-三唑(0.66 g，3.33 mmol)及2,2-二甲基丁酸(0.21 mL，1.67 mmol)。用氬氣吹掃兩相混合物15分鐘。接著，在120℃下攪拌反應混合物隔夜。冷卻反應混合物且經矽藻土過濾。用EtOAc洗滌濾餅。合併濾液及洗滌液且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

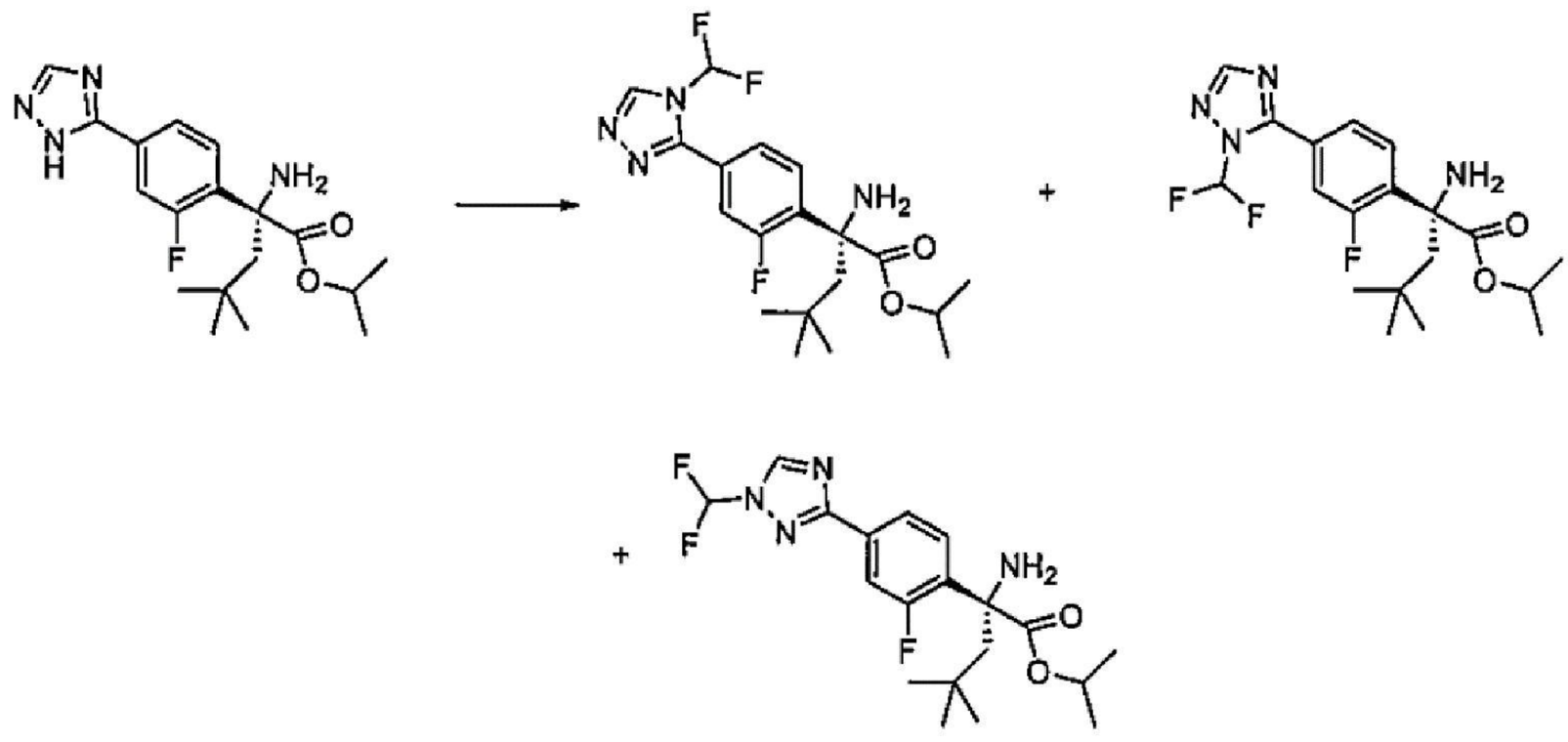
【0320】製備(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-(*1H-1,2,4*-三唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯：在室溫下攪拌(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(0.8

g，1.67 mmol)於TFA (5 mL)中之溶液10分鐘。濃縮反應混合物以移除大部分TFA。在攪拌下，用1 N HCl (8 mL)處理殘餘物30分鐘。向混合物中添加乙酸(AcOH)(10 mL)，接著進行音波處理且在室溫下攪拌1小時。接著，在55℃下加熱混合物18小時。濃縮反應混合物。用飽和$NaHCO_3$溶液及EtOAc處理殘餘物。分離兩個相且用EtOAc進一步萃取水相。合併之有機相用鹽水洗滌，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0321】製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-環丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在100℃下加熱(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-(1*H*-*1,2,4*-三唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(170 mg，0.49 mmol)、環丙基硼酸(85%，296 mg，2.93 mmol)、乙酸銅(266 mg，1.45 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.51 mL，2.98 mmol)及吡啶(0.32 mL，3.9 mmol)之混合物。隨後使反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土堆濾出固體。濾液用EtOAc稀釋，相繼用3%氯化鋰溶液及飽和氯化銨溶液洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0322】

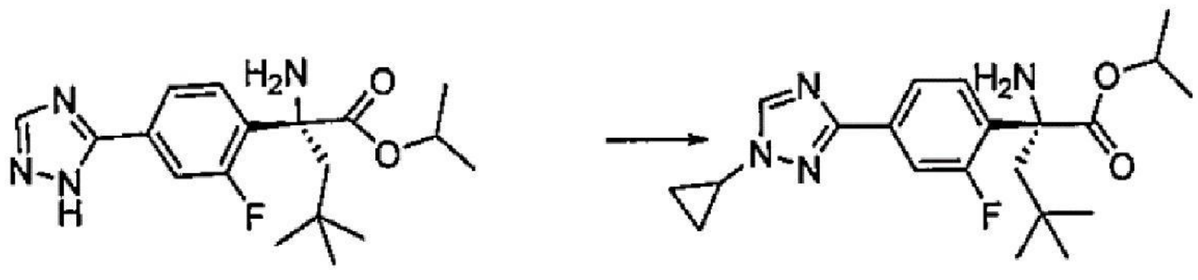
**製備(*R*)-2-胺基-2-(4-(4-(二氟甲基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**



製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(4-(二氟甲基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在0℃下，向(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸酯(120 mg，0.34 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加NaH (60%，40 mg，1 mmol)且在0℃下攪拌10分鐘。接著，添加含二氟碘甲烷溶液之THF (10重量%，0.69 mL，0.52 mol)。使混合物升溫且在室溫下攪拌30分鐘。濃縮反應混合物且藉由矽膠純化，得到產物(90 mg，65%)及其他兩種區位異構性經二氟甲基取代之產物。

【0323】

**製備(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**

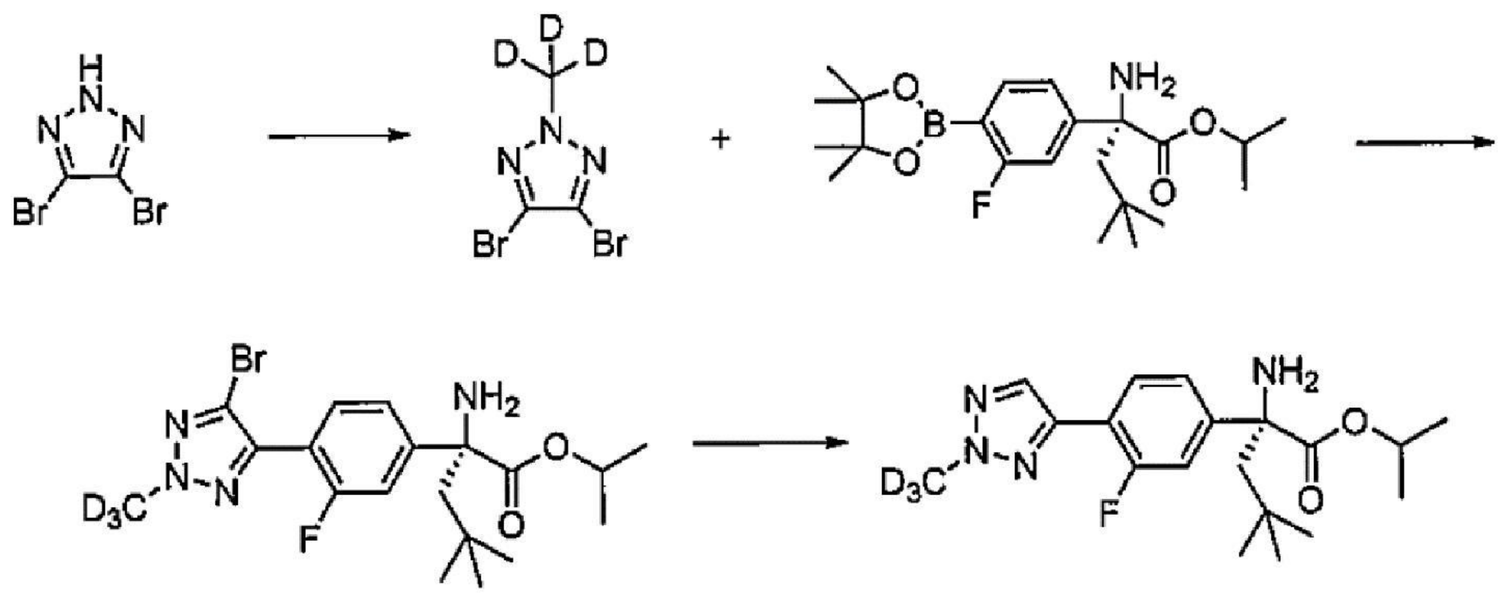


製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在100℃下加熱(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(170 mg，0.49 mmol)、環丙基硼酸(85%，296 mg，2.93 mmol)、乙酸銅(266 mg，1.45 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.51 mL，2.98 mmol)及吡啶(0.32 mL，3.9 mmol)之混合物。隨後使反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土堆濾出固體。濾液用EtOAc稀釋，相繼用3%氯化鋰溶液及飽和氯化銨溶液洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0324】

**製備(*R*)-2-胺基-2-(3-氟-4-(2-(甲基-d3)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二**

甲基戊酸異丙酯



製備**4,5-二溴-2-(甲基-$d_3$)-2*H*-1,2,3-三唑**：在-20℃下，向4,5-二溴-2*H*-1,2,3-三唑(1500 mg，6.6 mmol)於DMF (12 mL)中之溶液中添加碘甲烷-*d*3 (0.82 ml，13.2 mmol)及碳酸鉀(1736.2 mg，12.6 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌3天。反應混合物用水處理且用EtOAc萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且用EtOAc/己烷溶離藉由矽膠管柱層析純化，得到產物(376 mg，23%)。

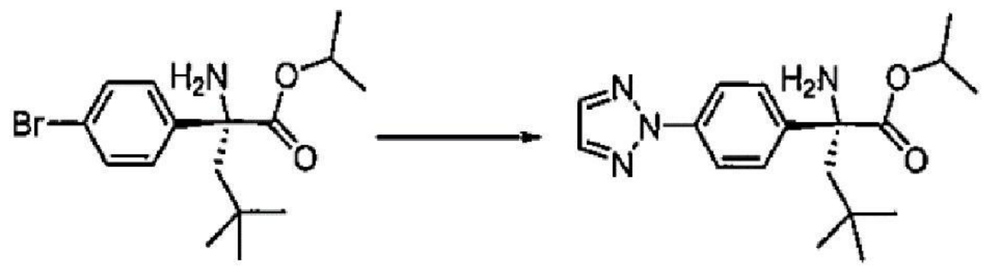
【0325】製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(5-溴-2-(甲基-d3)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：(*R*)-2-胺基-2-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(140 mg，0.34 mmol)、4,5-二溴-2-(甲基-$d_3$)-2*H*-1,2,3-三唑(168 mg，0.69 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(60 mg，0.050 mmol)及碳酸鉀(190 mg，1.4 mmol)於二噁烷(1.0 mL)及水(0.2 mL)中之混合物用氮氣鼓泡。在90℃下攪拌反應混合物1小時。使反應混合物冷卻至室溫且藉由添加飽和$NH_4Cl$水溶液及EtOAc來淬滅。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。用0-100% EtOAc/己烷溶離藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0326】製備**(*R*)-2-胺基-2-(3-氟-4-(2-(甲基-d3)-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-(5-溴-2-(甲基-d3)-

2*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(80 mg，0.18 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加鈀/碳(5%，71 mg，0.02 mmol)且連接氫氣球。在室溫下攪拌反應混合物直至反應完成。反應混合物經矽藻土過濾且直接用於下一步驟中。

【0327】

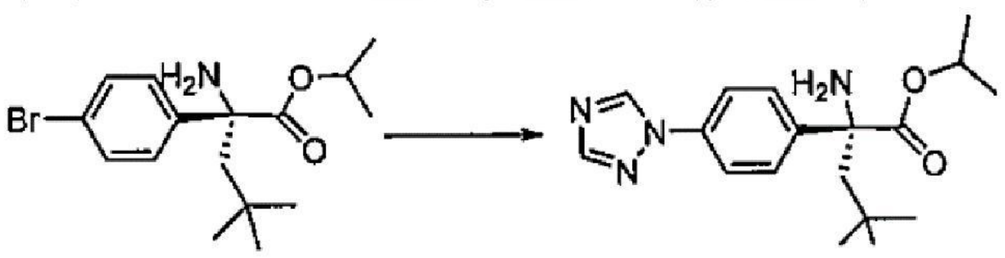
**製備(*R*)-2-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-2-胺基4,4-二甲基戊酸異丙酯**




**製備(*R*)-2-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-2-胺基4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(0.50 g，1.46 mmol)於Me-THF (8 mL)中之溶液中添加2*H*-1,2,3-三唑(0.85 mL，14.6 mmol)、碳酸銫(4.75 g，14.6 mmol)、四甲基t-BuXphos (0.70 g，1.46 mmol)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(0.42 g，0.73 mmol)。使混合物脫氣5分鐘。接著，在90℃下加熱反應混合物20小時。藉由添加水來淬滅反應物，用EtOAc萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0328】

**製備(*R*)-2-(4-(4*H*-1,2,4-三唑-4-基)苯基)-2-胺基4,4-二甲基戊酸異丙酯**

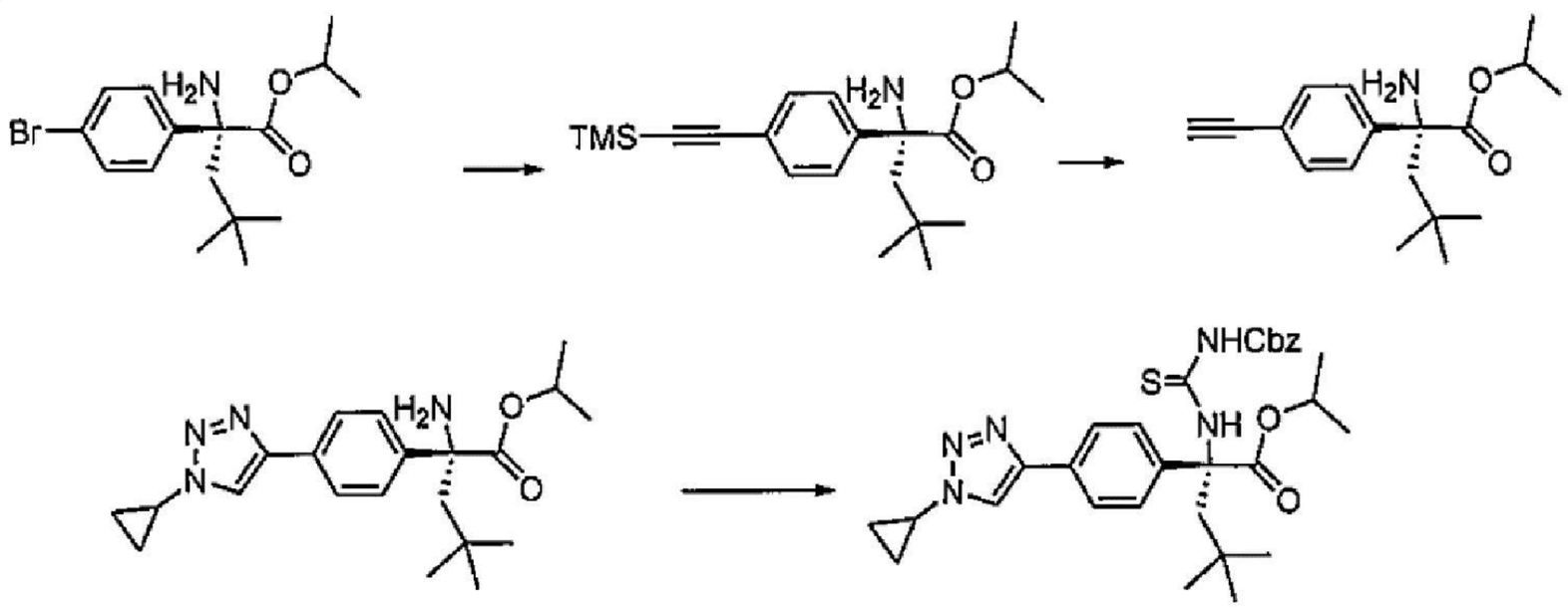



**製備(*R*)-2-(4-(4*H*-1,2,4-三唑-4-基)苯基)-2-胺基4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(1265 mg，3.7 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加4*H*-1,2,4-三唑(218 mg，3 mmol)、

單水合乙酸銅(II)(62 mg，0.31 mmol)及碳酸銫(1950 mg，6 mmol)。在90℃下加熱反應混合物1天。反應混合物用飽和氯化銨溶液稀釋且用EtOAc萃取。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0329】

**製備(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-環丙基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**




製備**(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)丙酸異丙酯**：(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(1020 mg，2.98 mmol)、CuI (283.78 mg，1.49 mmol)、乙炔基甲基矽烷(1.27 mL，8.94 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (1720mg，1.49 mmol)於三乙胺(5.0 mL)中之混合物用氬氣鼓泡5分鐘。接著，在90℃下加熱反應混合物1.5小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用水處理。分離有機相且用EtOAc進一步萃取水相。合併之有機相用鹽水洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

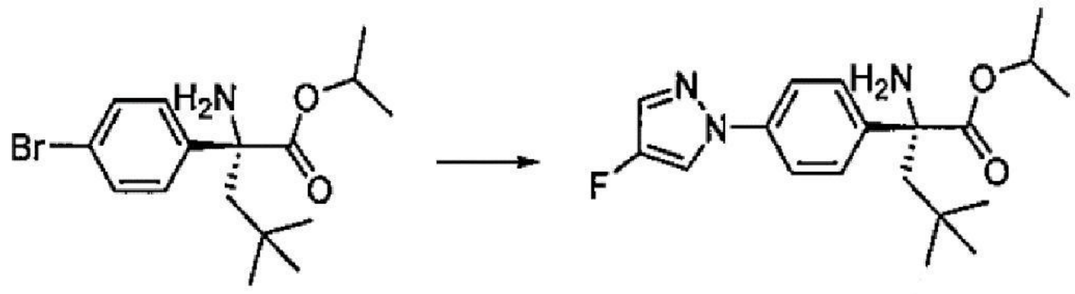
【0330】製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-乙炔基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)丙酸異丙酯(850 mg，2.36 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中逐滴添加含TBAF之THF (1.5 M，1.58 mL)且在氬氣下，在室溫下攪拌10分鐘。反應混合物

用EtOAc稀釋且用飽和氯化銨溶液洗滌。分離有機相且用EtOAc進一步萃取水相。合併有機相，用水洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0331】製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-環丙基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在氬氣下，向(*R*)-2-胺基-2-(4-乙炔基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(400 mg，1.39 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加疊氮環丙基(158 mg，1.81 mmol)及銅(I)-噻吩-2-羧酸酯(54 mg，0.21 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應混合物用飽和$NaHCO_3$溶液處理且用EtOAc萃取。有機相用鹽水洗滌，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0332】

**製備(*R*)-2-胺基-2-(4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**

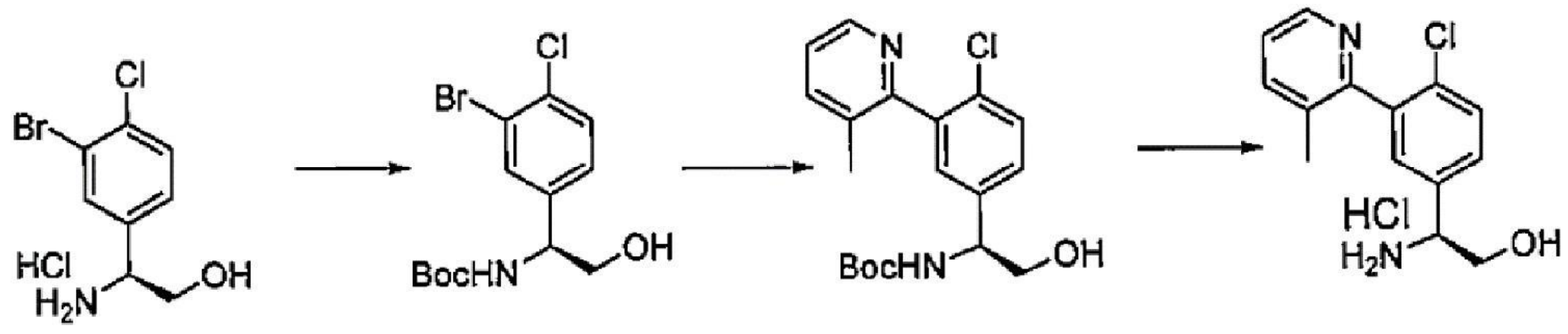


製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(4-氟-1*H*-吡唑-1-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(420 mg，1.23 mmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液中添加4-氟-1H-吡唑(739 mg，8.59 mmol)、碳酸銫(3.20 g，9.82 mmol)、2-二-第三丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(590 mg，1.23 mmol)及雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(353 mg，0.61 mmol)。反應混合物用氬氣鼓泡5分鐘，且在90℃下加熱1.5小時。接著，向混合物中添加4-氟-1H-吡唑(317 mg，3.68 mmol)、碳酸銫(1.60 g，4.91 mmol)、2-二-第三丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(354 mg，0.74 mmol)及雙(二苯亞甲基丙酮)

鈀(0)(212 mg，0.23 mmol)。使混合物鼓泡且在90℃下加熱20小時。接著，藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化反應混合物，得到產物。

【0333】

**製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇(方法IV)**




製備**(*S*)-(1-(3-溴-4-氯苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯**：向(*S*)-2-胺基-2-(3-溴-4-氯苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(0.9 g，3.14 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中依序添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.64 mL，9.41 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(1.03 g，4.7 mmol)且在室溫下攪拌12小時。接著，藉由添加飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物且用EtOAc萃取。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0334】製備**(*S*)-(1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯**：向經鼓泡之(*S*)-(1-(3-溴-4-氯苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(275 mg，0.78 mmol)及雙(三-第三丁基膦)鈀(0)(80 mg，0.16 mmol)於二噁烷(7.5 mL)中之溶液中添加3-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶(450 mg，1.18 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，且向混合物中添加飽和KF水溶液及二乙醚。攪拌所得反應混合物3小時且經矽藻土過濾。分離有機層且乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%丙酮/己烷)純化殘餘物，得到產物。

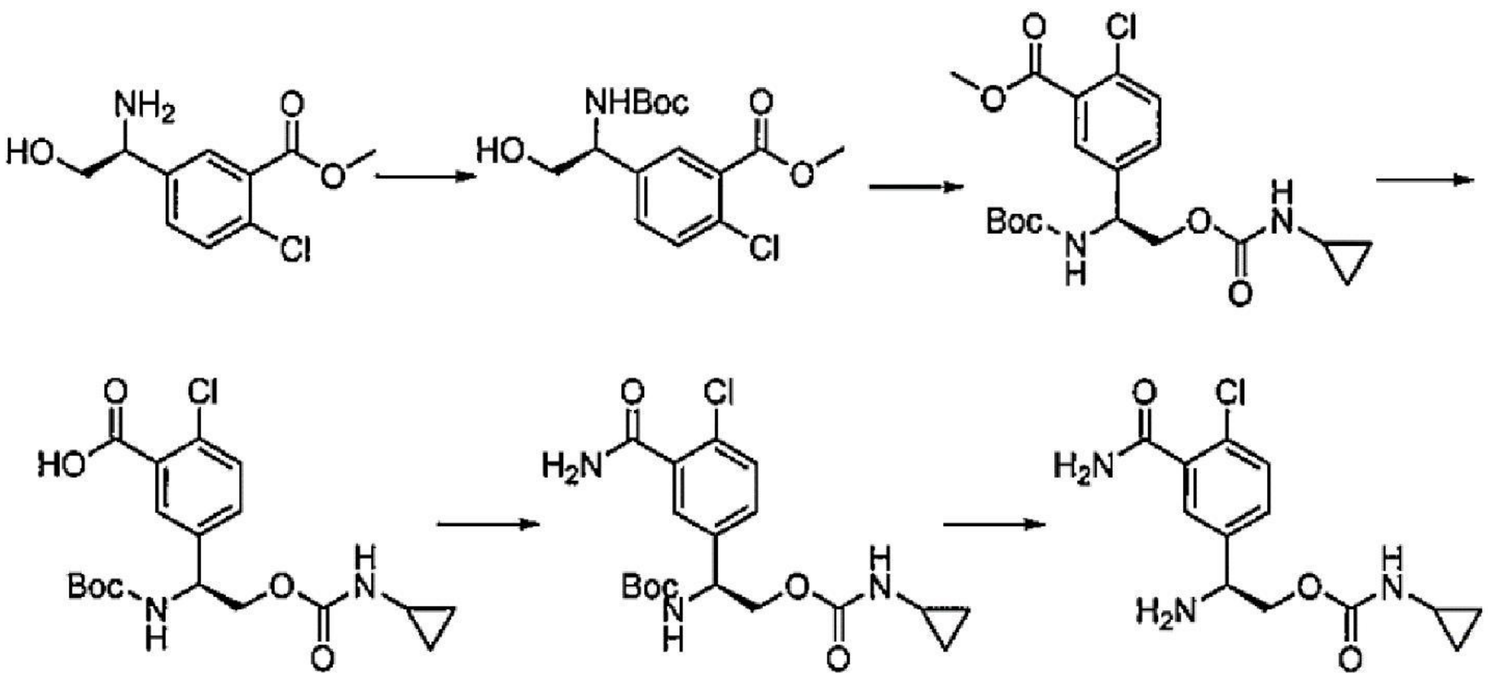
**【0335】製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇**

**鹽酸鹽**：向(*S*)-(1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(283 mg，0.78 mmol)於二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加含鹽酸之二噁烷(4 M，0.39 mL)。在室溫下攪拌反應混合物72小時。反應混合物用甲苯稀釋且濃縮。重複此序列兩次，且接著粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0336】若無其他說明，則製備實例中使用之胺基醇係藉由方法III製備。

【0337】

**製備環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯(方法V)**




製備**(*S*)-5-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯**：向(*S*)-5-(1-胺基-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯(3 g，0.01 mol)及二碳酸二-第三丁酯(2.85 g，0.01 mol)於THF (100 mL)中之溶液中添加三乙胺(5.61 g，0.04 mol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0338】製備**(*S*)-5-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯**：在室溫下攪拌(*S*)-5-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯(1.75 g，0.01 mol)、1,1'-羰基二咪唑(3.02 g，0.02 mol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(4.63 mL，0.03 mol)於DCM

(100 mL)中之混合物4小時。接著，向混合物中添加環丙胺(3.68 mL，0.05 mol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

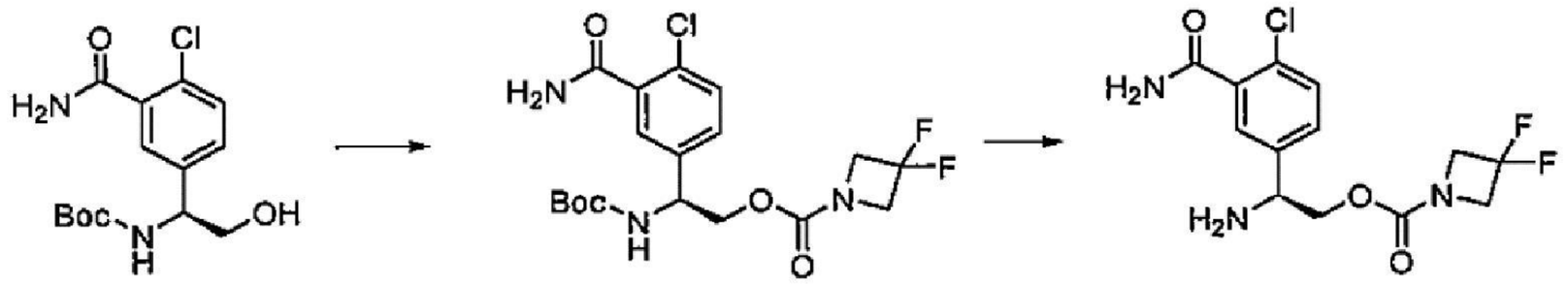
【0339】製備**(*S*)-5-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸**：在室溫下攪拌(*S*)-5-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯(2.78 g，0.01 mol)及NaOH (2 M，10 mL)於THF (20 mL)及MeOH (20 mL)中之反應混合物2小時。接著，向混合物中添加EtOAc及水。過濾混合物以收集一些產物。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0340】製備**(*S*)-(1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**：向(*S*)-5-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸(1.25 g，3 mmol)於DCM (50 mL)及THF (5 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(1.53 g，0.01 mol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。接著，使氨鼓泡至反應混合物中且在室溫下攪拌反應混合物3小時。接著，反應物用鹽水洗滌且用EtOAc萃取。乾燥(經$MgSO_4$)有機相，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0341】製備**環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯**：向(*S*)-(1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.25 g，3 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(10 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0342】

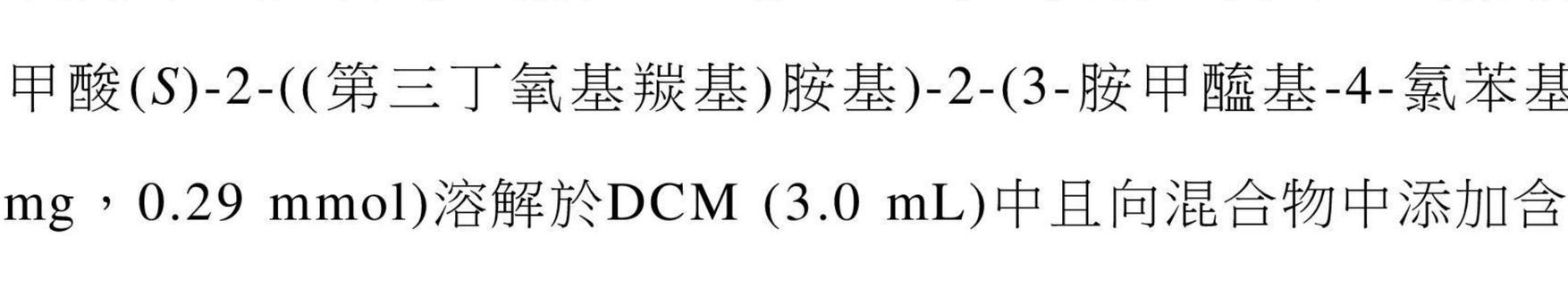
**製備3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯**



製備**3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯**：向(*S*)-(1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.32 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(77.27 mg，0.48 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(166 μL，0.95 mmol)且在室溫下攪拌10分鐘。接著，向混合物中添加3,3-二氟氮雜環丁烷(130 μL，1.59 mmol)且在室溫下攪拌40分鐘。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析純化，得到3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯(127 mg，92%)。接著，使3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯(127 mg，0.29 mmol)溶解於DCM (3.0 mL)中且向混合物中添加含HCl之二噁烷(4 M，0.37 mL)。在室溫下攪拌混合物40分鐘。接著，濃縮混合物以得到產物，其未經純化即直接用於下一反應中。

【0343】

**製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇(方法VI)**



製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：在氬氣下，將經氬氣吹掃之(*S*)-4-(3-溴-4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(0.99 g，3.0 mol)於二噁烷

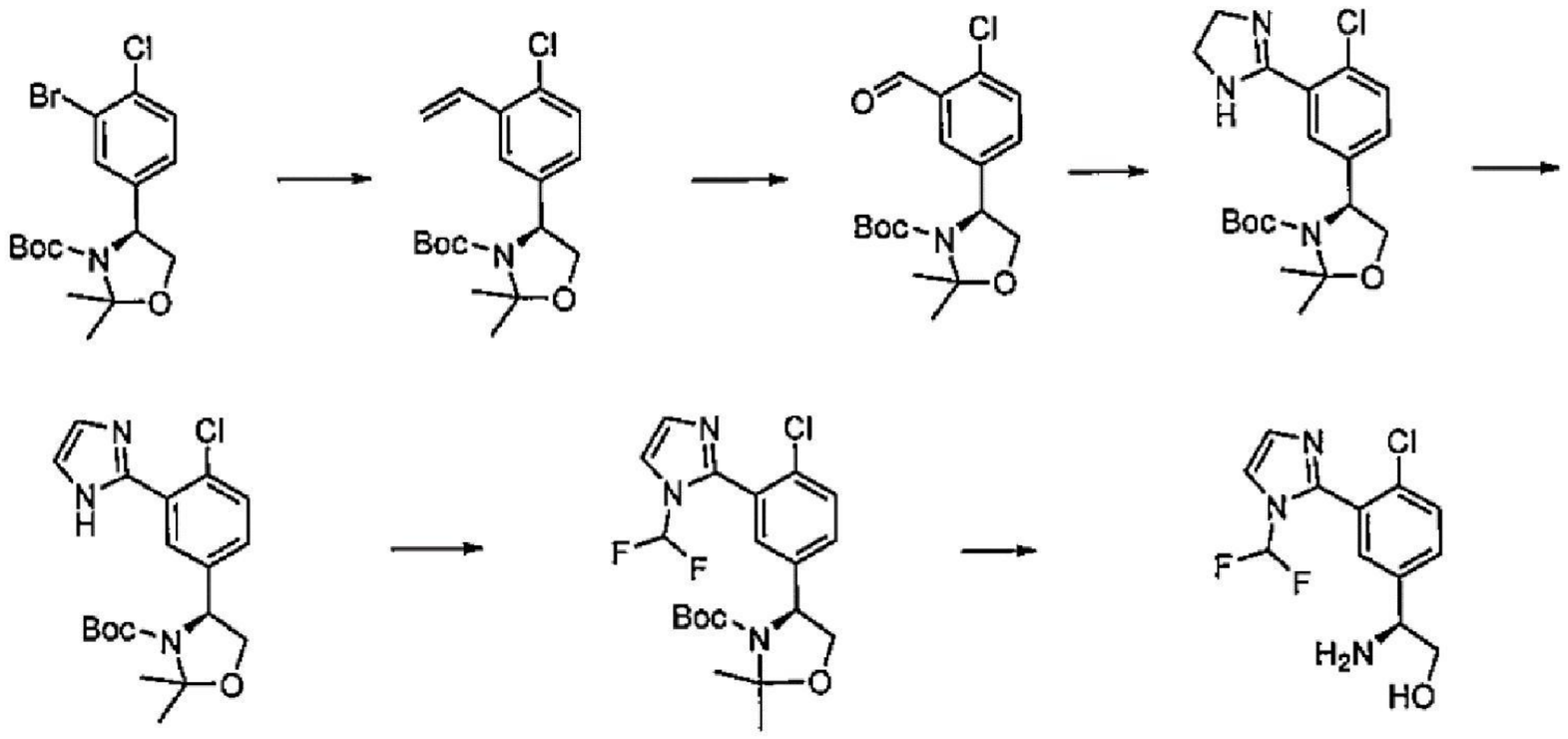
(16.0 mL)中之溶液添加至含有乙酸鉀(1.3 g，13.3 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(200 mg，0.27 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(1.3 g，5.1 mmol)之小瓶中。在室溫下攪拌5分鐘之後，在90℃下加熱反應混合物16小時。接著，使混合物冷卻至室溫且倒入鹽水/EtOAc中。收集有機相且用EtOAc萃取水層。乾燥合併之有機物，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0344】製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：在90℃下加熱(*S*)-4-(4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(100 mg，0.15 mmol)、2-氯-4-甲氧基嘧啶(70 mg，0.048 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(35 mg，0.003 mmol)及碳酸鉀(100 mg，0.072 mmol)於二噁烷(2.0 mL)及$H_2O$ (0.5 mL)中之溶液16小時。混合物用水及鹽水稀釋，用EtOAc萃取。乾燥($Na_2SO_4$)有機相，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0345】製備**(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇**：在室溫下，用含HCl之二噁烷(4.0 M，2.0 mL)處理(*S*)-4-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(123 mg，0.029 mmol)5分鐘。接著，添加$H_2O$ (2.0 mL)。在10分鐘之後，再添加$H_2O$且凍乾混合物，得到產物，其未經進一步純化即用於下一反應中。

【0346】

**製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-咪唑-2-基)苯基)乙-1-醇**



製備**(*S*)-4-(4-氯-3-乙烯基苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：向(*S*)-4-(3-溴-4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(530 mg，1 mmol)及三氟(乙烯基)硼酸鉀(363 mg，3 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中添加$PdCl_2$ (48 mg，0.027 mmol)、$PPh_3$ (213 mg，0.081 mmol)及$Cs_2CO_3$ (2200 mg，7 mmol)。混合物用氬氣鼓泡5分鐘且在75℃下加熱17小時。反應混合物用水處理且用EtOAc萃取。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0347】製備**(*S*)-4-(4-氯-3-甲醯基苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：向(*S*)-4-(4-氯-3-乙烯基苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(0.44 g，1.31 mmol)於THF (25 mL)及$H_2O$ (20 mL)中之溶液中添加含2.5重量% $OsO_4$之*t*-BuOH (0.27 mL，0.03 mmol)且在室溫下攪拌30分鐘。接著，添加高碘酸鈉(0.84 g，3.94 mmol)且在室溫下攪拌45分鐘。反應混合物用水洗滌且用EtOAc萃取。分離有機相，乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-50% EtOAc/己烷)溶離純化殘餘物，得到產物。

【0348】製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(4,5-二氫-1*H*-咪唑-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：在室溫下，在氬氣下，向(*S*)-4-(4-氯-3-甲醯基苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(200 mg，0.59 mmol)於*t*-BuOH (2.0 mL)中之溶液中添加乙二胺(39 mg，0.65 mmol)且在相同溫度

下攪拌30分鐘。接著，向混合物中添加碳酸鉀(487 mg，3.53 mmol)及碘(156 mg，1.47 mmol)。在70℃下加熱混合物1小時，且接著在室溫下隔夜。接著，向混合物中添加乙二胺(76 mg，1.3 mmol)且在室溫下攪拌30分鐘。再添加碳酸鉀(487 mg，3.53 mmol)及碘(156 mg，1.47 mmol)且再在77℃下加熱3小時。向混合物中添加水(3 mL)，在75℃下加熱所得橙紅色溶液(兩個層)1小時。將粗反應混合物分配於DCM與水之間。DCM層相繼用$Na_2S_2O_3$溶液(1 N)及水洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，濃縮且殘餘物直接用於下一步驟中。

【0349】製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-咪唑-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：向含粗(*S*)-4-(4-氯-3-(4,5-二氫-1*H*-咪唑-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(60%，300 mg，0.47 mmol)之DMSO (12 mL)中添加碳酸鉀(131 mg，0.95 mmol)及(二(乙醯氧)碘基)苯(183 mg，0.57 mmol)且在室溫下攪拌4小時。再添加碳酸鉀(130 mg，0.95 mmol)及(二(乙醯氧)碘基)苯(183 mg，0.57 mmol)且在45℃下攪拌隔夜，且接著在72℃下攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，混合物用水洗滌且用EtOAc萃取。接著，有機相依序用$Na_2S_2O_3$溶液、水及鹽水洗滌。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

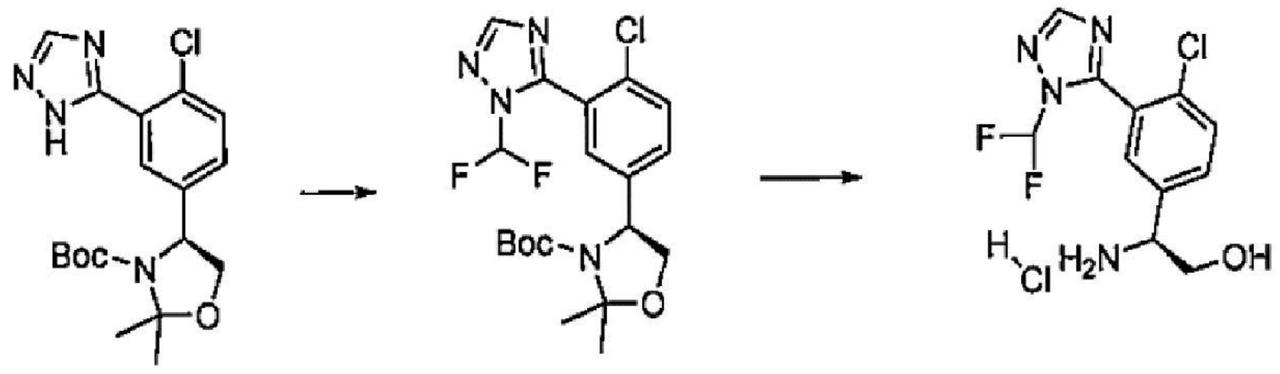
【0350】製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-咪唑-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：在0℃下，向(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-咪唑-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(93 mg，0.024 mmol)於THF (2.0 mL)中之溶液中添加NaH (60%，12.8 mg，0.032 mmol)。在0℃下攪拌混合物10分鐘。向混合物中添加含碘基二氟甲烷之THF (10重量%，

0.59 mL，0.029 mol)且在0℃下攪拌30分鐘。反應混合物用水洗滌且用EtOAc萃取。有機相用鹽水洗滌，濃縮，藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0351】製備**(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-咪唑-2-基)苯基)乙-1-醇**：(*S*)-4-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯之材料(76 mg，0.018 mmol)用含HCl之異丙醇(1 M，7 mL)處理，在室溫下攪拌隔夜。接著，濃縮混合物且殘餘物直接用於下一反應中。

【0352】

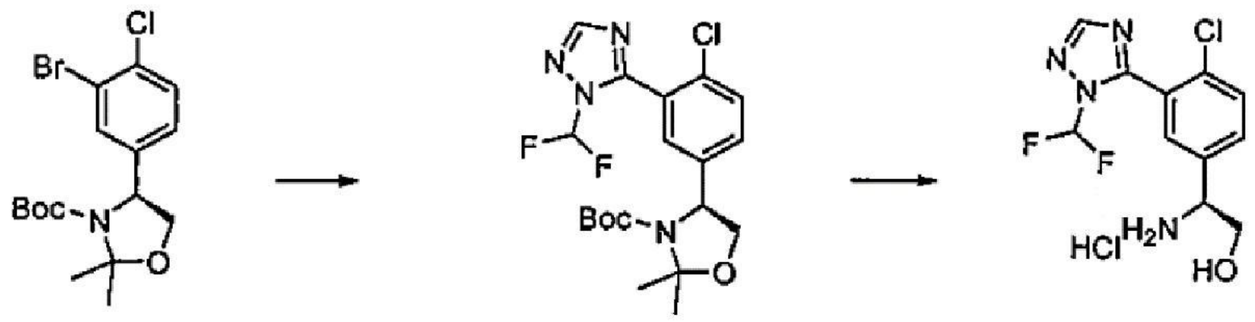
**製備(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**



製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：向(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(2.4 g，6.3 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀溶液(25重量%，8 mL，0.04 mol)。接著，向混合物中以兩份形式添加三甲基(溴二氟甲基)矽烷(1.6 mL，0.01 mol)。在0℃下攪拌反應5分鐘且接著在室溫下攪拌1小時。反應混合物用飽和氯化銨溶液處理且用EtOAc萃取。有機相用鹽水/水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(含10%丙酮之(1/1 己烷/DCM))純化，得到產物。

【0353】製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽：在室溫下，用含HCl之二噁烷(4 M，5 mL)處理(*S*)-4-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(654 mg，1.52 mmol)2小時。濃縮反應混合物且使殘餘物溶解於含HCl之MeOH (1.25 M，10 mL)中隔夜。濃縮反應混合物且直接用於下一反應中。

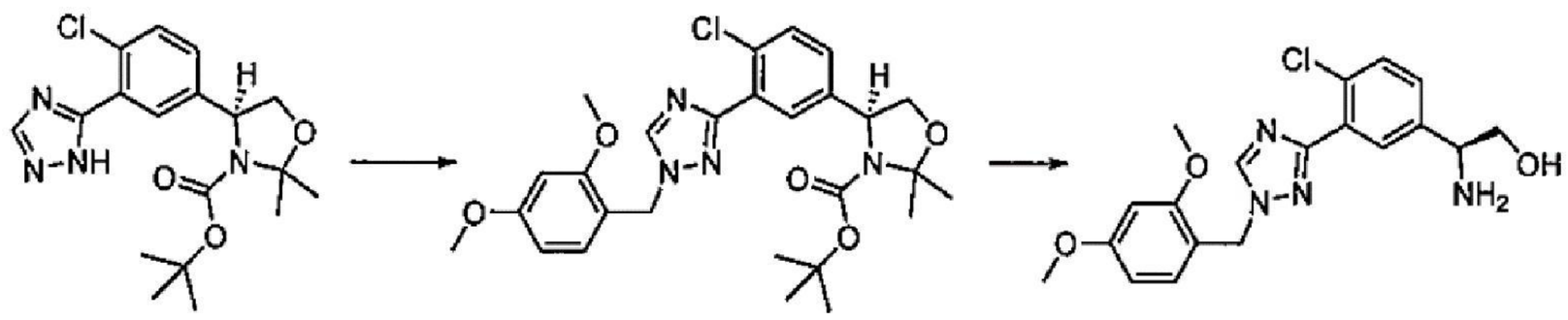
【0354】或者，藉由以下程序製備此中間物。




【0355】製備(*S*)-4-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯：(*S*)-4-(3-溴-4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(5 g，0.013 mol)、乙酸鈀(II)(0.07 g，0.64 mmol)、碘化正丁基-二-(1-金剛烷基)鏻(0.62 g，1.28 mmol)及碳酸鉀(5.31 g，0.038 mol)之混合物用氬氣鼓泡且接著用甲苯(13 mL)稀釋。接著，添加1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑(1.83 g，0.015 mol)。兩相混合物用氬氣鼓泡15分鐘。接著，在120℃下加熱混合物隔夜。在冷卻後，混合物經矽藻土過濾且用EtOAc洗滌濾餅。合併濾液及洗滌液，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0356】

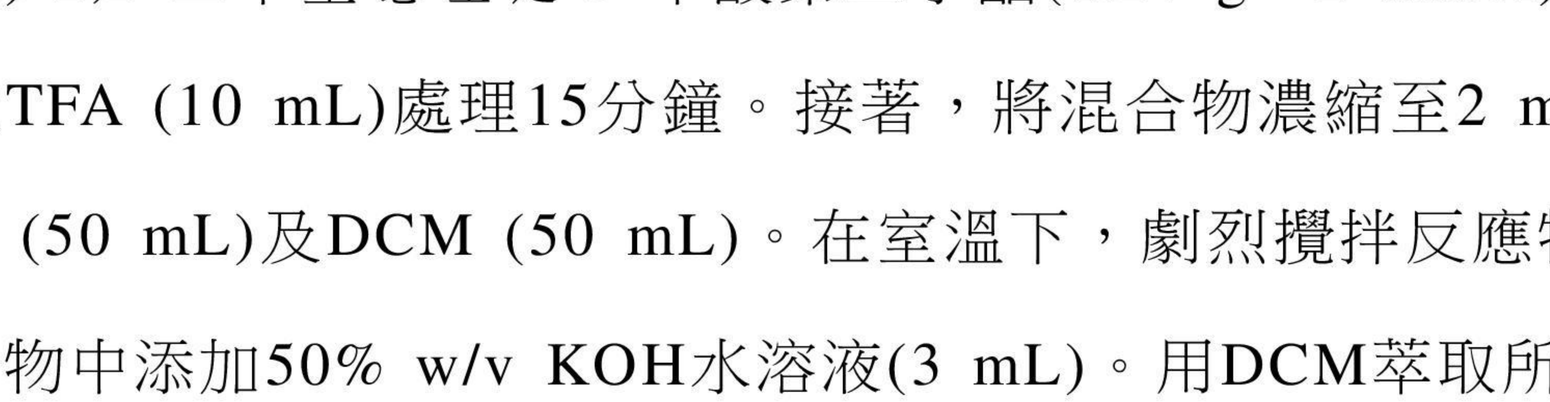
**製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙-1-醇**



製備**(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙-1-醇**：使ADDP (3.05 g，0.01 mol)於PhMe (30 mL)中之溶液冷卻至0℃。經5分鐘逐滴添加三丁基膦(5.33 mL，0.02 mol)且在0℃下攪拌混合物15分鐘。接著，1分鐘時段向反應物中添加(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(910 mg，2 mmol)及2,4-二甲氧基苯甲基乙醇(1.01 g，6 mmol)於$CH_3CN$ (10 mL)中之溶液，接著用PhMe (10 mL)洗滌。反應混合物在0℃下保持15分鐘且接著在室溫下攪拌16小時。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)直接純化反應混合物，得到(*S*)-4-(4-氯-3-(1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(1.27 g，2 mmol)，其在室溫下用純TFA (10 mL)處理15分鐘。接著，將混合物濃縮至2 mL TFA且添加$H_2O$ (50 mL)及DCM (50 mL)。在室溫下，劇烈攪拌反應物1.5小時。向混合物中添加50% w/v KOH水溶液(3 mL)。用DCM萃取所得混合物。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，濃縮且得到產物。

【0357】

**製備(*S*)-2-胺基-2-(3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯基)乙-1-醇**

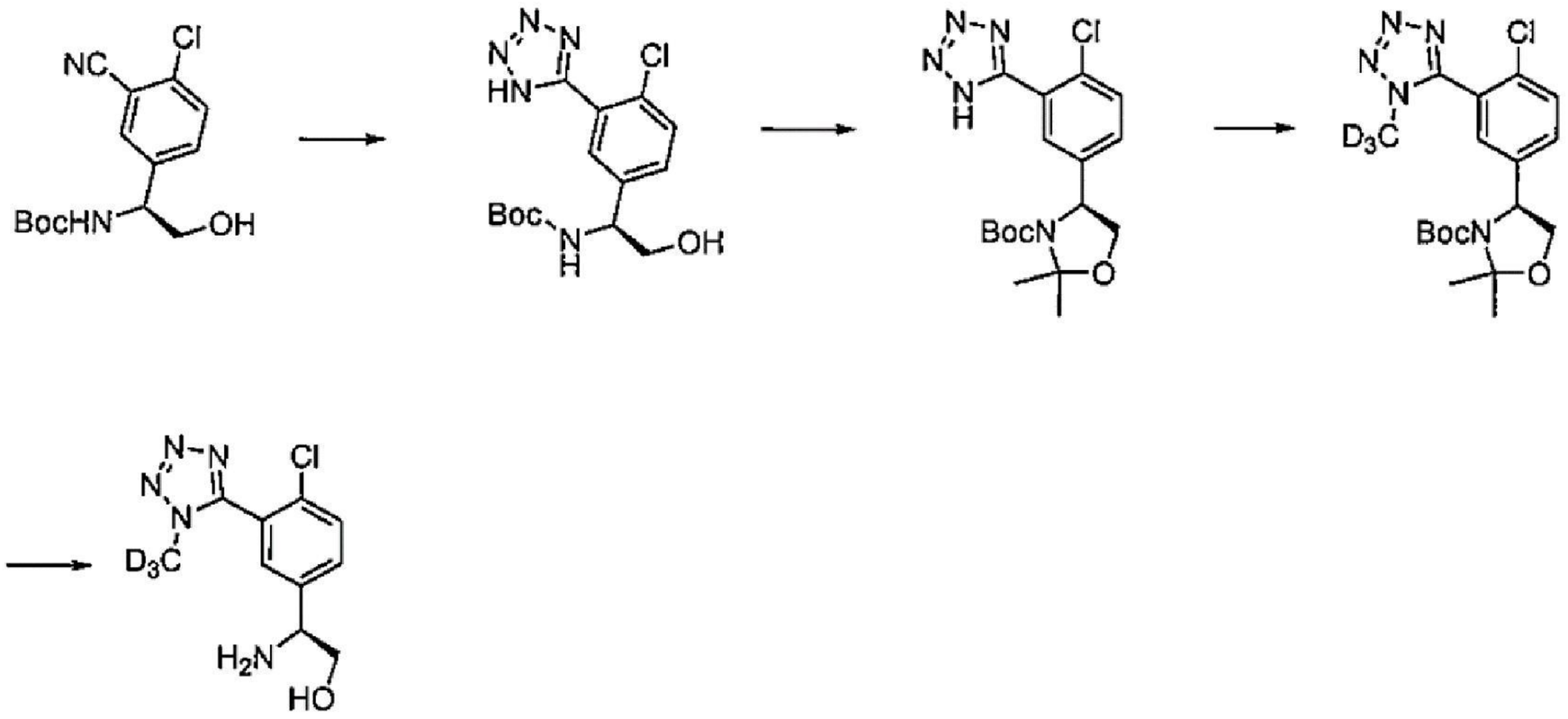


製備**(*S*)-2-胺基-2-(3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯基)**

**乙-1-醇**：(*S*)-4-(3-溴-4-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(0.29 g，0.762 mmol)、乙酸鈀(II)(0.016 g，0.15 mmol)、碳酸鉀(0.32 g，1.7 mmol)及碘化正丁基-二-(1-金剛烷基)鏻(0.15 g，0.30 mmol)之混合物用氬氣鼓泡兩次且接著用甲苯(3 mL)稀釋。接著，添加1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑(0.27 g，2.29 mol)及2,2-二甲基丁酸(0.04 mL，0.30 mmol)。兩相混合物用氬氣吹掃15分鐘且在120℃下攪拌隔夜。冷卻反應物且經矽藻土過濾，且用EtOAc洗滌濾餅。合併濾液及洗滌液，濃縮，藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化，得到(*S*)-4-(3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(0.27 g，85%)。此物質用TFA/水之混合物處理且在室溫下攪拌3小時。接著，濃縮混合物，用甲苯提取且直接用於下一反應中。

【0358】

**製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(甲基-$d_3$)-1*H*-四唑-5-基)苯基)乙-1-醇**




製備(*S*)-(1-(4-氯-3-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯：在90℃下攪拌(*S*)-(1-(4-氯-3-氰基苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.67 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.36 mL，2.7 mmol)及氧化二-正丁基錫(34 mg，0.13 mmol)於甲苯(5.0 mL)中之混合物2小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱(1-100%梯度EtOAc/己烷，接著1-50%梯度

DCM/MeOH)純化殘餘物，得到產物。

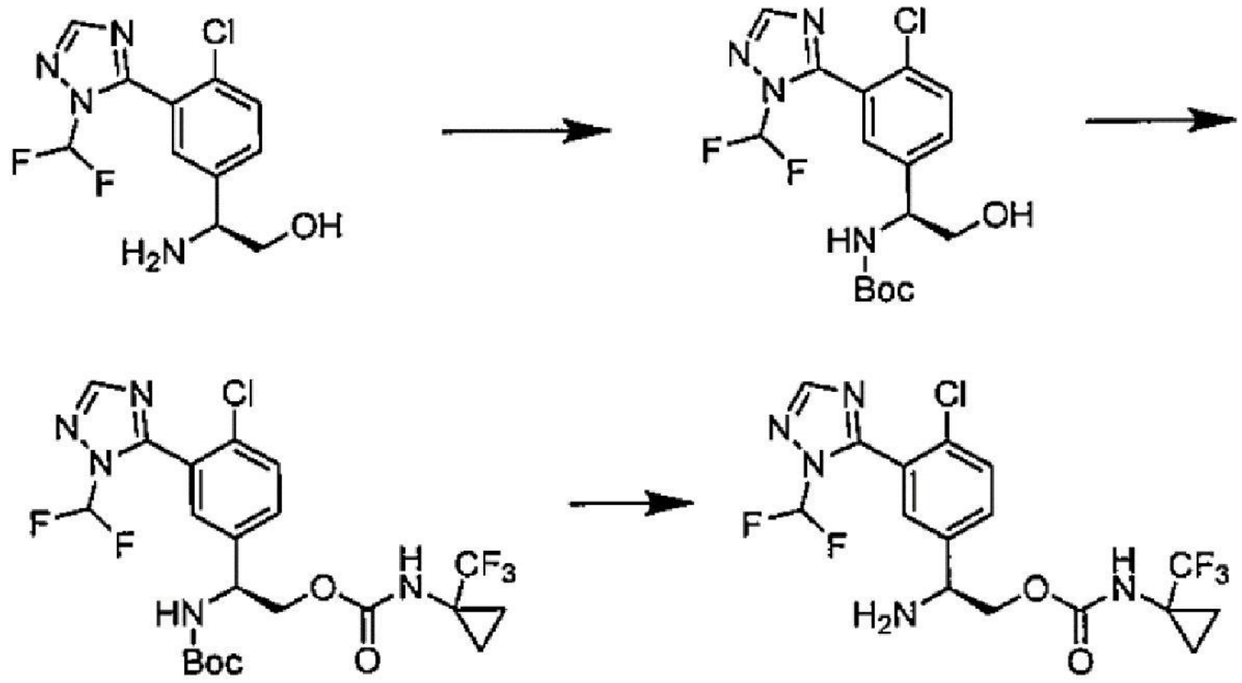
【0359】製備(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯：在室溫下攪拌(*S*)-(1-(4-氯-3-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.07 g，0.21 mmol)、2,2-二甲氧基丙烷(0.25 mL，2.06 mmol)及單水合對甲苯磺酸(3.9 mg，0.021 mmol)於二氯甲烷($CH_2Cl_2$)(3 mL)中之混合物2天。藉由添加飽和氯化銨溶液來淬滅反應混合物且用$CH_2Cl_2$萃取混合物。分離各層且用$CH_2Cl_2$進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0360】製備(*S*)-4-(4-氯-3-(1-(甲基-$d_3$)-1*H*-四唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯：在室溫下攪拌(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(30 mg，0.079 mmol)、碳酸鉀(33 mg，0.24 mmol)及碘甲烷-d3 (0.05 mL，0.79 mmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物隔夜。反應混合物用水處理且用EtOAc萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0361】製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(甲基-$d_3$)-1*H*-四唑-5-基)苯基)乙-1-醇：在室溫下攪拌(*S*)-4-(4-氯-3-(1-(甲基-$d_3$)-1*H*-四唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(0.02 g，0.05 mmol)於TFA (0.5 mL)中之溶液10分鐘。接著，向混合物中添加幾滴水且在室溫下攪拌1小時。濃縮反應混合物，與乙腈共蒸發且接著使殘餘物溶解於乙腈/水(1:1)中，凍乾且未經進一步純化即用於下一反應中。

【0362】

**製備(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**



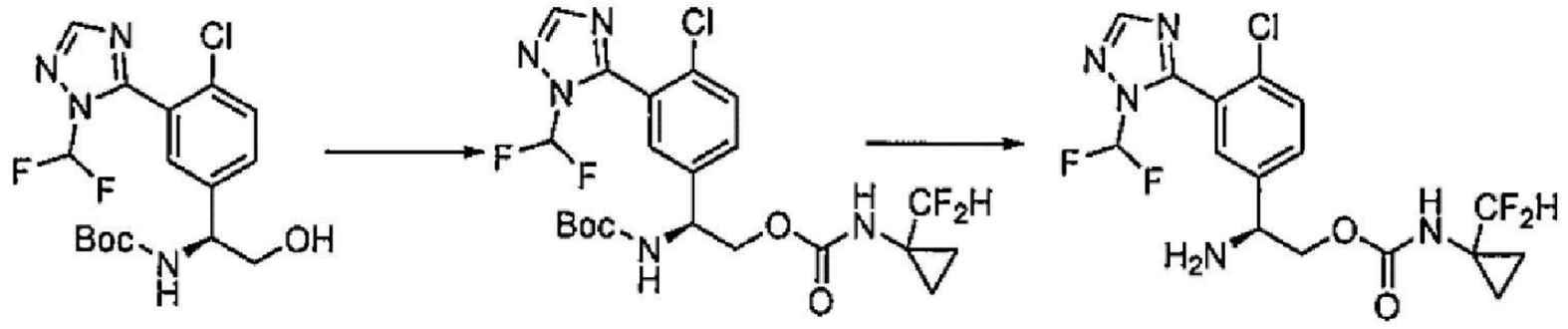
製備**(S)-(1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯：**向(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙-1-醇(6.2 g，0.02 mol)於THF (25 mL)中之溶液中依序添加Boc酸酐(7 g，0.03 mol)及*N,N*-二異丙基乙胺(11.2 mL，0.06 mol)。在室溫下攪拌反應物兩小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物裝載至80 g矽膠濾筒中且用0-100%梯度之乙酸乙酯/己烷溶離經由管柱層析純化，得到產物。

【0363】製備**(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯：**向(S)-(1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(5 g，12.9 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加1-異氰醯基-1-(三氟甲基)環丙烷(0.73 M於甲苯中)(70 mL，51 mmol)及第三丁醇鈦(IV)(5.0 mL，12.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。隨後，濃縮混合物(至多2 mL)且裝載至40 g矽膠濾筒中，且用0-100%梯度之乙酸乙酯/己烷溶離經由管柱層析純化。使產物(S)-(1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁

酯溶解於4 M HCl/二噁烷(24 mL)中保持20分鐘。接著，濃縮粗混合物且與甲苯(3×50 mL)共沸，得到產物。

【0364】

**製備(1-(二氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**

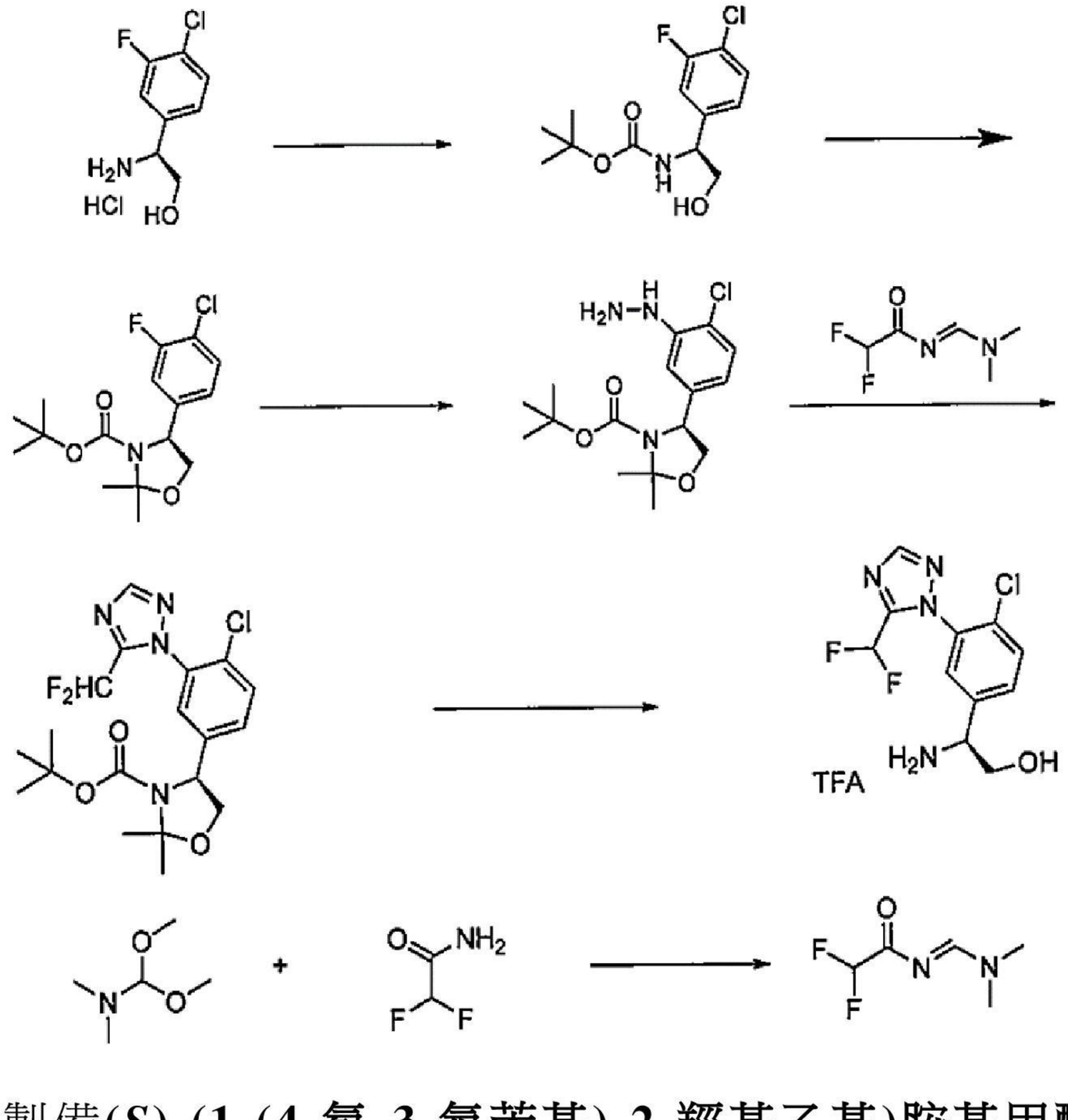


製備**(S)-(1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-(((1-(二氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**：向1-(二氟甲基)-1-異氰酸酯基環丙烷於甲苯中之溶液(35 mmol於50 ml甲苯中)中添加(S)-(1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(7.0 g，18 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液，接著添加DIEA (3.13 mL，18 mmol)。再添加DCM (50 mL)。在室溫下攪拌反應混合物17小時。接著，濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0365】製備**(1-(二氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**：在室溫下攪拌(S)-(1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-(((1-(二氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(7.0 g，13.4 mmol)於TFA (100 mL)中之溶液2小時。接著，將混合物濃縮至乾燥。使粗物質吸附在矽膠上且裝載至短矽膠管柱中。用0-50% EtOAc/己烷溶離以移除淺黃色雜質。接著，用含10% MeOH之EtOAc溶離，得到所需游離鹼產物。

【0366】

**製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇**




製備**(*S*)-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸酯**：向(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(3.0 g，13.3 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加Boc酸酐(3.6 g，16.6 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(3.86 g，29.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液處理且用EtOAc萃取。分離有機層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。粗混合物未經進一步純化即用於下一步驟中。

**【0367】製備(*S*)-4-(4-氯-3-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：向(*S*)-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯於$CH_2Cl_2$ (50 mL)中之溶液中依序添加2,2-二甲氧基丙烷(13.8 g，133 mmol)及單水合對甲苯磺酸(0.252 g，1.33 mmol)。反應混合物保持在室溫下隔夜。

反應混合物用飽和$NH_4Cl$水溶液處理且用$CH_2Cl_2$萃取。分離兩個層且用$CH_2Cl_2$進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(藉由EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到產物(4.5 g，定量產量，2個步驟)。

【0368】製備**(*S*)-4-(4-氯-3-肼基苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：在密封壓力管中，在100℃下攪拌(*S*)-4-(4-氯-3-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(2.29 g，6.94 mmol)及水合肼(20 g)之混合物度過週末(3天)。反應混合物用飽和$NH_4Cl$處理且用EtOAc萃取。有機萃取物藉由鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(藉由EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到產物及所回收之未反應之起始物質。

【0369】製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：向(*S*)-4-(4-氯-3-肼基苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(1.44 g，4.21 mmol)於DMSO (12 mL)中之溶液中依序添加*N*-((二甲基胺基)亞甲基)-2,2-二氧乙醯胺(3.12 g，21 mmol)及單水合對甲苯磺酸(2.18 g，12.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。在2小時之後，反應混合物用飽和$NH_4Cl$ (水溶液)處理且用EtOAc萃取。用稀$NH_4Cl$ (水溶液)洗滌有機層若干次以移除大部分極性副產物。接著，乾燥(經$Na_2SO_4$)有機層，過濾且在真空中濃縮。使殘餘物溶解於最少量EtOAc中且接著緩慢添加己烷。接著，藉由過濾收集所得固體且在高真空中乾燥，得到產物。

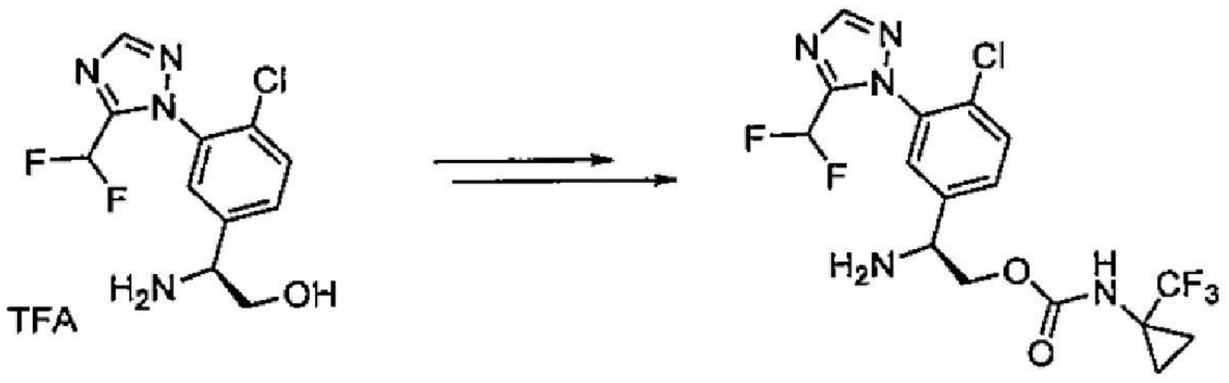
【0370】製備**(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇**：使(*S*)-4-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯

基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(0.60 g，1.4 mmol)溶解於三氟乙酸(12 mL)中且在室溫下攪拌所得紫紅色溶液10分鐘。接著，向混合物中添加水(2.5 mL)。在4小時之後，在真空中濃縮混合物，溶解於$CH_3CN/H_2O$ (2:1)中且冷凍乾燥。粗產物用於下一反應中。

【0371】製備**N-((二甲基胺基)亞甲基)-2,2-二氟乙醯胺**：在室溫下攪拌2,2-二氟乙醯胺(5.0 g，52.6 mmol)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(9.4 g，78.9 mmol)於甲苯中之懸浮液1小時。在真空中濃縮變均勻的混合物。使殘餘物與甲苯一起共蒸發以移除副產物MeOH及未反應之二甲基縮醛。藉由短矽膠管柱墊層析純化所得殘餘物(僅移除極性雜質，諸如未反應之二甲基縮醛起始物質)，得到產物。

【0372】

**製備(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯**

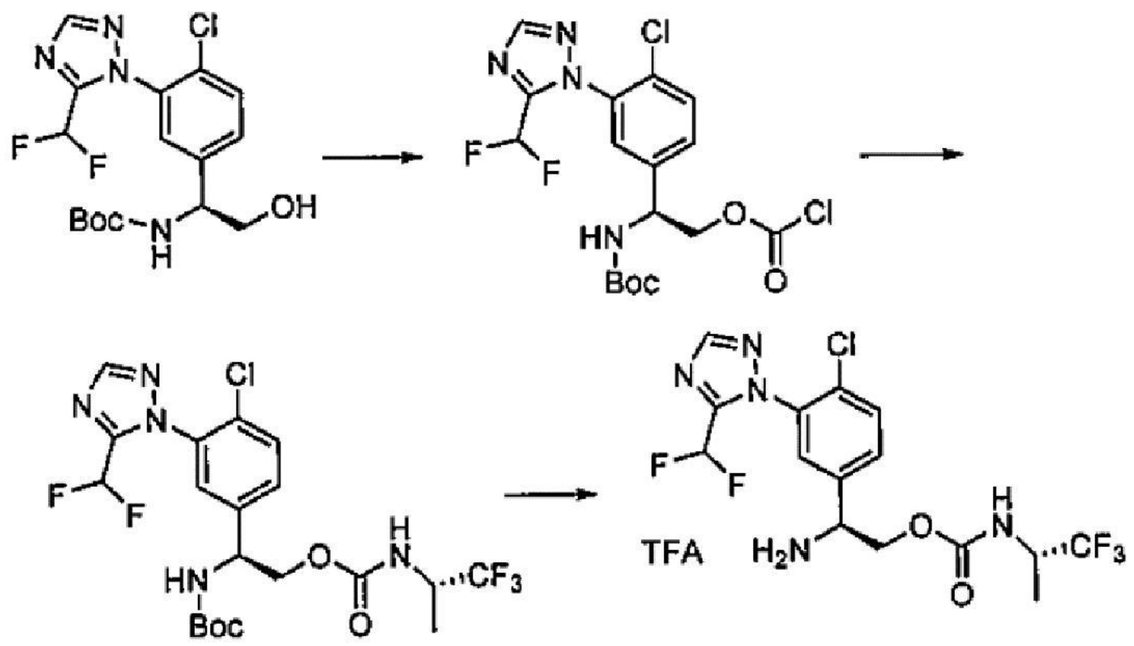



製備**(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯**：根據用於製備(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯之程序製備(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯。

【0373】

**製備((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲**

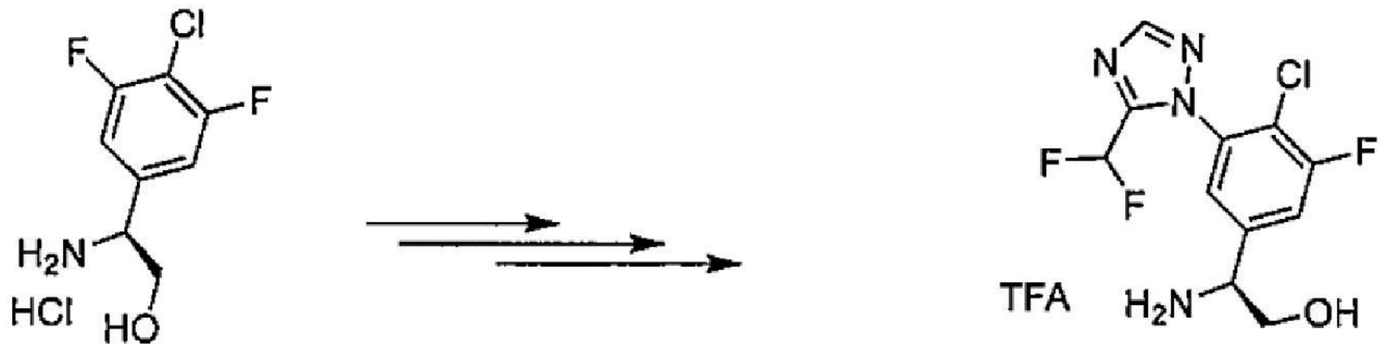
基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯三氟乙酸鹽



製備((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯三氟乙酸鹽：除了使用(*S*)-1,1,1-三氟丙-2-胺代替1-(二氟甲基)環丙-1-胺以外，根據用於製備**實例67**之程序製備((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯三氟乙酸鹽。

【0374】

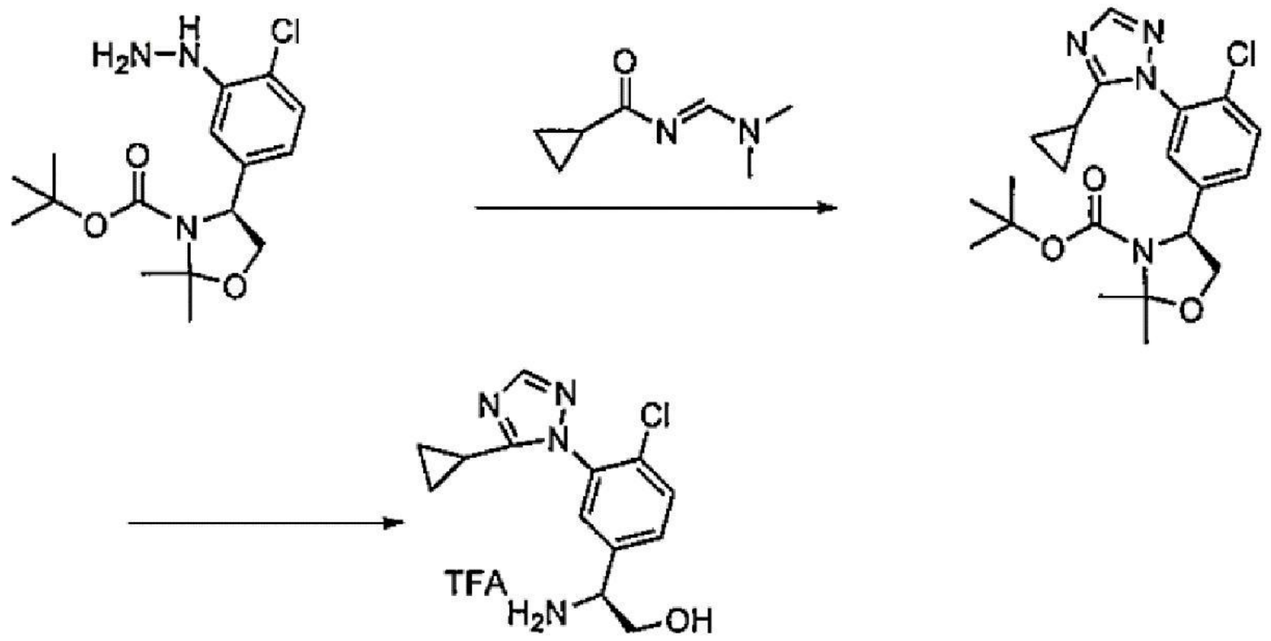
製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)乙-1-醇三氟乙酸鹽



製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)乙-1-醇三氟乙酸鹽：除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3,5-二氟苯基)乙-1-醇鹽酸鹽代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇三氟乙酸鹽之程序製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟苯基)乙-1-醇三氟乙酸鹽。

【0375】

## 製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇

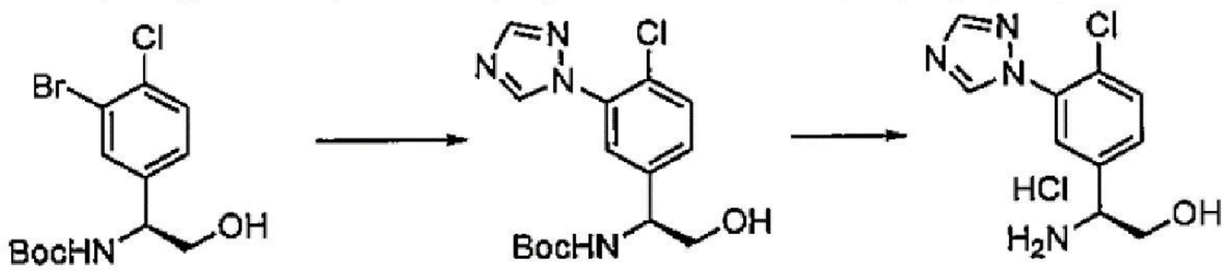


製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：向(*S*)-4-(4-氯-3-肼基苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(100 mg，0.29 mmol)於乙酸(2.0 mL)中之溶液中添加N-二甲基胺基(亞甲基)環丙烷甲醯胺(246 mg，1.76 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用甲苯稀釋反應混合物且濃縮。接著，藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液來淬滅殘餘物且用EtOAc萃取。有機相用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物(115 mg，93%)。

【0376】製備**(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇**：以(*S*)-4-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯為起始物質，根據用於製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇之程序製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇。

【0377】

## 製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽

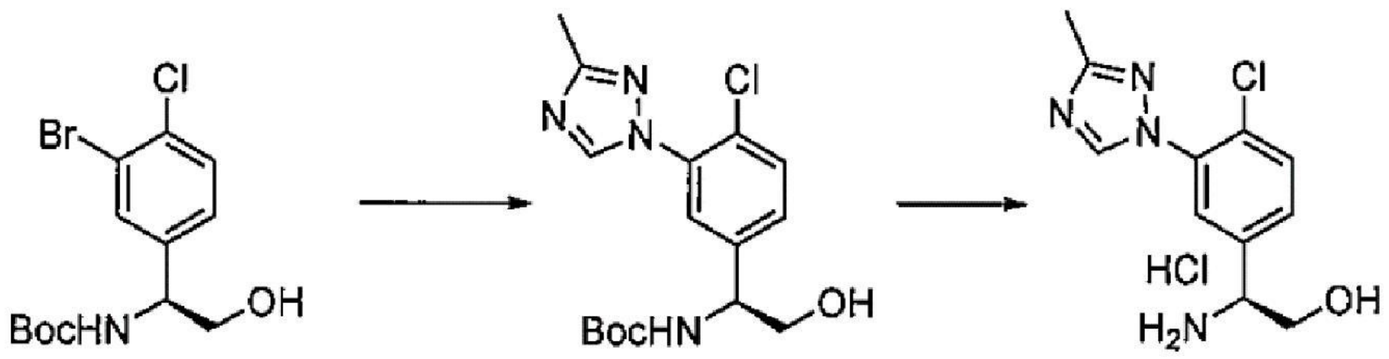


製備**(*S*)-(1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯**：在120℃下攪拌經鼓泡之雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(32.8 mg，0.06 mmol)及2-二-第三丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(65.81 mg，0.14 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物小於5分鐘。在冷卻至室溫之後，將此經活化之催化劑之溶液添加至經鼓泡之(*S*)-(1-(3-溴-4-氯苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.57 mmol)、1,2,4-三唑(49 mg，0.71 mmol)及碳酸銫(372 mg，1.14 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物中。在90℃下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且經矽藻土墊過濾，且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0378】製備**(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**：向(*S*)-(1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(140 mg，0.41 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加含鹽酸之二噁烷(4 M，0.62 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。接著，用甲苯稀釋反應混合物且濃縮。重複此序列兩次，得到粗銨鹽，其未經進一步純化即使用。

【0379】

**製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**

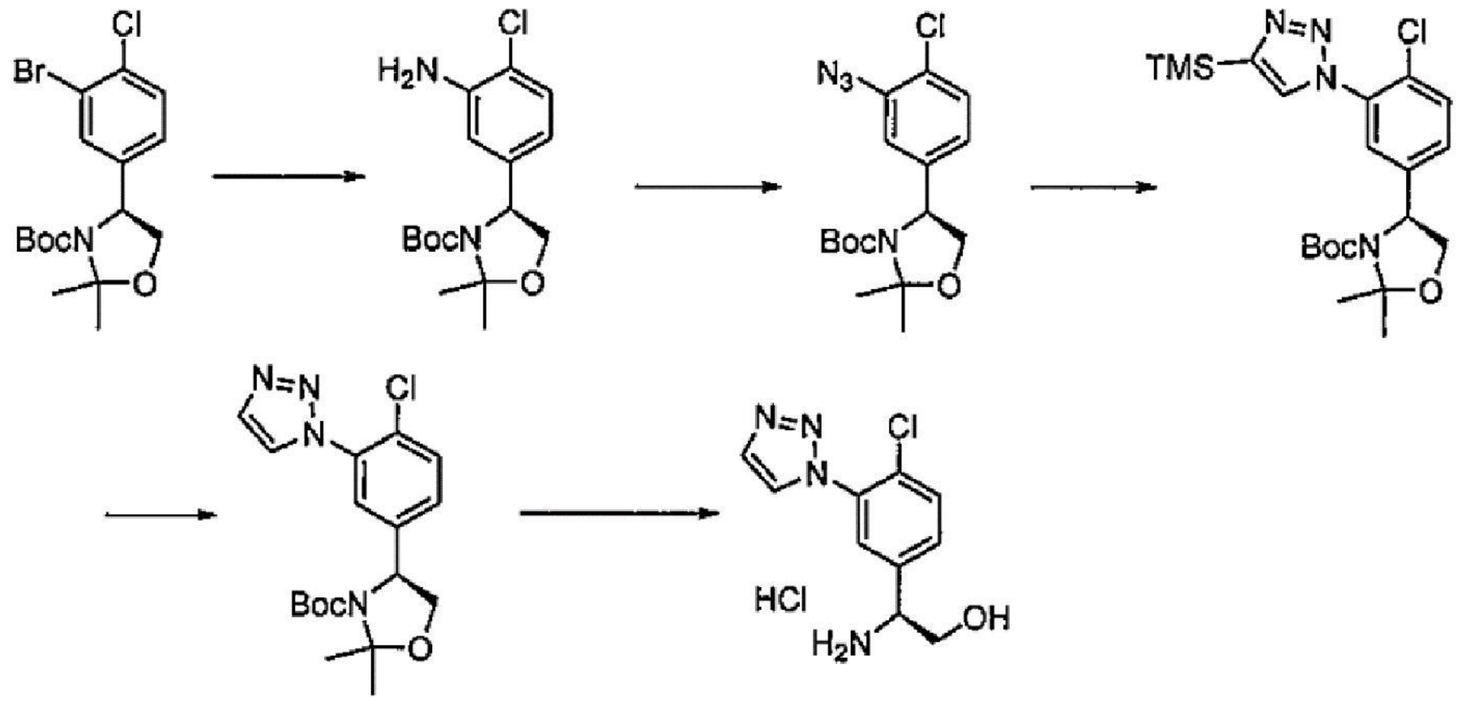



製備**(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**：根據用於製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙

-1-醇鹽酸鹽之程序製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽。

【0380】

**製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**




製備**(*S*)-4-(3-胺基4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：在90℃下，攪拌經鼓泡之(*S*)-4-(3-溴-4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(200 mg，0.51 mmol)、疊氮化鈉(67 mg，1.02 mmol)、碘化銅(I)(97 mg，0.51 mmol)、反-*N*,*N*′-二甲基-1,2-環己二胺(0.08 mL，0.51 mmol)及(+)-L-抗壞血酸鈉(206 mg，1.02 mmol)於乙醇(4 mL)及水(1.5 mL)中之溶液12小時。使反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土墊過濾。分離有機層與濾液且用EtOAc萃取水層。合併有機萃取物，乾燥(經硫酸鈉)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0381】製備**(S)-4-(3-疊氮基-4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：在0℃下，向(*S*)-4-(3-胺基4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯於乙腈(5.0 mL)及THF (2.5 mL)中之溶液中添加疊氮基三甲基矽烷(0.11 mL，0.84 mmol)及亞硝酸第三丁酯(0.13 mL，1.11 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(0-

100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

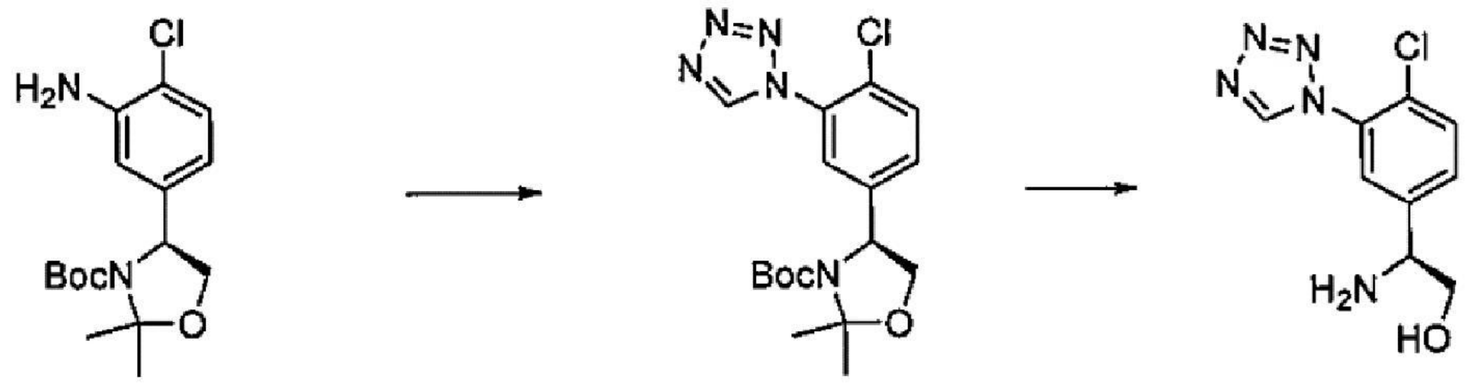
【0382】製備**(S)-4-(4-氯-3-(4-(三甲基矽烷基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：向(*S*)-4-(3-疊氮基-4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(95 mg，0.27 mmol)於甲苯(2.7 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基乙炔(0.080 mL，0.54 mmol)。在110℃下加熱反應混合物1小時。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)直接純化粗混合物，得到產物。

【0383】製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：向(*S*)-4-(4-氯-3-(4-(三甲基矽烷基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(90 mg，0.2 mmol)於THF (2.0 mL)中之溶液中添加含氟化四丁基銨溶液之THF (1 M，0.3 mL)。在室溫下攪拌反應物3小時，接著藉由添加飽和氯化銨溶液及EtOAc淬滅。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0384】製備**(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**：向(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(80 mg，0.21 mmol)於二噁烷(2.0 mL)中之溶液中添加含鹽酸之二噁烷(4 M，0.21 mL)。在室溫下攪拌反應混合物6小時，接著用甲苯稀釋且濃縮。重複此序列兩次，得到具有足以使用之純度之產物。

【0385】

**製備(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1H-四唑-1-基)苯基)乙-1-醇**

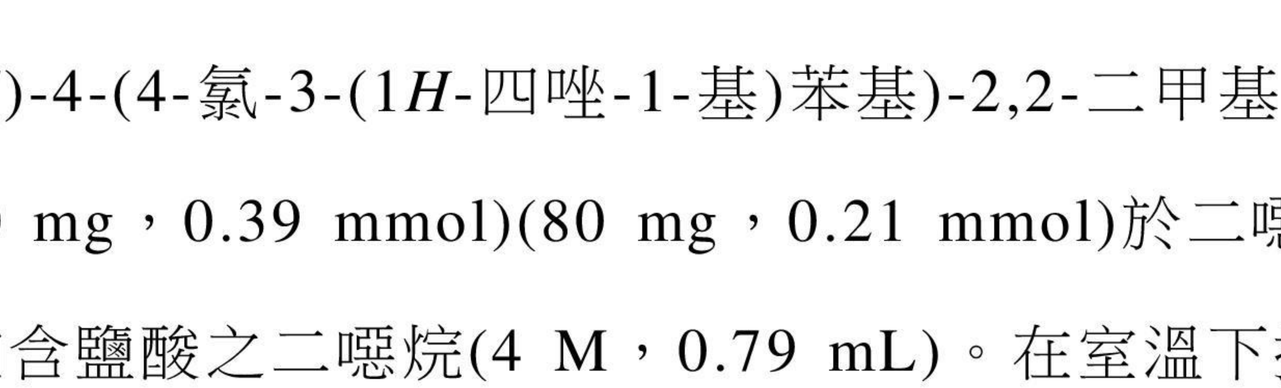


製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-四唑-1-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：向(*S*)-4-(3-胺基4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(150 mg，0.46 mmol)於乙酸(4 mL)中之溶液中依序添加原甲酸三甲酯(0.15 mL，1.4 mmol)及疊氮化鈉(90 mg，1.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應混合物用甲苯稀釋且接著在真空中濃縮。重複此序列兩次。將殘餘物分配於飽和$NaHCO_3$溶液與EtOAc之間。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0386】製備**(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-四唑-1-基)苯基)乙-1-醇**：向(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-四唑-1-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(150 mg，0.39 mmol)(80 mg，0.21 mmol)於二噁烷(4.0 mL)中之溶液中添加含鹽酸之二噁烷(4 M，0.79 mL)。在室溫下攪拌反應混合物6小時，接著用甲苯稀釋且濃縮。重複此序列兩次，得到具有足以使用之純度之產物。

【0387】

**製備(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**



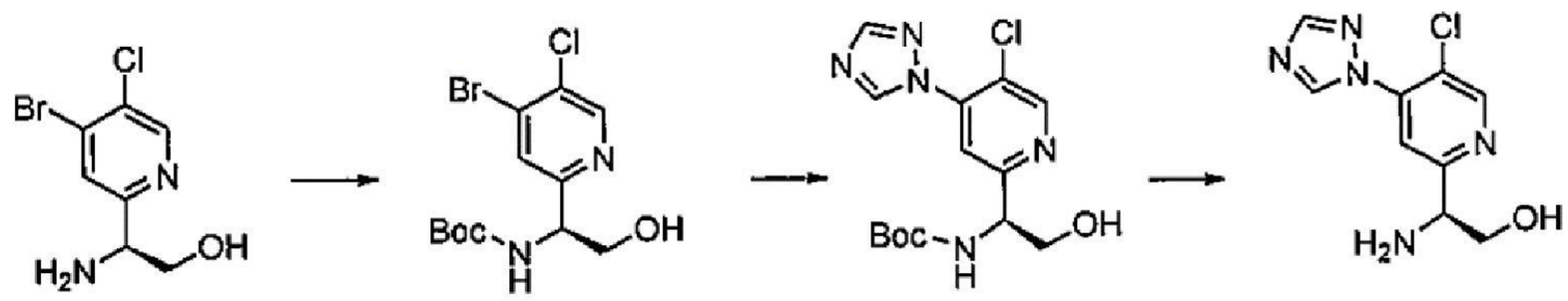
**製備(*S*)-4-(4-氯-3-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-**

**甲酸第三丁酯**：向(*S*)-4-(4-氯-3-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(60 mg，0.18 mmol)於NMP (5 mL)中之溶液中添加1*H*-1,2,3-三唑(62.8 mg，0.91 mmol)及碳酸銫(296 mg，0.91 mmol)。反應混合物用氮氣脫氣且在100℃下加熱16小時。混合物用水處理且用EtOAc萃取。有機相相繼用水及鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物(22 mg，32%)。

【0388】製備**(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**：向(*S*)-4-(4-氯-3-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(22 mg，0.06 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加含氯化氫之二噁烷溶液(4.0 M，1 mL)。攪拌反應混合物3小時。接著濃縮反應混合物，得到固體，其直接用於下一步驟中。

【0389】

**製備(S)-2-胺基-2-(5-氯-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-2-基)乙-1-醇**




製備**(*S*)-(1-(4-溴-5-氯吡啶-2-基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯**：向(S)-2-胺基-2-(4-溴-5-氯吡啶-2-基)乙-1-醇(3.0 g，0.012 mol)於THF (5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁酯(3.29 mL，0.014 mol)及*N,N*-二異丙基乙胺(6.23 mL，0.036 mol)。在室溫下攪拌反應物2天。用乙酸乙酯及水處理粗混合物。有機相經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0390】製備**(*S*)-(1-(5-氯-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-2-基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯**：向(*S*)-(1-(4-溴-5-氯吡啶-2-基)-2-羥基乙基)

胺基甲酸第三丁酯(0.2 g，0.57 mmol)、1,2,4-三唑(0.08 g，1.14 mmol)及碳酸銫(0.15 g，0.42 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物中添加在120℃下預加熱3分鐘之雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)(0.03 g，0.052 mmol)及2-二-第三丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(0.07 g，0.145 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液。接著，在100℃下加熱反應物隔夜。用乙酸乙酯及水處理混合物。分離有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0391】製備**(S)-2-胺基-2-(5-氯-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-2-基)乙-1-醇**：向(*S*)-(1-(5-氯-4-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-2-基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(25 mg，0.075 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加含氯化氫之二噁烷溶液(4.0 M，1 mL)。攪拌反應混合物3小時。接著濃縮反應混合物，得到產物，其直接用於下一步驟中。

【0392】

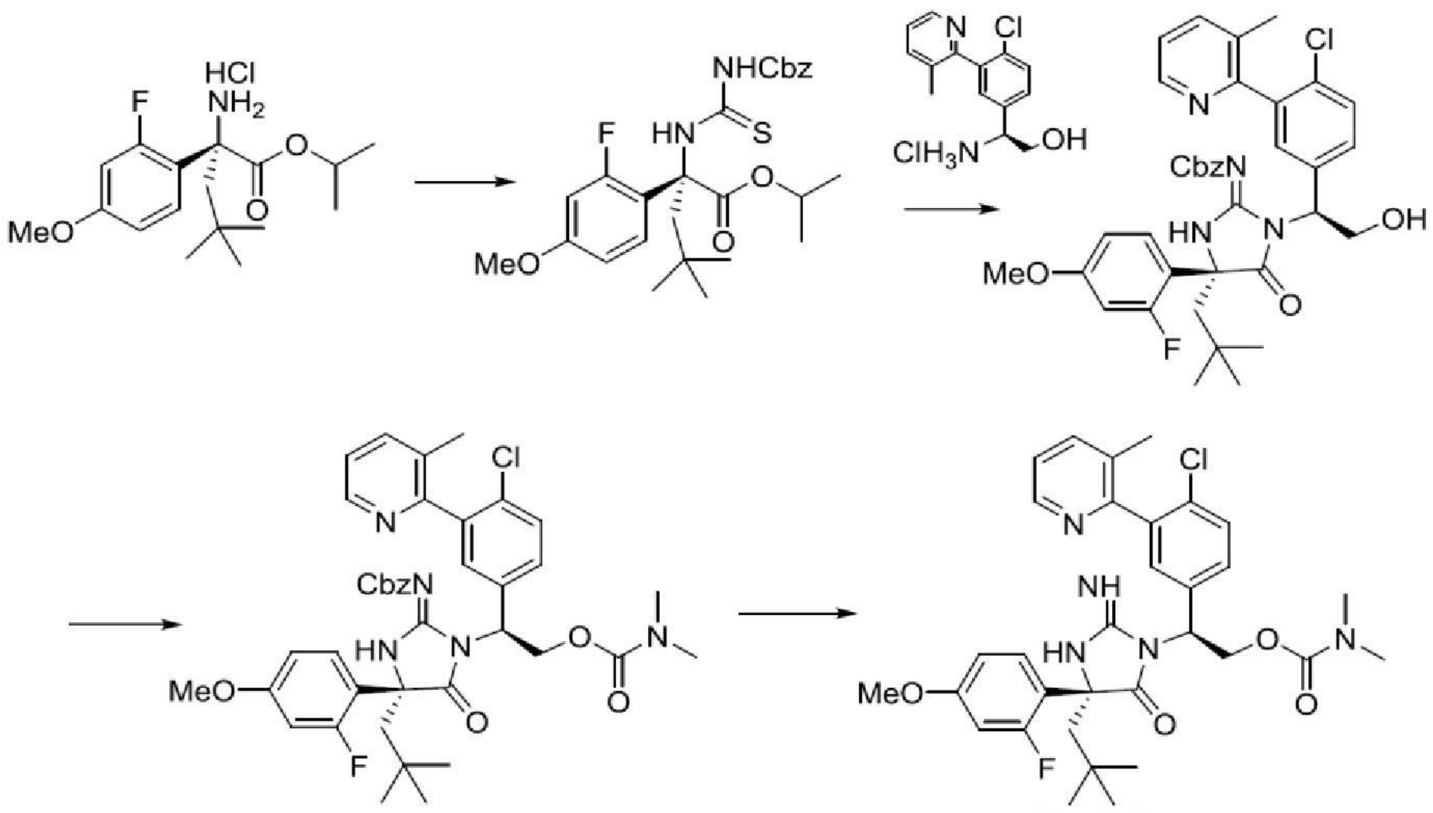
**製備1-(二氟甲基)-1-異氰醯基**



在用氮氣的惰性氛圍淨化且維持之2000 mL 3頸圓底燒瓶中置放1-(二氟甲基)環丙烷-1-甲酸(36 g，265 mmol)於甲苯(1000 mL)、DPPA (76.4 g，278 mmol)及TEA (29.4 g，291 mmol)中之溶液。在油浴中，在100℃下攪拌混合物3小時。藉由常壓蒸餾純化粗產物且在110℃下收集溶離份。收集含有所需產物之溶離份且用於下一步驟中。

【0393】

**實例1：製備化合物1**



化合物1

製備**(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯鹽酸鹽(0.5 g，1.44 mmol)於EtOAc (4 mL)及飽和碳酸氫鈉(3 mL)中之兩相溶液中添加異硫代氰酸苯甲氧羰基酯(0.28 g，1.44 mmol，根據Journal of Medicinal Chemistry, 56(2), 451-459; 2013中描述之程序製備)。攪拌反應混合物30分鐘。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由二氧化矽管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0394】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：向(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(0.08 g，0.17 mmol)、(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(0.05 g，0.17 mmol)及N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.05 g，0.25 mmol)(EDCI)於DMF (1.0 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.15 mL，0.84 mmol)。在55℃下

攪拌反應混合物隔夜。藉由添加飽和氯化銨溶液及EtOAc來淬滅反應混合物。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層相繼用10%氯化鋰(水溶液)及鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

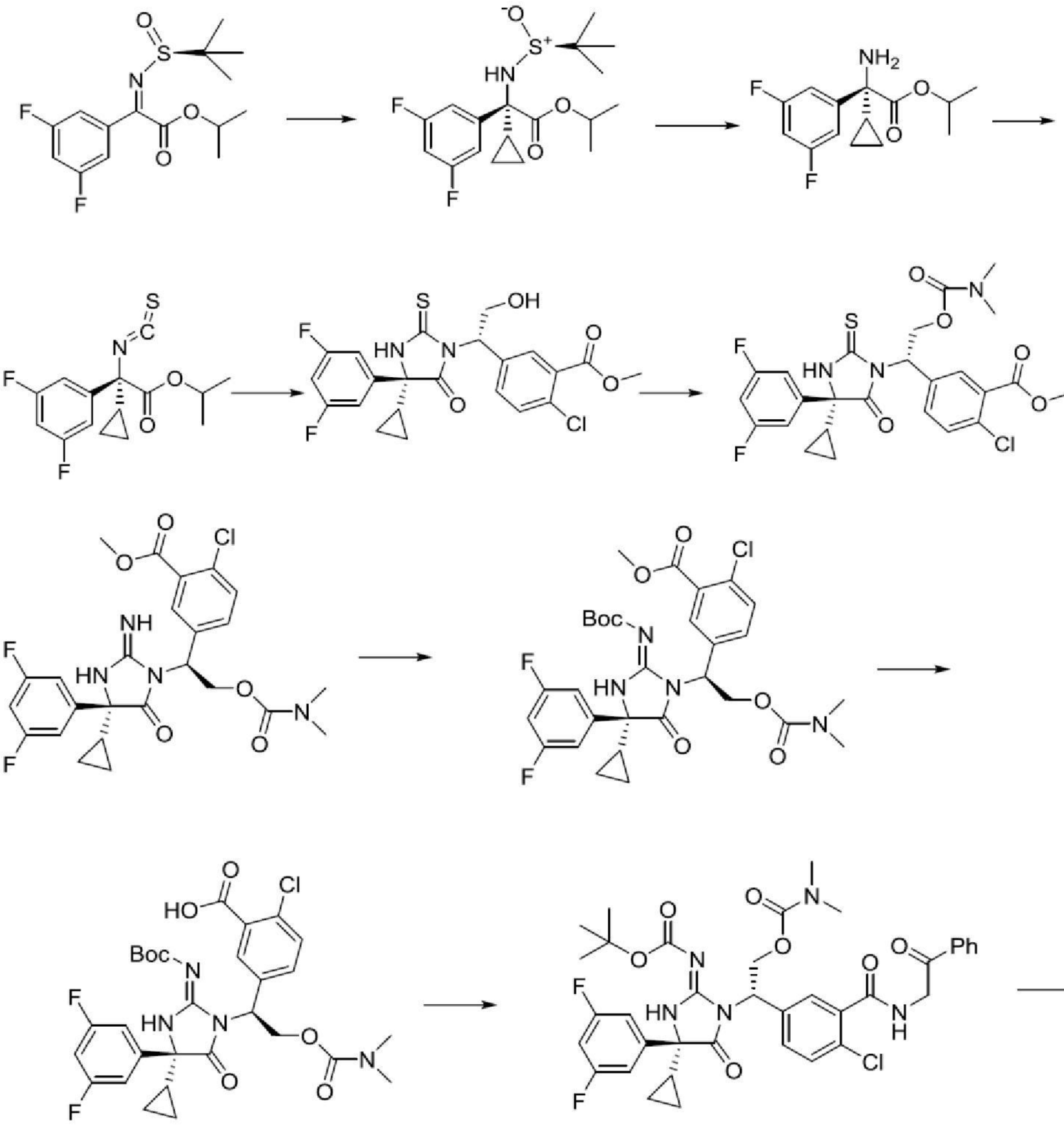
【0395】製備**二甲基胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙酯**：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(23 mg，0.03 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(8.3 mg，0.05 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.01 mL，0.07 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。接著，向反應混合物中添加含二甲基胺之THF溶液 (2 M，0.14 mL)且在室溫下攪拌30分鐘。藉由添加飽和氯化銨水溶液來淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

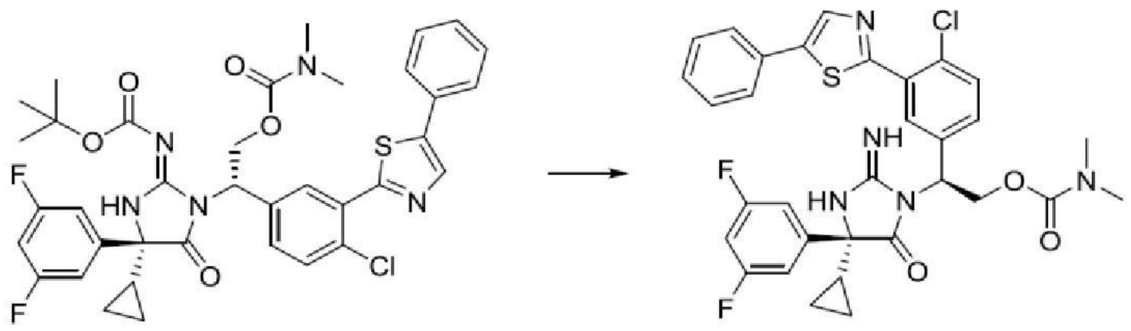
【0396】製備**化合物1**：向二甲基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙酯(23 mg，0.03 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)之溶液(置放於水浴中以防止任何放熱)中添加碘基三甲基矽烷(0.01 mL，0.06 mmol)。在室溫下攪拌反應物15分鐘。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液及EtOAc來淬滅反應混合物。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/(3:1 $CH_2Cl_2$/己烷))純化殘餘物，得到產物。

LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{37}ClFN_5O_4$之計算值: 610.2 $[M+H]^+$; 實驗值: 610.1 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.50 - 8.24 (m, 1H), 7.85 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 7.22 - 6.99 (m, 1H), 6.72 - 6.53 (m, 1H), 6.54 - 6.32 (m, 1H), 5.63 - 5.42 (m, 1H), 5.20 - 4.96 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.74 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.19 (t, J = 16.7 Hz, 1H), 2.10 - 1.87 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)。

【0397】

**實例2：製備化合物2**





化合物2

製備**(*R*)-2-胺基-2-環丙基-2-(3,5-二氟苯基)乙酸異丙酯**：除了使用市售溴化環丙基鎂代替溴化新戊基鎂以外，根據用於製備(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯之程序製備(*R*)-2-胺基-2-環丙基-2-(3,5-二氟苯基)乙酸異丙酯。

**【0398】製備(*R*)-2-環丙基-2-(3,5-二氟苯基)-2-異硫氰基乙酸甲酯異丙酯**：在0℃下，向(*R*)-2-胺基-2-環丙基-2-(3,5-二氟苯基)乙酸異丙酯(1.52 g，3.97 mmol)於乙酸乙酯(60 mL)及飽和$NaHCO_3$溶液(60 mL)中之兩相溶液中添加二氯硫化碳(0.91 mL，0.012 mol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。接著，分離兩個層，且有機相經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液且未經進一步純化即用於下一步驟中。

**【0399】製備2-氯-5-((*S*)-1-((*R*)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基-2-硫酮基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)苯甲酸甲酯**：在95℃下加熱(*R*)-2-環丙基-2-(3,5-二氟苯基)-2-異硫氰基乙酸甲酯異丙酯(1.24 g，3.97 mmol)、(*S*)-5-(1-胺基-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯鹽酸鹽(1.37 g，5.16 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(3.45 mL，19.8 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(8 mL)中之混合物1小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。有機萃取物用鹽水洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

**【0400】製備2-氯-5-((*S*)-1-((*R*)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基-2-硫酮基咪唑啶-1-基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)乙基)苯甲酸甲酯：**

向2-氯-5-((*S*)-1-((*R*)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基-2-硫酮基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)苯甲酸甲酯(1.82 g，3.78 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(1.61 mL，9.26 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(1.05 g，6.46 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。接著，向混合物中添加含二甲基胺之THF (2 M，9.46 mL)。在室溫下攪拌反應物5分鐘。反應混合物用EtOAc稀釋且相繼用水及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機相。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0401】製備**2-氯-5-((*S*)-1-((*R*)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-2-亞胺基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)乙基)苯甲酸甲酯**：向2-氯-5-((*S*)-1-((*R*)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基-2-硫酮基咪唑啶-1-基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)乙基)苯甲酸甲酯(2.18 g，3.95 mmol)於甲醇(45 mL)中之溶液中添加$NH_4OH$水溶液(13.8 mL，0.12 mol)及t-BuOOH (75%於水中，7.62 mL，59 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物(1.05 g，50%)。

【0402】製備**5-((*S*)-1-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯**：向2-氯-5-((S)-1-((R)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-2-亞胺基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)乙基)苯甲酸甲酯(1.05 g，1.96 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁酯(0.9 mL，3.93 mmol)及三乙胺(1.09 mL，7.85 mmol)且在室溫下攪拌18小時。接著，濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)

純化殘餘物，得到產物。

【0403】製備**5-((*S*)-1-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸**：向5-((*S*)-1-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯(1.0 g，1.57 mmol)於THF (12 mL)及甲醇(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉溶液(2 M，3.15 mL)。在室溫下攪拌反應物2小時。向混合物中添加1 N HCl以淬滅反應物。濃縮反應混合物。使殘餘物溶解於最少量$CH_3CN$/水(1:1)中且凍乾，得到產物。

【0404】製備**二甲基胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-((2-側氧基-2-苯基乙基)胺甲醯基)苯基)乙酯**：向5-((*S*)-1-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸(40 mg，0.064 mmol)於DCM (1 mL)及DMF (1 mL)中之溶液中添加六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基鎓(23 mg，0.097 mol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.02 mL，0.097 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。接著，向混合物中添加2-胺基苯乙酮鹽酸鹽(17 mg，0.097 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。反應混合物用鹽水洗滌且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

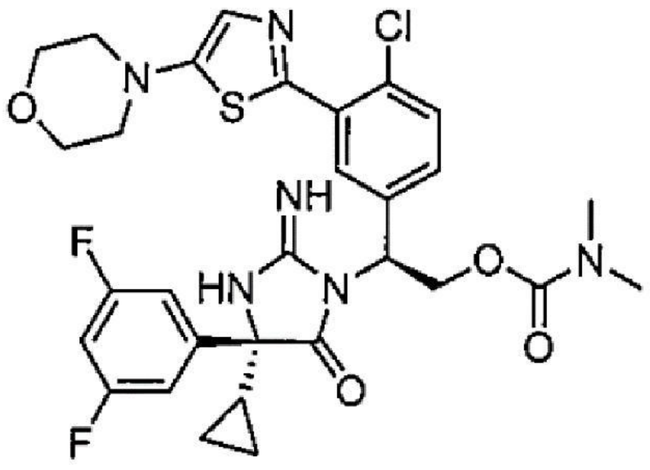
【0405】製備**二甲基胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-苯基**

**噻唑-2-基)苯基)乙酯**：向二甲基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-((2-側氧基-2-苯基乙基)胺甲醯基)苯基)乙酯(20 mg，0.027 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加勞森試劑(Lawesson's reagent)(16 mg，0.041 mmol)。在60℃下攪拌反應物隔夜。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0406】製備**化合物2**：向二甲基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-苯基噻唑-2-基)苯基)乙酯(13 mg，0.018 mmol)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.3 mL)。在室溫下攪拌反應物30分鐘。濃縮反應混合物且藉由製備型TLC (用80%乙酸乙酯及20%己烷)溶離純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{28}ClF_2N_5O_3S$之計算值: 636.2 $[M+H]^+$; 實驗值: 636.0 $[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.16 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 4H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.84 (tt, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 11.2, 10.0 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 21.5 Hz, 6H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 0.55 (dtt, J = 21.8, 9.6, 4.4 Hz, 4H)。

【0407】

## 實例3：製備化合物3

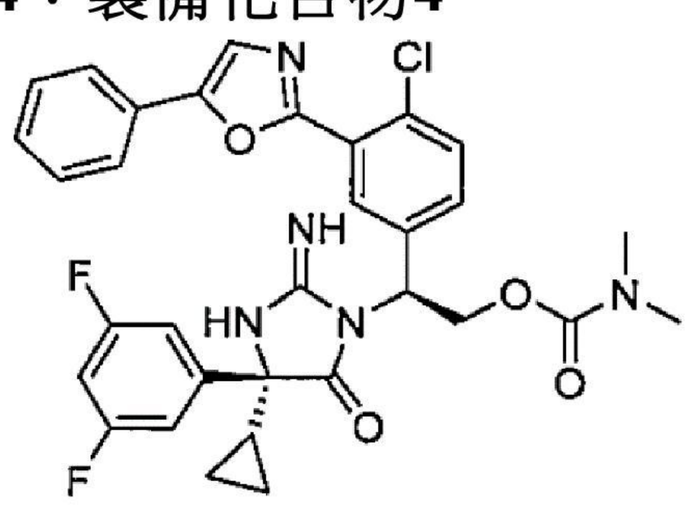


化合物3

除了使用2-胺基-1-嗎啉-4-基乙酮鹽酸鹽代替2-胺基苯乙酮鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物2**之程序製備**化合物3**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{30}H_{31}ClF_2N_6O_4S$之計算值: 645.2 $[M+H]^+$; 實驗值: 645.2 $[M+H]^+$。$^1H$ NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 5.55 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 11.3, 10.1 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 3.24 - 3.17 (m, 4H), 2.85 (d, J = 22.0 Hz, 6H), 1.65 (td, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 0.63 - 0.45 (m, 4H)。

【0408】

**實例4：製備化合物4**



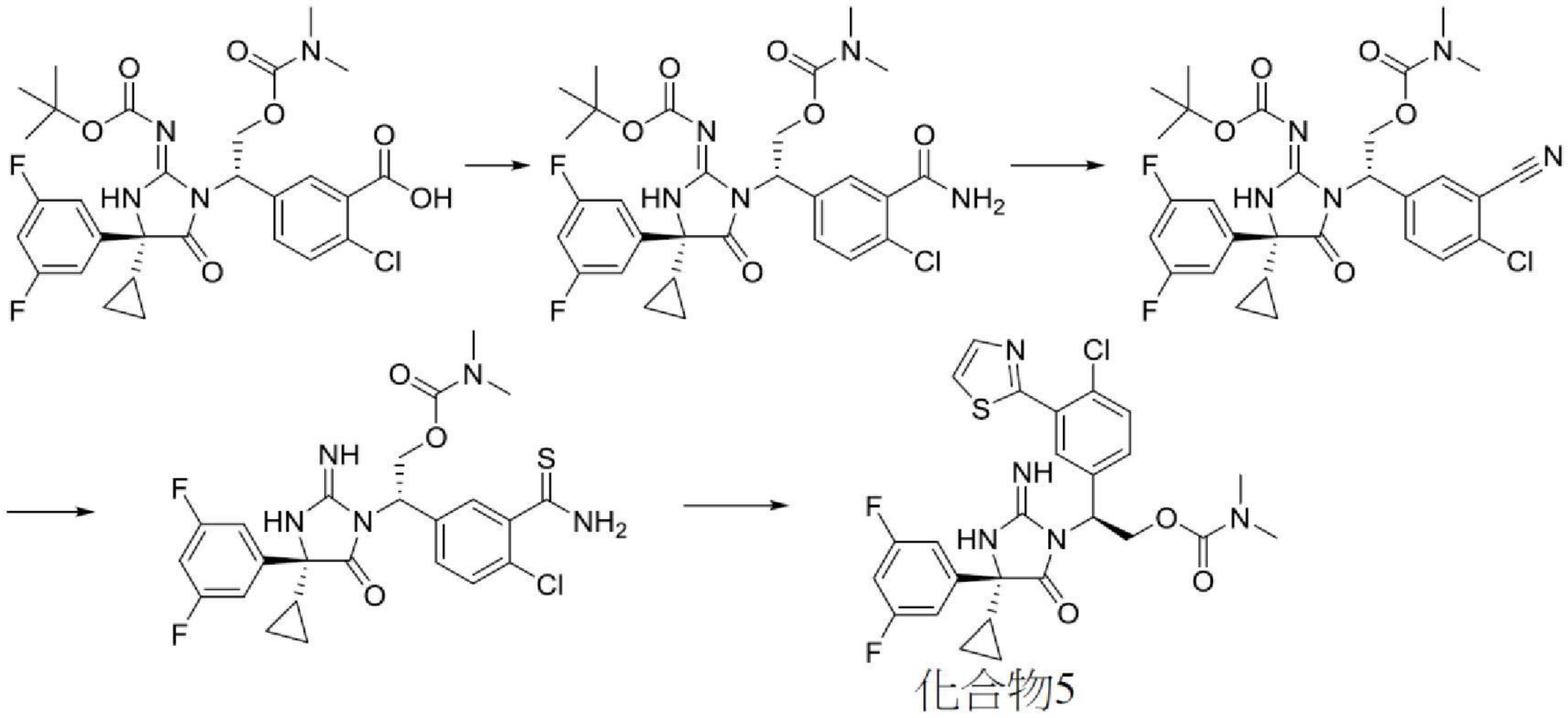

化合物4

除了分別使用氫氧化(甲氧羰基胺磺醯基)三乙銨(伯吉斯試劑(Burgess'reagent))及DCE代替勞森試劑及THF以外，根據用於製備**化合物2**之程序製備**化合物4**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{28}ClF_2N_5O_4$之計算值: 620.2 $[M+H]^+$; 實驗值: 620.2 $[M+H]^+$。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz,

1H), 4.77 (dd, J = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 20.4 Hz, 6H), 1.66 (s, 1H), 0.67 - 0.46 (m, 4H)。

【0409】

**實例5：製備化合物5**




製備**二甲基胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯**：向5-((*S*)-1-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((二甲基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸(20 mg，0.032 mmol)於DCM (1.0 mL)中之溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(5 mg，0.032 mmol)且在室溫下攪拌2小時。接著，使氨鼓泡至混合物中保持15分鐘且攪拌反應混合物隔夜。接著，將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-100%梯度EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到產物。

【0410】製備**二甲基胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-氰基苯基)乙酯**：向二甲基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙

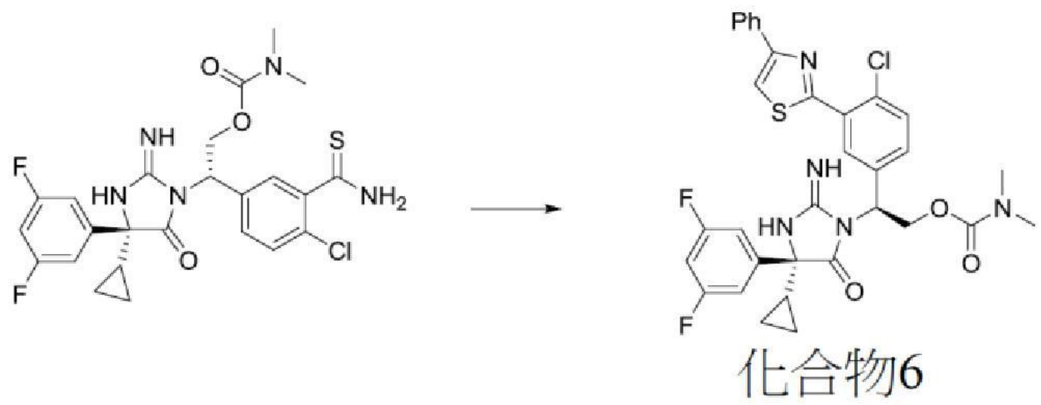
酯(20 mg，0.032 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.02 mL，0.16 mmol)及三氟乙酸酐(0.01 mL，0.081 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。接著，濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0411】製備**二甲基胺基甲酸(S)-2-(3-硫胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((*R*)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-2-亞胺基-5-側氧基咪唑啶-1-基)乙酯**：向二甲基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-氰基苯基)乙酯(40 mg，0.065 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液中添加五硫化磷(59 mg，0.027 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由製備型TLC (用20%己烷-80%乙酸乙酯溶離)純化殘餘物，得到產物(27 mg，76%)。

【0412】製備**化合物5**：向二甲基胺基甲酸(*S*)-2-(3-硫胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((*R*)-4-環丙基-4-(3,5-二氟苯基)-2-亞胺基-5-側氧基咪唑啶-1-基)乙酯(14 mg，0.026 mmol)於乙醇(1 mL)中之溶液中添加氯乙醛(0.006 mL，0.039 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由製備型TLC盤(用70%乙酸乙酯及30%己烷溶離)純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{26}H_{24}ClF_2N_5O_3S$之計算值: 560.1 $[M+H]^+$; 實驗值: 560.3 $[M+H^+$。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 4.79 - 4.61 (m, 1H), 3.31 (m, 3H) , 2.86 (d, J = 26.2 Hz, 6H), 1.62 (s, 1H), 0.98 - 0.81 (m, 4H)。

【0413】

**實例6：製備化合物6**

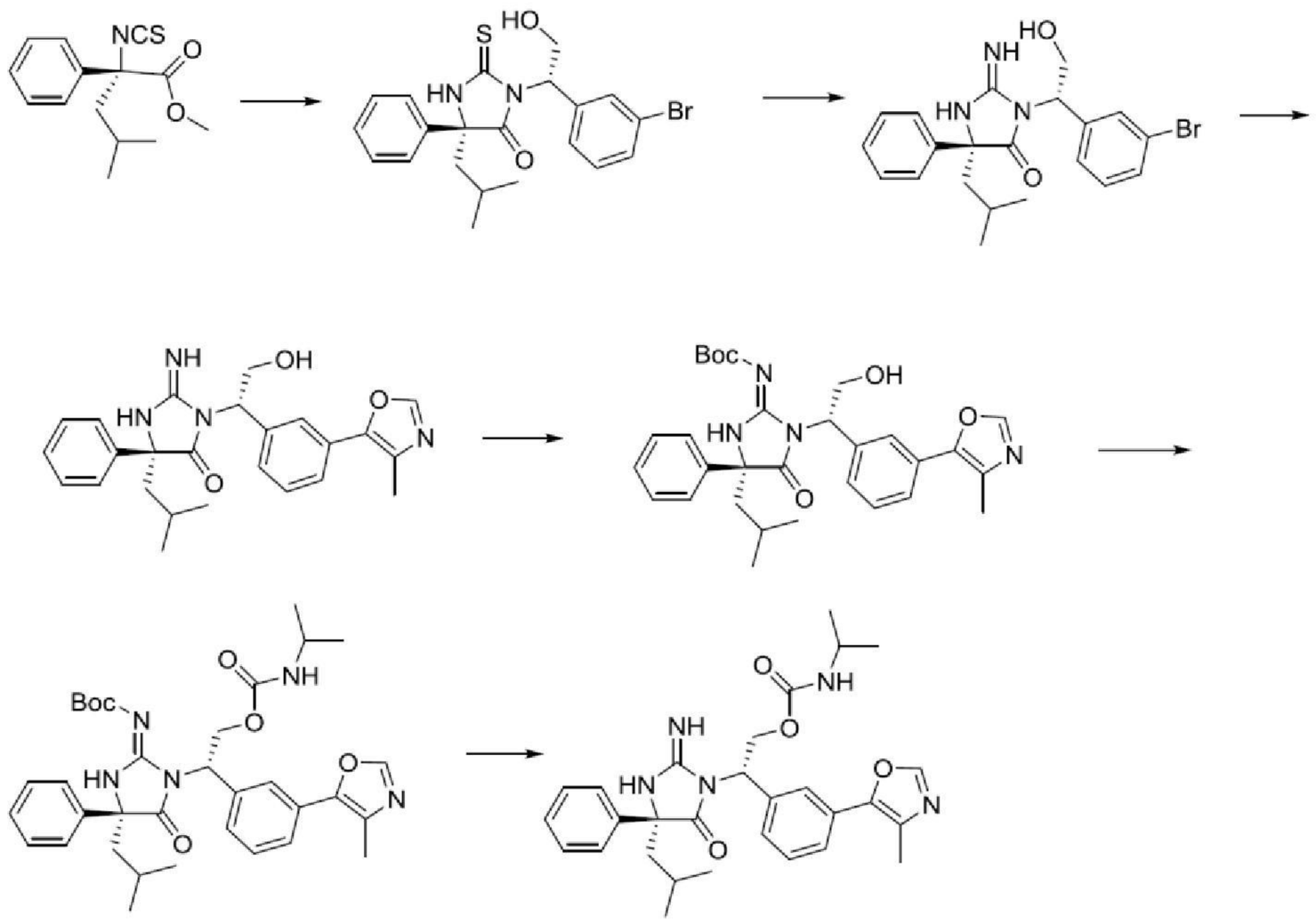



化合物6

除了使用2-溴苯乙酮代替氯乙醛以外，根據用於製備**化合物5**之程序製備**化合物6**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{28}ClF_2N_5O_3S$之計算值: 636.2 $[M+H]^+$; 實驗值: 636.2 $[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.35 (s, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.8, 6.0 Hz, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 11.2, 5.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 31.2 Hz, 6H), 1.62 (s, 1H), 0.51 (s, 4H)。

【0414】

**實例7：製備化合物7**




化合物7

製備**(*R*)-2-異硫氰基-4-甲基-2-苯基戊酸甲酯**：根據**實例2**中描述之用

於製備(*R*)-2-環丙基-2-(3,5-二氟苯基)-2-異硫氰基乙酸甲酯異丙酯之程序製備(*R*)-2-異硫氰基-4-甲基-2-苯基戊酸甲酯。

【0415】製備**(*R*)-3-((*S*)-1-(3-溴苯基)-2-羥基乙基)-5-異丁基-5-苯基-2-硫酮基咪唑啶-4-酮**：在50℃下攪拌(*R*)-2-異硫氰基-4-甲基-2-苯基戊酸甲酯(400 mg，1.52 mmol)、(*S*)-2-胺基-2-(3-溴苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(499 mg，1.97 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(660 μL，3.8 mmol)於THF (8 mL)中之混合物3小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0416】製備**(*R*)-3-((*S*)-1-(3-溴苯基)-2-羥基乙基)-2-亞胺基-5-異丁基-5-苯基咪唑啶-4-酮**：向(*R*)-3-((*S*)-1-(3-溴苯基)-2-羥基乙基)-5-異丁基-5-苯基-2-硫酮基咪唑啶-4-酮(200 mg，0.45 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加$NH_4OH$水溶液(30%，1.56 mL，0.013 mol)及*t*-BuOOH (70%於水中，0.86 mL，6.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4.5小時。濃縮混合物且藉由逆相HPLC層析($CH_3CN/H_2O$，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。

【0417】製備**(*R*)-3-((*S*)-2-羥基-1-(3-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)乙基)-2-亞胺基-5-異丁基-5-苯基咪唑啶-4-酮**：在室溫下攪拌(*R*)-3-((*S*)-1-(3-溴苯基)-2-羥基乙基)-2-亞胺基-5-異丁基-5-苯基咪唑啶-4-酮(56 mg，0.13 mmol)、4-甲基噁唑-5-甲酸(33 mg，0.26 mmol)、碳酸銫(63.6 mg，0.2 mmol)、氯化四丁基銨(36 mg，0.13 mmol)及雙(三-第三丁基膦)鈀(0)(6.65 mg，0.013 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物且用氬氣吹掃10分鐘。接著，使反應混合物在170℃下經歷微波反應器10分鐘。向混合物中添加EtOAc及水。有機層經短矽藻土襯過濾且濃縮。藉由逆相HPLC (乙

腈/水，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。

【0418】製備**((*R*)-1-((*S*)-2-羥基-1-(3-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)乙基)-4-異丁基-5-側氧基-4-苯基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：向(*R*)-3-((*S*)-2-羥基-1-(3-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)乙基)-2-亞胺基-5-異丁基-5-苯基咪唑啶-4-酮(20 mg，0.046 mmol)於THF (0.5 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁酯(0.02 mL，0.07 mmol)及三乙胺(0.02 mL，0.14 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。接著，濃縮混合物。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

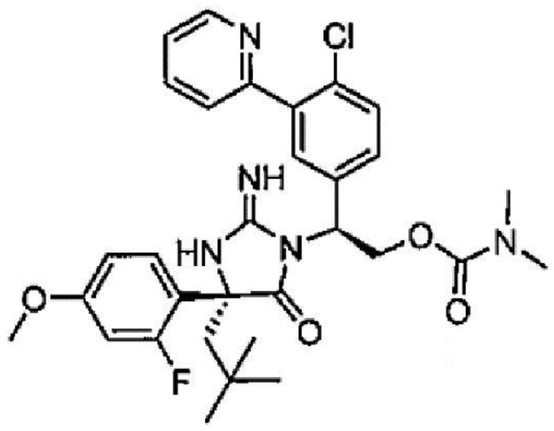
【0419】製備**((*R*)-4-異丁基-1-((*S*)-2-((異丙基胺甲醯基)氧基)-1-(3-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)乙基)-5-側氧基-4-苯基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：向((*R*)-1-((*S*)-2-羥基-1-(3-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)乙基)-4-異丁基-5-側氧基-4-苯基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(31 mg，0.058 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(14 mg，0.087 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(20 μL，0.12 mmol)。在室溫下攪拌反應物5分鐘。接著，向混合物中添加異丙胺(0.02 mL，0.29 mmol)且在室溫下攪拌15分鐘。將反應混合物分配於水與EtOAc之間。濃縮有機相且殘餘物未經純化即直接用於下一步驟中。

【0420】製備**化合物7**：在室溫下攪拌((*R*)-4-異丁基-1-((*S*)-2-((異丙基胺甲醯基)氧基)-1-(3-(4-甲基噁唑-5-基)苯基)乙基)-5-側氧基-4-苯基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(36 mg，0.06 mmol)於DCM (0.5 mL)及TFA (0.5 mL)中之溶液30分鐘。濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{29}H_{35}N_5O_4$之計算值: 518.3 $[M+H]^+$; 實驗值: 518.2 $[M+H]^+$。$^1$H NMR

(400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 - 7.29 (m, 8H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.68 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 12.0, 8.3 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.07 (dd, J = 10.4, 6.6 Hz, 6H), 0.91 (dd, J = 24.5, 6.6 Hz, 6H)。

【0421】

**實例8：製備化合物8**

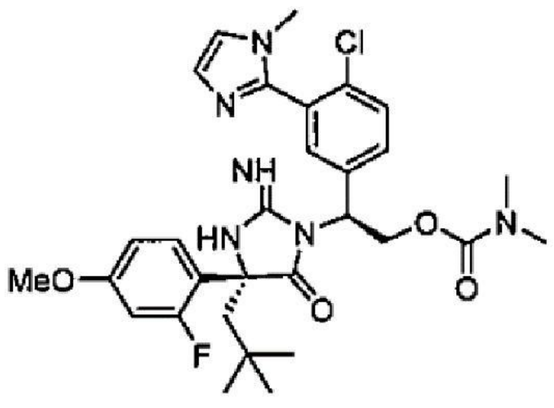


化合物8

以與**化合物1**類似之方式製備**化合物8**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{35}ClFN_5O_4$之計算值: 596.2 $[M+H]^+$; 實驗值: 596.1 $[M+H]^+$。$^1H$ NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.58 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.36 (m, 5H), 7.12 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 14.2, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.1, 9.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.20 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H)。

【0422】

**實例9：製備化合物9**

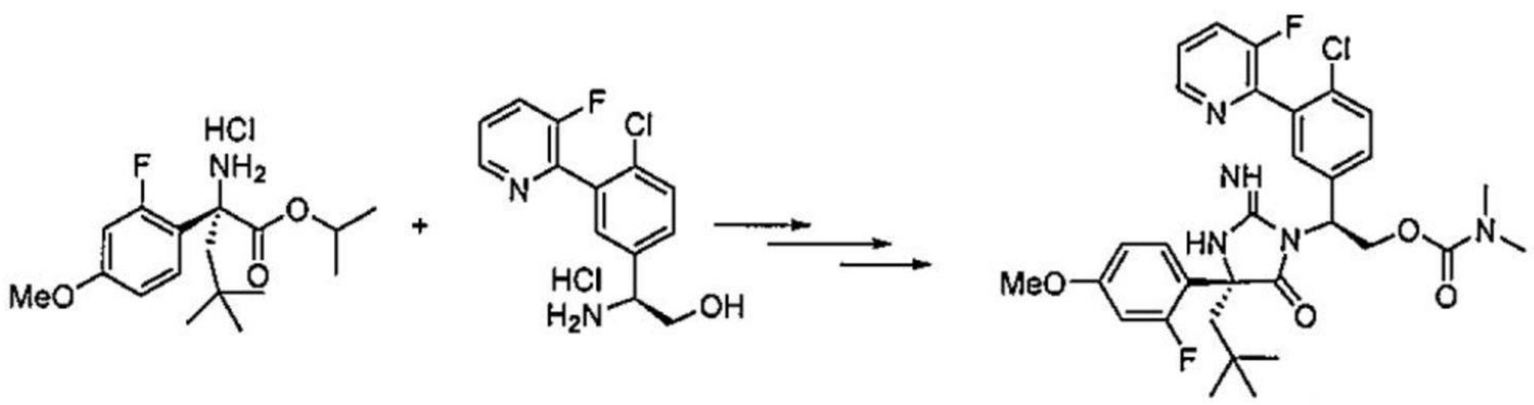


化合物9

除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物1**之程序製備**化合物9**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{30}H_{36}ClFN_6O_4$之計算值: 599.2 $[M+H]^+$; 實驗值: 599.2 $[M+H]^+$。$^1H$ NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.73 (s, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 14.3, 2.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.1, 4.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H)。

【0423】

**實例10：製備化合物10**



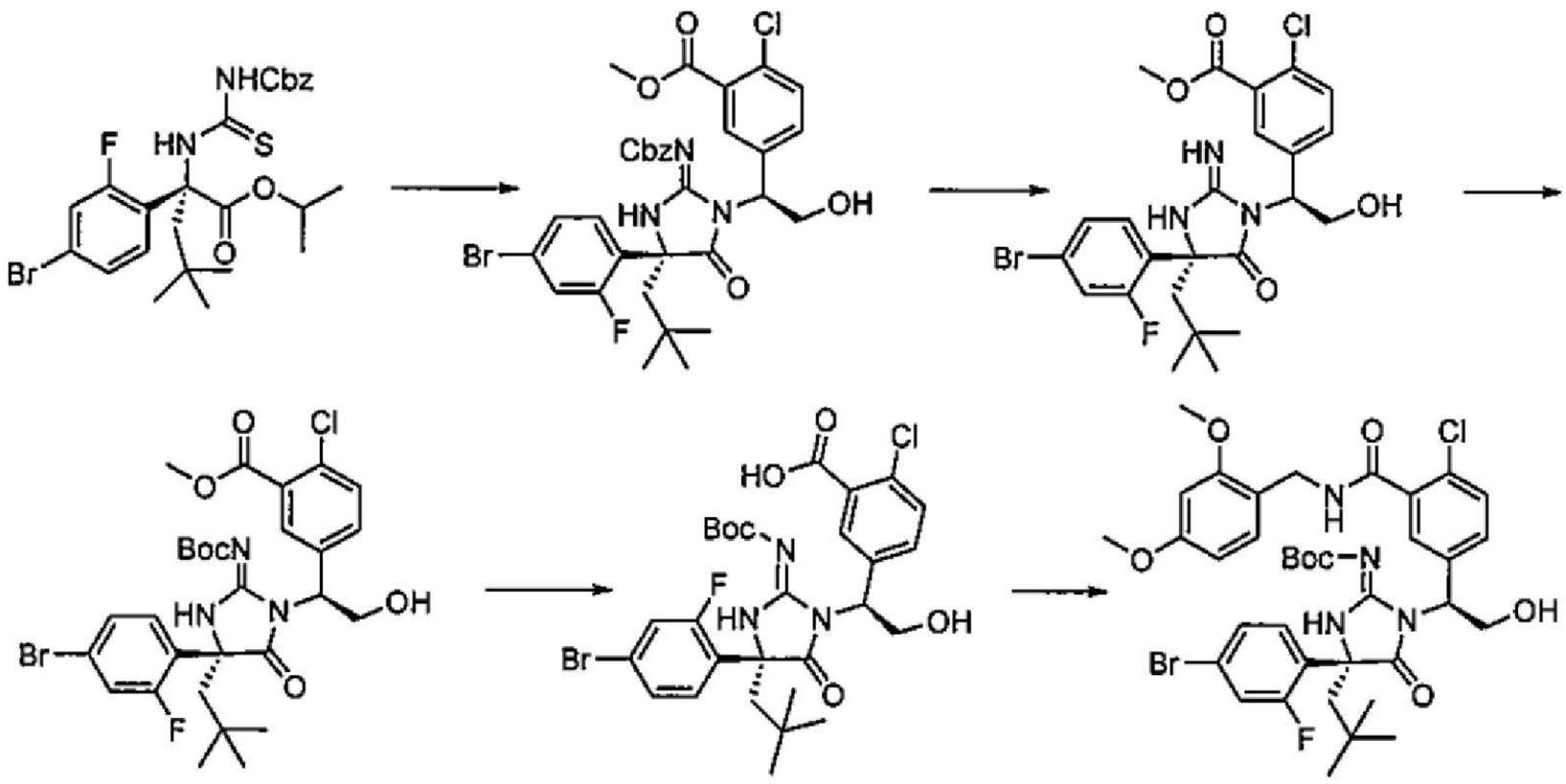
化合物10

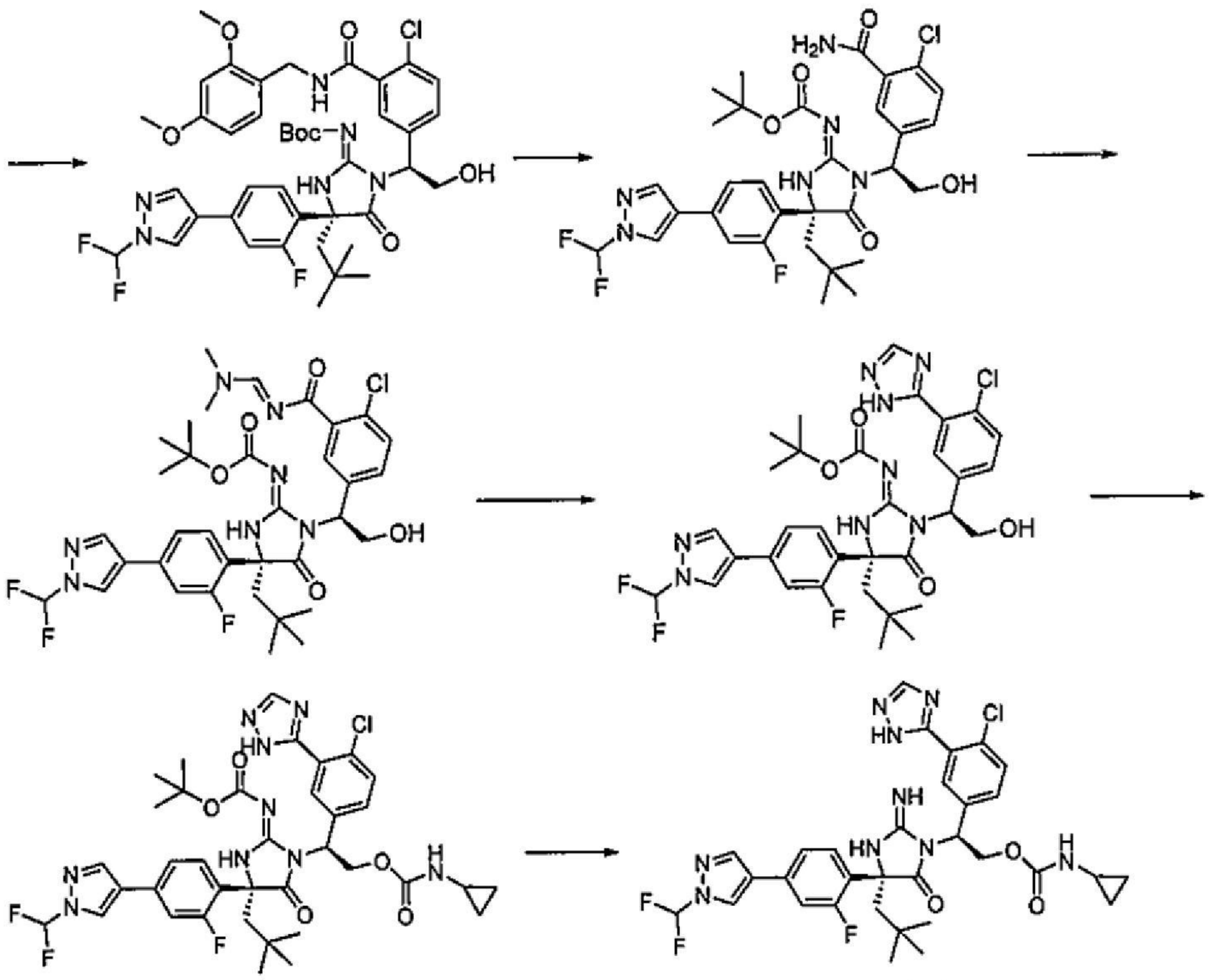
除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-氟吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物1**之程序製備**化合物10**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{31}H_{34}ClF_2N_5O_4$之計算值: 614.2 $[M+H]^+$; 實驗值: 614.2 $[M+H]^+$。$^1H$

NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.47 (dd, J = 3.9, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (tt, J = 9.3, 1.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 3H), 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.73 - 6.55 (m, 2H), 5.66 (dd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.93 - 2.88 (m, 6H), 2.35 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H)。

【0424】

**實例11：製備化合物11**





化合物11

製備**5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-溴-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯**：除了使用5-(1-胺基-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯鹽酸鹽代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據**實例1**中用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯之程序製備5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-溴-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯。

【0425】製備**5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯**：向5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-溴-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯(1.51 g，2.19 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液添加碘基三甲基矽烷(0.57 mL，4.38 mmol)。在室溫下攪拌反應

混合物2天，引起形成受三甲基矽烷基保護之產物5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((三甲基矽烷基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯。反應混合物用飽和$NaHCO_3$處理且用EtOAc萃取。分離有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，在純化期間移除三甲基矽烷基，得到產物。

【0426】製備**5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯**：在室溫下攪拌5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯(1.0 g，2.0 mmol)、二碳酸二-第三丁酯(0.47 g，2.0 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.57 mL，0.01 mol)於THF (13 mL)中之反應混合物隔夜。將反應混合物分配於飽和$NaHCO_3$水溶液與EtOAc之間。分離有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0427】製備**5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸**：向5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯(320 mg，0.49 mmol)於二噁烷(2.5 mL)及水(2.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰溶液(2 M，1.22 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由添加2 M鹽酸溶液淬滅反應物且用EtOAc萃取。分離有機萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一反應中。

【0428】製備**((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺甲醯基)苯基)-2-羥基乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：向5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸(330 mg，0.51 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.9 mL，5.15 mmol)，接著添加六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓(HATU)(392 mg，1.03 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。接著，向混合物中添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.39 mL，2.57 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物半小時。將反應混合物分配於飽和$NaHCO_3$水溶液與EtOAc之間。分離有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0429】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺甲醯基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：在85℃下攪拌((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺甲醯基)苯基)-2-羥基乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(375 mg，0.47 mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(0.23 mL，0.86 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(55 mg，0.05 mmol)及碳酸鉀(197 mg，1.42 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之反應混合物40分鐘。反應混合物用飽和$NaHCO_3$溶液稀釋且用EtOAc萃取。分離有機萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0430】製備((*R*)-1-((*S*)-1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯：用$H_2O$ (3 mL)及二水合硫酸鈰銨(220 mg，0.35 mmol)處理((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺甲醯基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(15 mg，0.18 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液。在60℃下加熱反應混合物2小時。再向混合物中添加二水合硫酸鈰銨(220 mg，0.35 mmol)且在室溫下攪拌2小時。反應物用$H_2O$稀釋且用EtOAc萃取。有機相用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0431】製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(((二甲基胺基)亞甲基)胺甲醯基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯：在70℃下，用布雷德奈克試劑(Bredereck's reagent)(15 μL，0.22 mmol)處理((*R*)-1-((*S*)-1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(3 mg，0.44 mmol)於THF (1.0 mL)中之溶液1小時。使反應物冷卻至室溫且直接用於下一反應中。

【0432】製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯：向由先前步驟製成之((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(((二甲基胺基)亞甲基)胺甲醯基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲

基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯之溶液中依序添加乙酸(47 mg，0.79 mmol)及單水合肼(15.3 mg，0.49 mmol)。在60℃下加熱反應混合物1小時。使反應物冷卻至室溫，用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅至pH=8，用EtOAc萃取。有機相用稀HCl洗滌，經($Na_2SO_4$)乾燥，過濾且濃縮。殘餘物直接用於下一反應中。

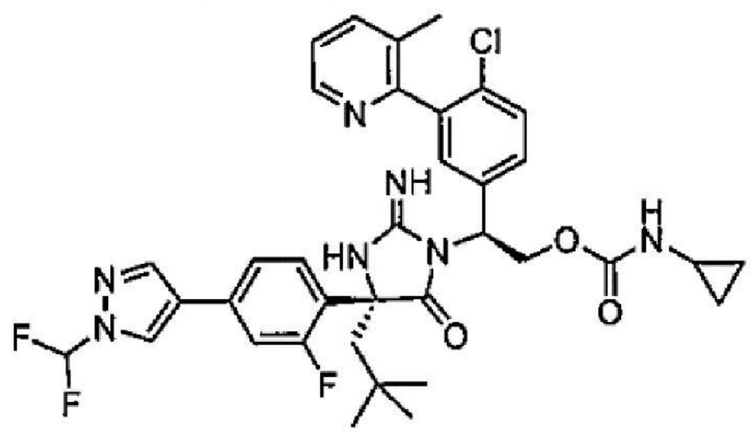
【0433】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：使來自先前步驟之((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯之殘餘物溶解於DCM (1 mL)中。添加休尼格氏鹼(Hunig's base)(33 mg，0.26 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(20 mg，0.12 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物半小時。接著，向混合物中添加環丙胺(24.7 mg，0.44 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。反應混合物用DCM (5 mL)稀釋且用稀HCl水溶液洗滌。分離有機相，濃縮且殘餘物用於直接下一反應中。

【0434】製備**化合物11**：向來自先前步驟之((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯於DCM (5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC (藉由乙腈/水(含有0.1% TFA)溶離)純化，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{33}ClF_3N_9O_3$之計算值: 684.2 $[M+H]^+$; 實驗值: 684.3 $[M+H]^+$。$^1H$ NMR (400 MHz,

$CD_3CN$) δ 11.91 (s, 寬峰, 1H), 8.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.14 (m, 8H), 5.92 - 5.84 (m, 寬峰, 1H), 5.51 - 5.41 (m, 寬峰, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 寬峰, 1H), 2.41 - 2.20 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.61 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 0.42 (d, J = 3.6 Hz, 2H)。

【0435】

**實例12：製備化合物12**



化合物12

製備**((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：向(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(0.33 g，0.60 mmol)、(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(0.18 g，0.60 mmol)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.23 g，1.2 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.52 mL，3.0 mmol)。反應混合物在65℃下保持12小時。藉由添加飽和$NH_4Cl$溶液及EtOAc淬滅反應混合物。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0436】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-羥基**

**乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：**在90℃下攪拌經氬氣鼓泡之((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-1-((S)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(75 mg，0.1 mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(101 mg，0.42 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(24 mg，0.02 mmol)及碳酸鉀(144 mg，1.04 mmol)於二噁烷(2 mL)及水(0.4 mL)中之溶液1小時。使反應混合物冷卻至室溫，藉由飽和$NH_4Cl$水溶液淬滅且用EtOAc萃取。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

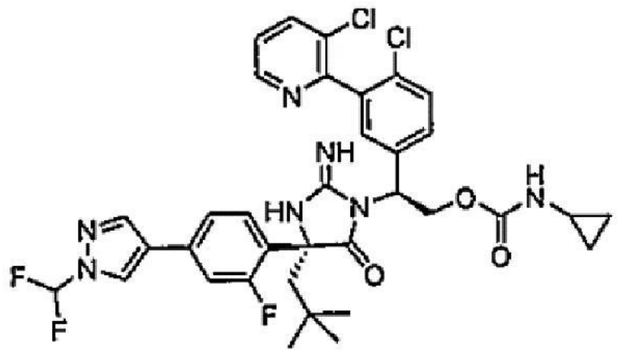
【0437】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(15 mg，0.02 mmol)於二氯甲烷(0.50 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(6.4 mg，0.04 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.017 mL，0.099 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。接著，向混合物中添加環丙胺(0.011 mL，0.16 mmol)且在室溫下攪拌12小時。藉由添加飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取(兩次)。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0438】製備**化合物12**：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)

苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(15 mg，0.02 mmol)於二氯甲烷(0.50 mL)中之溶液中添加碘基三甲基矽烷(0.005 mL，0.04 mmol)。反應物在室溫下保持1小時。接著，藉由添加飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取(兩次)。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)且濃縮。相繼藉由二氧化矽管柱層析(0-10% MeOH/(3/1 $CH_2Cl_2$/己烷))及逆相層析(10-95% MeCN/$H_2O$，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{36}H_{37}ClF_3N_7O_3$之計算值: 708.3 $[M+H]^+$; 實驗值: 708.2 $[M+H]^+$。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.62 (dd, J = 22.9, 5.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 0.5H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.59 (m, 4H), 7.58 - 7.30 (m, 5H), 5.87 - 5.59 (m, 1H), 5.14 (dt, J = 29.7, 10.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 1H), 2.58 - 2.45 (m, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.74 - 0.60 (m, 2H), 0.57 - 0.39 (m, 2H)。

【0439】

**實例13：製備化合物13**



化合物13

製備**(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-氯吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**：除了使用3-氯-2-(三丁基錫烷基)吡啶代替3-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶以外，根據用於製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽

酸鹽之程序製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-氯吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽。

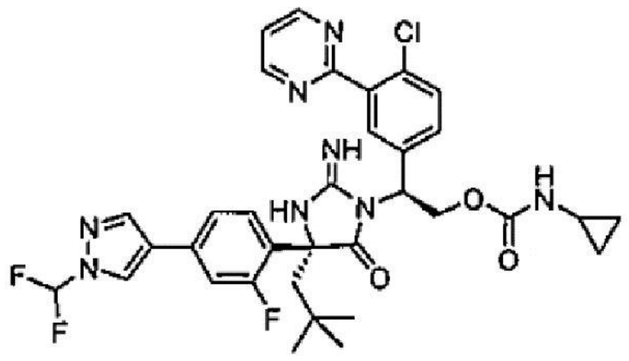
**【0440】**製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-氯吡啶-2-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-氯吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據**實例12**中描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯之程序製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-氯吡啶-2-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯。

**【0441】**製備**化合物13**：向置放於冰-水浴中之((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-氯吡啶-2-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(6 mg，0.01 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中逐滴添加含三溴化硼之DCM (1 M，0.02 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，藉由添加飽和$NaHCO_3$淬滅且用EtOAc萃取。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{35}H_{34}Cl_2F_3N_7O_3$之計算值：728.2 $[M+H]^+$; 實驗值：728.2 $[M+H]^+$。$^1H$ NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 - 7.10 (m, 8H), 5.66 - 5.39 (m,

1H), 5.07 (t, J = 10.5, 9.4 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 0H), 2.47 (s, 1H), 2.23 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.63 (s, 2H), 0.43 (s, 2H)。

【0442】

**實例14：製備化合物14**



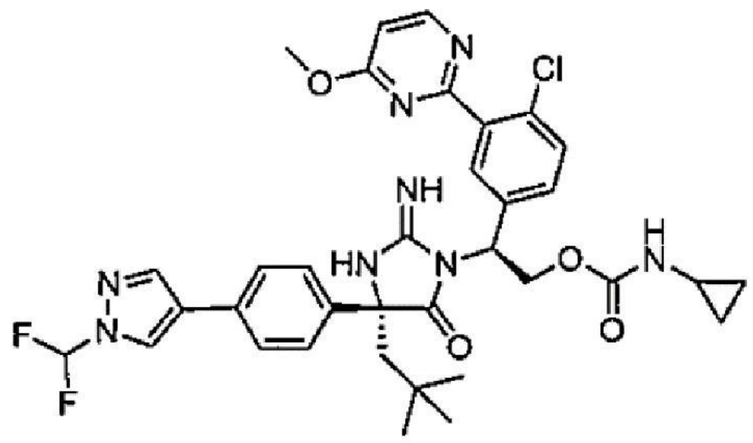
化合物14

製備**(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**：除了使用2-(三丁基錫烷基)嘧啶代替3-甲基-2-(三丁基錫烷基)吡啶以外，根據用於製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽之程序製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽。

【0443】除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-氯吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物13**之程序製備**化合物14**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{34}H_{34}ClF_3N_8O_3$之計算值: 695.2 $[M+H]^+$; 實驗值: 695.2 $[M+H]^+$。$^1H$ NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.81 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.74 - 5.59 (m, 1H), 5.16 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.62 (m, 1H), 2.49 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.75 - 0.61 (m, 2H), 0.46 (s, 2H)。

【0444】

**實例15：製備化合物15**



化合物15

除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-氯吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物13**之程序製備**化合物15**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{35}H_{37}ClF_2N_8O_4$之計算值: 707.3 $[M+H]^+$; 實驗值: 707.3 $[M+H]^+$。$^1H$ NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 6H), 7.42 (t, JHF = 59.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 6.65 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 4.91 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.35 - 2.11 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.65 - 0.52 (m, 2H), 0.44 - 0.36 (m, 2H)。

**【0445】**製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：在氬氣下，將經氬氣吹掃之(*S*)-4-(3-溴-4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(0.99 g，3.0 mol)於二噁烷(16.0 mL)中之溶液添加至含有乙酸鉀(1.3 g，13.3 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(200 mg，0.27 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(1.3 g，5.1 mmol)之小瓶中。在室溫下攪拌5分鐘之後，在90℃下加熱反應混合物16小時。接著，使混合物冷卻至室溫且倒入鹽水/EtOAc中。收集有機相且用EtOAc萃取水層。乾燥合併之有機物，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

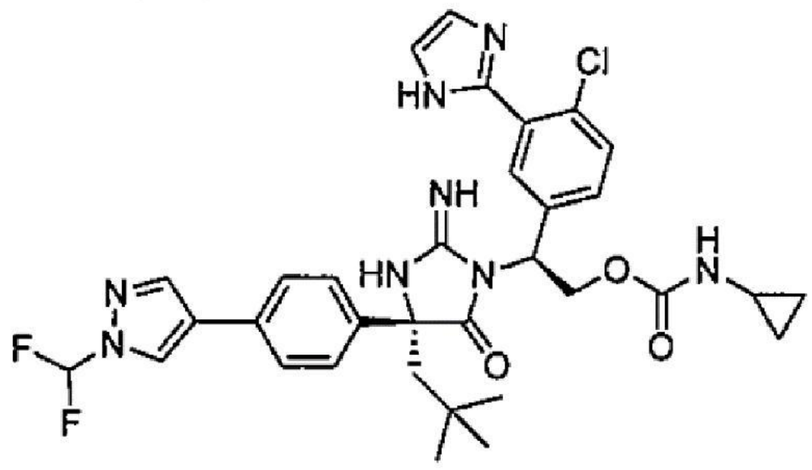
**【0446】製備(*S*)-4-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁**

**唑啶-3-甲酸第三丁酯**：在90℃下加熱(*S*)-4-(4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(100 mg，0.15 mmol)、2-氯-4-甲氧基嘧啶(70 mg，0.048 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(35 mg，0.003 mmol)及碳酸鉀(100 mg，0.072 mmol)於二噁烷(2.0 mL)及$H_2O$ (0.5 mL)中之溶液16小時。混合物用水及鹽水稀釋，用EtOAc萃取。乾燥($Na_2SO_4$)有機相，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0447】製備(S)**-2-胺基-2-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇**：在室溫下，用含HCl之二噁烷(4.0 M，2.0 mL)處理(*S*)-4-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(123 mg，0.029 mmol)5分鐘。接著，添加$H_2O$ (2.0 mL)。在10分鐘之後，再添加$H_2O$且凍乾混合物，且未經進一步純化即用於下一反應中。

【0448】

**實例16：製備化合物16**



化合物16

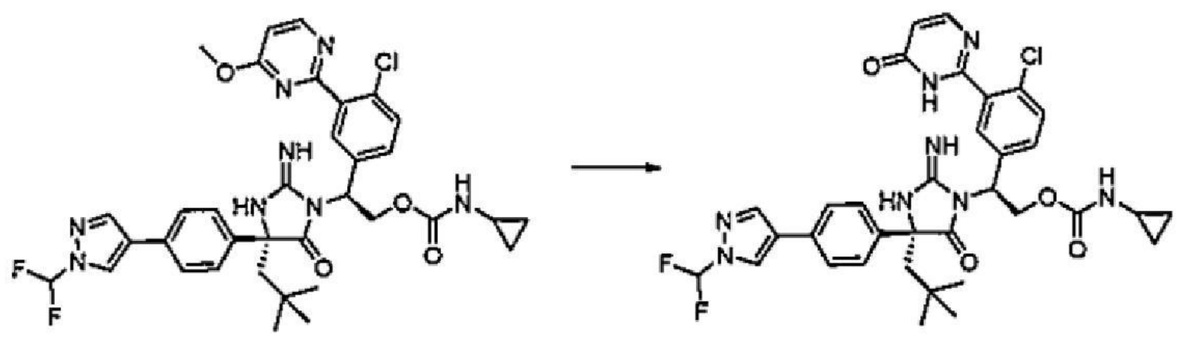
製備**(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-咪唑-2-基)苯基)乙-1-醇**：除了使用2-碘-1*H*-咪唑代替2-氯-4-甲氧基嘧啶以外，根據實例**15**中之用於製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇之程序製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-咪唑-2-基)苯基)乙-1-醇。

【0449】除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-咪唑-2-基)苯基)乙-1-

醇代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇以外，根據用於製備化合物15之程序製備**化合物16**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3$之計算值: 665.3 [M+H]+; 實驗值: 665.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.30 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.64 - 7.40 (m, 9H), 7.38 (t, JHF = 59.9 Hz, 1H), 5.94 - 5.86 (m, 1H), 5.65 - 5.52 (m, 1H), 4.99 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.64 - 0.54 (m, 2H), 0.43 - 0.34 (m, 2H)。

【0450】

**實例17：製備化合物17**



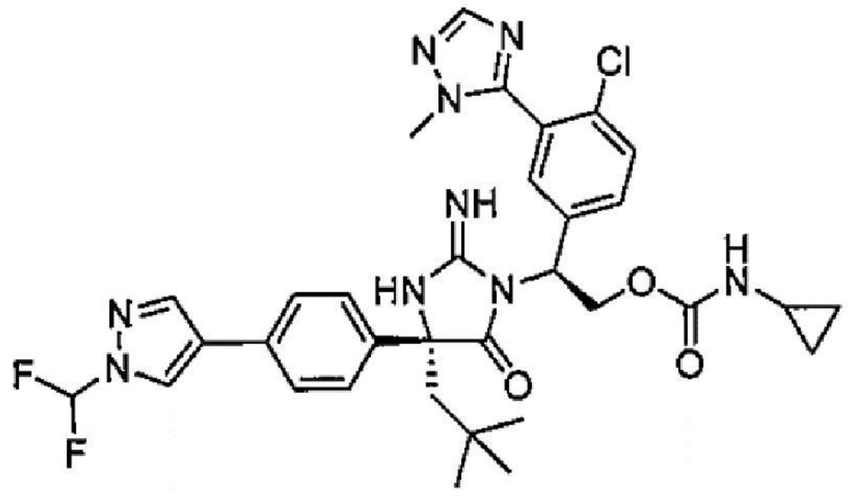
化合物17

製備**化合物17**：在110℃下加熱環丙基胺基甲酸(*S*)-2-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)-2-((*R*)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)乙酯三氟乙酸鹽(10 mg，0.012 mmol)於HCl水溶液(1 M，1.0 mL)及二噁烷(0.1 mL)中之懸浮液40分鐘。接著，使反應混合物冷卻至室溫，且添加$H_2O$ (0.5 mL)及乙腈(1.5 mL)。藉由逆相HPLC (乙腈/水，含有0.1% TFA)純化所得溶液，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{34}H_{35}ClF_2N_8O_4$之計算值: 693.3 [M+H]+; 實驗值: 693.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.19 (m, 9H), 6.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.87 - 5.77 (m, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 4.88 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 0.92 (s, 9H),

0.64 - 0.54 (m, 2H), 0.45 - 0.35 (m, 2H)。

【0451】

**實例18：製備化合物18**



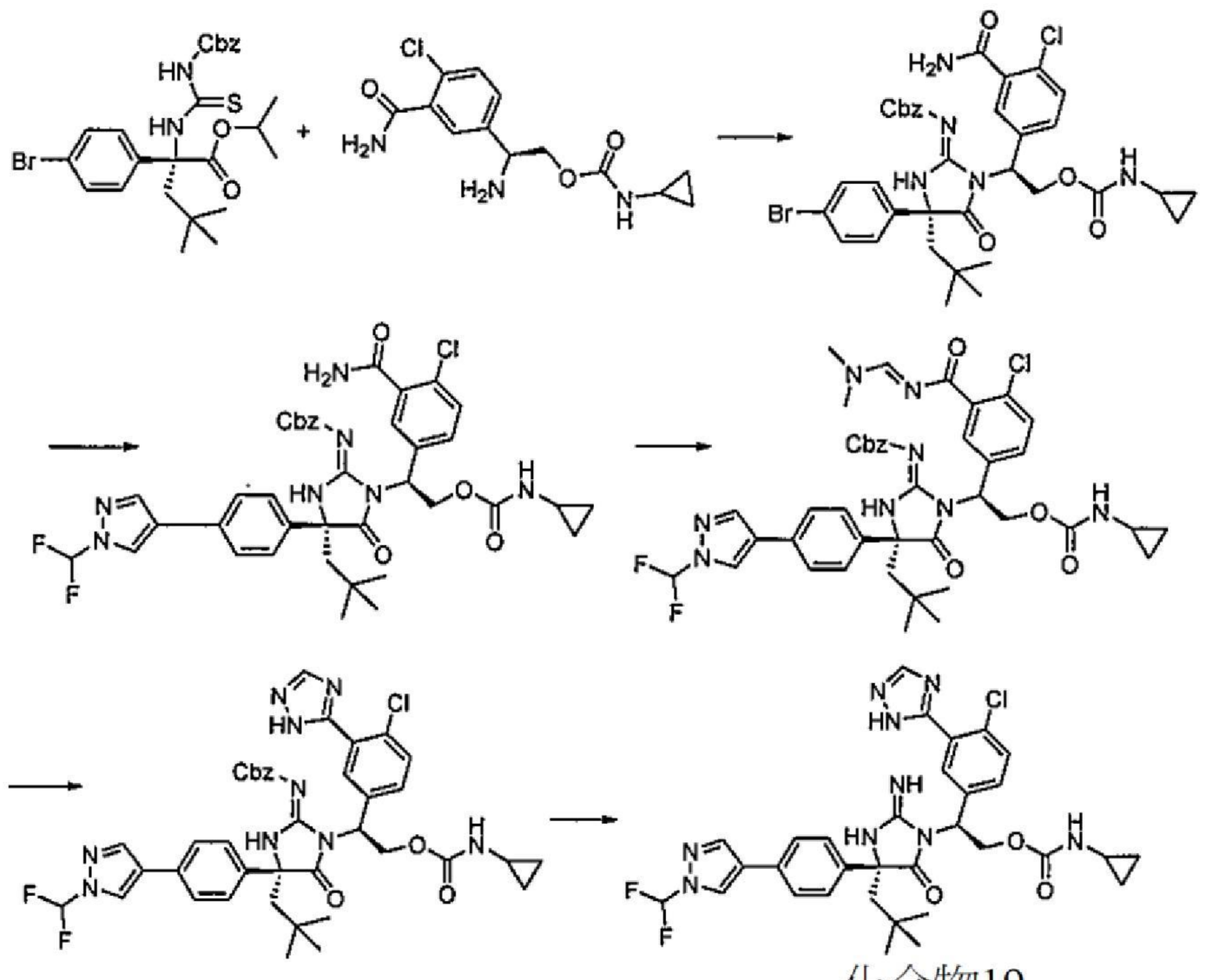
化合物18

除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙-1-醇代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物12**之程序製備**化合物18**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$之計算值: 680.3 [M+H]+; 實驗值: 680.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 11.8, 8.5 Hz, 3H), 7.52 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.61 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 11.5, 9.4 Hz, 1H), 4.90 - 4.60 (m, 1H), 2.50 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.46 (q, J = 3.8 Hz, 2H)。

【0452】製備**(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙-1-醇**：除了使用5-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑代替2-氯-4-甲氧基嘧啶以外，根據**實例15**中描述之用於製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇之程序製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙-1-醇。

【0453】

**實例19：製備化合物19**



化合物19

製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：除了使用環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據**實例12**中描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯之程序製備((*R*)-1-((*S*)-1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯。

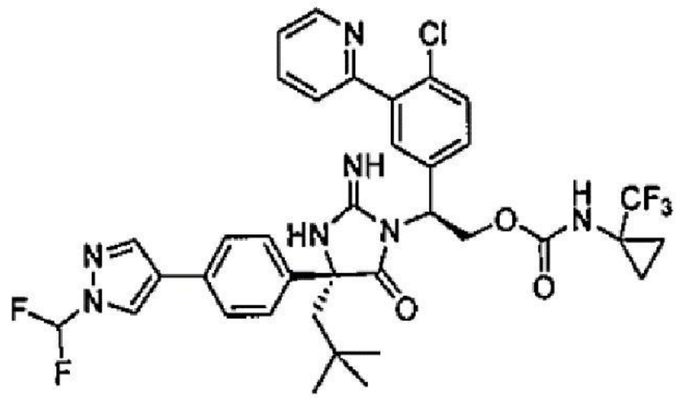
【0454】製備**環丙基胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**：以((*R*)-1-((*S*)-1-(3-胺甲

醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯為起始物質，根據**實例11**中描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯之程序製備環丙基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯。

【0455】製備**化合物19**：在0℃下，向((*R*)-1-((*S*)-1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(88 mg，0.11 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加含三溴化硼之DCM (1 M，1.0 mL)且攪拌5分鐘。接著，藉由添加甲醇淬滅反應物。接著，濃縮混合物。藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_3$之計算值: 666.2 [M+H]+; 實驗值: 666.1 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 - 7.20 (m, 9H), 5.82 - 5.73 (m, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 4.92 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.13 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.64 - 0.51 (m, 2H), 0.43 - 0.31 (m, 2H)。

【0456】

## 實例20：製備化合物20



化合物20

製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：向(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(36 mg，0.063 mmol)及(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(18 mg，0.063 mmol)於DMF (0.6 mL)中之溶液中依序添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.055 mL，0.32 mmol)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(24 mg，0.13 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物12小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且藉由添加飽和氯化銨溶液及EtOAc淬滅。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層相繼用10% LiCl及鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

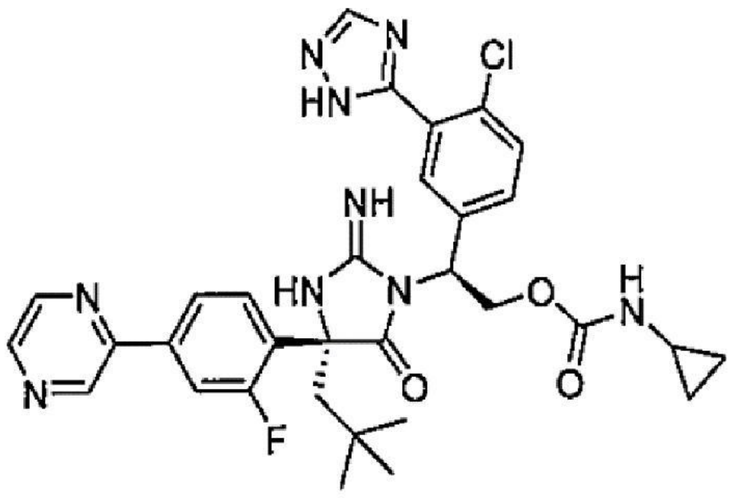
【0457】製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：藉由以下程序製備1-異氰酸酯基-1-(三氟甲基)環丙烷：在100℃下攪拌1-三氟甲基環丙烷-1-甲酸(0.45 g，2.89 mmol)、甲苯(4.6 mL)、疊氮磷酸二苯酯(0.84 g，3.04 mmol)及三乙胺(0.32 g，3.82 mmol)之混合物2小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且未經純化即用於下一步驟中。向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-

3-(吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(9 mg，0.01 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之溶液中依序添加1-異氰酸酯基-1-(三氟甲基)環丙烷於甲苯中之溶液(0.65 M，0.19 mL)及第三丁醇鈦(IV)(0.02 mL)。反應混合物在室溫下保持90分鐘。藉由二氧化矽管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)直接純化反應混合物，得到產物。

【0458】製備**化合物20**：在0℃下，向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(10 mg，0.01 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之溶液中添加含三溴化硼之DCM (1 M，0.03 mL)。反應混合物在0℃下保持60分鐘。藉由添加飽和$NaHCO_3$淬滅反應混合物且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-10% MeOH/(3:1 $CH_2Cl_2$/己烷))純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{36}H_{35}ClF_5N_7O_3$之計算值: 744.2 [M+H]+; 實驗值: 744.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.48 - 8.38 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.70 - 7.43 (m, 5H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.02 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.05 (s, 2H), 0.95 (s, 9H)。

【0459】

## 實例21：製備化合物21



化合物21

製備**5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-溴-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯**：向5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-溴-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯(1.39 g，2.02 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(490 mg，3.03 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.88 mL，5.04 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。接著，向混合物中添加環丙胺(0.7 mL，10 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋且相繼用$H_2O$及鹽水洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0460】製備**5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯**：向5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-溴-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯(968 mg，1.25 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加碘基三甲基矽烷(0.36 mL，2.51 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液淬滅反應物且用EtOAc萃取混合物。有機萃取物用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。殘餘物未經進一步純化即直接用於下一反應中。

【0461】製備**5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯**：向經攪拌之5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯(924 mg，1.45 mmol)於THF (13 mL)中之懸浮液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(2.52 ml，14.5 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(949 mg，4.35 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液處理且用EtOAc萃取。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0462】製備**((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-1-((*S*)-1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：以5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯為起始物質，根據**實例19**中描述之用於製備(*S*)-(1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯之程序製備((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-1-((*S*)-1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯。

【0463】製備**環丙基胺基甲酸(S)-2-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**：以((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-1-((*S*)-1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯為起始物質，根據**實例18**中描述之用於製備

環丙基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯之程序製備環丙基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯。

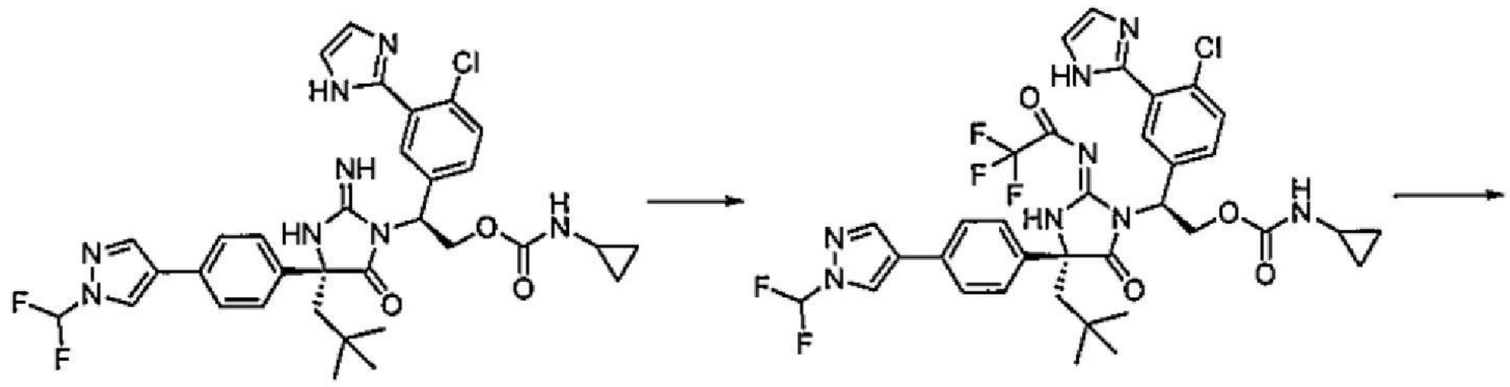
【0464】製備**環丙基胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-(2-氟-4-(吡嗪-2-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**：向環丙基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯於二噁烷(0.8 mL)中之溶液中添加2-三丁基錫烷基吡嗪(38 μL，0.12 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(4.64 mg，0.004 mmol)及碘化銅(I)(0.76 mg，0.004 mmol)。反應混合物用氮氣脫氣且在100℃下加熱90分鐘。使反應物冷卻且用EtOAc稀釋，相繼用KF水溶液及鹽水洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC (乙腈/$H_2O$，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。

【0465】以環丙基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-(2-氟-4-(吡嗪-2-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯為起始物質，根據用於製備**化合物8**之程序製備**化合物21**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{34}ClFN_9O_3$之計算值: 646.2 [M+H]+; 實驗值:646.2 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 9.18 - 9.09 (m, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 1H), 8.59 (d, J=2.5, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 3H), 5.78 - 5.54 (m, 1H), 5.16 (t, J=10.3, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 2.49 (dt, J=7.1, 3.4, 1H),

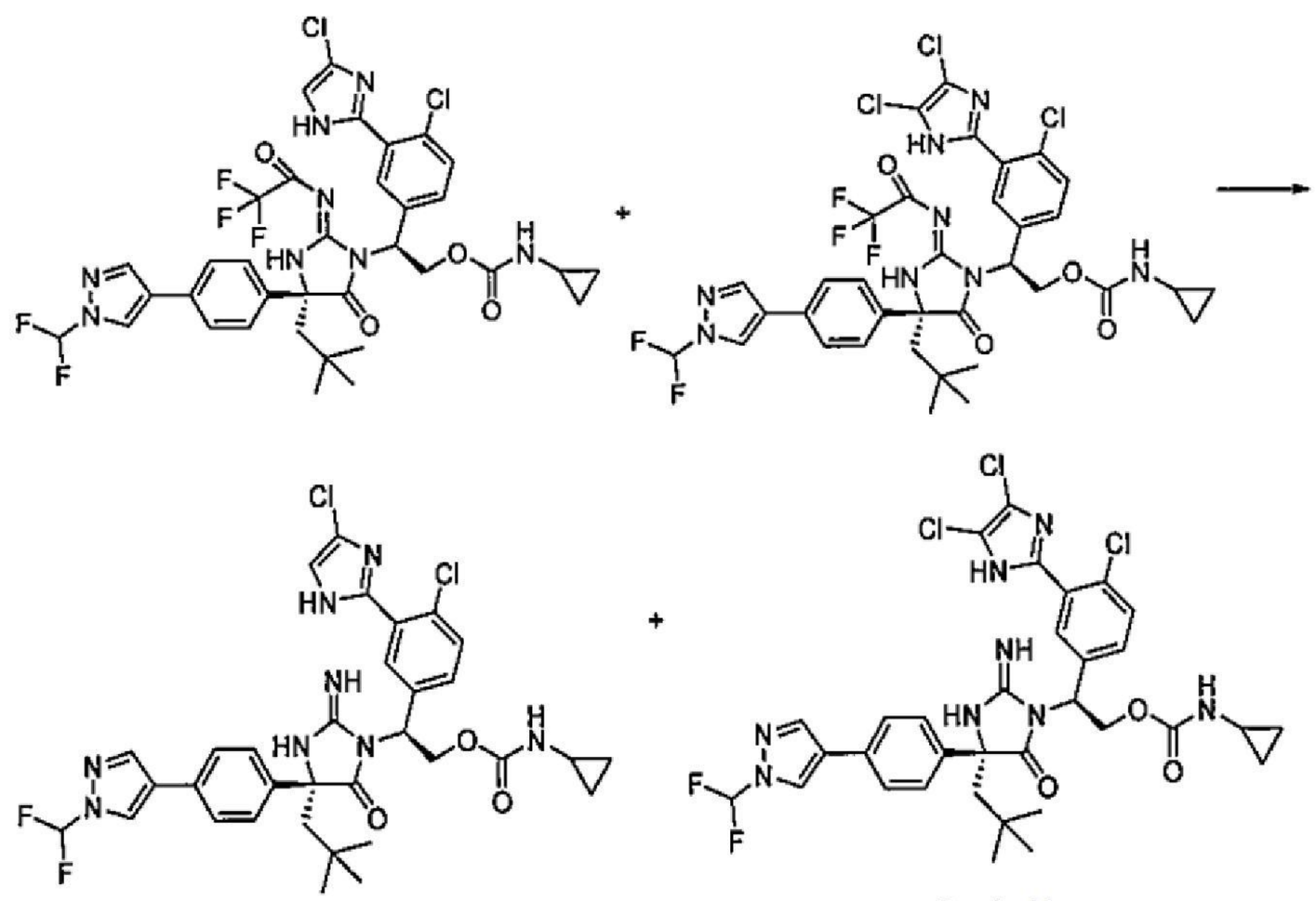
2.39 (d, J=6.5, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.72 - 0.60 (m, 2H), 0.54 - 0.39 (m, 2H)。

【0466】

**實例22：製備化合物22及化合物23**



化合物16



化合物22　　化合物23

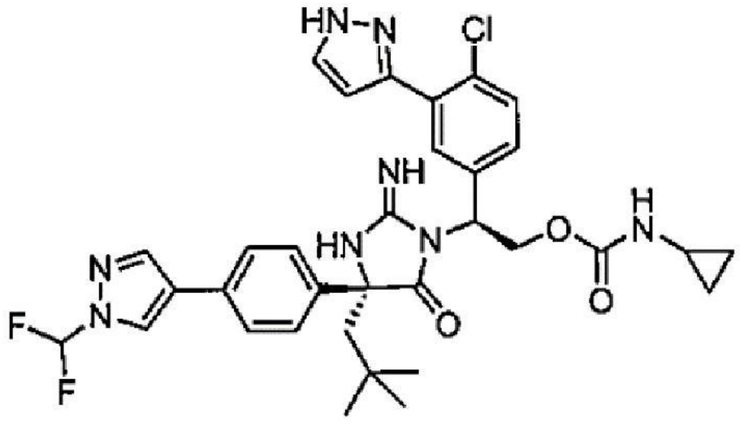
製備**化合物22**及**化合物23**：向**化合物16**，三氟乙酸鹽(5 mg，0.0064 mmol)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加2,6-二甲基吡啶(20 μL，0.0064 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。向混合物中添加含三氟乙酸酐溶液之DCM (0.14 M，175 μL，0.016 mmol)，在室溫下攪拌，引起形成環丙基胺基甲酸(*S*)-2-(4-氯-3-(1*H*-咪唑-2-基)苯基)-2-((*R*)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基-2-((2,2,2-三氟乙醯基)亞胺基)咪唑啶-1-基)乙酯。向此溶液中滴定含帕勞克勒溶液(Palau'Chlor solution)之DCM (0.095 M，100 μL，0.0095 mmol)。在室溫下攪拌反應

混合物1.5小時。接著，再向混合物中添加帕勞克勒溶液(35 μL，0.003 mmol)。在室溫下再攪拌混合物1小時，且形成環丙基胺基甲酸(*S*)-2-(4-氯-3-(4-氯-1*H*-咪唑-2-基)苯基)-2-((*R*)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基-2-((2,2,2-三氟乙醯基)亞胺基)咪唑啶-1-基)乙酯及環丙基胺基甲酸(*S*)-2-(4-氯-3-(4,5-二氯-1*H*-咪唑-2-基)苯基)-2-((*R*)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基-2-((2,2,2-三氟乙醯基)亞胺基)咪唑啶-1-基)乙酯之混合物。向混合物中添加環丙胺(20 μL，0.29 mmol)。在15分鐘之後，添加休尼格氏鹼(20 μL，0.11 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物10分鐘。接著，向混合物中添加MeOH (500 μL)且在室溫下攪拌10分鐘。濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC (乙腈/$H_2O$，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到**化合物22**及**化合物23**。對於**化合物22**：LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_8O_3$之計算值: 699.2 [M+H]+; 實驗值: 699.2 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, JHF = 60.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.85 - 5.67 (m, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 4.93 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.65 - 0.52 (m, 2H), 0.43 - 0.34 (m, 2H)。對於**化合物23**：LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{33}Cl_3F_2N_8O_3$之計算值: 733.2 [M+H]+; 實驗值: 733.3 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, JHF = 60.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.85 - 5.77 (m, 1H), 5.51 - 5.37 (m, 1H), 4.92 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.67 -

4.57 (m, 1H), 2.33 - 2.11 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.66 - 0.53 (m, 2H), 0.44 - 0.33 (m, 3H)。

【0467】

**實例23：製備化合物24**



化合物24

製備**環丙基胺基甲酸(S)-2-(4-氯-3-(1*H*-咪唑-2-基)苯基)-2-((*R*)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基-2-((2,2,2-三氟乙醯基)亞胺基)咪唑啶-1-基)乙酯**：除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據**實例20**中描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯之程序製備環丙基胺基甲酸(*S*)-2-(4-氯-3-(1*H*-咪唑-2-基)苯基)-2-((*R*)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基-2-((2,2,2-三氟乙醯基)亞胺基)咪唑啶-1-基)乙酯。

【0468】以((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯為起始物質，根據用於製備**化合物20**之程序製備**化合物24**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3$之計算值: 655.3 [M+H]+; 實驗值: 655.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.30 (s, 1H), 8.04

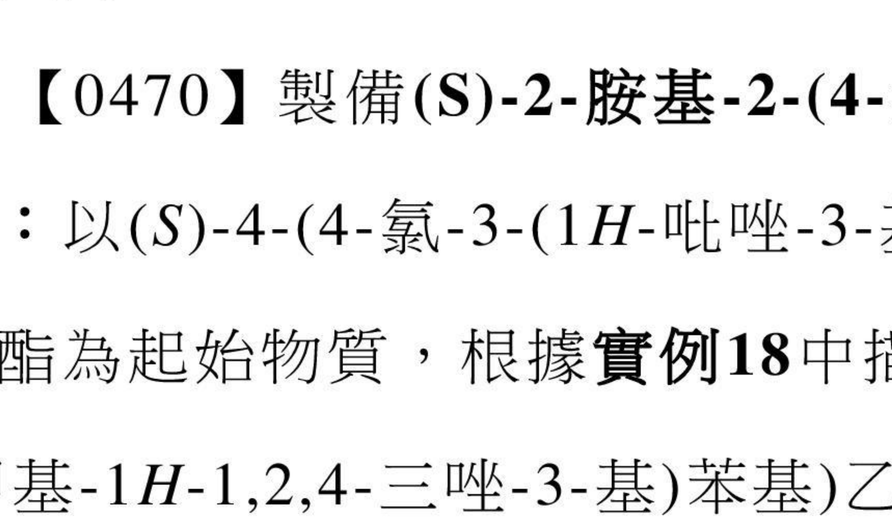
(s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 7H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, JHF = 60.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 6.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.50 - 5.36 (m, 1H), 4.92 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 2.36 - 2.10 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.64 - 0.47 (m, 2H), 0.43 - 0.29 (m, 2H)。

【0469】製備**(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：在90℃下加熱(*S*)-4-(3-溴-4-氯苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(0.19 g，0.47 mmol)、吡唑-3-硼酸(0.27 g，2.0 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (0.02 g，0.023 mmol)及碳酸鉀(330 mg，2.0 mmol)於二噁烷(2.5 mL)及水(0.5 mL)中之混合物16小時。反應混合物用鹽水稀釋且用EtOAc萃取(3次)。合併之有機相用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0470】製備**(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽**：以(*S*)-4-(4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯為起始物質，根據**實例18**中描述之用於製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙-1-醇之程序製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽。

【0471】

## 實例24：製備化合物25



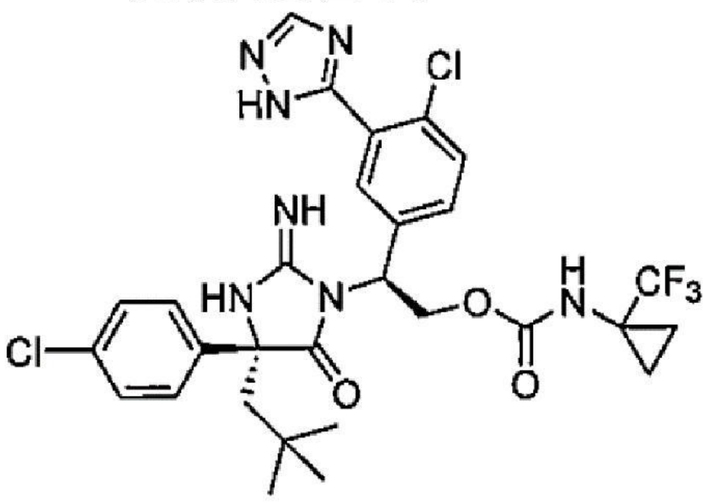
化合物25

除了使用(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯代替環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯以外，根據用於製備**化合物19**之程序製備**化合物25**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$ 之計算值：734.2 [M+H]+; 實驗值：734.5 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 - 7.23 (m, 7H), 5.46 (s, 1H), 5.05 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 11.2, 5.9 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 1.03 (s, 2H), 0.95 (s, 9H)。

【0472】製備**(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯**：除了使用1-異氰酸酯基-1-(三氟甲基)環丙烷及第三丁醇鈦(IV)準備製備(*S*)-5-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯以外，根據**實例19**中描述之用於製備環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯之程序製備(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯。

【0473】

**實例25：製備化合物26**



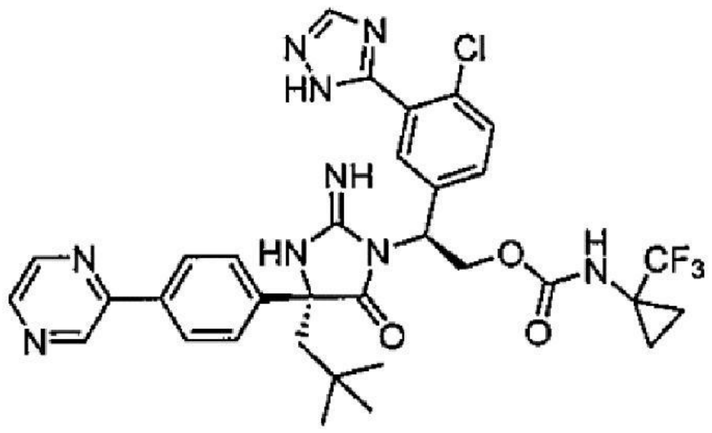

化合物26

以根據用於製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-

4,4-二甲基戊酸異丙酯之程序製備的(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，根據用於製備**化合物25**之程序製備**化合物26**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{29}H_{30}Cl_2F_3N_7O_3$之計算值: 652.2 [M+H]+; 實驗值: 652.3 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.38 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.60 - 5.32 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.04 (s, 2H), 0.93 (s, 9H)。

【0474】

**實例26：製備化合物27**



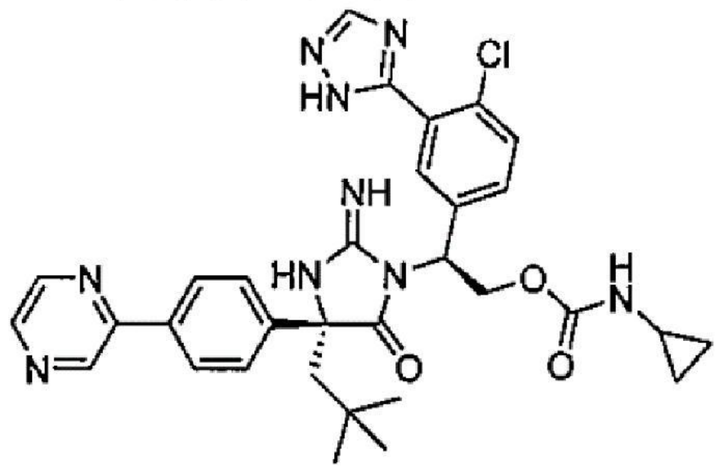
化合物27

以(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((*R*)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基-4-(4-(吡嗪-2-基)苯基)咪唑啶-1-基)乙酯為起始物質，根據用於製備**化合物21**之程序製備**化合物27**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{33}ClF_3N_9O_3$之計算值: 696.2 [M+H]+; 實驗值: 696.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 9.10 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 8.70 (dq, J = 4.4, 2.9, 2.2 Hz, 1H), 8.56 (dq, J = 4.2, 2.6, 1.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 - 7.97 (m, 3H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 1H), 5.63 (ddd, J = 21.0, 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 1H), 2.49 (dd, J = 14.8, 5.2 Hz, 1H), 2.21

(t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.37 - 0.86 (m, 13H)。

【0475】

**實例27：製備化合物28**

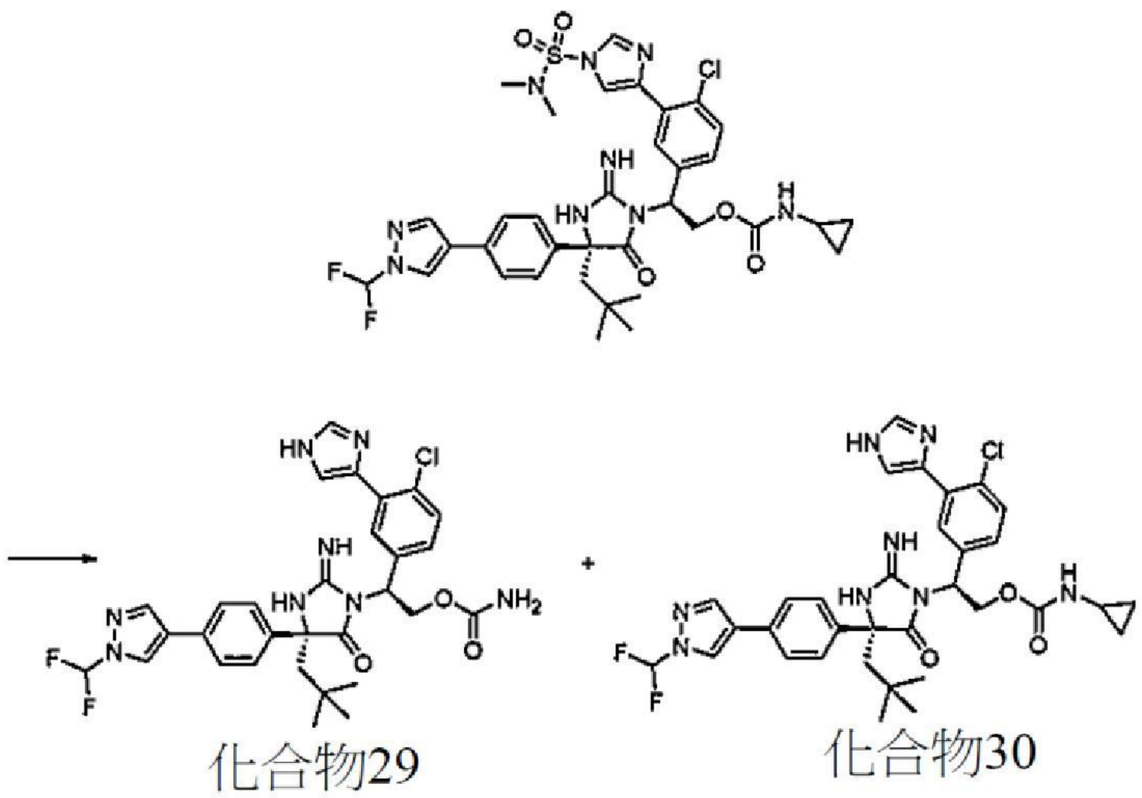


化合物28

以5-((*S*)-1-((*R*,*E*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基-4-(4-(吡嗪-2-基)苯基)咪唑啶-1-基)-2-羥基乙基)-2-氯苯甲酸甲酯為起始物質，除了使用根據**實例12**中描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯的程序製備之5-((*S*)-1-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基-4-(4-(吡嗪-2-基)苯基)咪唑啶-1-基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸甲酯以外，根據用於製備**化合物27**之程序製備**化合物28**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{34}ClN_9O_3$之計算值: 628.2 [M+H]+; 實驗值: 628.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 9.23 - 8.99 (m, 1H), 8.70 (dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 - 7.98 (m, 2H), 7.68 - 7.24 (m, 5H), 5.63 (s, 1H), 5.25 - 5.01 (m, 1H), 4.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 1.7 Hz, 9H), 0.55 (d, J = 82.4 Hz, 4H)。

【0476】

**實例28：製備化合物29及化合物30**



化合物29　　化合物30

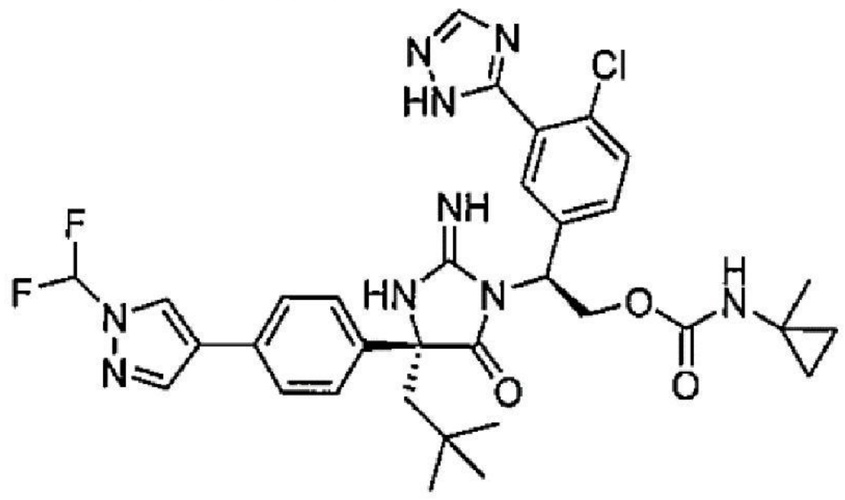
製備**環丙基胺基甲酸(S)-2-(4-氯-3-(1-(*N*,*N*-二甲基胺磺醯基)-1*H*-咪唑-4-基)苯基)-2-((*R*)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)乙酯**：除了使用(*S*)-4-(5-(1-胺基-2-羥基乙基)-2-氯苯基)-*N*,*N*-二甲基-1*H*-咪唑-1-磺醯胺代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物24**之程序製備環丙基胺基甲酸(S)-2-(4-氯-3-(1-(*N*,*N*-二甲基胺磺醯基)-1*H*-咪唑-4-基)苯基)-2-((*R*)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)乙酯。

【0477】製備**化合物29**及**化合物30**：向環丙基胺基甲酸(*S*)-2-(4-氯-3-(1-(*N*,*N*-二甲基胺磺醯基)-1*H*-咪唑-4-基)苯基)-2-((*R*)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)乙酯(6.5 mg，0.008 mmol)於HCl水溶液(1 M，0.5 mL)及含HCl溶液之二噁烷(4 M，0.5 mL)中之混合物中添加濃HCl水溶液(0.5 mL)，且將反應混合物加熱至80℃。接著，向混合物中添加濃HCl水溶液(0.5 mL)且將反應混合物加熱至90℃直至反應完成。使反應物冷卻至室溫且藉由逆相HPLC(乙腈/水，含有0.1% TFA)純化，得到產物**化合物29**及**化合物30**。對於**化合物29**：LCMS-ESI+ (m/z): $C_{30}H_{31}ClF_2N_8O_3$之計算值: 625.3 [M+H]+;

實驗值: 625.1 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.46 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.21 (m, 8H), 5.54 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 寬峰, 2H), 5.00 (dd, J = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.11 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)。對於**化合物30**：LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3$之計算值: 665.3 [M+H]+; 實驗值: 665.1 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 - 7.20 (m, 8H), 5.93 - 5.85 (m, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 5.01 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.50 (m, 1H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.64 - 0.53 (m, 2H), 0.43 - 0.35 (m, 2H)。

【0478】

**實例29：製備化合物31**



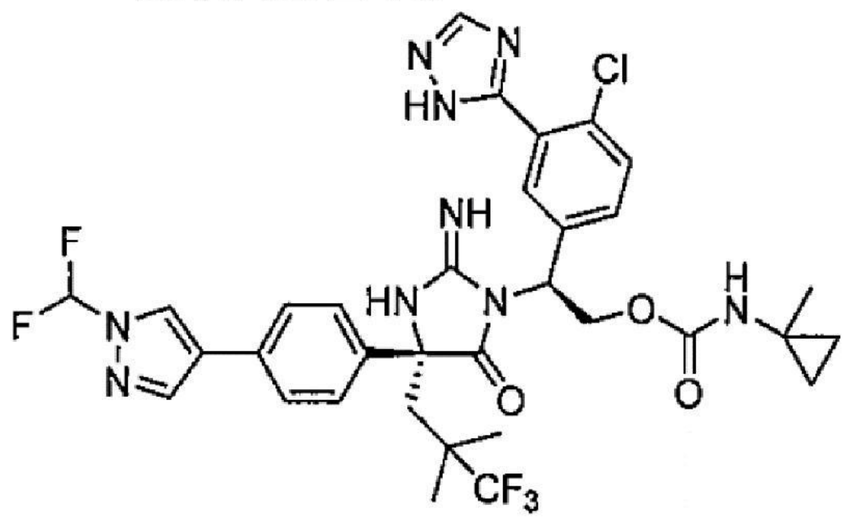
化合物31

除了使用(1-甲基環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯代替(1-三氟甲基環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯以外，根據用於製備**化合物25**之程序製備**化合物31**。此外，藉由使用1-甲基環丙基甲酸代替1-三氟甲基環丙基甲酸來製備(1-甲基環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$之計算值: 680.3 [M+H]+; 實驗值: 680.5

[M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 - 7.22 (m, 8H), 5.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.60 (d, J = 45.0 Hz, 4H)。

【0479】

**實例30：製備化合物32**



化合物32

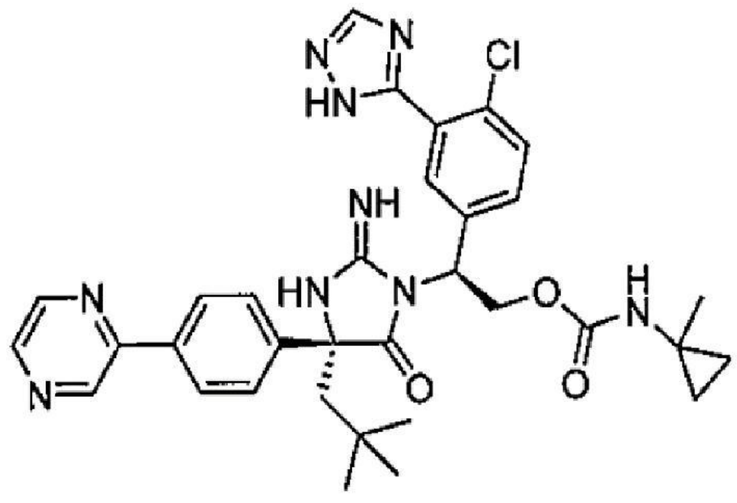
製備**(R)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：除了使用溴化(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙基)鎂代替溴化新戊基鎂以外，根據用於製備(R)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯之程序製備(R)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸異丙酯。

【0480】接著，除了使用(1-甲基環丙基)胺基甲酸2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯代替環丙基胺基甲酸2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯以外，根據用於製備**化合物19**之程序製備**化合物32**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$ 之計算值：734.3 [M+H]+; 實驗值：734.5 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 5H), 7.43 - 7.23 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.01 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 14.7 Hz,

1H), 2.20 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.64 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 0.54 (d, J = 5.4 Hz, 2H)。

【0481】

**實例31：製備化合物33**

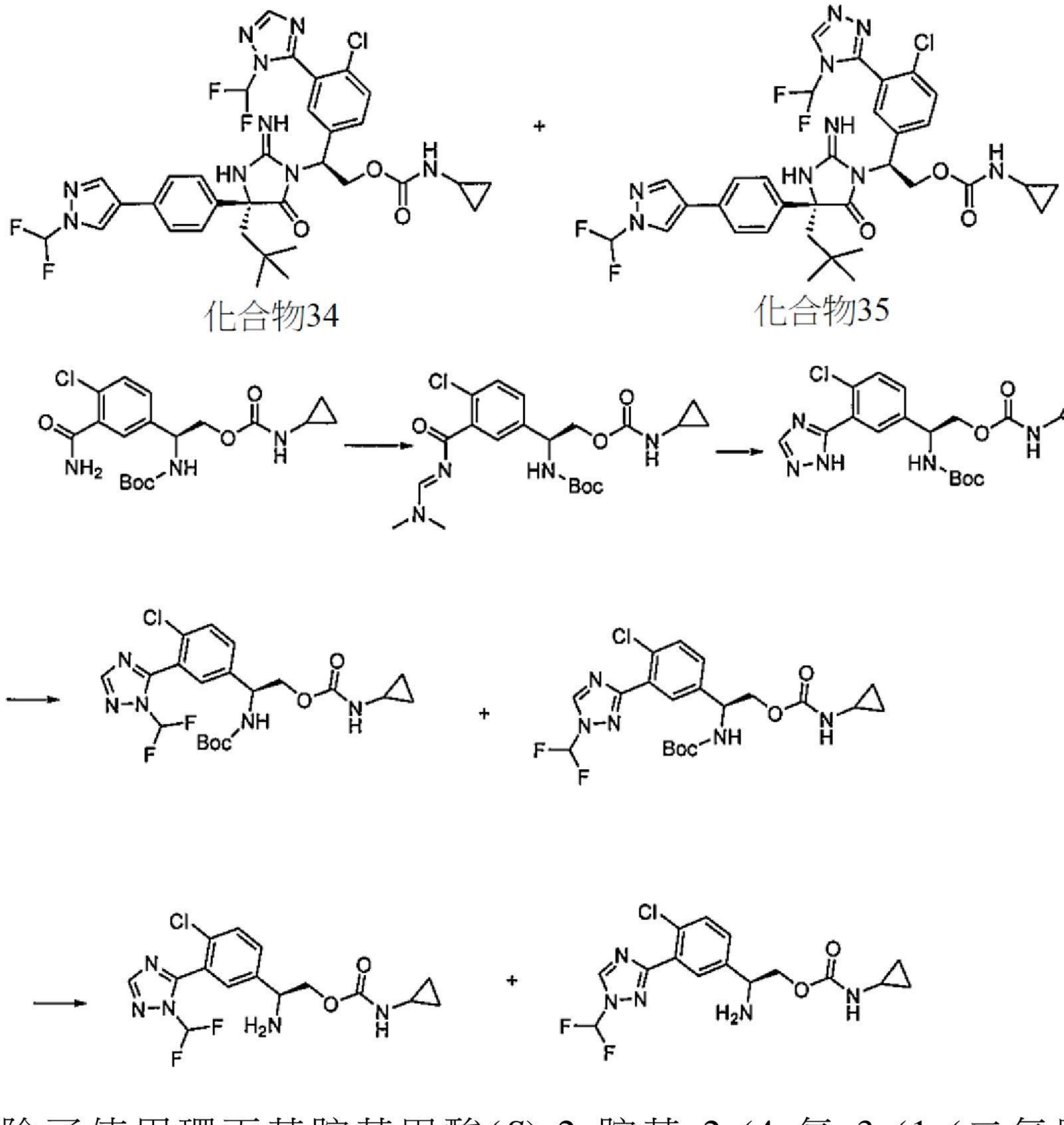


化合物33

除了使用1-甲基環丙基甲酸代替1-三氟甲基環丙基甲酸以外，根據用於製備**化合物27**之程序製備**化合物33**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{37}ClN_9O_3$ 之計算值: 642.2 [M+H]+; 實驗值: 642.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ = 9.09 (t, J=1.1, 1H), 8.76 - 8.63 (m, 1H), 8.61 - 8.50 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.4, 2H), 7.58 (d, J=8.4, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 5.62 (dd, J=9.5, 4.9, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 4.68 (dd, J=11.4, 4.9, 1H), 2.50 (d, J=15.1, 1H), 2.18 (d, J=15.1, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.78 - 0.62 (m, 2H), 0.65 - 0.50 (m, 2H)。

【0482】

**實例32：製備化合物34及化合物35**



化合物34 + 化合物35

除了使用環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯及環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙酯之混合物代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物24**之程序製備**化合物34**及**化合物35**。對於**化合物34**：LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{39}ClF_4N_9O_3$之計算值: 716.2 [M+H]+; 實驗值: 716.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 - 7.21 (m, 9H), 5.79 - 5.72 (m, 1H), 5.51 - 5.40 (m, 1H), 4.93 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.35 - 2.11 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.64 - 0.50 (m, 2H), 0.43 - 0.32 (m, 3H)。對於**化合物35**：LCMS-ESI+

(m/z): $C_{33}H_{39}ClF_4N_9O_3$ 之計算值：716.2 [M+H]+; 實驗值：716.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.71 - 7.19 (m, 12H), 5.86 - 5.74 (m, 1H), 5.60 - 5.49 (m, 1H), 4.94 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 0.92 (s, 4.5H), 0.89 (s, 4.5H), 0.63 - 0.52 (m, 2H), 0.45 - 0.33 (m, 2H)。

【0483】製備**環丙基胺基甲酸(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**：以環丙基胺基甲酸(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯為起始物質，製備環丙基胺基甲酸(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯。藉由與**化合物11**之製備中所描述類似的方法構築三唑環。

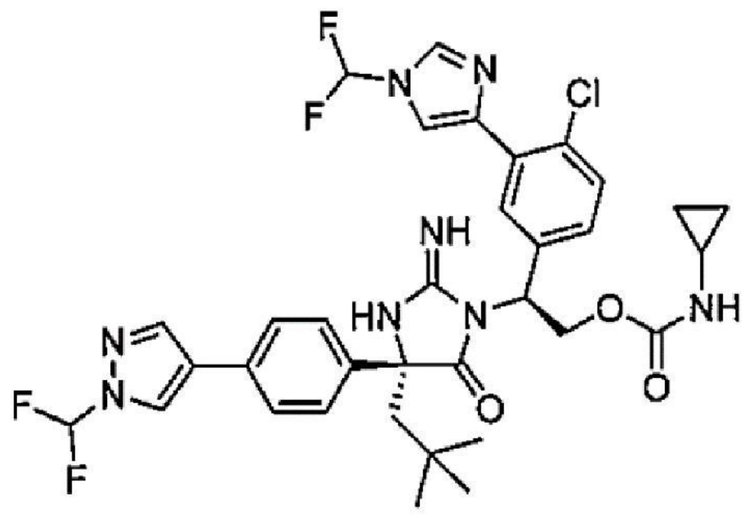
【0484】製備**環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯及環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙酯之混合物**：向環丙基胺基甲酸(*S*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯(106 mg，0.24 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加含二氟甲基碘之THF (10% v/v，2.0 mL)。接著，向混合物中添加$Cs_2CO_3$ (400 mg，1.21 mmol)。在60℃下加熱反應混合物1.5小時。冷卻混合物且用EtOAc及$H_2O$稀釋。收集有機相，用$H_2O$洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0485】製備**環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**及**環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙酯之混合物**：在室溫下，用純TFA (2 mL)處理自先前步驟獲得之環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-

(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯及環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙酯之混合物5分鐘。將反應混合物濃縮至乾燥。用DCM及$H_2O$處理殘餘物，接著添加50% w/v KOH水溶液使得水相之pH值為13。用DCM (2×10 mL)萃取混合物。合併之有機萃取物充分乾燥($Na_2SO_4$)，過濾，濃縮且未經進一步純化即用於下一反應中。

【0486】

**實例33：製備化合物36**



化合物36

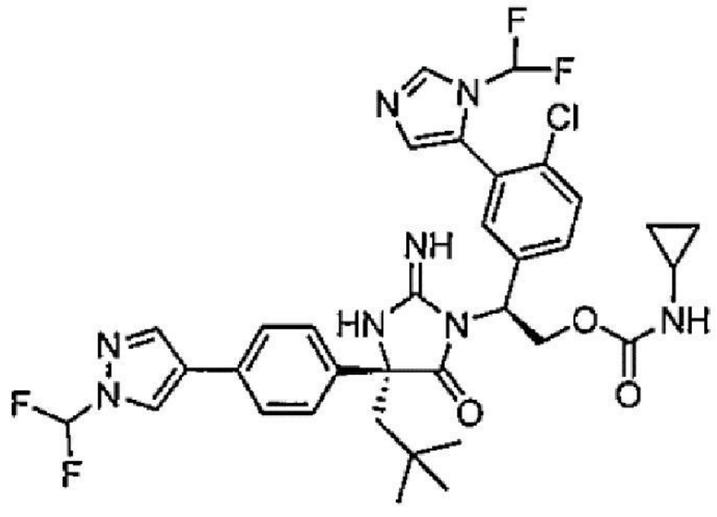
除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-咪唑-4-基)苯基)乙-1-醇代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1H-吡唑-3-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於**化合物34**之程序製備**化合物36**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{34}H_{35}ClF_4N_8O_3$之計算值: 715.3 [M+H]+; 實驗值: 715.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.29 (s, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 3H), 7.62 - 7.14 (m, 9H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 4.94 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 1H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.65 - 0.51 (m, 2H), 0.43 - 0.31 (m, 2H)。

【0487】製備**(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-咪唑-4-基)苯基)乙-1-醇**：除了使用1-(二氟甲基)-4-碘-1*H*-咪唑代替2-氯-4-甲氧基嘧啶

且使用TFA代替含4.0 M HCl之二噁烷以外，根據**實例15**中描述之用於製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基)乙-1-醇之程序製備(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-咪唑-4-基)苯基)乙-1-醇。

【0488】

**實例34：製備化合物37**

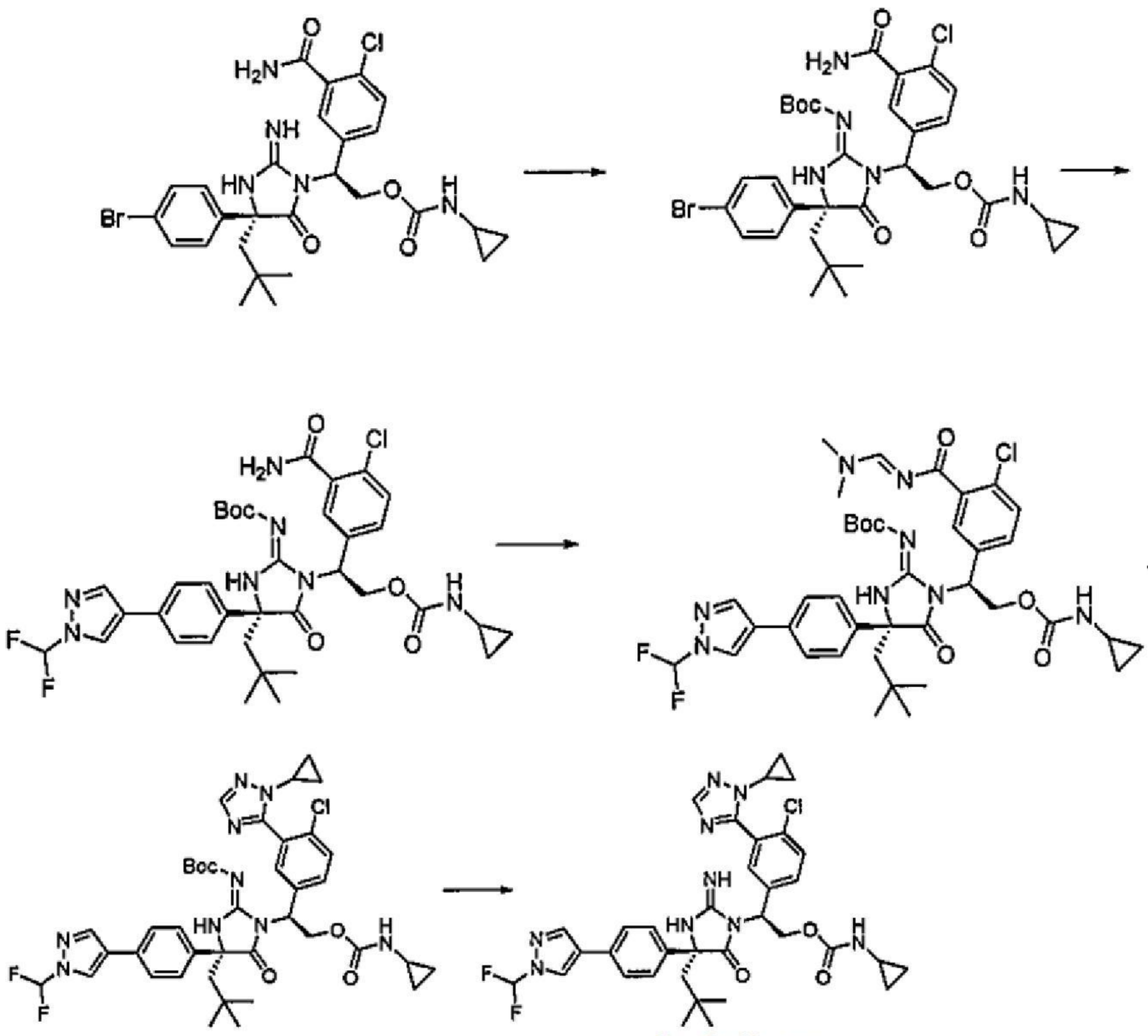


化合物37

除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-咪唑-5-基)苯基)乙-1-醇(方法VI)代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1*H*-吡唑-3-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物24**之程序製備**化合物37**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{34}H_{35}ClF_4N_8O_3$之計算值：715.3 [M+H]+; 實驗值：715.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.38 - 8.01 (m, 3H), 7.63 - 6.83 (m, 10H), 5.83 - 5.76 (m, 1H), 5.46 - 5.36 (m, 1H), 4.91 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 2.35 - 2.11 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.64 - 0.54 (m, 2H), 0.43 - 0.35 (m, 2H)。

【0489】

**實例35：製備化合物38**



化合物38

製備**環丙基胺基甲酸(S)-2-((*R*)-4-(4-溴苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯**：向環丙基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-4-(4-溴苯基)-2-亞胺基-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯(128 mg，0.212 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.25 mL，1.79 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(92 mg，0.42 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化反應混合物，得到產物。

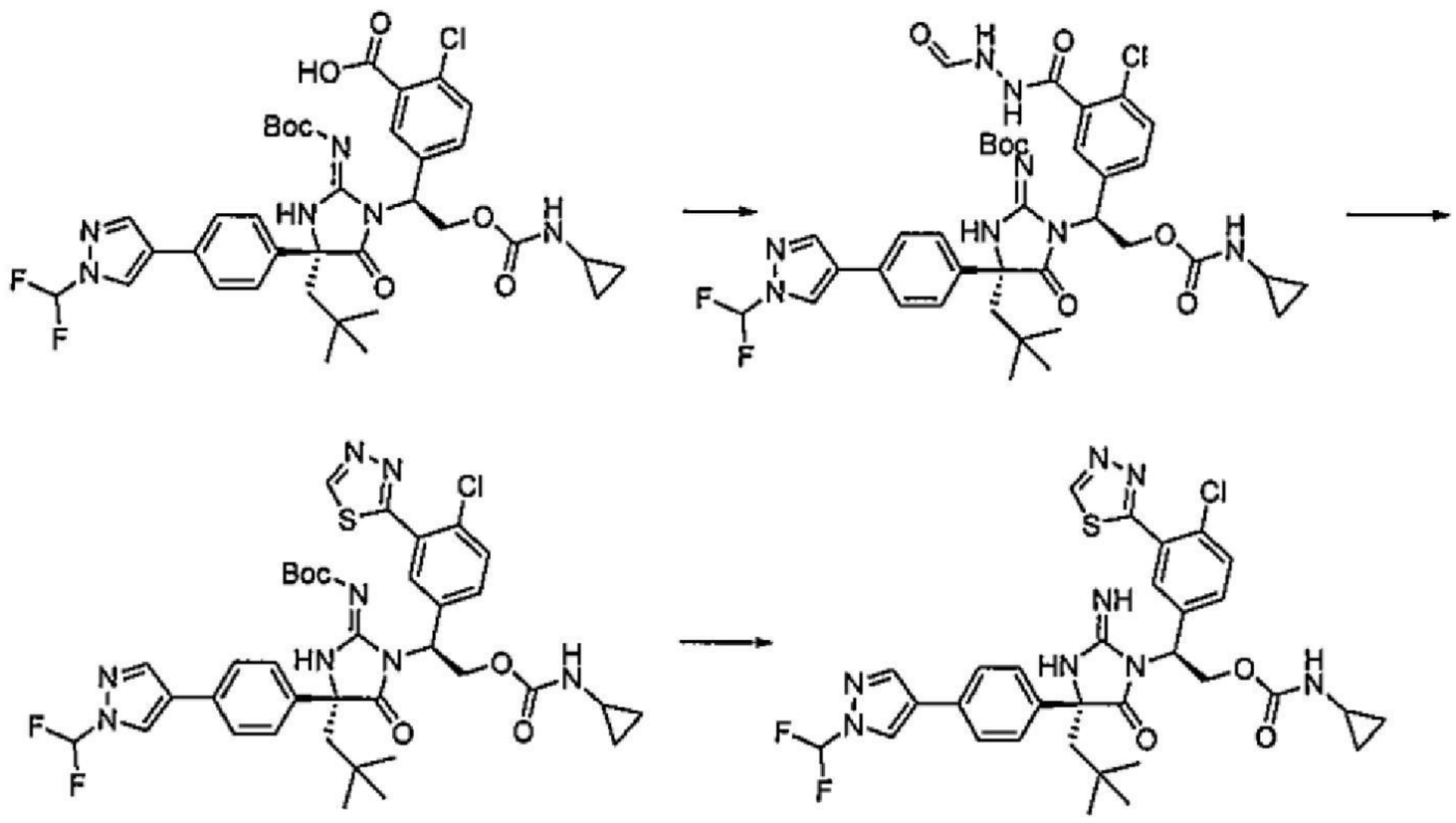
【0490】製備**環丙基胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯**：在85℃下加熱經氬氣吹掃之環丙基胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-4-(4-溴苯基)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯(144 mg，0.2 mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1*H*-吡唑(0.11

mL，0.41 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (24 mg，0.02 mmol)及碳酸鉀(141 mg，1.02 mmol)於二噁烷(2 mL)及水(0.4 mL)中之混合物20分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0491】接著，除了使用鹽酸環丙基肼代替肼以外，根據用於製備**化合物27**之程序製備**化合物38**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{35}H_{38}ClF_2N_9O_3$之計算值: 706.3 [M+H]+; 實驗值: 706.3 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.47 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 4H), 7.52 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.71 - 5.58 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.83 - 0.56 (m, 6H), 0.46 (t, J = 3.5 Hz, 2H)。

【0492】

**實例36：製備化合物39**



化合物39

**製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(2-甲醯基肼-1-羰基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-**

**側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：向5-((*S*)-1-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸(60 mg，0.07 mmol)及甲醯肼(7.9 mg，0.13 mmol)於無水DMF (2 mL)中之混合物中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(34 μL，0.2 mmol)且在室溫下攪拌幾分鐘。向混合物中添加HATU (50 mg，0.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應物且用EtOAc萃取混合物。有機相用5%氯化鋰溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

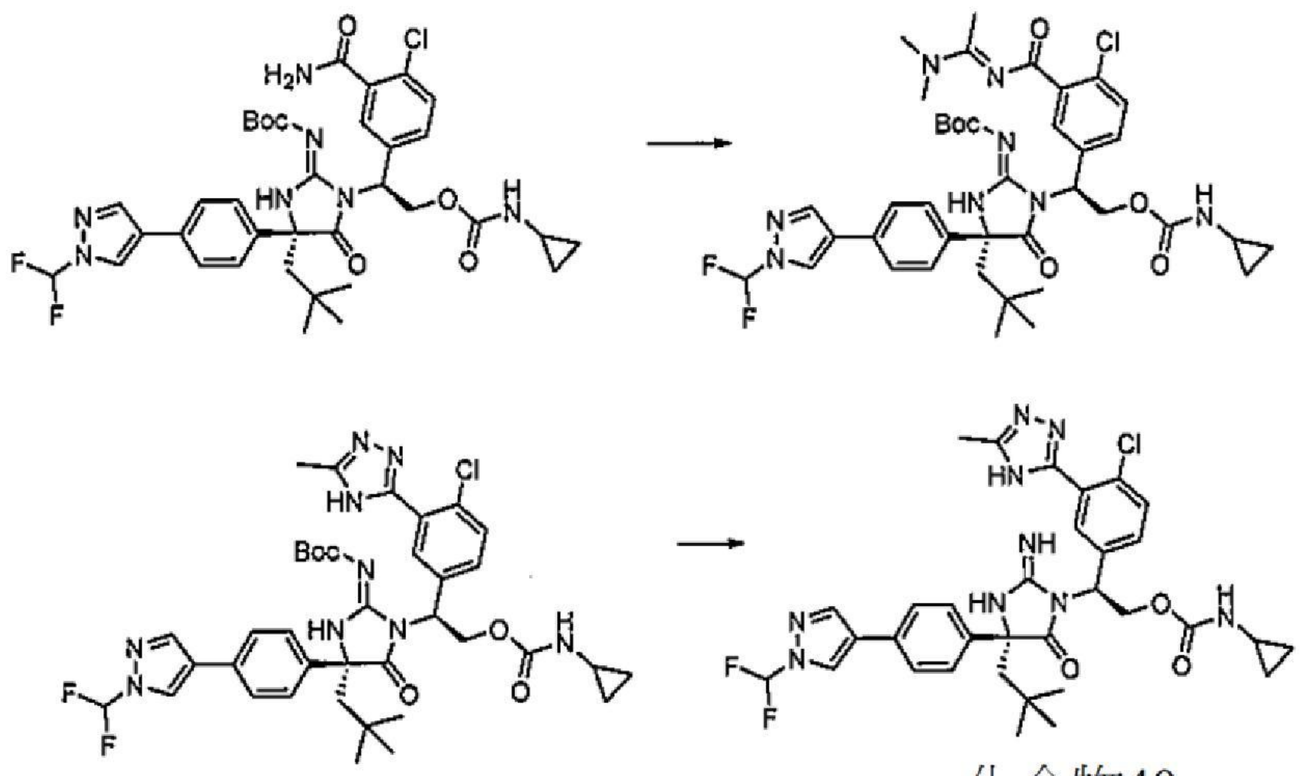
【0493】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(2-甲醯基肼-1-羰基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(30 mg，0.04 mmol)於無水甲苯(1.5 mL)中之溶液中添加勞森試劑(19 mg，0.05 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0494】製備**化合物39**：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(17 mg，0.02 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且在室溫下攪拌20分鐘。濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1%

TFA)純化，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{32}H_{33}ClF_2N_8O_3S$之計算值: 683.2 [M+H]+; 實驗值: 683.3 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 9.40 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.51 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 5.65 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.66 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.45 (d, J = 3.4 Hz, 2H)。

【0495】

**實例37：製備化合物40**



化合物40

製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-((1-(二甲基胺基)亞乙基)胺甲醯基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：在室溫下攪拌((*R*)-1-((*S*)-1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(50 mg，0.07 mmol)及*N*,*N*-二甲基乙醯胺二甲基縮醛(1.5 mL，10.26 mmol)之反應混合物90分鐘。濃縮反應混合物且未經進一步純

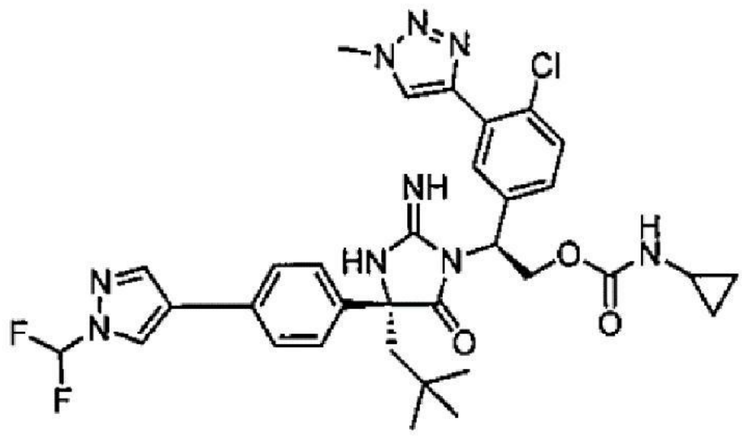
化即用於下一反應中。

【0496】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-((1-(二甲基胺基)亞乙基)胺甲醯基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(52 mg，0.06 mmol)於THF (2 mL)中之粗混合物中添加乙酸(200 μL)及單水合肼(200 μL，4.11 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物15分鐘。冷卻反應混合物。混合物用飽和$NaHCO_3$溶液處理且用EtOAc萃取。分離有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0497】製備**化合物40**：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)且在室溫下攪拌1小時。濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC (乙腈/$H_2O$，皆含有0.1% TFA)純化，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$之計算值: 680.3 [M+H]+, 實驗值680.2 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.70 - 5.54 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 11.5, 9.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.65 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.50 - 0.31 (m, 2H)。

【0498】

**實例38：製備化合物41**

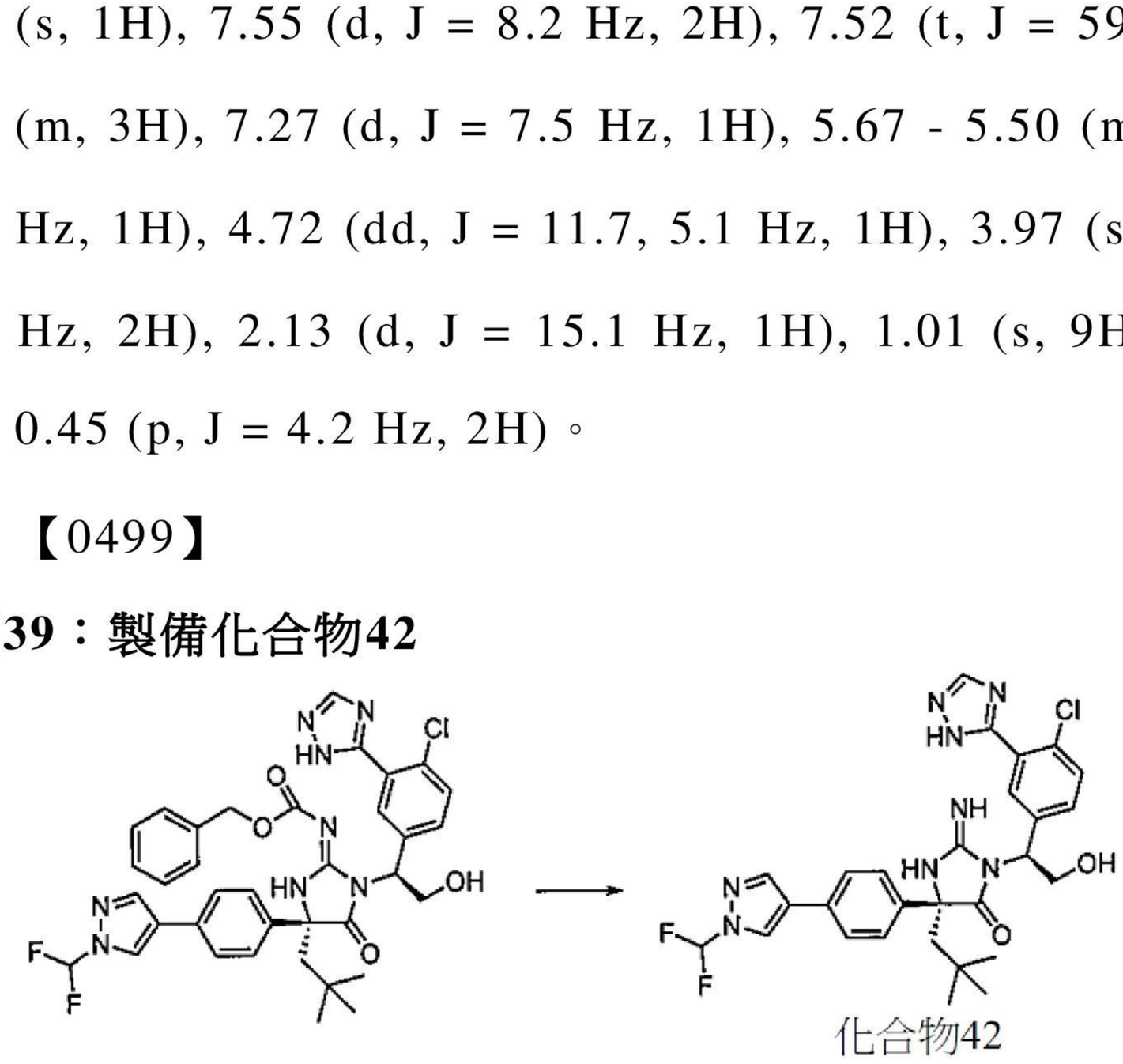


化合物41

除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙-1-醇(方法VI)代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物12**之程序製備**化合物41**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$之計算值: 680.3 [M+H]+, 實驗值680.3 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.67 - 5.50 (m, 1H), 5.08 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.74 - 0.57 (m, 2H), 0.45 (p, J = 4.2 Hz, 2H)。

【0499】

**實例39：製備化合物42**



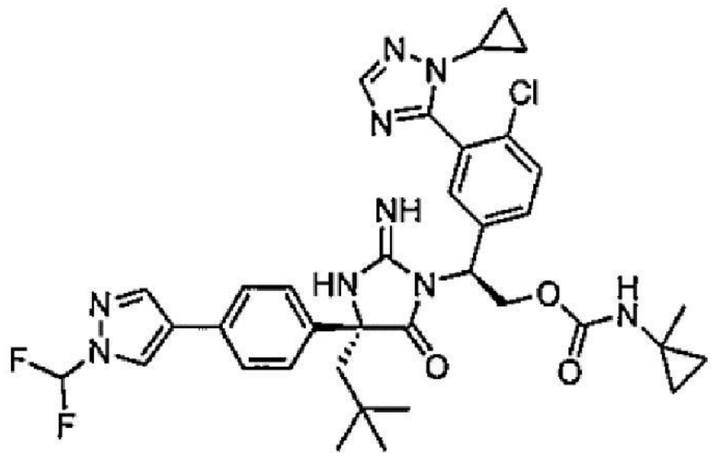
化合物42

製備**化合物42**：在0℃下，向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-

5-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(12 mg，0.016 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中緩慢添加含三溴化硼之DCM (1 M，200 μL)且在相同溫度下攪拌5分鐘。藉由添加甲醇淬滅反應物。濃縮混合物且藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物(3.4 mg，30%)。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{28}H_{29}ClF_2N_8O_2$之計算值: 583.2 [M+H]+, 實驗值583.3 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.19 (m, 7H), 5.44 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 12.5, 5.8 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 0.84 (s, 9H)。

【0500】

**實例40：製備化合物43**



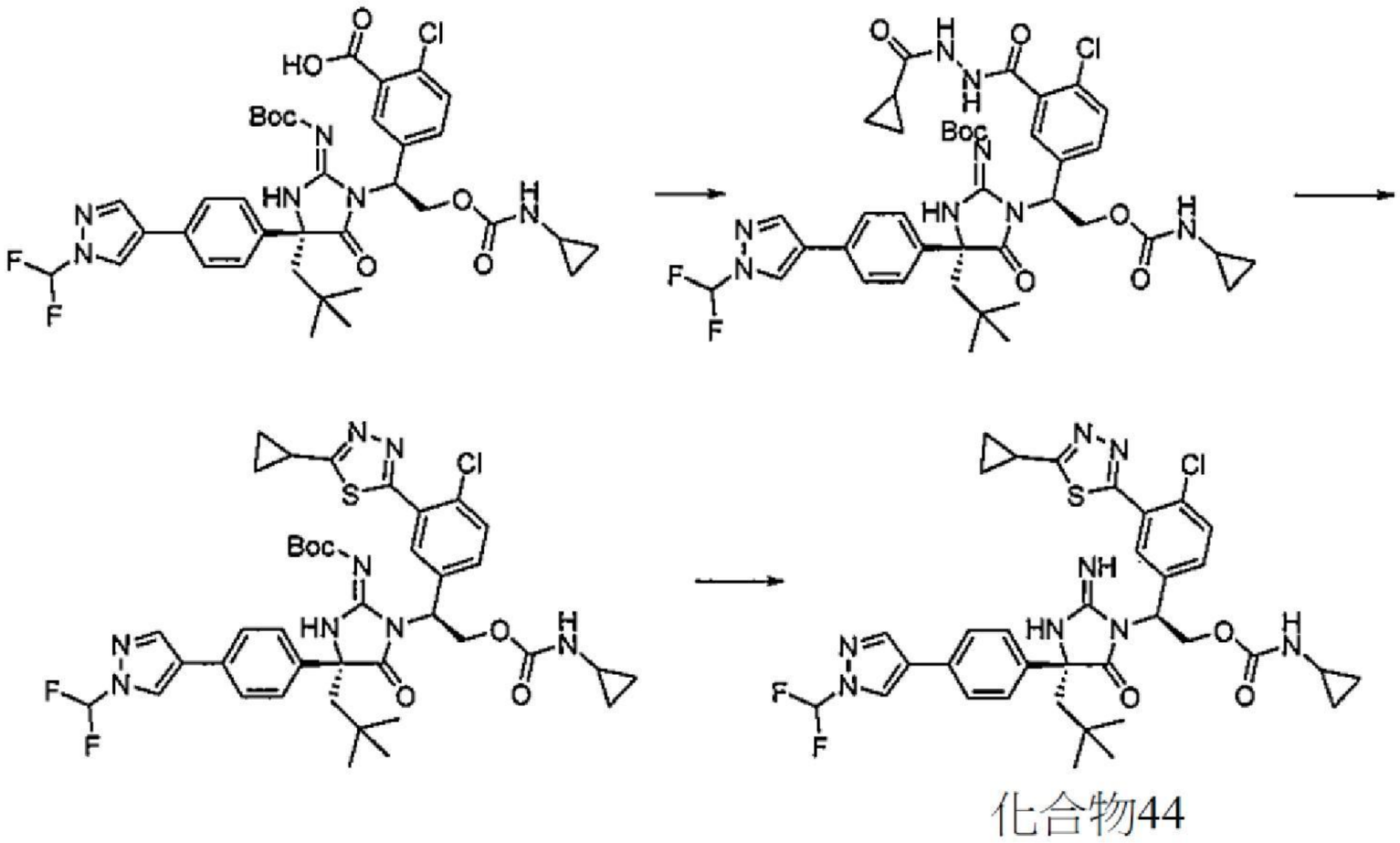
化合物43

除了使用(1-甲基環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯代替環丙基胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)乙酯以外，根據用於製備**化合物38**之程序製備**化合物43**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{36}H_{40}ClF_2N_9O_3$之計算值: 720.3 [M+H]+, 實驗值720.3 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 - 7.17 (m, 8H), 6.03 - 5.93 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.21 (app. tt, J =

7.2, 4.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.11 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.82 - 0.46 (m, 8H)。

【0501】

**實例41：製備化合物44**

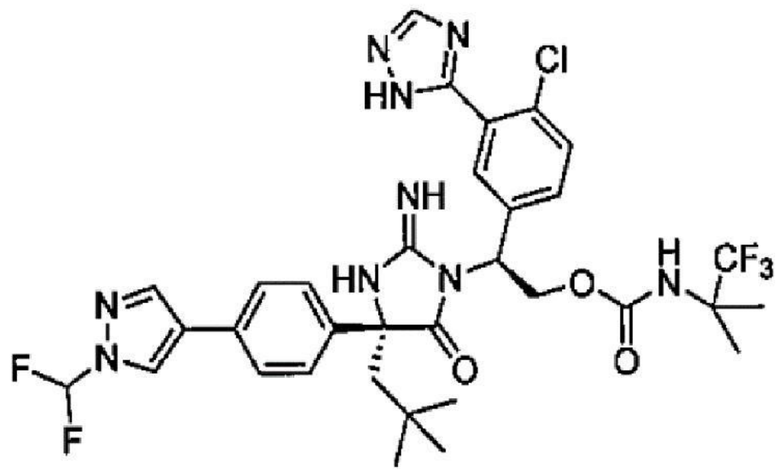



化合物44

除了使用環丙烷二胺脲代替甲醯肼以外，根據用於製備**化合物39**之程序製備**化合物44**。LCMS-ESI+ (m/z): $C_{35}H_{37}ClF_2N_8O_3S$之計算值: 723.2 [M+H]+, 實驗值723.3 [M+H]+。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 5.6 Hz, 3H), 7.51 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 5.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.2, 5.1 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.33 (ddd, J = 13.2, 8.6, 4.9 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.25 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 1.11 - 0.94 (m, 11H), 0.67 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.45 (p, J = 4.0 Hz, 2H)。

【0502】

**實例42：製備化合物45**

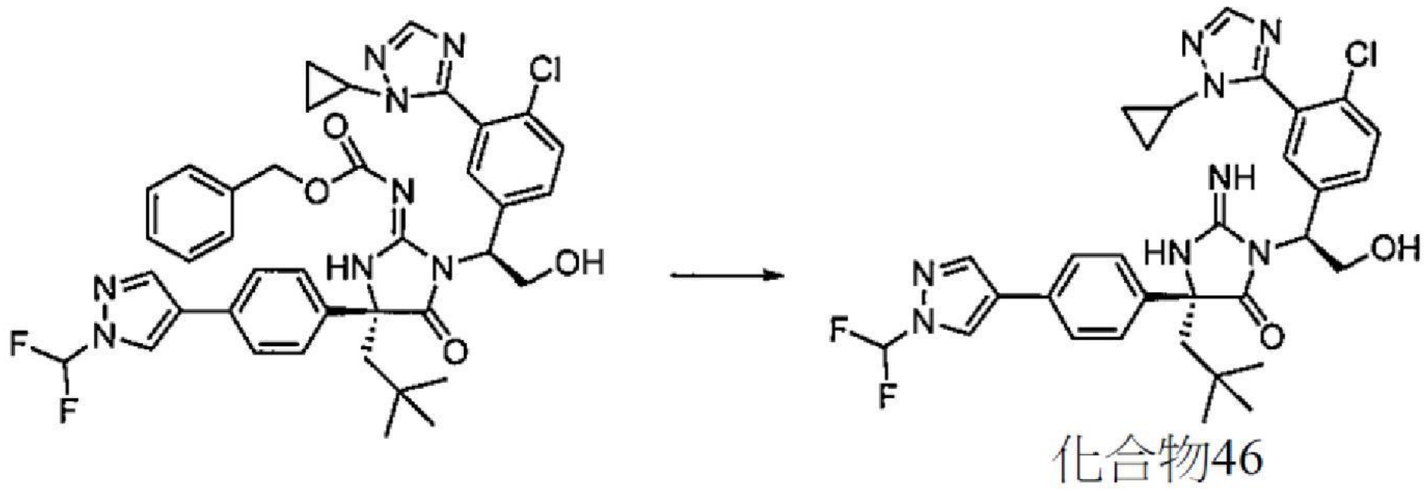


化合物45

製備**5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸**：除了使用3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸代替1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸以外，根據**實例26**中描述之用於製備5-((*S*)-1-((*R*)-2-((第三丁氧基羰基)亞胺基)-4-新戊基-5-側氧基-4-(4-(吡嗪-2-基)苯基)咪唑啶-1-基)-2-(((1-甲基環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸之程序製備5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基)-2-氯苯甲酸。接著，以與**化合物21**類似之方式製備**化合物45**。LCMS-ESI+: $C_{33}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 736.2 (M+H+); 實驗值: 736.3 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 - 7.25 (m, 8H), 5.44-5.46 (m, 1H), 5.01 (dd, J = 11.1, 8.7 Hz, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 1H), 2.28 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.56 - 1.30 (m, 6H), 0.95 (s, 9H)。

【0503】

## 實例43：製備化合物46

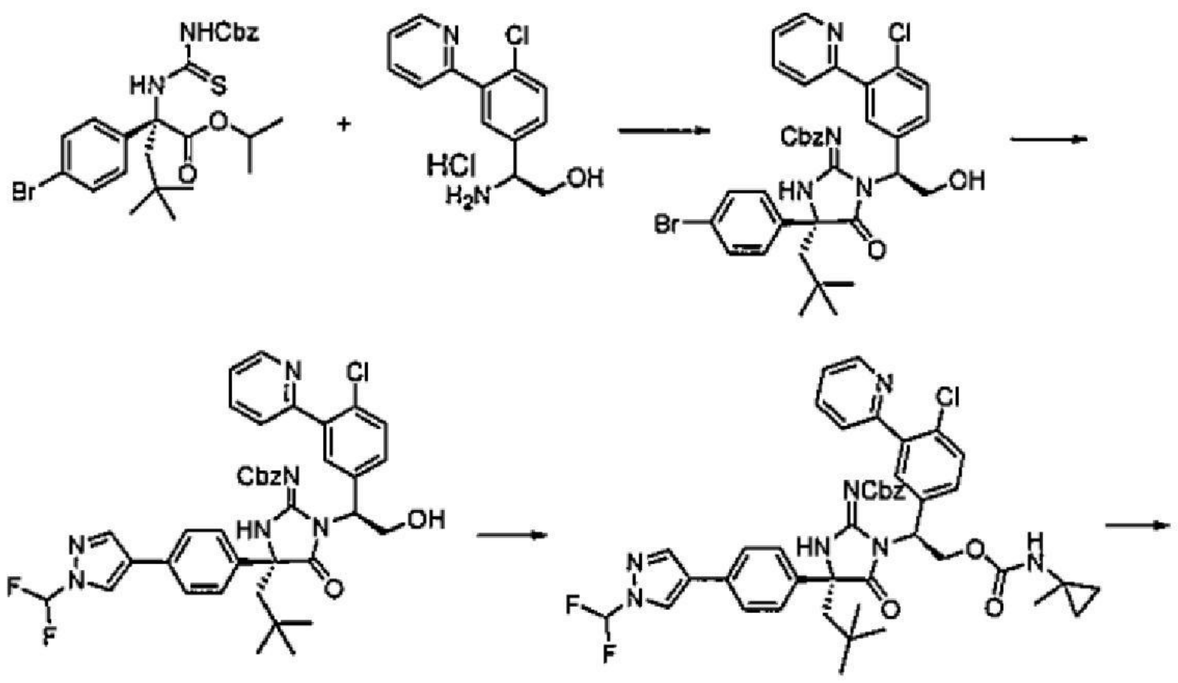


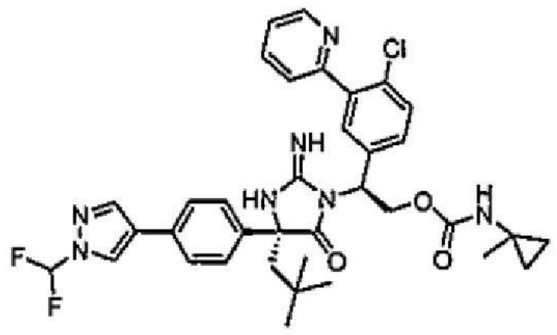
化合物46

製備**化合物46**：在0℃下，向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1-環丙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(59 mg，0.078 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加含三溴化硼之DCM (1 M，250 μL)且在相同溫度下攪拌3分鐘。再添加含三溴化硼之DCM (1 M，350 μL)且再攪拌3分鐘。藉由添加甲醇淬滅反應物。接著，濃縮混合物。藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+: $C_{31}H_{33}ClF_2N_8O_2$之計算值: 623.2 (M+H+); 實驗值: 623.3 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.33 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 - 7.21 (m, 8H), 5.39 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 0.99 - 0.71 (m, 13H)。

【0504】

**實例44：製備化合物47**





化合物47

製備**((*R*)-4-(4-溴苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：向(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(0.2 g，0.37 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中添加(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽(0.15 g，0.52 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.2 mL，0.63 mol)及*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.11 g，0.56 mmol)。在55℃下攪拌反應混合物3天。反應混合物用EtOAc稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。分離有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(藉由0-70% EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到產物。

**【0505】**製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：在85℃下攪拌((*R*)-4-(4-溴苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(70 mg，0.1 mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1*H*-吡唑(32 mg，0.13 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (11.7 mg，0.01

mmol)及$K_2CO_3$ (28 mg，0.2 mmol)之混合物1小時且接著在95℃下再攪拌1小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。分離有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(用EtOAc/己烷溶離)純化殘餘物，得到產物(60 mg，81%)。

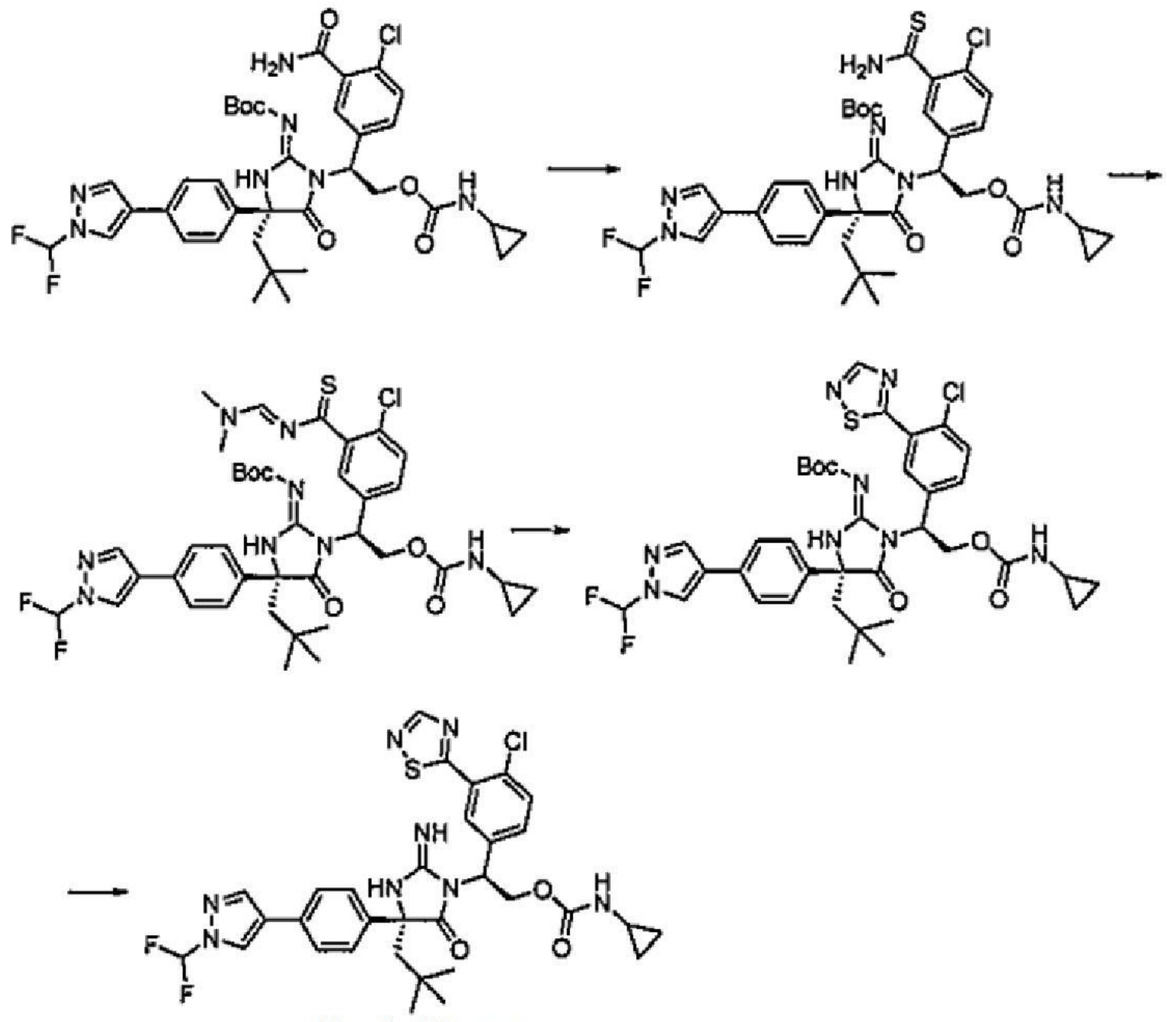
【0506】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-(((1-甲基環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：在室溫下攪拌((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(60 mg，0.08 mmol)、含1-異氰酸酯基-1-甲基環丙烷之甲苯(0.65 M，1.27 mL)及$MoO_2Cl_2(DMF)_2$ (57 mg，0.16 mmol)之反應混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0507】製備**化合物47**：在0℃下，向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-(((1-甲基環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(68 mg，0.082 mmol)於DCM (1.0 mL)中之溶液中添加含三溴化硼溶液之DCM (1 M，0.41 mL)。在0℃下攪拌反應混合物40分鐘。反應混合物用DCM稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。分離有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+: $C_{33}H_{38}ClF_2N_7O_3$之計算值: 690.2 (M+H+); 實驗值: 690.2 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.31 (m, 8H), 7.16 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 2H), 5.63 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz,

1H), 5.05 (dd, J = 11.4, 9.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.77 - 0.64 (m, 2H), 0.59 (t, J = 3.3 Hz, 2H)。

【0508】

**實例45：製備化合物48**



化合物48

製備((*R*)-1-((*S*)-1-(3-硫胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯：在80℃下加熱((*R*)-1-((*S*)-1-(3-胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(88.7 mg，0.12 mmol)及勞森試劑(72.5 mg，0.18 mmol)於甲苯(1.5 mL)中之混合物20分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0509】製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(((二甲基胺基)亞甲基)硫胺甲醯基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-

**基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：在室溫下攪拌((*R*)-1-((*S*)-1-(3-硫胺甲醯基-4-氯苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(52.8 mg，0.07 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(1 mL，7.53 mmol)之混合物5分鐘。濃縮反應混合物且殘餘物未經純化即直接使用。

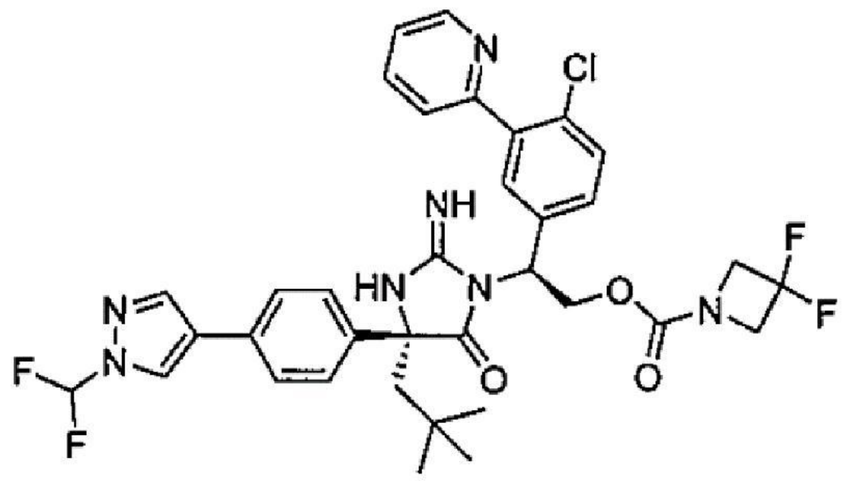
**【0510】**製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯**：向粗((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(((*E*)-(二甲基胺基)亞甲基)硫胺甲醯基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(56.6 mg，0.07 mmol)於EtOH (0.5 mL)中之溶液中添加吡啶(34 µl，0.42 mmol)，且接著添加羥胺-鄰-磺酸(23.6 mg，0.21 mmol)於EtOH (0.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

**【0511】**製備**化合物48**：在室溫下攪拌((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸第三丁酯(27.1 mg，0.03 mmol)於DCM (0.5 mL)及TFA (0.5 mL)中之溶液1小時。濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC (乙腈/$H_2O$，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+: $C_{32}H_{33}ClF_2N_8O_3S$之計算值: 683.2 (M+H+); 實驗值: 683.4 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.69

(s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.66 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.44 (d, J = 4.0 Hz, 2H)。

【0512】

**實例46：製備化合物49**

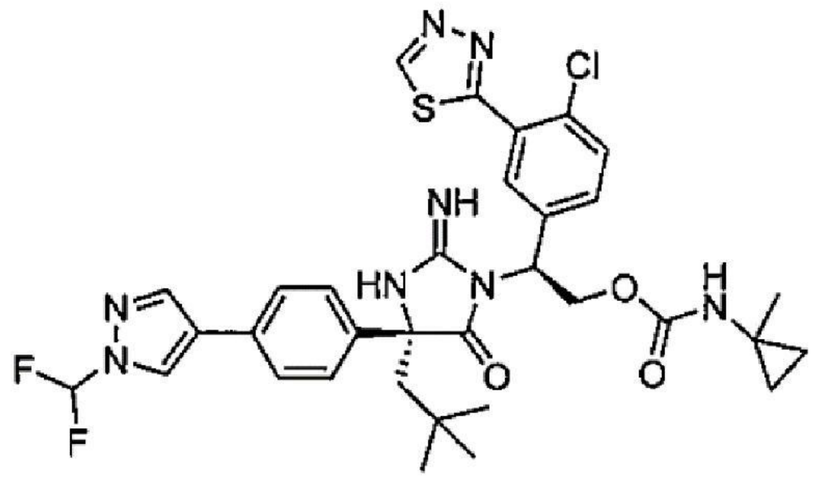


化合物49

除了分別使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽、3,3-二氟氮雜環丁烷及三溴化硼代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽、環丙胺及碘基三甲基矽烷以外，根據用於製備**化合物12**之程序製備**化合物49**。LCMS-ESI+: $C_{37}H_{38}ClF_2N_7O_3$之計算值: 702.2 (M+H+); 實驗值: 702.3 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.57 (dt, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.30 (m, 8H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.5, 9.9 Hz, 1H), 4.89-4.90 (m, 1H), 4.28 (t, J = 11.9 Hz, 4H), 3.72 (tt, J = 7.4, 3.6 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。

【0513】

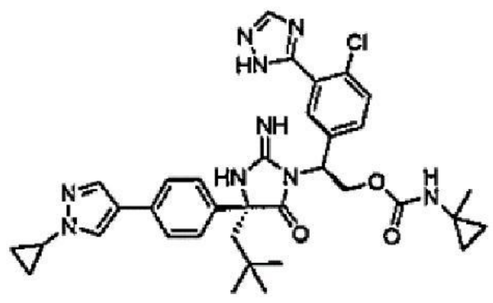
**實例47：製備化合物50**

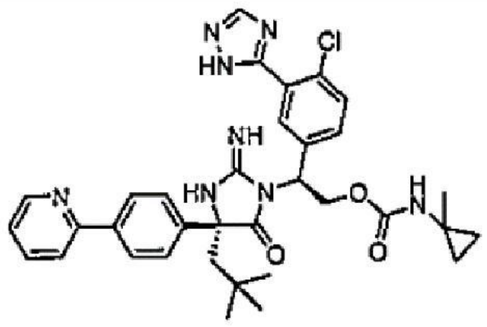
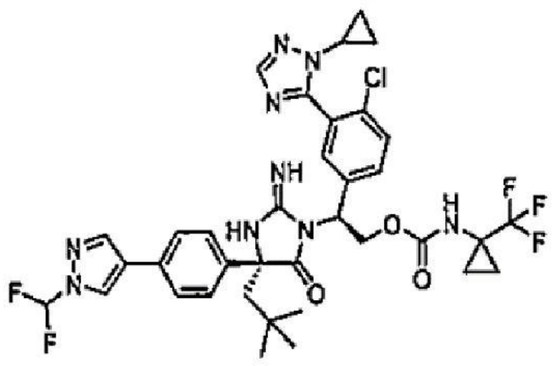


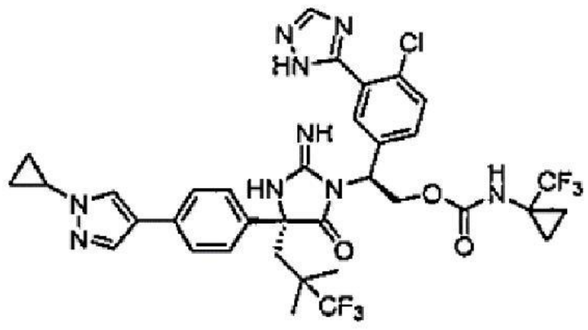
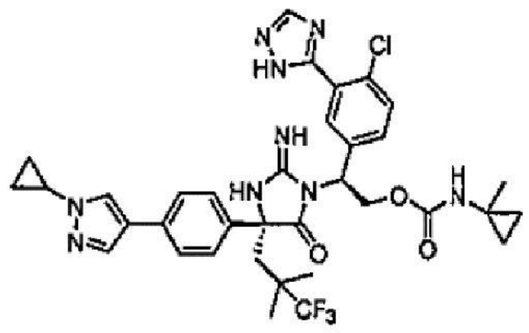
化合物50

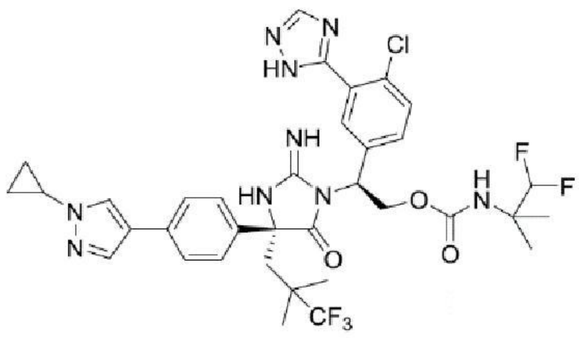
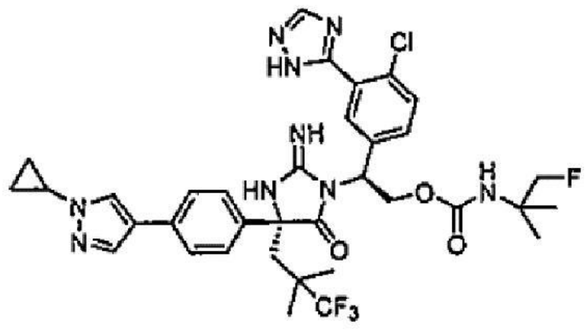
根據用於製備**化合物39**之程序製備**化合物50**。LCMS-ESI+: $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3S$之計算值: 697.2 (M+H+); 實驗值: 697.4 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 9.39 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 7.51 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 5.64 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 11.4, 5.1 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.68 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 0.59 (t, J = 3.3 Hz, 2H)。

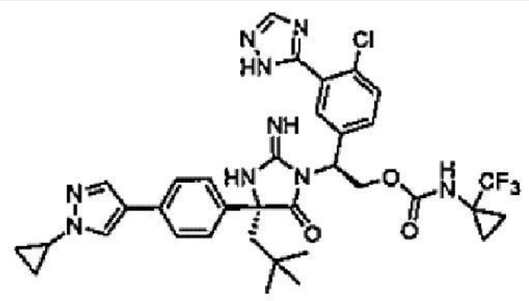
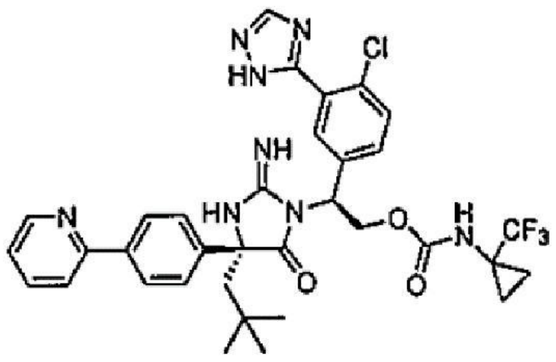
【0514】除非另有說明，否則以與上文所揭示相似之方式製備以下化合物。

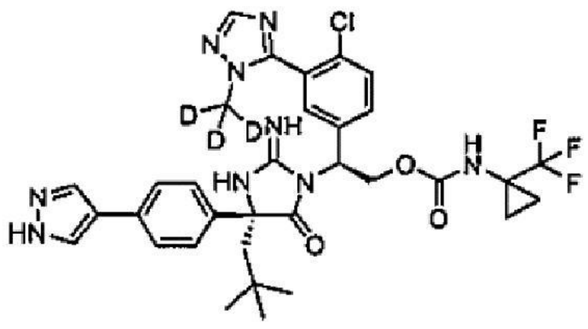
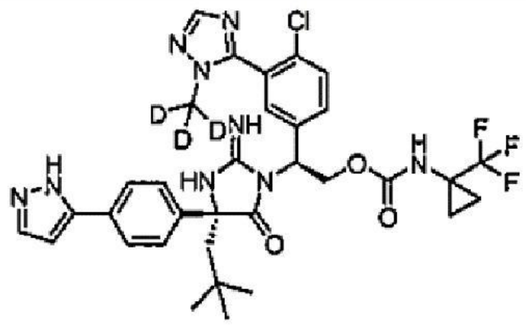
| 化合物編號 | 結構 | 質譜資料 | NMR 資料 |
|---|---|---|---|
| 化合物**51** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{40}ClN_9O_3$之計算值: 670.3 (M+H+); 實驗值: 670.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 12.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 7.45 (q, J = 8.6 Hz, 6H), 7.24 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), |

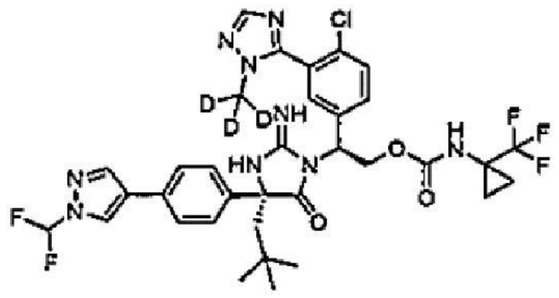
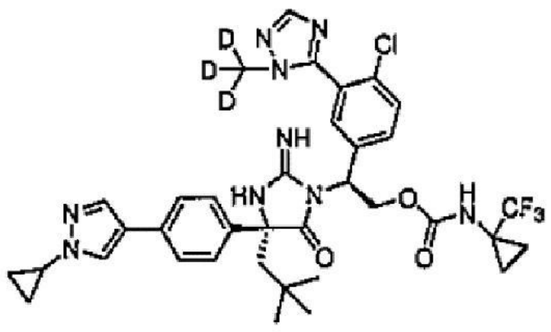
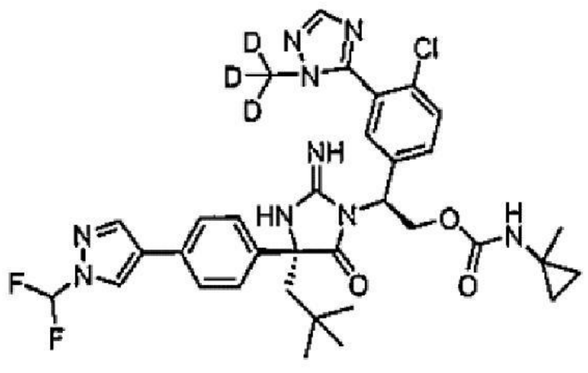
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2.42 - 2.03 (m, 2H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.18 - 1.02 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.86 (s, 1H), 0.58 (d, J = 37.7 Hz, 4H)。 |
| 化合物 **52** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{37}ClN_8O_3$之計算值: 641.3 (M+H+); 實驗值: 641.2 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.75 - 8.60 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 - 7.55 (m, 7H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 5.55 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 4.94 - 4.54 (m, 3H), 3.87 - 3.07 (m, 1H), 2.62 - 1.99 (m, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.26 (d, J = 3.3 Hz, 8H), 0.97 (s, 9H), 0.86 (d, J = 15.8 Hz, 3H), 0.55 (d, J = 50.2 Hz, 4H)。 |
| 化合物 **53** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$之計算值: 774.3 (M+H+); 實驗值: 774.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 - 7.19 (m, 8H), 6.59 (s, 1H), 5.39 (dd, J = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.34 - 2.09 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.81 - 0.55 (m, 4H)。 |

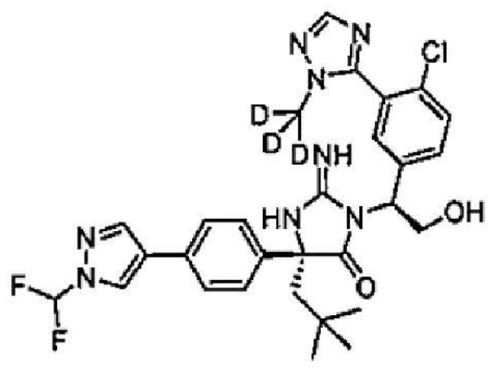
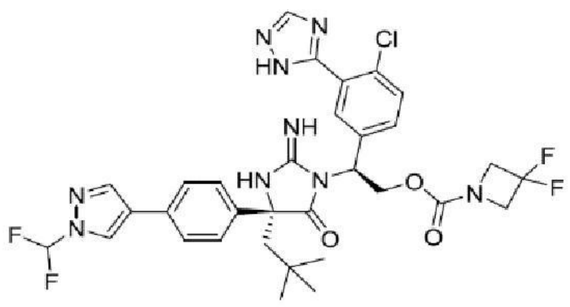
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **54** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{34}ClNF_6N_9O_3$ 之計算值: 778.2 (M+H+); 實驗值: 778.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 9.41 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 3H), 7.60 - 7.43 (m, 4H), 5.80 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.82 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.30 - 1.06 (m, 14H)。 |
| 化合物 **55** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$之計算值: 724.3 (M+H+); 實驗值: 724.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 9.35 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.37 (m, 8H), 5.73 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 1H), 3.80 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.46 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.25 - 1.13 (m, 10H), 0.76 - 0.46 (m, 4H)。 |
| 化合物 **56** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$之計算值: 712.3 (M+H+); 實驗值: 712.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 - 7.11 (m, 7H), 5.12 - 4.88 (m, 3H), 4.67 (dd, J = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.12 (d, J |

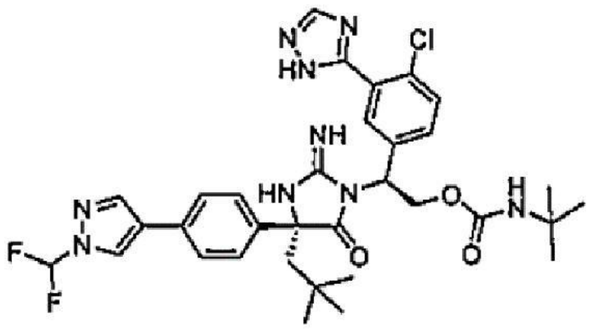
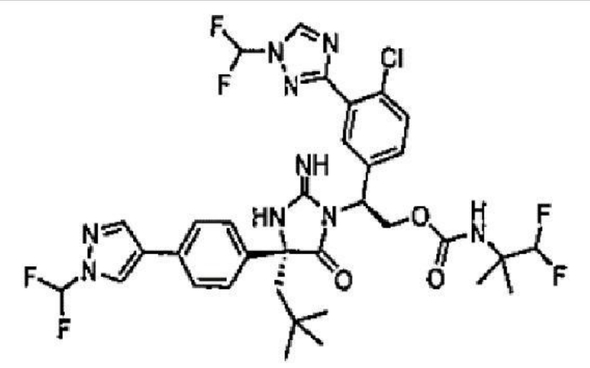
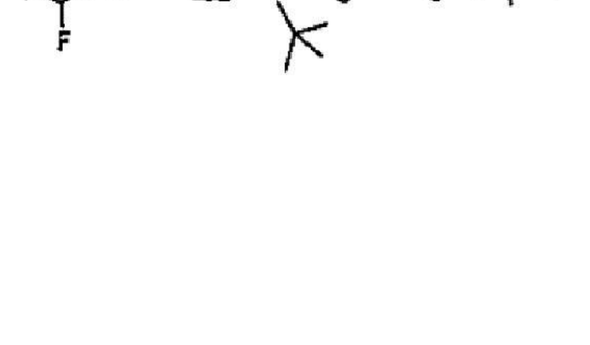
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | = 15.2 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.62 (d, J = 42.0 Hz, 4H)。 |
| 化合物 **57** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$之計算值: 762.2 (M+H+); 實驗值: 762.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 3H), 6.13 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 5.16 - 5.01 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.7, 5.0 Hz, 1H), 3.72 (tt, J = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.17 (d, J = 8.9 Hz, 8H), 1.13 - 1.05 (m, 2H)。 |
| 化合物 **58** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{38}ClF_4N_9O_3$之計算值: 744.3 (M+H+); 實驗值: 744.0 (M+H+)。 | NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 5.68 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.02 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 47.6 Hz, 2H), 3.73 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.5 Hz, |

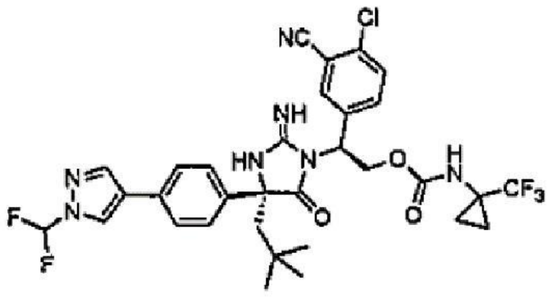
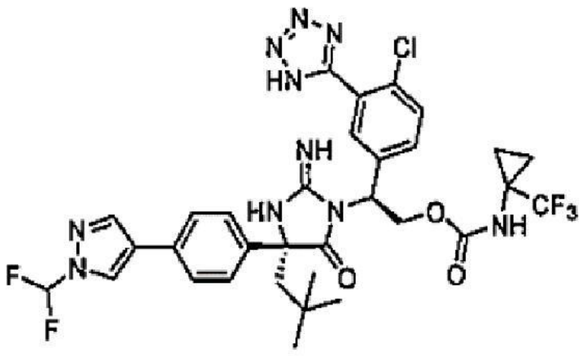
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 1.28 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 1.17 (d, J = 11.7 Hz, 6H), 1.14 - 1.03 (m, 2H)。 |
| 化合物 **59** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$之計算值: 724.3 (M+H+); 實驗值: 724.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 5.63 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 3.69 (tt, J = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 1.08 (dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 4H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **60** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_3N_8O_3$之計算值: 695.2 (M+H+); 實驗值: 695.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.72 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J = |

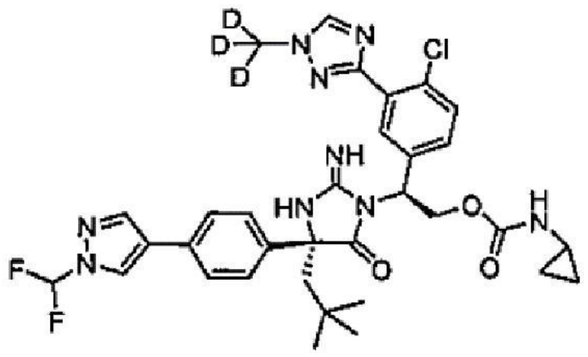
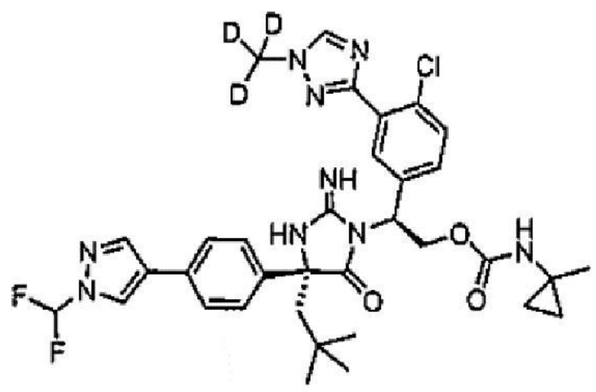
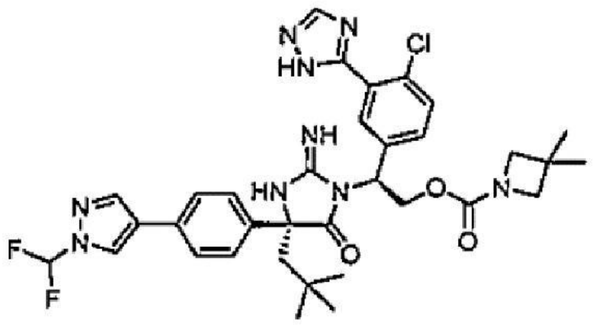
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 15.1 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **61** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}D_3ClF_3N_9O_3$ 之計算值: 701.3 (M+H+); 實驗值: 701.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.32 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 4H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.71 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.10 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **62** |  | $C_{33}H_{32}D_3ClF_3N_9O_3$ 之計算值: 701.3 (M+H+); 實驗值: 701.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 4H), 7.63 - 7.38 (m, 5H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.38 - 1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |

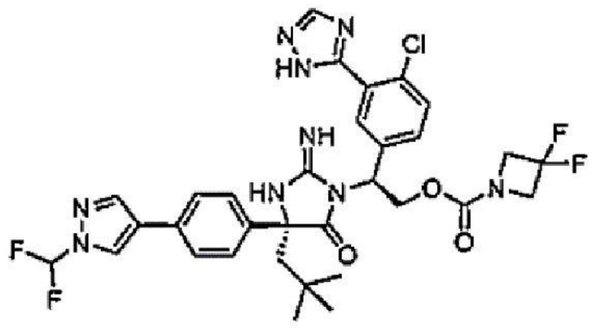
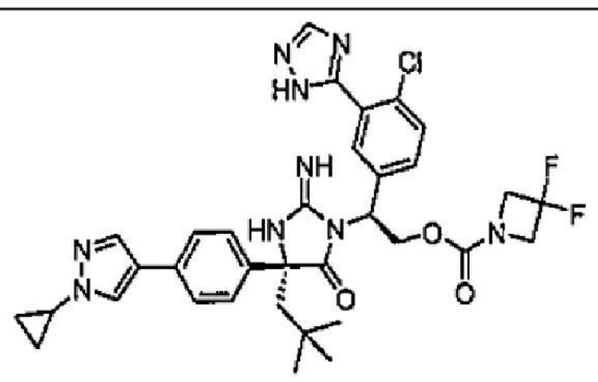
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **63** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{32}D_3ClF_5N_9O_3$ 之計算值: 751.3 (M+H+); 實驗值: 751.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 - 7.31 (m, 7H), 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 11.4, 9.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。 |
| 化合物 **64** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{36}D_3ClF_3N_9O_3$ 之計算值: 741.3 (M+H+); 實驗值: 741.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 - 7.31 (m, 7H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.13 - 4.93 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.77 - 0.63 (m, 2H), 0.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H)。 |
| 化合物 **65** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}D_3ClF_2N_9O_3$ 之計算值: 697.3 (M+H+); 實驗值: 697.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 - 7.31 (m, 7H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.13 - 4.93 (m, 1H), |

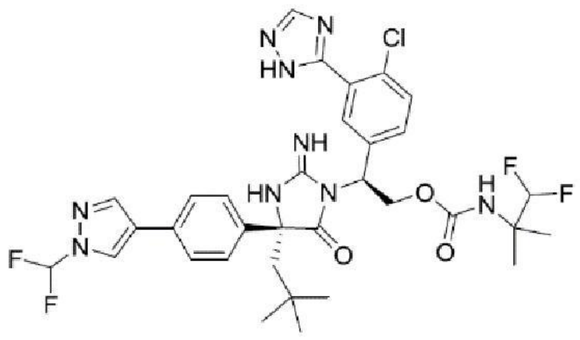
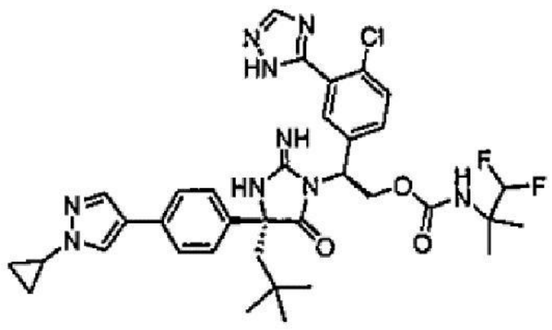
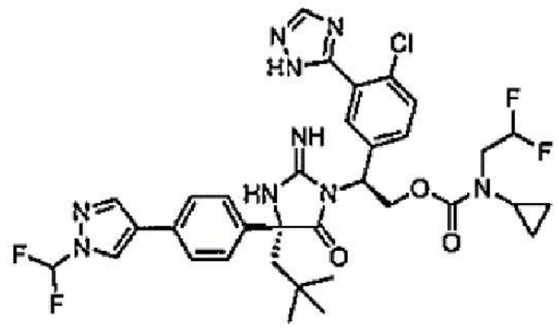
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 4.68 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.77 - 0.63 (m, 2H), 0.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H)。 |
| 化合物 **66** |  | LCMS-ESI+: $C_{29}H_{28}D_3ClF_2N_8O_2$ 之計算值: 600.2 (M+H+); 實驗值: 600.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 - 7.22 (m, 8H), 5.40 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 0.84 (s, 9H)。 |
| 化合物 **67** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{33}ClF_4N_9O_3$之計算值: 702.2 (M+H+); 實驗值: 702.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 11.7 Hz, 4H), 2.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H)。 |

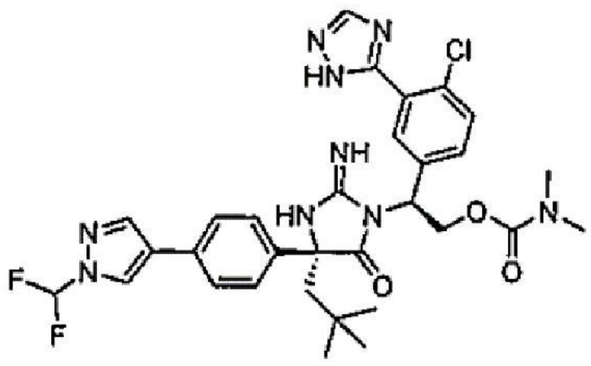
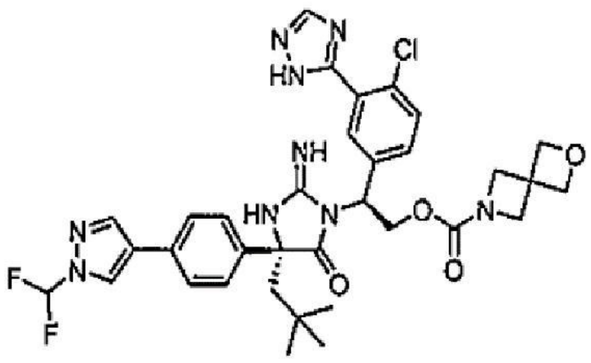
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **68** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{38}ClF_2N_9O_3$之計算值: 682.3 (M+H+); 實驗值: 862.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 5.62 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **69** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 768.2 (M+H+); 實驗值: 768.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 - 7.41 (m, 7H), 7.32 - 7.12 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.66 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **70** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$之計算值: 730.3 (M+H+); 實驗值: 730.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ 8.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 - 7.21 (m, 9H), 5.63 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.5 Hz, |

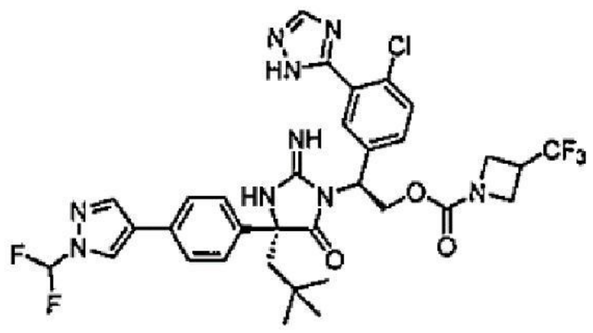
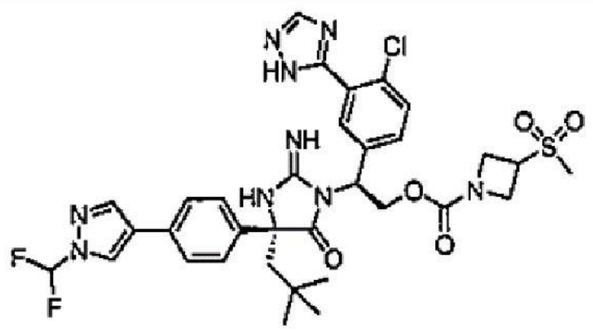
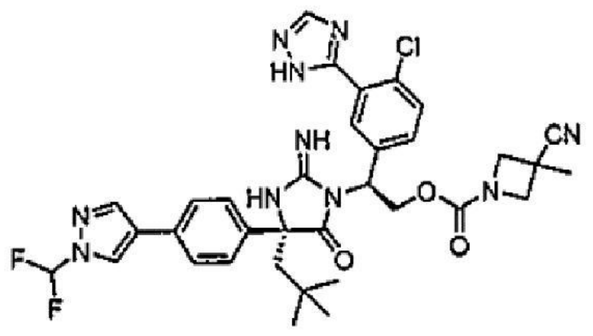
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 4.66 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.78 - 0.47 (m, 4H)。 |
| 化合物 **71** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{31}ClF_5N_7O_3$之計算值: 692.2 (M+H+); 實驗值: 792.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.57 - 7.18 (m, 5H), 5.59 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 11.4, 9.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **72** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$之計算值: 735.2 (M+H+); 實驗值: 735.2 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.42 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 - 7.42 (m, 6H), 7.39 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |

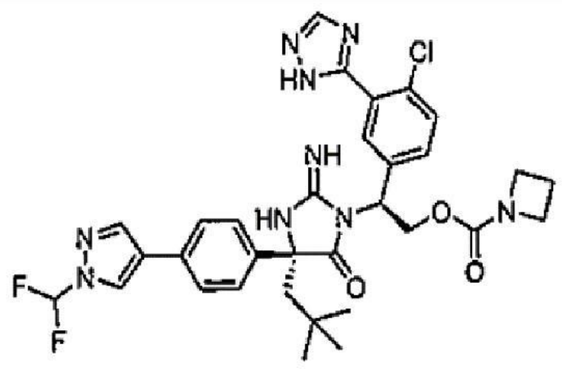
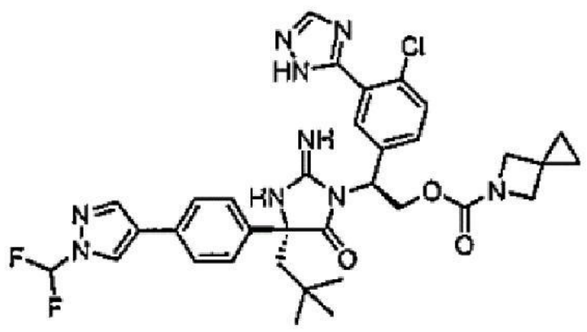
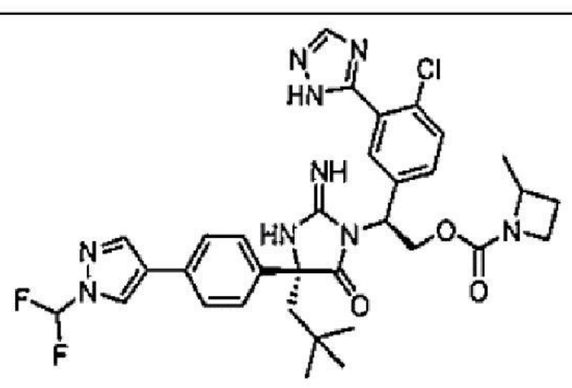
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **73** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClD_3F_2N_9O_3$ 之計算值: 683.2 (M+H+); 實驗值: 683.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 - 7.17 (m, 8H), 5.60 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.47-2.44(m, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.52 - 0.29 (m, 2H)。 |
| 化合物 **74** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClD_3F_2N_9O_3$ 之計算值: 697.2 (M+H+); 實驗值: 697.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 5.59 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.10 - 4.99 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.73 - 0.48 (m, 4H)。 |
| 化合物 **75** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{38}ClF_2N_9O_3$之計算值: 694.3 (M+H+); 實驗值: 694.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.31 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.22 (m, 7H), 5.45 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 4.83 |

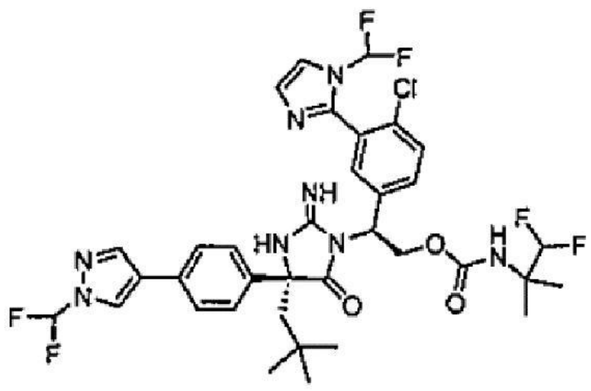
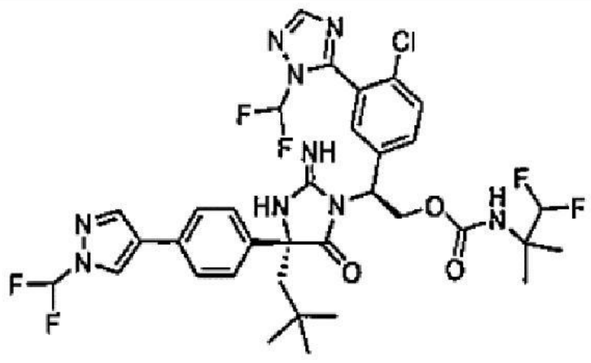
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (dd, J = 11.6, 9.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.31 (m, 寬峰, 4H), 2.35 - 2.10 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 寬峰, 6H), 0.93 (s, 9H)。 |
| 化合物 **76** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{35}ClF_3N_9O_3$之計算值: 698.2 (M+H+); 實驗值: 698.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.30 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.22 (m, 7H), 5.47 (dd, J = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 4.10 - 3.55 (m, 寬峰, 4H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 1.47 (d, 寬峰, JHF = 21.9 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。 |
| 化合物 **77** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_3$之計算值: 692.3 (M+H+); 實驗值: 692.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.32 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 4H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 5.64 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 11.5, 10.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.16 (m, 4H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 2.49 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.17 - 1.05 (m, 4H), 1.01 (s, 9H)。 |

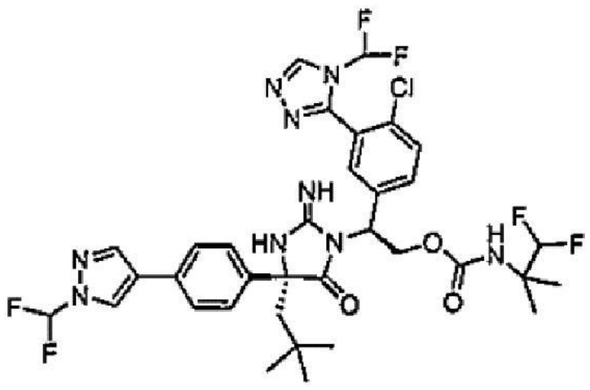
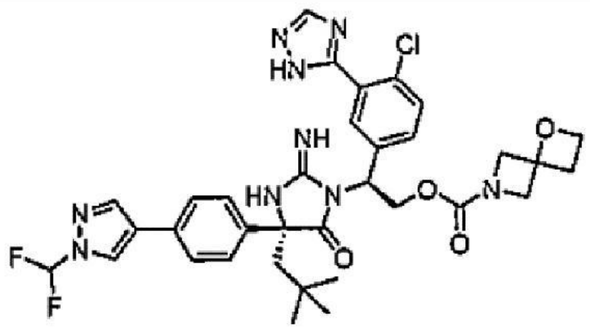
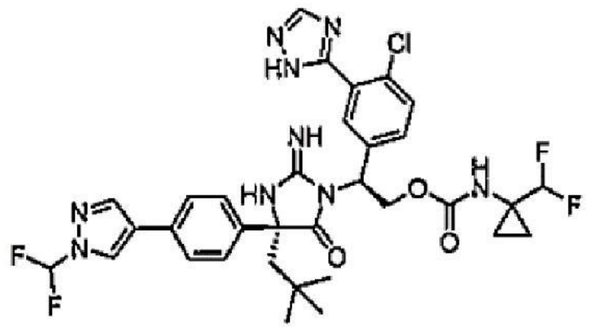
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **78** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{36}ClF_4N_9O_3$之計算值: 718.2 (M+H+); 實驗值: 719.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 - 7.27 (m, 9H), 6.13 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.20 - 4.98 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **79** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{40}ClF_2N_9O_3$之計算值: 708.3 (M+H+); 實驗值: 709.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 4H), 7.41 - 7.21 (m, 3H), 6.13 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.69 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.14 (dt, J = 7.6, 2.5 Hz, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **80** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$之計算值: 730.3 (M+H+); 實驗值: 730.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 - 8.16 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.18 (m, 8H), 5.60 - 5.53 (m, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 4.76 (dd, |

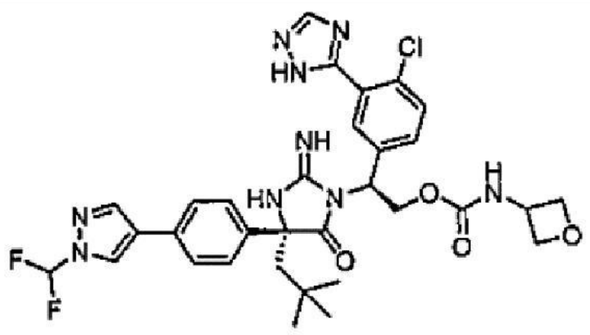
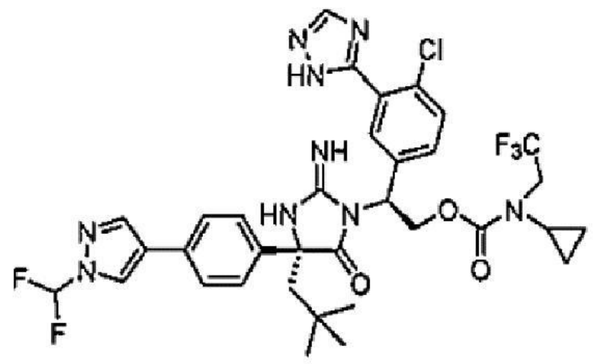
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.57 (m, 1H), 3.02 (app. d, JHF = 46.4 Hz, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.73 - 0.60 (m, 2H), 0.60 - 0.48 (m, 2H)。 |
| 化合物 **81** |  | LCMS-ESI+: $C_{31}H_{34}ClF_2N_9O_3$之計算值: 654.2 (M+H+); 實驗值: 654.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.30 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.22 (m, 8H), 5.48 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 11.6, 9.8 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.37 - 2.14 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)。 |
| 化合物 **82** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_4$之計算值: 708.2 (M+H+); 實驗值: 708.6 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 7.51 (t, J = 59.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 11.5, 9.9 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.05 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 3.79 (s, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, |

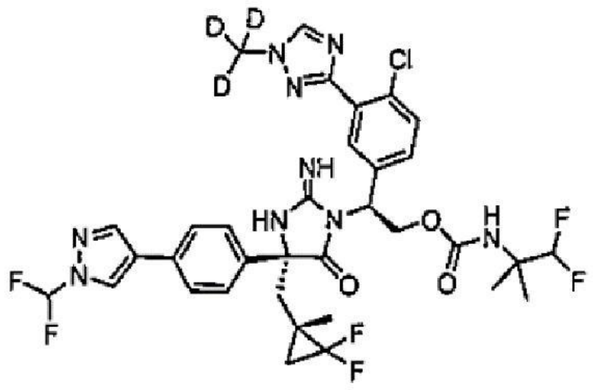
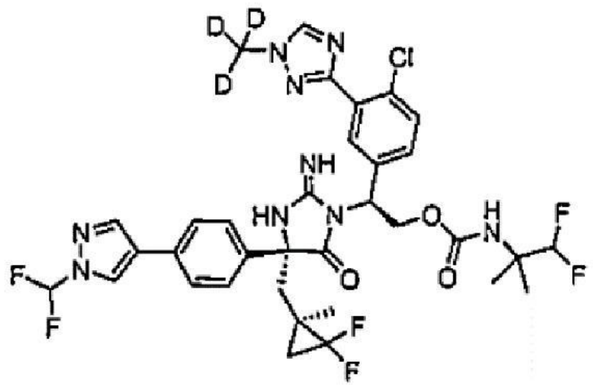
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **83** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 734.2 (M+H+); 實驗值: 734.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.21 (m, 8H), 5.52 - 5.33 (m, 寬峰, 1H), 4.88 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 3H), 2.38 - 2.13 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。 |
| 化合物 **84** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_5S$之計算值: 734.2 (M+H+); 實驗值: 744.5 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.21 (m, 8H), 5.50 - 5.37 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 11.5, 9.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 4.16 - 3.87 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.38 - 2.13 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。 |
| 化合物 **85** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_2N_{10}O_3$之計算值: 705.3 (M+H+); 實驗值: 705.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.21 (m, 8H), 5.47 (dt, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 11.6, 4.8 |

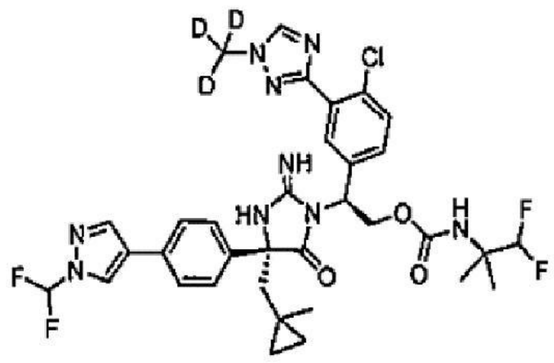
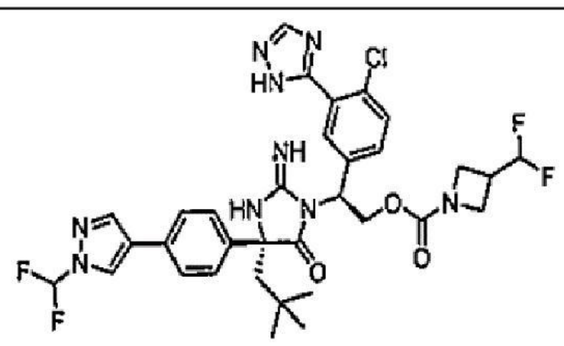
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Hz, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 寬峰, 2H), 3.72 - 3.51 (m, 寬峰, 2H), 2.38 - 2.14 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。 |
| 化合物 **86** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_3$之計算值: 666.2 (M+H+); 實驗值: 666.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.21 (m, 8H), 5.46 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.63 (m, 4H), 2.38 - 2.02 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)。 |
| 化合物 **87** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_3$之計算值: 692.3 (M+H+); 實驗值: 692.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.19 (m, 8H), 5.50 (dd, J = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 11.6, 9.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.67 (m, 4H), 2.36 - 2.15 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.60 - 0.44 (m, 4H)。 |
| 化合物 **88** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$之計算值: 680.3 (M+H+); 實驗值: 680.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.19 (m, 8H), |

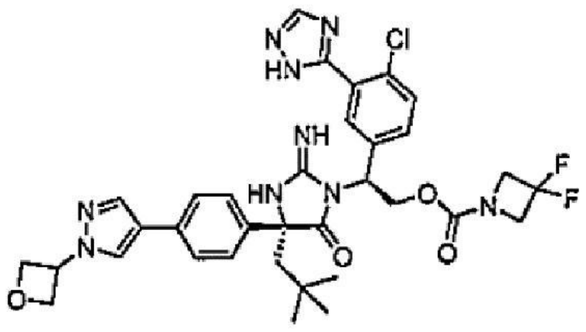
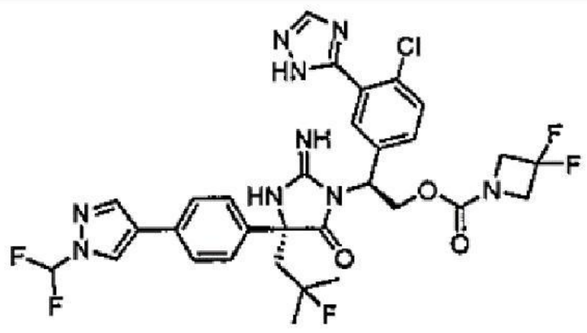
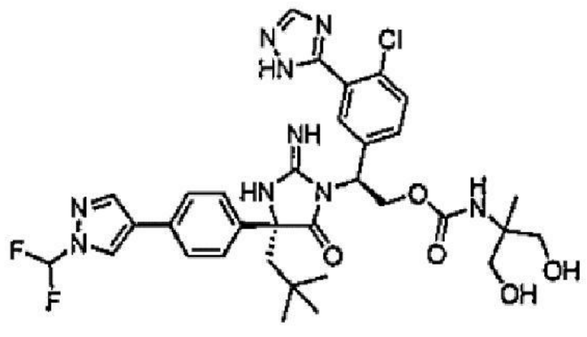
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 5.56 - 5.31 (m, 寬峰, 1H), 4.98 - 4.78 (m, 寬峰, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 寬峰, 1H), 4.53 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.53 (m, 1H), 2.40 - 2.13 (m, 2H), 1.81 - 1.13 (m, 寬峰, 5H), 0.93 (s, 9H)。 |
| 化合物 **89** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{37}ClF_6N_8O_3$之計算值: 767.3 (M+H+); 實驗值: 766.9 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.41 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.74 - 6.69 (m, 11H), 6.10 (t, J = 57.5 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 2.32 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.96 (s, 9H)。 |
| 化合物 **90** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 768.2 (M+H+); 實驗值: 768.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 - 7.00 (m, 9H), 6.09 (t, J = 57.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.98 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.27 (s, 6H), 0.96 (s, 9H)。 |

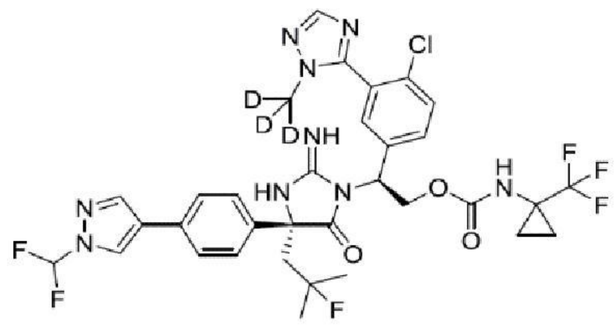
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **91** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 768.2 (M+H+); 實驗值: 768.1 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ 8.86 (s, 1H), 8.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.26 (m, 9H), 6.11 (t, J = 57.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.97 (s, 9H)。 |
| 化合物 **92** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_4$之計算值: 708.2 (M+H+); 實驗值: 708.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.63 (dd, J = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 5.12 - 4.93 (m, 1H), 4.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.20 - 3.92 (m, 4H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **93** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{34}ClF_4N_9O_3$之計算值: 716.2 (M+H+); 實驗值: 716.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.30 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 - 7.21 (m, |

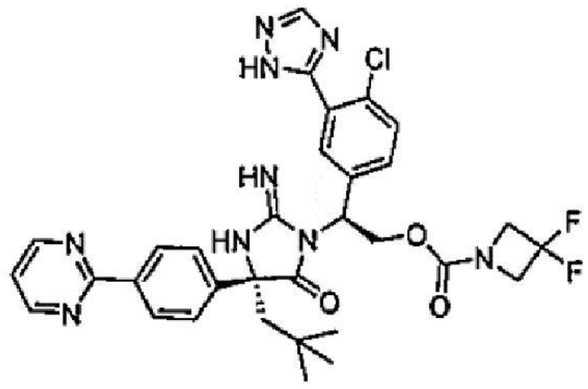
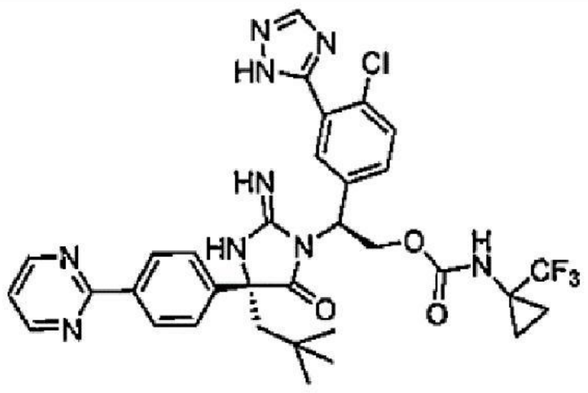
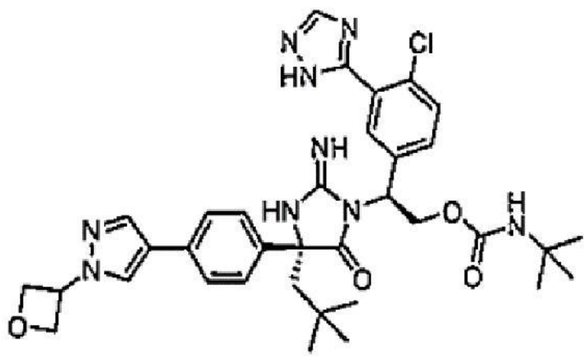
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 8H), 6.30 (s, 寬峰, 1H), 5.72 (t, JHF = 56.7 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.12 (m, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.90 - 0.83 (m, 2H)。 |
| 化合物 **94** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_4$之計算值: 682.2 (M+H+); 實驗值: 682.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 5.63 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.6, 9.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.72 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 2H), 4.53 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **95** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 748.2 (M+H+); 實驗值: 748.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.30 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 寬峰, 1H), 7.60 - 7.18 (m, 8H), 5.59 - 5.46 (m, 寬峰, 1H), 5.02 (dd, J = |

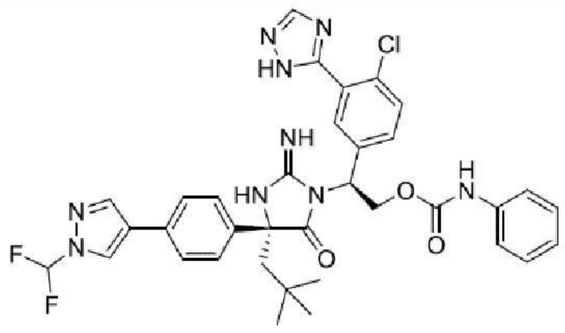
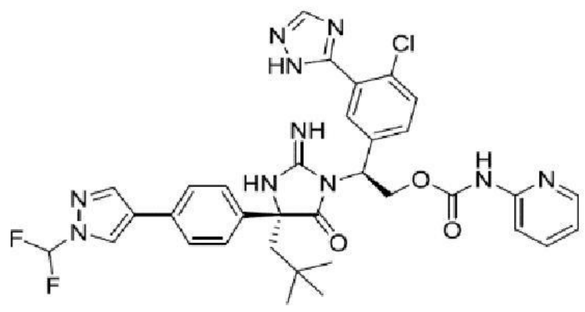
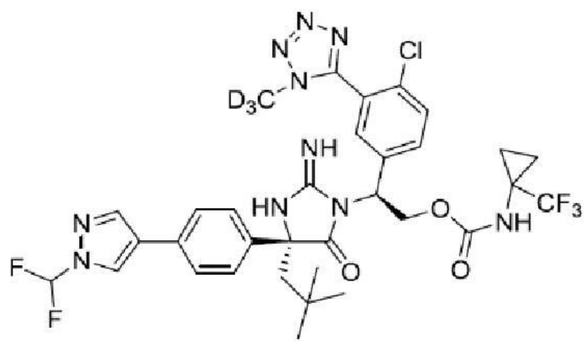
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 11.7, 9.4 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 寬峰, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.73 - 0.61 (m, 寬峰, 2H), 0.61 - 0.52 (m, 2H)。 |
| 化合物 **96** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{31}D_3ClF_6N_9O_3$ 之計算值: 769.3 (M+H+); 實驗值: 767.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 - 7.31 (m, 6H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.12 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 11.8, 9.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 2.73 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 38.9, 0.8 Hz, 0H), 1.31 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 - 0.81 (m, 2H)。 |
| 化合物 **97** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{31}D_3ClF_6N_9O_3$ 之計算值: 769.3 (M+H+); 實驗值: 767.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 - 7.33 (m, 8H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 5.16 - 4.96 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 1.31 (d, J = 5.6 |

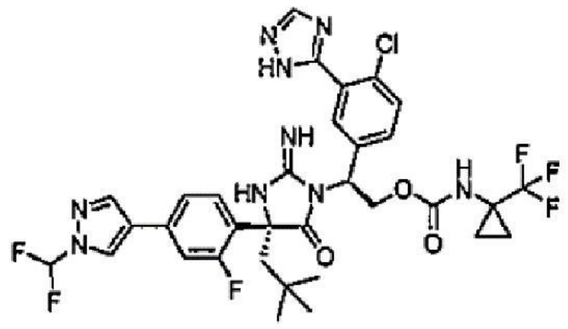
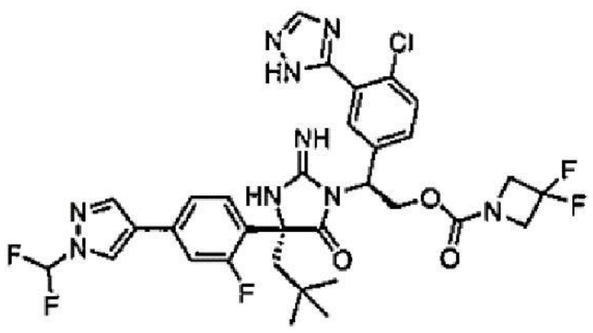
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Hz, 6H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 1.07 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 0.96 - 0.81 (m, 1H)。 |
| 化合物 **98** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}D_3ClF_4N_9O_3$ 之計算值: 733.3 (M+H+); 實驗值: 733.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 - 7.33 (m, 7H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 11.6, 9.2 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.15 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.61 - 0.23 (m, 4H)。 |
| 化合物 **99** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{34}ClF_4N_9O_3$之計算值: 716.2 (M+H+); 實驗值: 716.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.51 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 6.06 (td, J = 56.2, 3.4 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.17 - 3.83 (m, 4H), 3.06 (s, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H)。 |

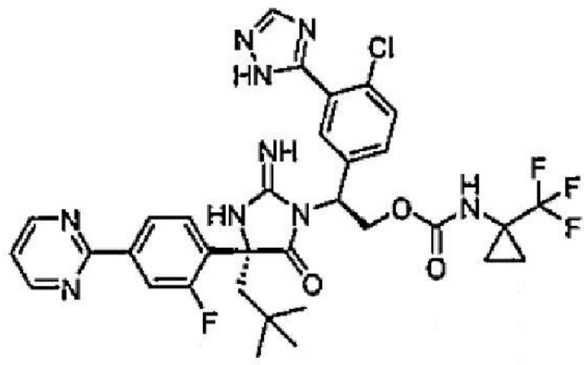
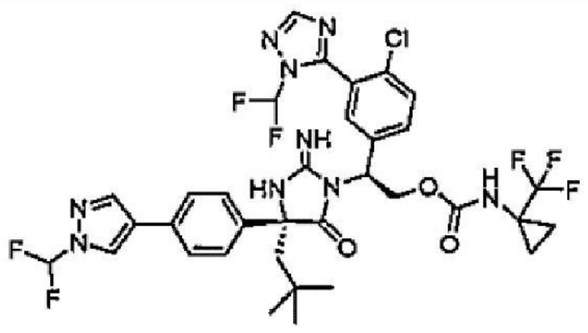
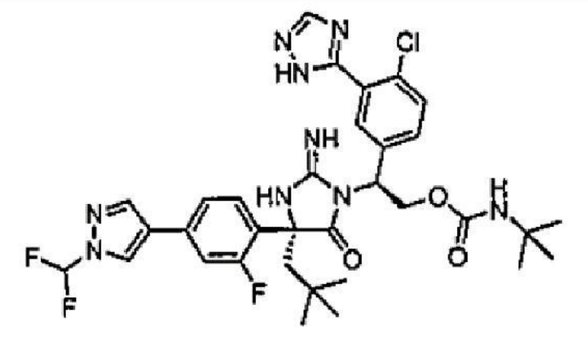
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **100** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_4$之計算值: 708.2 (M+H+); 實驗值: 708.6 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 5.68 - 5.62 (m, 1H), 5.58 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.21 - 4.99 (m, 5H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.25 (t, J = 11.7 Hz, 4H), 2.49 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H)。 |
| 化合物 **101** |  | LCMS-ESI+: $C_{31}H_{29}ClF_5N_9O_3$之計算值: 706.2 (M+H+); 實驗值: 706.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.22 (m, 8H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 4.16 - 3.94 (m, 4H), 2.89 (dd, JHH = 15.4, JHF = 5.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, JHF = 28.0, JHH = 15.4 Hz, 1H), 1.44 (d, JHF = 3.5 Hz, 3H), 1.39 (d, JHF = 2.6 Hz, 3H)。 |
| 化合物 **102** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{38}ClF_2N_9O_5$之計算值: 714.3 (M+H+); 實驗值: 714.2 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, |

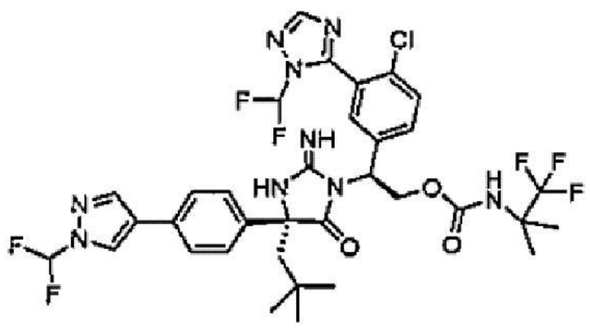
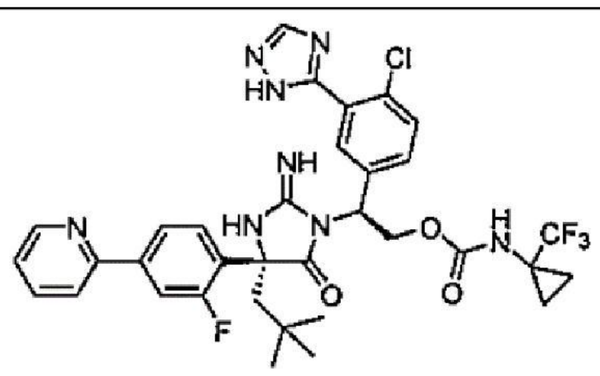
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 5.23 (ddd, J = 11.3, 9.3, 5.9 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J = 11.9, 7.4, 5.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.15 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 11.5, 8.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H)。 |
| 化合物 **103** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{29}D_3ClF_6N_9O_3$ 之計算值: 755.2 (M+H+); 實驗值: 755.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 - 7.19 (m, 8H), 5.46 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, JHH = 15.4 Hz, JHF = 6.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, JHF = 27.9 Hz, JHH = 15.4 Hz, 1H), 1.40 (d, JHF = 10.3 Hz, 3H), 1.34 (d, JHF = 9.5 Hz, 3H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.05 (d, J = 12.5 Hz, 2H)。 |

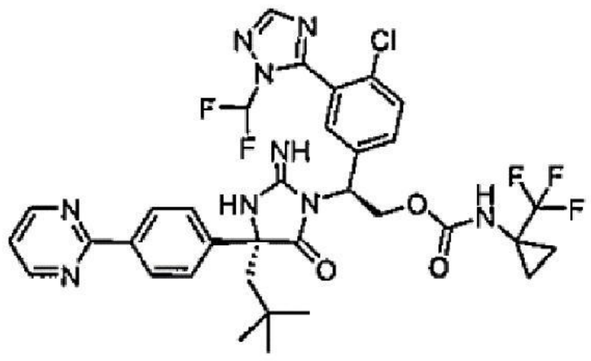
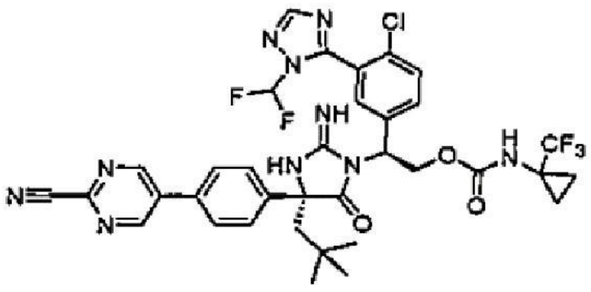
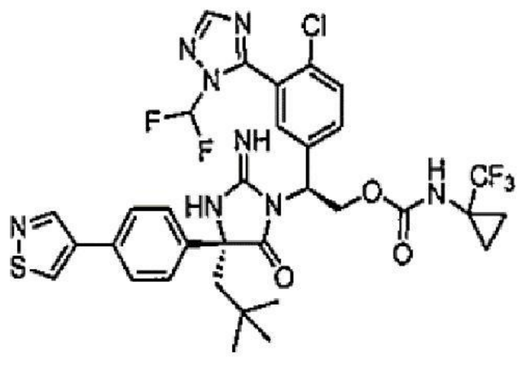
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **104** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{33}ClF_2N_9O_3$之計算值: 664.2 (M+H+); 實驗值: 664.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 5.67 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 11.5, 9.9 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H)。 |
| 化合物 **105** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{34}ClF_3N_9O_3$之計算值: 696.2 (M+H+); 實驗值: 696.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.41 - 8.28 (m, 2H), 8.20 (d, J = 40.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.19 (m, 6H), 5.66 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.4, 9.8 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **106** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{42}ClN_9O_4$之計算值: 688.3 (M+H+); 實驗值: 688.6 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.53 (m, 2H), 5.11 |

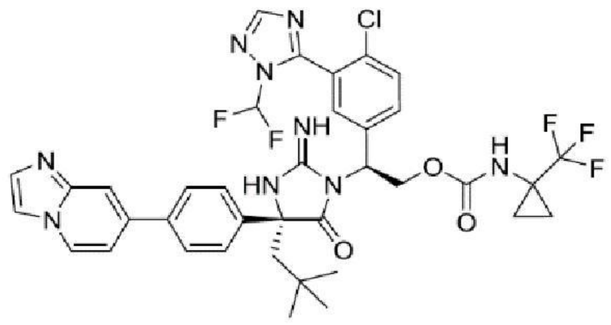
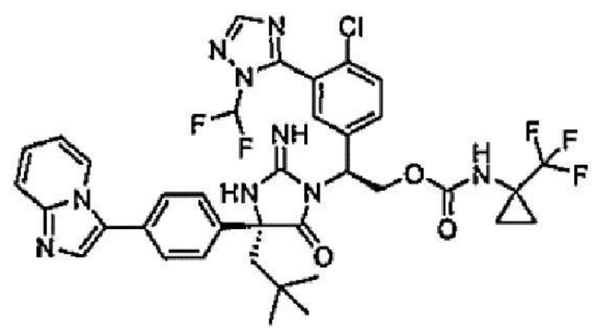
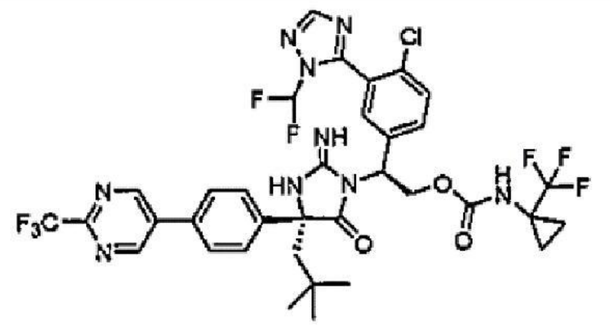
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | - 4.97 (m, 5H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **107** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{34}ClF_2N_9O_3$之計算值: 702.2 (M+H+); 實驗值: 702.6 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.57 - 6.97 (m, 13H), 5.53 (dd, J = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。 |
| 化合物 **108** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_2N_{10}O_3$之計算值: 703.2 (M+H+); 實驗值: 703.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.58 - 7.08 (m, 10H), 5.63 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 11.6, 9.3 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 2H), 0.90 (s, 9H)。 |
| 化合物 **109** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{31}ClD_3F_5N_{10}O_3$之計算值: 752.2 (M+H+); 實驗值: 752.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.46 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 4H), 7.45 - 7.36 (m,3H), 5.65 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 10.6 Hz, 1H), |

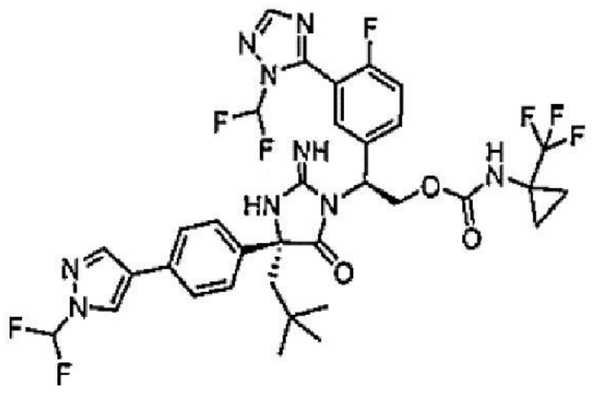
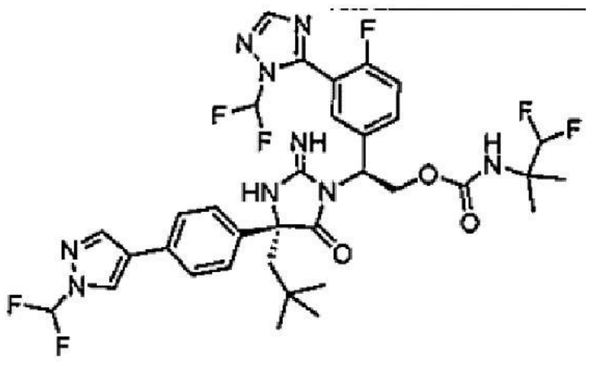
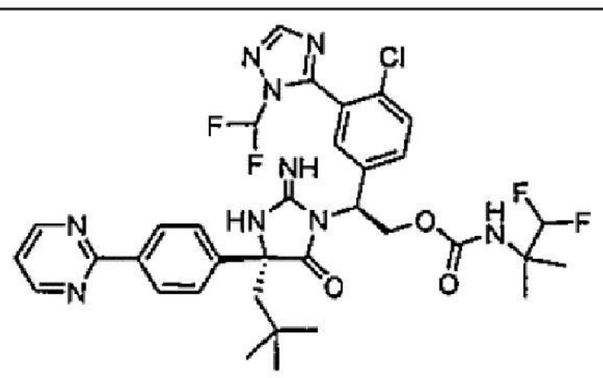
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 4.72 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **110** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$之計算值: 752.2 (M+H+); 實驗值: 752.6 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.18 (m, 8H), 6.62 (s, 1H), 5.45 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.21 (m, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 2H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。 |
| 化合物 **111** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{31}ClF_5N_9O_3$之計算值: 720.2 (M+H+); 實驗值: 720.6 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 5.36 - 5.04 (m, 1H), 4.34 (t, J = 12.4 Hz, 4H), 2.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 15.0 Hz, 1H), |

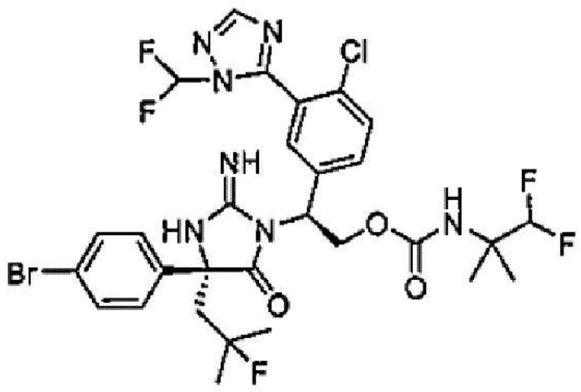
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.04 (s, 9H)。 |
| 化合物 **112** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_4N_9O_3$之計算值: 714.2 (M+H+); 實驗值: 714.6 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.85 (dd, J = 4.9, 1.0 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 3H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.31 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 5.45 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 5.09 - 4.85 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)。 |
| 化合物 **113** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$之計算值: 784.2 (M+H+); 實驗值: 784.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 - 7.01 (m, 9H), 5.67 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.37 - 1.16 (m, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **114** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{37}ClF_3N_9O_3$之計算值: 700.3 (M+H+); 實驗值: 700.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 59.6 Hz, 1H), 7.43 |

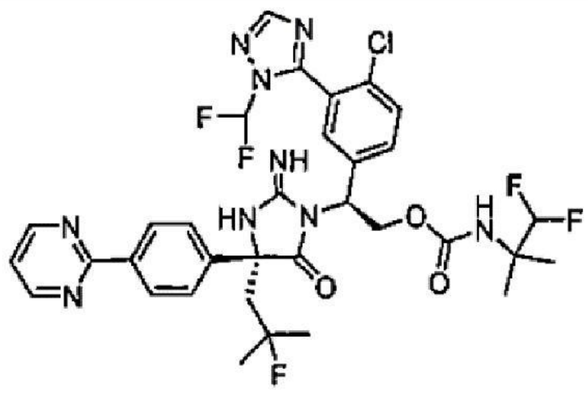
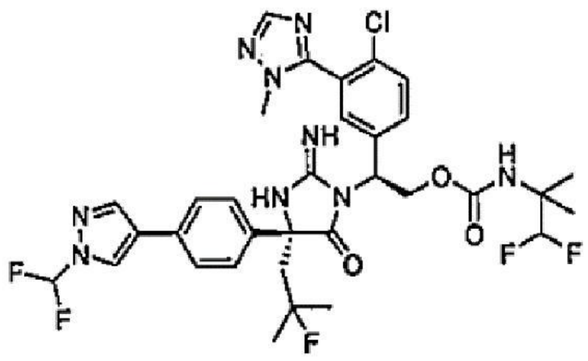
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 5.65 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.04 (s, 9H)。 |
| 化合物 **115** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_7N_9O_3$之計算值: 786.2 (M+H+); 實驗值: 786.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, J = 31.0 Hz, 2H), 7.70 - 7.07 (m, 9H), 5.58 (s, 1H), 5.15 - 4.98 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H), 0.98 (s, 9H)。 |
| 化合物 **116** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_4N_8O_3$之計算值: 713.2 (M+H+); 實驗值: 713.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 3H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 5.69 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.05 (s, 9H)。 |

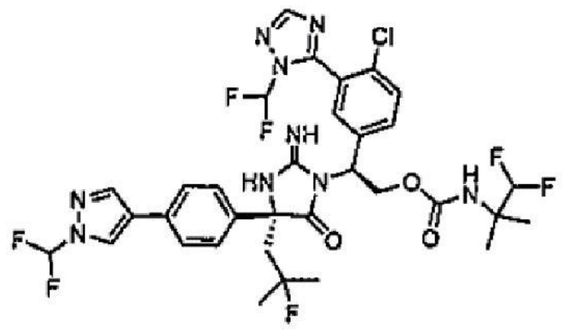
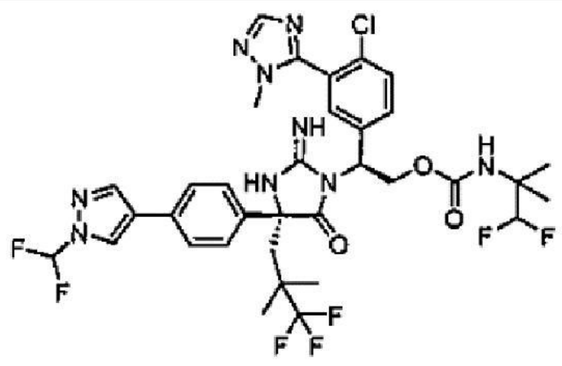
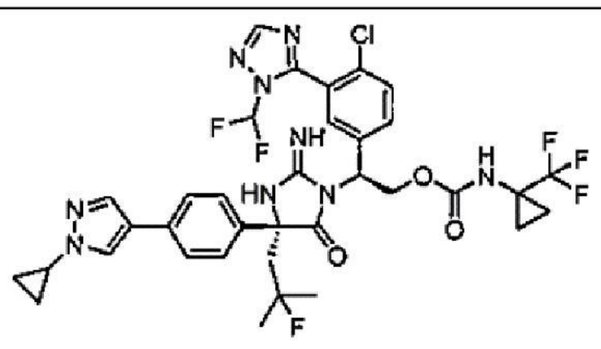
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **117** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 746.2 (M+H+); 實驗值: 746.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 9.00 - 8.80 (m, 2H), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 5.9, 2.8 Hz, 4H), 7.47 - 7.03 (m, 3H), 5.68 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **118** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$之計算值: 771.2 (M+H+); 實驗值: 771.2 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 9.21 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.85 - 7.02 (m, 9H), 5.67 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 75.4 Hz, 4H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **119** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_5N_8O_3S$之計算值: 751.2 (M+H+); 實驗值: 751.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 9.14 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 - 7.02 (m, 8H), 5.73 - 5.58 (m, 1H), 5.10 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 6H), 2.50 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.17 (d, |

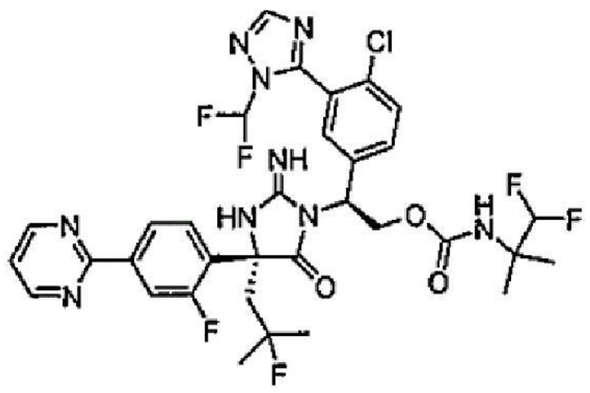
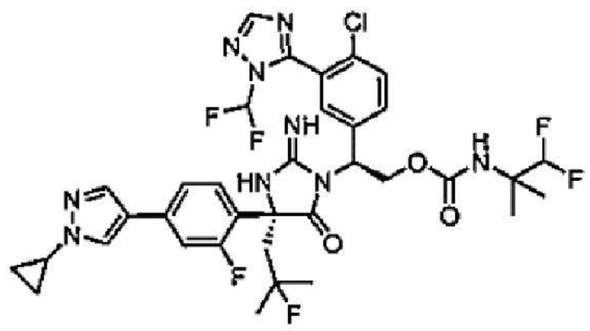
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | J = 15.2 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 75.3 Hz, 4H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **120** |  | LCMS-ESI+: $C_{37}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 784.2 (M+H+); 實驗值: 784.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.01 (m, 5H), 7.91 - 7.77 (m, 4H), 7.69 - 7.11 (m, 6H), 5.69 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 74.9 Hz, 4H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **121** |  | LCMS-ESI+: $C_{37}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 784.2 (M+H+); 實驗值: 784.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.31 - 7.94 (m, 4H), 7.81 - 7.13 (m, 8H), 5.67 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 5.22 - 4.99 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 74.6 Hz, 4H), 1.02 (s, 8H)。 |
| 化合物 **122** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{32}ClF_8N_9O_3$之計算值: 814.2 (M+H+); 實驗值: 814.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 9.24 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.85 - 7.07 (m, 9H), 5.67 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, |

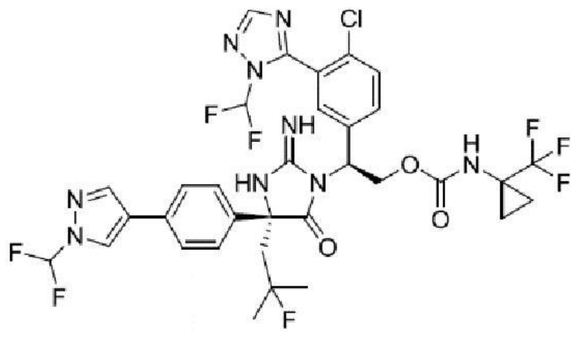
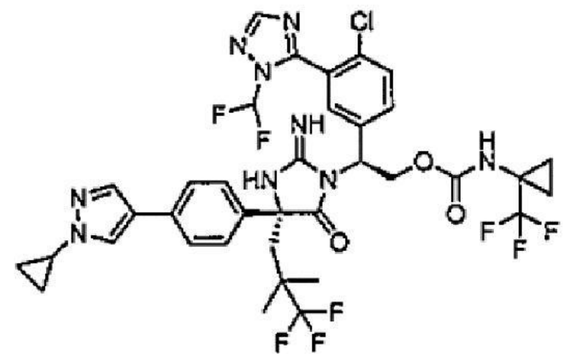
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.37 - 1.03 (m, 5H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **123** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}F_8N_9O_3$之計算值: 768.3 (M+H+); 實驗值: 768.2 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, J = 35.6 Hz, 3H), 7.74 - 7.19 (m, 9H), 5.65 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.39 - 1.20 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 0.99 (s, 9H)。9 (s, 9H)。 |
| 化合物 **124** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}F_7N_9O_3$之計算值: 752.3 (M+H+); 實驗值: 752.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.43 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.70 - 7.20 (m, 9H), 6.13 (t, J = 57.4 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **125** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$之計算值: 730.3 (M+H+); 實驗值: 730.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.88 (dd, *J* = 4.9, 0.5 Hz, 2H), 8.42 - 8.33 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), |

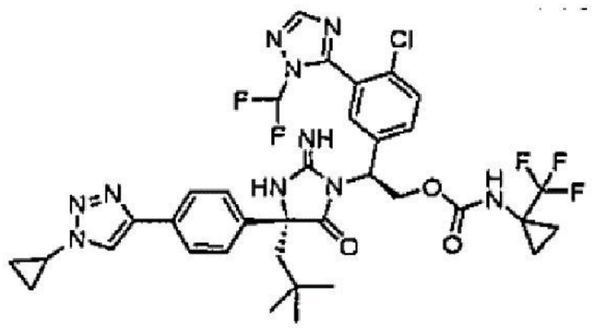
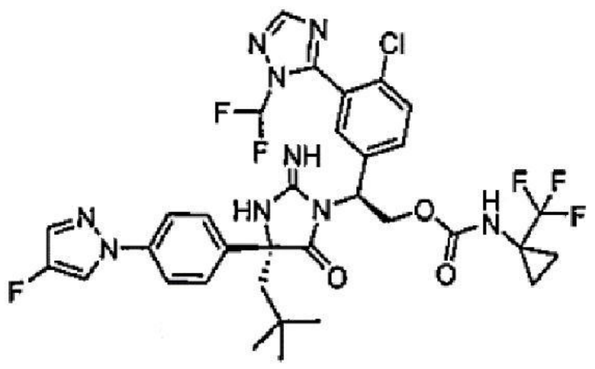
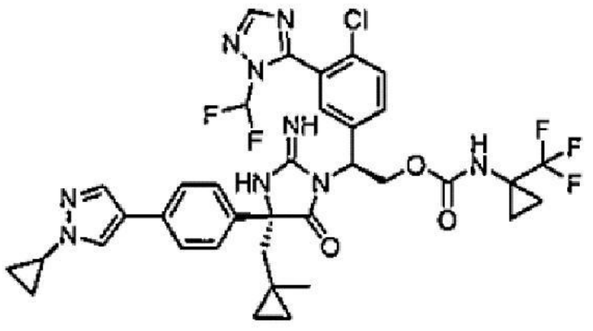
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 7.44-7.16 (t, J=57 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.14 (t, *J* = 57.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.23 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 6H), 1.01 (d, *J* = 0.9 Hz, 9H)。 |
| 化合物 **126** |  | LCMS-ESI+: $C_{29}H_{30}BrClF_5N_7O_3$ 之計算值: 734.1 (M+H)/736.1(M+H+2); 實驗值: 734.1(M+H) / 735.9(M+H+2)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.27 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.54-7.25 (t, J=57 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.09 (t, *J* = 57.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.68 (dd, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 15.3, 8.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 26.2, 15.3 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 22.2 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 21.9 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H)。 |

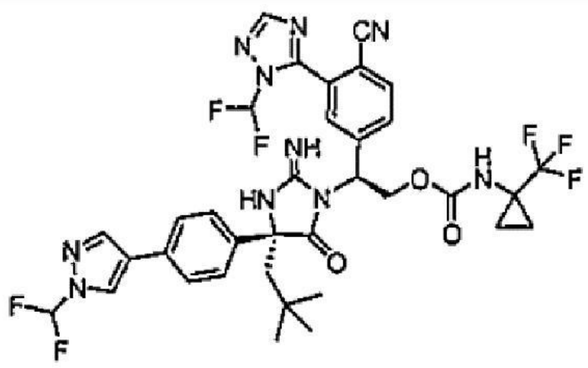
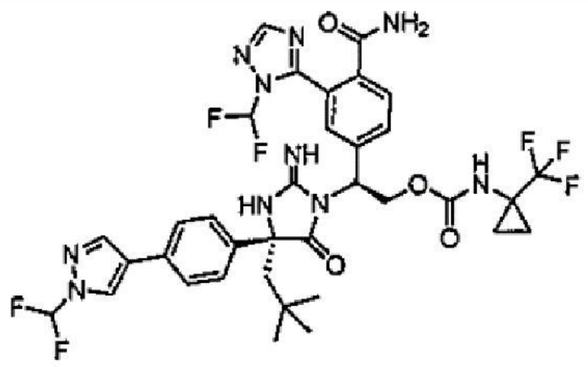
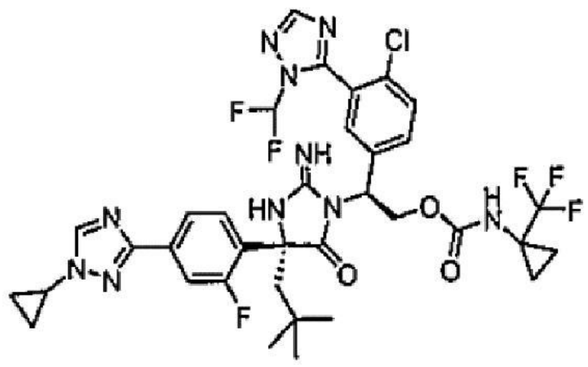
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **127** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 734.2 (M+H+); 實驗值: 734.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.88 (d, $J$ = 4.9 Hz, 2H), 8.47 - 8.38 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (q, $J$ = 1.0, 0.6 Hz, 3H), 7.48-7.19 (t,J=57 Hz, 1 H), 7.40 (t, $J$ = 4.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.10 (t, $J$ = 57.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, $J$ = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 4.70 (dd, $J$ = 11.6, 5.3 Hz, 1H), 2.97 (dd, $J$ = 15.4, 8.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, $J$ = 26.2, 15.4 Hz, 1H), 1.47 (d, $J$ = 22.2 Hz, 3H), 1.35 (d, $J$ = 21.7 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H)。 |
| 化合物 **128** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 736.2 (M+H+); 實驗值: 736.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 - 6.96 (m, 8H), 5.66 (dd, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 5.16 - 4.96 (m, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 0H), 3.49 (s, 3H), 2.74 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.18 (d, J = 9.0 Hz, 6H)。 |

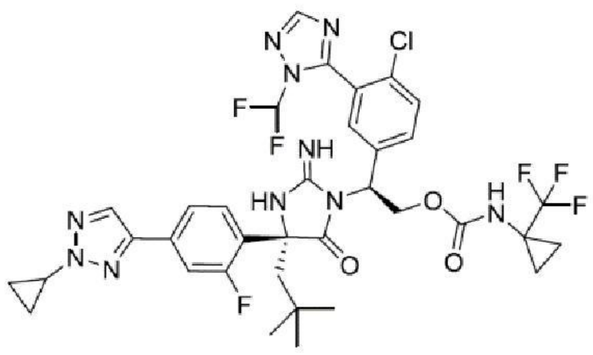
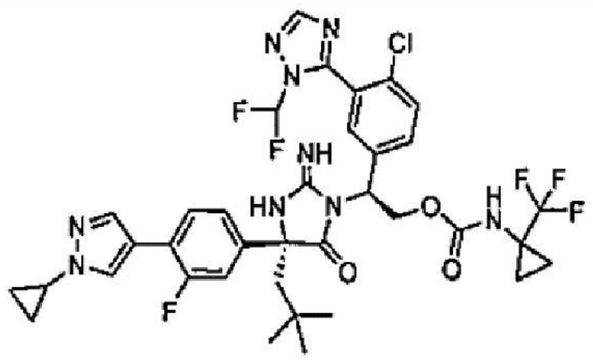
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **129** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O3$之計算值: 772.2(M+H); 實驗值772.0 (M+H)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 4H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.51-7.22(t, J=57.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.09 (t, *J* = 57.3 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 5.08 - 4.91 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.7, 5.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 15.4, 8.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 26.2, 15.4 Hz, 1H), 1.50-1.42 (d, *J* = 22.2 Hz, 3H), 1.37-1.32 (d, *J* = 21.7 Hz, 3H), 1.31 - 1.25 (S, 6H)。 |
| 化合物 **130** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_7N_9O_3$之計算值: 786.2 (M+H+); 實驗值: 786.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 5H), 7.35 - 7.18 (m, 5H), 5.48 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.76 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.13 (m, 12H)。 |
| 化合物 **131** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{34}ClF_6N_9O_3$之計算值: 778.2 (M+H+); 實驗值: 778.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.15 - 7.95 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.63 - 7.13 (m, 8H), 5.65 (dd, J = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, |

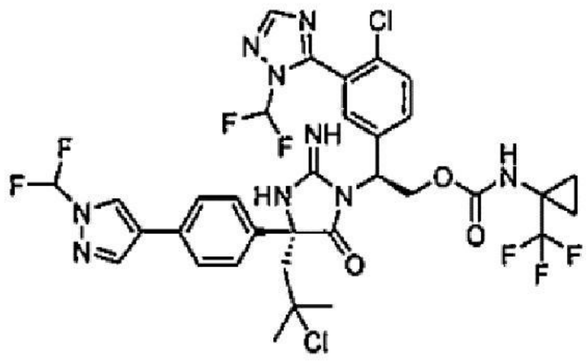
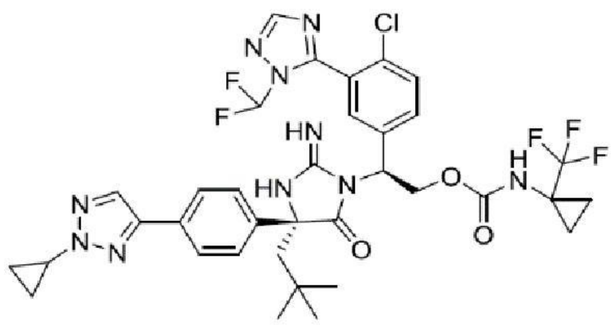
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 3.70 (tt, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 15.4, 8.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 25.8, 15.4 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 22.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 3H), 1.28 - 0.99 (m, 7H)。 |
| 化合物 **132** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$之計算值: 752.2 (M+H+); 實驗值: 752.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.88 (d, $J$ = 4.9 Hz, 2H), 8.28 (dd, $J$ = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (d, $J$ = 0.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, $J$ = 14.0, 1.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (t, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.58-7.30(t, J=57Hz, 1H), 7.56 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 7.42 (t, $J$ = 4.9 Hz, 1H), 6.10 (t, $J$ = 57.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, $J$ = 8.2, 5.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, $J$ = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, $J$ = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 2H), 1.53 (d, $J$ = 2.0 Hz, 3H), 1.47 (d, $J$ = 2.9 Hz, 3H), 1.30 (dd, $J$ = 3.2, 1.6 Hz, 6H)。 |
| 化合物 **133** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 780.2 (M+H+); 實驗值: 780.1 (M+H+)。 | |

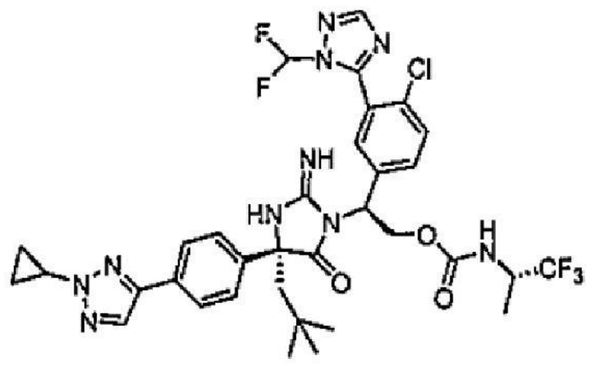
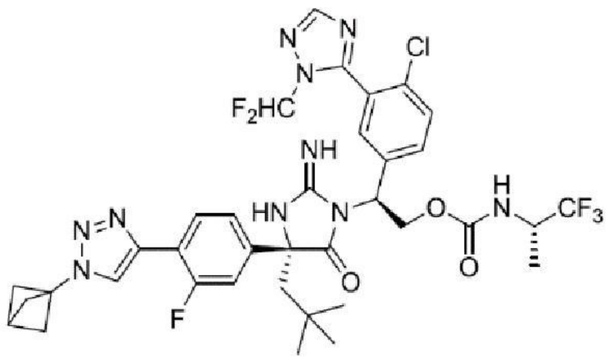
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **134** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{30}ClF_8N_9O_3$之計算值: 788.2 (M+H+); 實驗值: 788.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.23 - 7.96 (m, 2H), 7.72 - 7.10 (m, 9H), 5.66 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 25.7, 15.4 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 22.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 21.6 Hz, 3H), 1.24 (q, J = 5.8, 5.2 Hz, 2H), 1.05 (s, 2H)。 |
| 化合物 **135** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{34}ClF_8N_9O_3$之計算值: 828.2 (M+H+); 實驗值: 828.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.03 (d, J = 39.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.21 (m, 8H), 5.67 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.23 - 4.99 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 3.71 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.24 - 0.99 (m, 10H)。 |
| 化合物 **136** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{35}ClF_7N_9O_3$之計算值: 810.2 (M+H+); 實驗值: 810.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 8.05 (m, 3H), 7.88 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.35 (m, 5H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.5, |

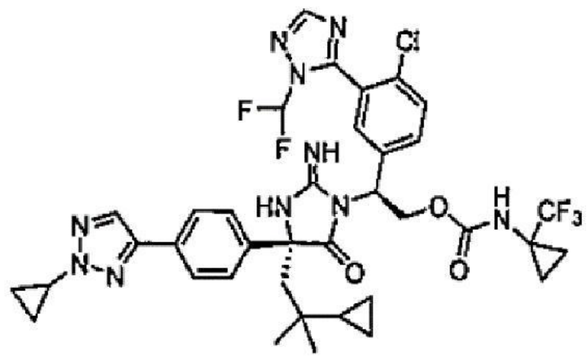
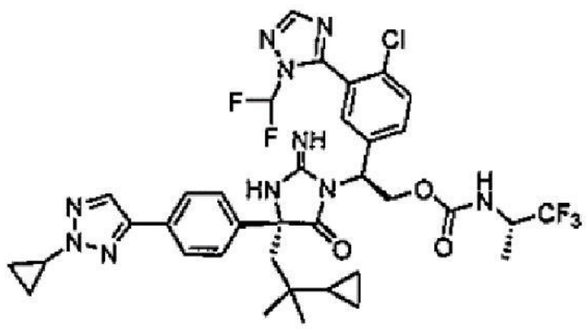
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 9.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.73 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.38 (q, J = 15.2 Hz, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.04 (m, 6H), 1.02 (s, 9H)。 |
| 化合物 **137** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$ 之計算值: 775.2 (M+H+); 實驗值: 775.0 (M+H+)。 | |
| 化合物 **138** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$ 之計算值: 752.2 (M+H+); 實驗值: 752.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.33 - 8.27 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 7.48-7.19 (t, *J* = 57.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.36 - 1.18 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **139** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 776.2 (M+H+); 實驗值: 772.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.20 - 7.99 (m, 2H), 7.87 - 7.18 (m, 9H), 5.69 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 5.22 - 4.99 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 3.70 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.30 (d, J = |

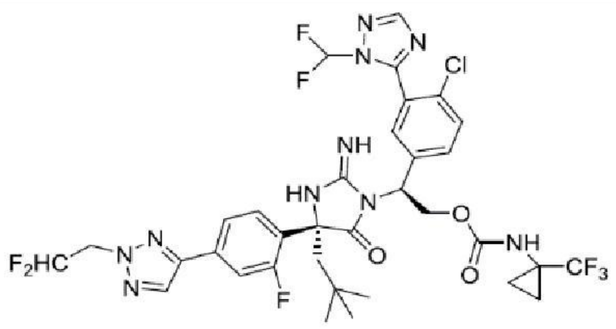
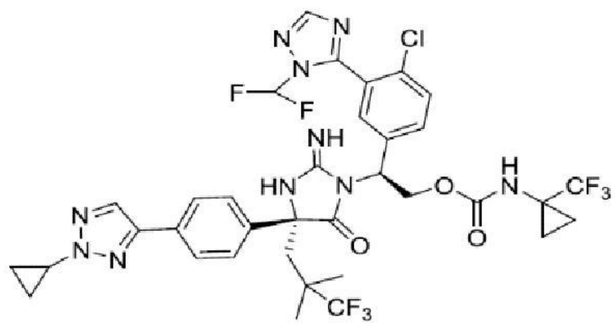
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 3.7 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.17 - 1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.42 (dd, J = 57.5, 20.9 Hz, 4H)。 |
| 化合物 **140** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{33}F_7N_{10}O_3$之計算值: 775.3 (M+H+); 實驗值: 775.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.44 (s, 1H), 8.20 - 7.88 (m, 3H), 7.75 - 7.17 (m, 8H), 5.75 (dd, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.42 - 1.04 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **141** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{35}F_7N_{10}O_4$之計算值: 793.3 (M+H+); 實驗值: 793.0 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 - 6.88 (m, 10H), 5.72 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 2.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.34 - 1.08 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **142** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$之計算值: 793.2 (M+H+); 實驗值: 793.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.56 (d, $J$ = 0.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (dd, $J$ = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 7.57-7.28(t, J=57.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 5.68 (dd, $J$ = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.09 (m, 1H), |

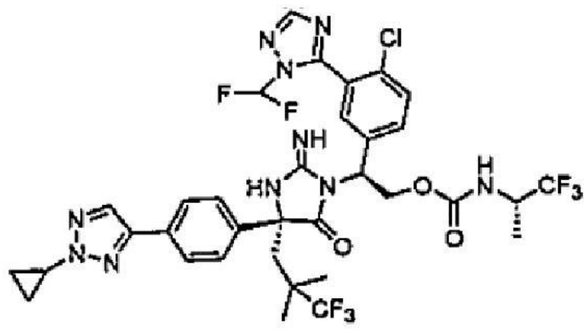
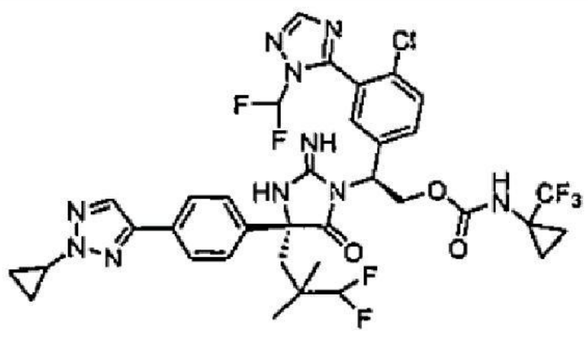
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 4.73 (dd, $J$ = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 3.81 (tt, $J$ = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.25 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.03 (s, 9H)。 |
| 化合物 **143** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$ 之計算值: 793.2 (M+H+); 實驗值: 793.1 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, $J$ = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.56-7.28 (t, J = 57 Hz, 1H), 7.48 (d, $J$ = 2.1 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 5.67 (dd, $J$ = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, $J$ = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 4.11 (tt, $J$ = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 1.37 - 1.31 (m, 2H), 1.27 (dt, $J$ = 7.7, 3.8 Hz, 2H), 1.15 (td, $J$ = 7.7, 5.4 Hz, 2H), 1.11 - 1.06 (m, 2H), 1.03 (s, 9H)。 |
| 化合物 **144** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 792.2 (M+H+); 實驗值: 792.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.10 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (dd, $J$ = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.49-7.20 (t, J=57 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.67 (dd, $J$ = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 1H), 4.69 (dd, $J$ |

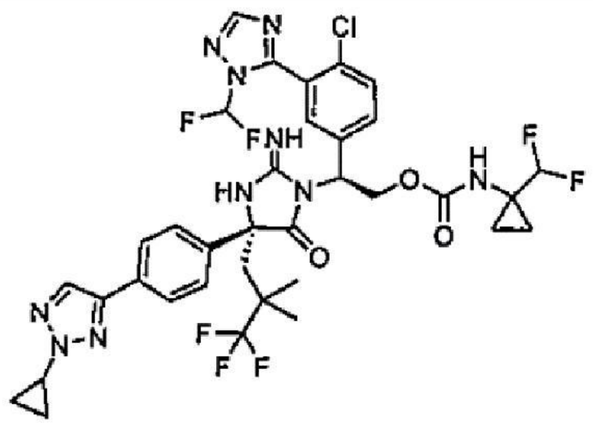
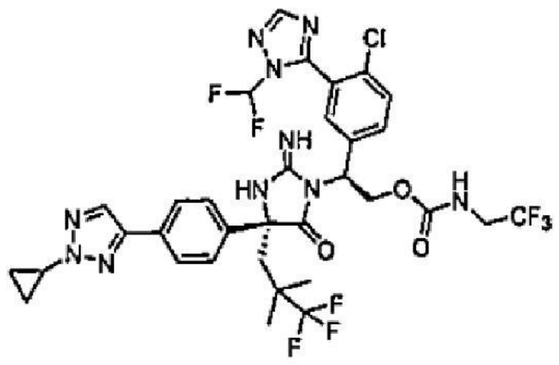
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (tt, *J* = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 1.13 - 1.09 (m, 2H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。 |
| 化合物 **145** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{30}Cl_2F_7N_9O_3$ 之計算值: 804.2 (M+H+); 實驗值: 804.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.40 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.60 - 7.03 (m, 9H), 5.47 (s, 1H), 5.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.76 - 4.61 (m, 1H), 3.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.13 (d, J = 69.0 Hz, 4H)。 |
| 化合物 **146** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$ 之計算值: 775.3 (M+H+); 實驗值: 775.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.00 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.62 - 7.42 (m, 4H), 7.32 (t, *J* = 57.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.66 (dd, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.36 (tdd, *J* = 5.2, 4.4, 2.1 Hz, 2H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), |

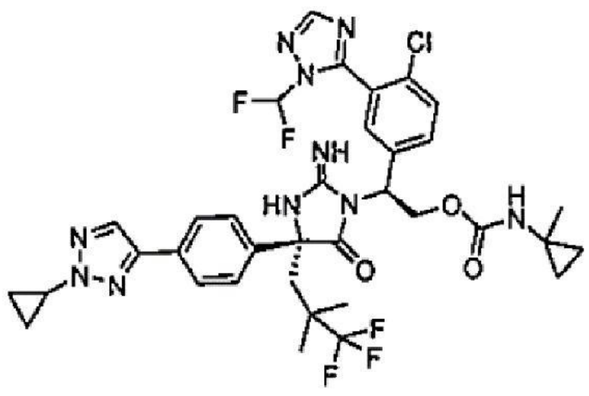
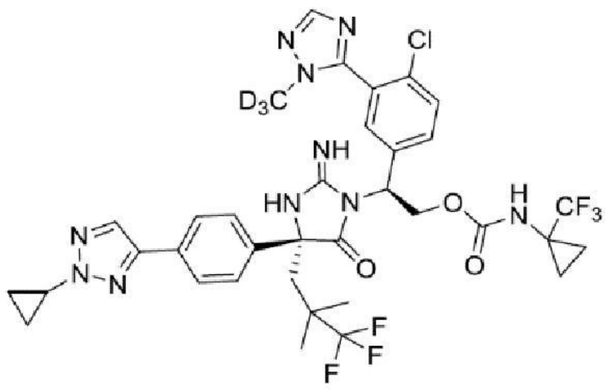
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| 化合物 **147** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{37}ClF_5N_{10}O_3$ 之計算值: 763.3 (M+H+); 實驗值: 763.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.01 (m, 2H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.27 (d, J = 57.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.12 (dt, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 2H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (tdd, J = 8.1, 5.1, 0.8 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **148** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{37}ClF_6N_{10}O_3$ 之計算值: 807.3 (M+H+); 實驗值: 807.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.29 (d, $J$ = 3.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, $J$ = 8.6, 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H),7.50-7.20(t, J=57 Hz, 1H), 7.37-7.32(m, 2H), 7.17 (t, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, $J$ = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.49 (s, |

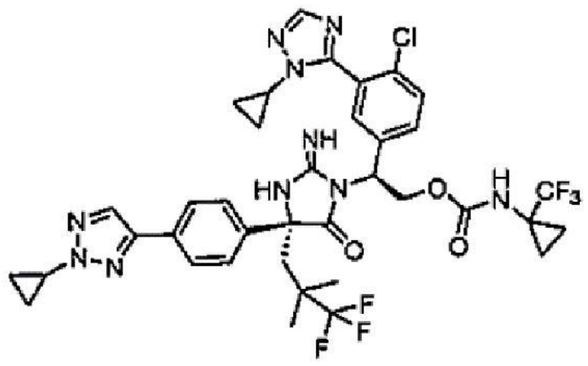
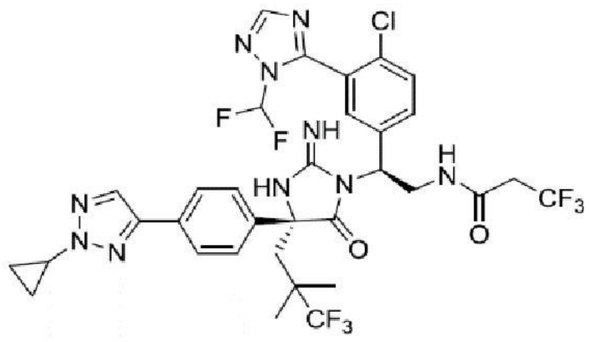
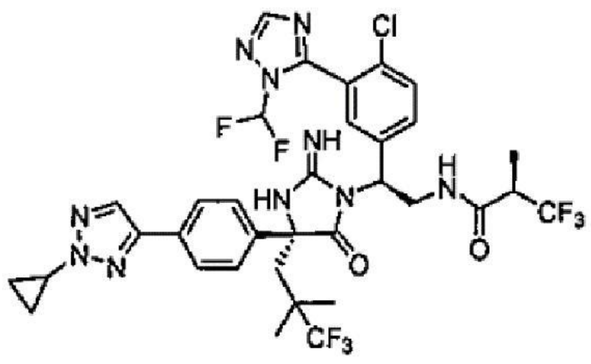
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 6H), 2.47(d, J=15.2 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **149** |  | LCMS-ESI+: $C_{37}H_{38}ClF_5N_{10}O_3$ 之計算值: 801.3 (M+H+); 實驗值: 801.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 4H), 7.26 (t, J = 57 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (dd, *J* = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 4.10 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.76-0.69 (m, 1H), 0.30 - 0.13 (m, 4H)。 |
| 化合物 **150** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{38}ClF_5N_{10}O_3$ 之計算值: 789.3 (M+H+); 實驗值: 789.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.42 -7.14 (t, J=57 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 11.3, 8.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 4.28 |

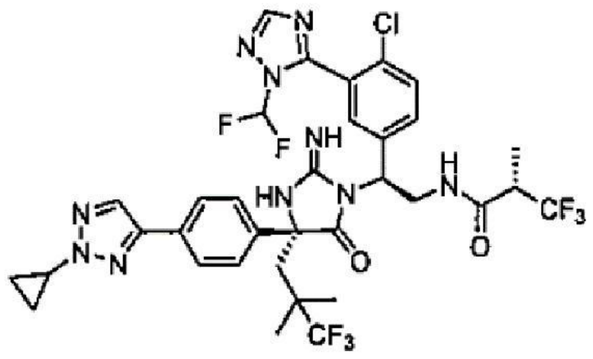
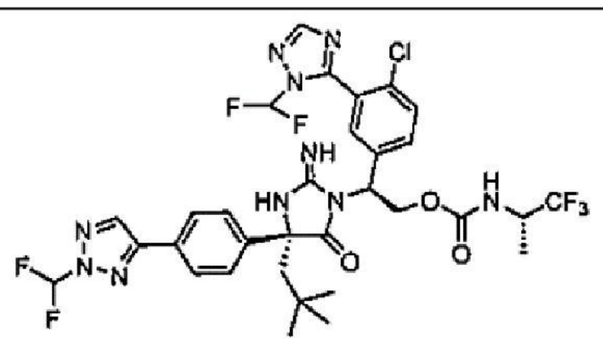
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (p, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.10 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.81(s, 3H), 0.76-0.69(m, 1H), 0.37 - 0.16 (m, 4H)。 |
| 化合物 **151** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_8N_{10}O_3$ 之計算值: 817.2 (M+H+); 實驗值: 817.9 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 7.81 - 7.52 (m, 5H), 7.51 - 7.22 (m, 3H), 6.36 (tt, J = 54.8, 4.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.23 - 5.07 (m, 1H), 4.91 (td, J = 13.8, 4.0 Hz, 2H), 4.74 (dd8, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.53 - 2.21 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.03 (s, 11H)。 |
| 化合物 **152** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{33}ClF_8N_{10}O_3$ 之計算值: 829.2 (M+H+); 實驗值: 829.2 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.00 (m, 2H), 7.92 - 6.96 (m, 9H), 5.68 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.23 - 5.04 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 11.8, 4.8 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.46 - 1.00 (m, 14H)。 |

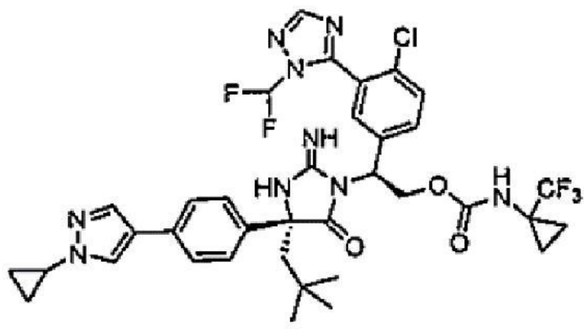
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **153** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_3$ 之計算值, 817.2(M+H); 實驗值, 817.2(M+H)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.63 - 7.42 (m, 5H), 7.34 - 7.04 (m, 2H), 5.75 (dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.7, 9.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (hept, *J* = 7.7, 7.1 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.42 - 1.08 (m, 14H)。 |
| 化合物 **154** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$ 之計算值, 811.2(M+H); 實驗值811.4(M+H)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 7.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 57 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.86-5.58 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 4.65 (dd, *J* = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 2.50 - 2.20 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.19 - 1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **155** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$ 之計算值: 811.2 (M+H+); 實驗值: 811.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.00 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.61 - 7.47 (m, 4H), 7.32 (t, *J* = 57.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 56.7 Hz, 1H) 5.68 - 5.60 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.09 - 1.04 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H)。 |
| 化合物 **156** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_3$ 之計算值, 803.2 (M+H); 實驗值 803.3 (M+H)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.00 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 57.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 11.7, 9.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 2H), 2.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.16 (ddd, *J* = 7.3, 2.6, 0.9 Hz, 2H)。 |
| 化合物 **157** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$ 之計算值, 775.3(M+H); 實驗值775.6 (M+H)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.005 (s, 1H), 7.995 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.61 - 7.37 (m, 4H), 7.46-7.17 (t-, J=57 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.64 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.11 (tt, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.21 - 1.09 (m, 8H), 0.68 (s, 2H), 0.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H)。 |
| 化合物 **158** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{32}D_3ClF_6N_{10}O_3$之計算值, 796.3 (M+H); 實驗值 796.3 (M+H)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 - 7.71 (m, 3H), 7.65 - 7.42 (m, 4H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.45 - 1.00 (m, 15H)。 |

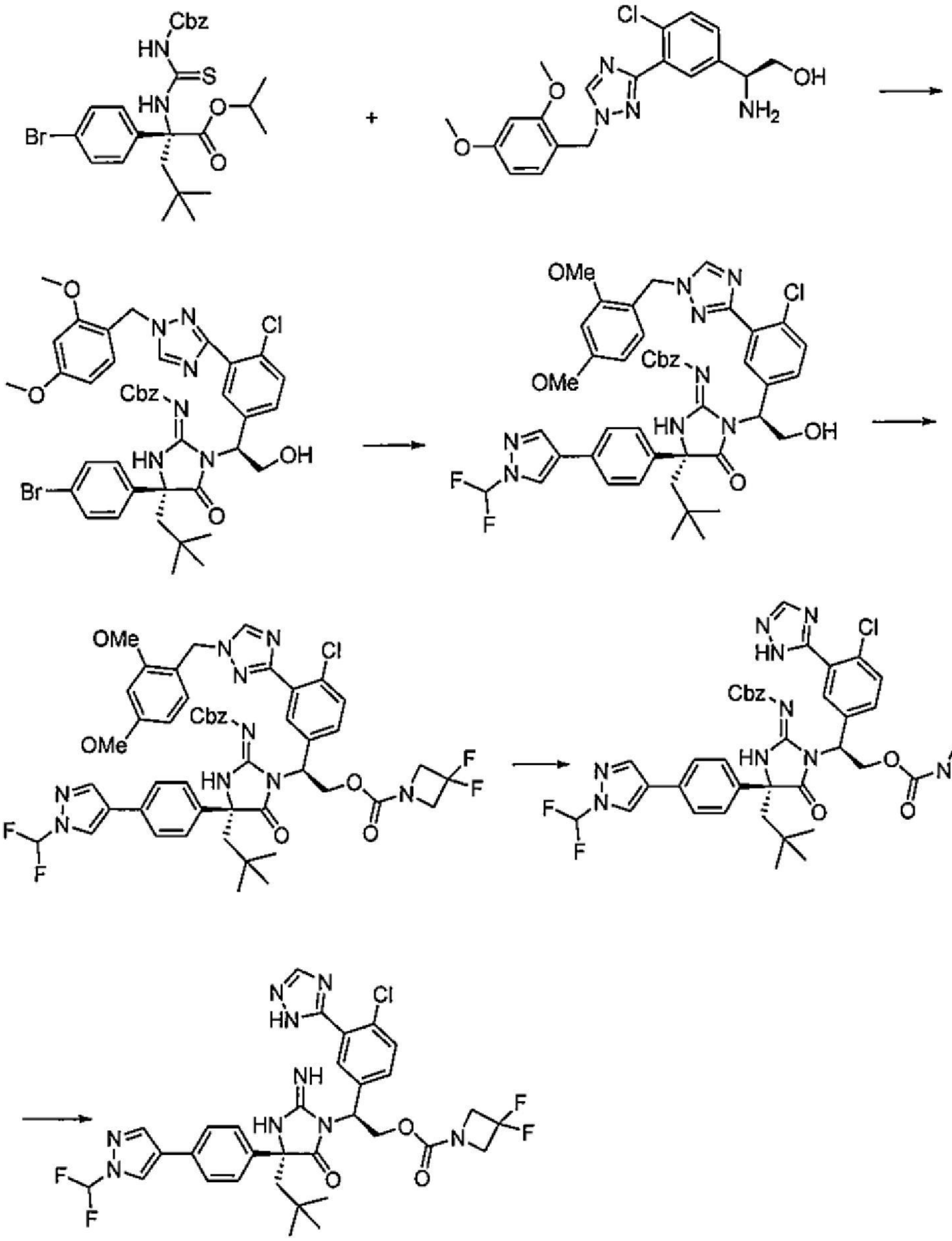
| | | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 **159** |  | LCMS-ESI+: $C_{37}H_{37}ClF_6N_{10}O_3$ 之計算值, 819.3(M+H); 實驗值819.4(M+H)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 3H), 7.62 - 7.43 (m, 4H), 5.66 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 4.12 (tt, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.40 - 1.00 (m, 18H)。 |
| 化合物 **160** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_2$ 之計算值, 787.2(M+H); 實驗值787.3(M+H)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.32 (t, $J$ = 57.2 Hz, 1H), 7.16 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.30 (dd, $J$ = 14.1, 9.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.98 (dd, $J$ = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.17 - 2.91 (m, 2H), 2.76 - 2.47 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.08 (s, 3H)。 |
| 化合物 **161** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$ 之計算值, 801.2(M+H); 實驗值801.5(M+H)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.01 (m, 2H), 7.82 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 4H), 7.32 (t, $J$ = 57.2 Hz, 1H), 7.13 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 5.62 (dd, $J$ = 9.2, 5.6 Hz, 1H), |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 4.29 (dd, *J* = 14.0, 9.4 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 14.0, 5.7 Hz, 1H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.03 (s, 3H)。 |
| 化合物 **162** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$ 之計算值, 801.2(M+H); 實驗值801.6(M+H)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.04 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.16 (t, *J* = 57 Hz, 1H) 7.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 14.1, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 14.0, 5.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 2H), 1.04 (s, 3H)。 |
| 化合物 **163** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_7N_{10}O_3$ 之計算值, 773.2 (M+H); 實驗值 772.2 (M)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, J = 36.3 Hz, 2H), 7.75 - 7.05 (m, 10H), 5.73 (dd, J = 9.6, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 5.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H)。 |
| 化合物 **164** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$之計算值, 774.3(M+H); 實驗值774.3(M+H)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, $J$ = 0.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 4H), 7.47-7.19 (t, J= 57Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.66 (dd, $J$ = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (t, $J$ = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, $J$ = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 2.47 (d, $J$ = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, $J$ = 15.2 Hz, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)。 |

【0515】

## 實例48：製備化合物165



化合物165

製備**3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙酯**：除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙-1-醇代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽及使用3,3-二氟氮雜環丁烷代替環丙胺以外，根據**實例12**中所描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-2-((環丙基胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)-2-氟苯基)-4-新戊基-

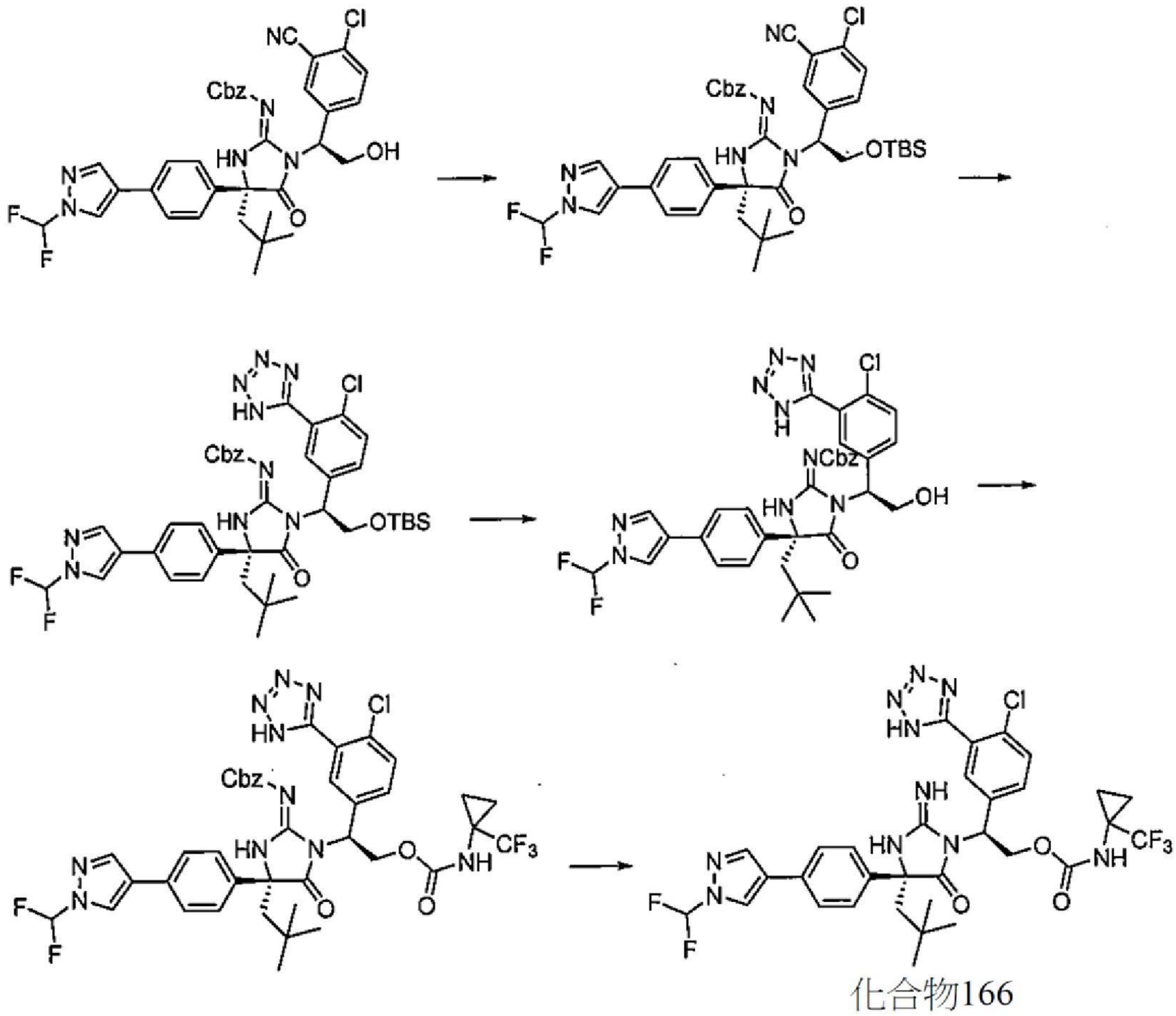
5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯之程序製備3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙酯。

【0516】製備**3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**：在60℃下加熱3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)苯基)乙酯(129 mg，0.13 mmol)及二水合硫酸銨鈰(IV)(1650 mg，2.62 mmol)於水(5 mL)及乙腈(5 mL)中之混合物3小時。使反應混合物冷卻至室溫且過濾。用EtOAc萃取濾液。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0517】製備**化合物165**：在40℃下加熱3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯於DCM (0.5 mL)及TFA (1 mL)中之混合物16小時。濃縮反應混合物。藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。

【0518】

## 實例49：製備化合物166




製備((*R*)-1-((*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氰基苯基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-氰基苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(110 mg，0.16 mmol)於DCM (3.0 mL)中之溶液中添加咪唑(33 mg，0.49 mmol)及第三丁基二甲基矽烷基氯(49 mg，0.33 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用飽和氯化銨溶液處理且用DCM萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0519】製備((*R*)-1-((*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-(1*H*-四唑-5-基)苯基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：在90℃下加熱((*R*)-1-

((*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氰基苯基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(30 mg，0.038 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.05 mL，0.38 mmol)及氧化二-正丁基錫(3.8 mg，0.015 mmol)於甲苯(1.0 mL)中之混合物1小時。接著，向混合物中添加另一批疊氮基三甲基矽烷(0.05 mL，0.38 mmol)及氧化二-正丁基錫(3.8 mg，0.015 mmol)且在90℃下攪拌反應物4小時。濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0520】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：在室溫下攪拌((*R*)-1-((*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-(1*H*-四唑-5-基)苯基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(18 mg，0.022 mmol)、含氟化四丁基銨之THF (1.0 M，0.04 mL)及乙酸(0.007 mL，0.13 mmol)於THF (1.0 mL)中之混合物20小時。濃縮反應混合物。藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。

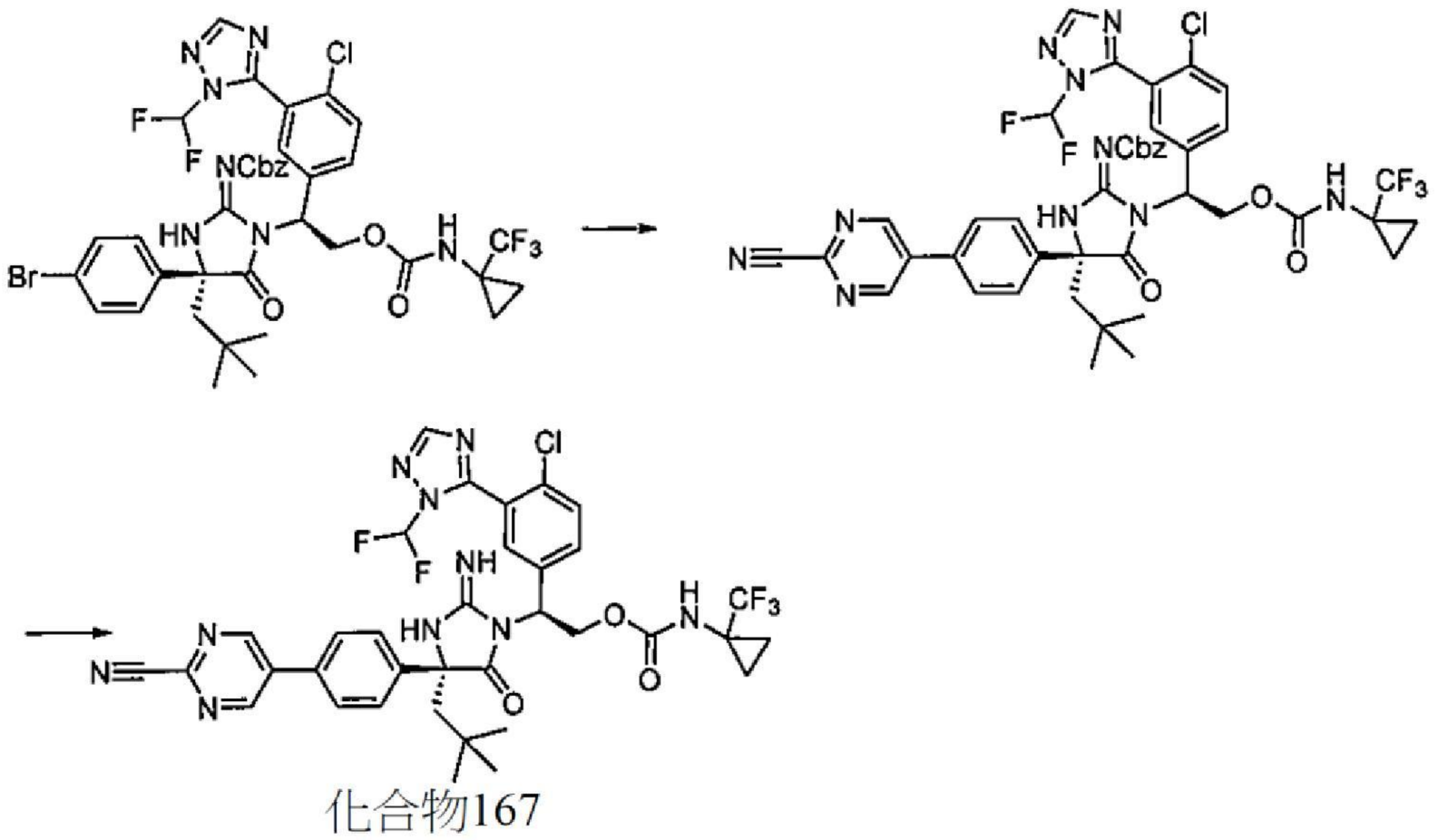
【0521】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：在室溫下攪拌((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(7 mg，0.0097 mmol)、含1-異氰酸酯基-1-(三氟甲基)環丙烷之甲苯

(1.13 M，0.086 mL)及CuCl (0.96 mg，0.0097 mmol)於DCM (0.5 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0522】製備**化合物166**：在60℃下攪拌((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-四唑-5-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(8 mg，0.0092 mmol)於TFA (1.0 mL)中之溶液2小時。濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。

【0523】

**實例50：製備化合物167**



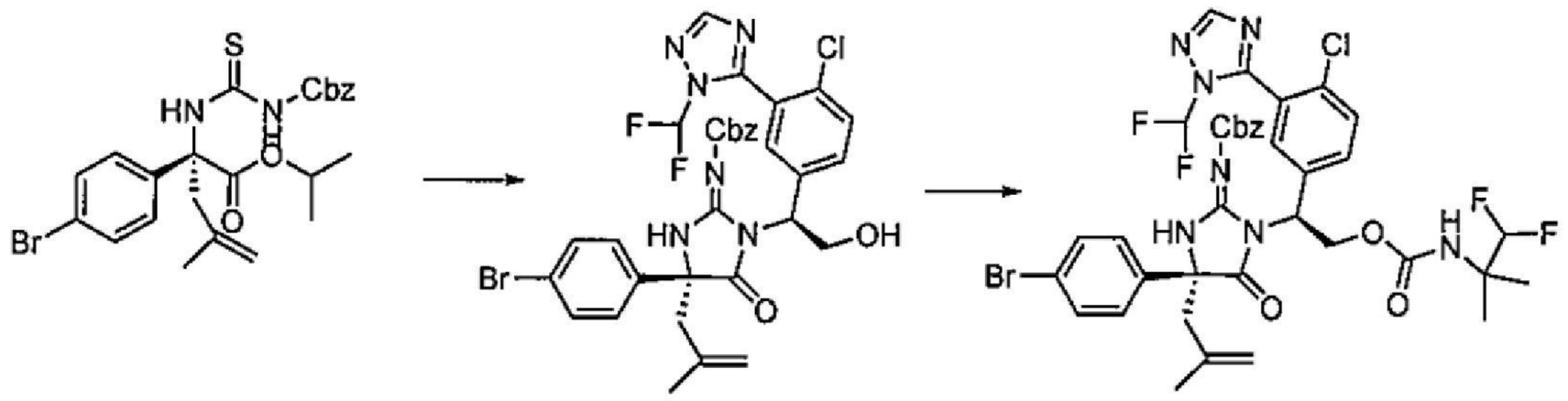

化合物167

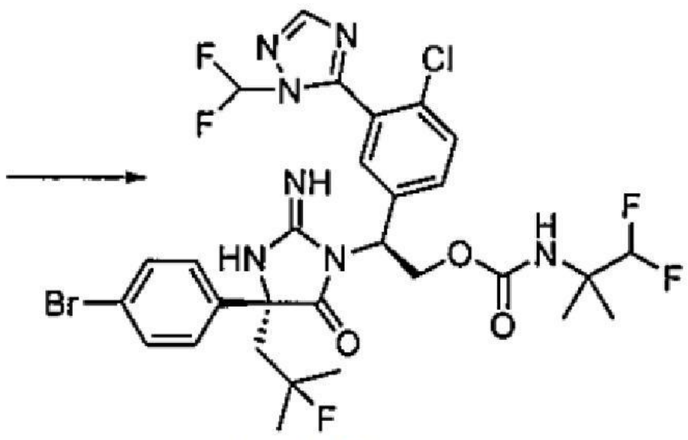
製備**化合物167**：向((*R*)-4-(4-溴苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(0.03 g，0.034 mmol)於二噁烷(4 mL)及水(0.6 mL)中之溶液中添加2-氰基嘧啶-5-硼酸四甲基乙二醇酯(0.04 g，0.017 mol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(6 mg，0.0017

mol)及碳酸鉀(11 mg，0.017 mmol)，在85℃下攪拌1小時。反應混合物用飽和氯化銨溶液處理且用DCM萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化粗混合物，得到產物(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(2-氰基嘧啶-5-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯。接著，使此化合物溶解於二氯甲烷(1 mL)及三氟乙酸(3 mL)中。在60℃下加熱混合物2小時。濃縮混合物且藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)純化，得到產物。

【0524】

**實例51：製備化合物168**





化合物168

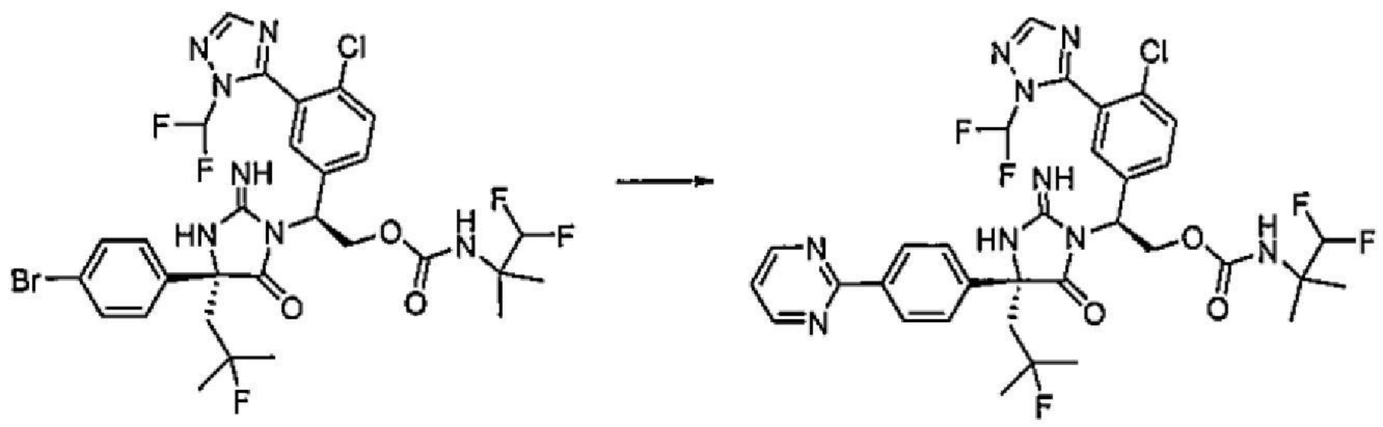
製備**(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-溴苯基)-4-(2-甲基烯丙基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**：除了使用(*S*)-2-胺基-2-(3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯基)乙-1-醇代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇且使用1,1-二氟-2-異氰酸酯基-2-甲基

丙烷代替1-異氰酸酯基-1-(三氟甲基)環丙烷以外，根據**實例20**中描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯之程序製備(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-溴苯基)-4-(2-甲基烯丙基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯。

【0525】製備**化合物168**：(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-溴苯基)-4-(2-甲基烯丙基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯(200 mg，0.23 mol)用HF-脲(70%，8 mL)處理且在室溫下攪拌1.5小時。將反應混合物與飽和$NaHCO_3$溶液及DCM一起添加至位於冰浴中之瓶中。分離兩個層且用DCM萃取水相。乾燥(經$Na_2SO_4$)經合併之有機相，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(含0-10% MeOH之(3/1)DCM/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0526】

**實例52：製備化合物169**



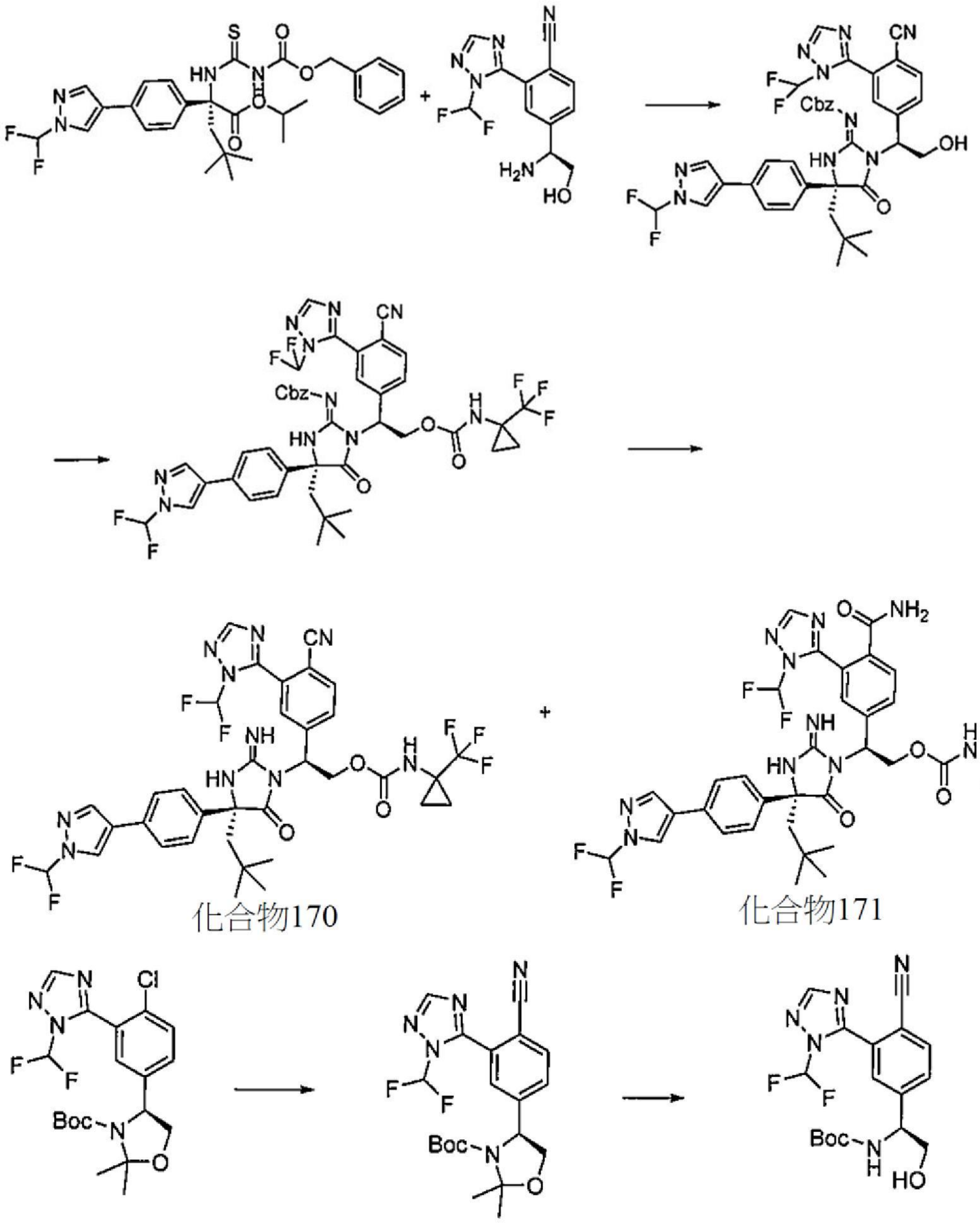
化合物169

製備**化合物169**：向經氬氣吹掃之(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-4-(4-溴苯基)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-2-亞胺基-5-側氧基咪唑啶-

1-基)-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯(95 mg，0.13 mmol)於二噁烷(3.0 mL)中之溶液中添加2-(三丁基錫烷基)嘧啶(75 mg，0.19 mmol)及$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (17 mg，0.033 mmol)。反應混合物用氬氣鼓泡2分鐘且在90℃下攪拌20分鐘。反應混合物用KF水溶液及EtOAc處理。分離有機層且濃縮。藉由逆相HPLC (乙腈/$H_2O$，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。

【0527】

**實例53：製備化合物170及化合物171**



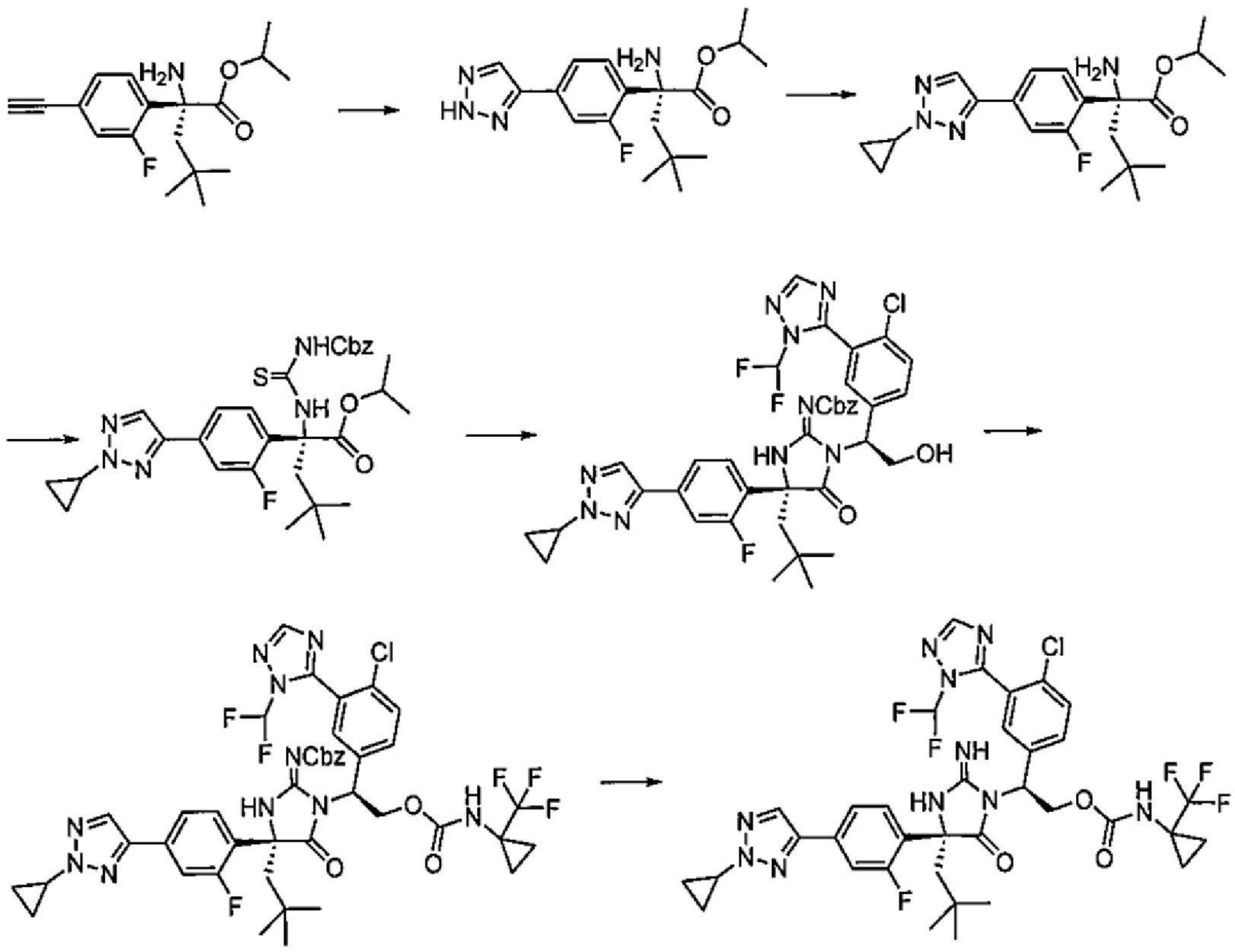
除了使用(*S*)-4-(1-胺基-2-羥基乙基)-2-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯甲腈代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物20**之程序製備**化合物170**及**化合物171**。對於最終Cbz去保護，使用純TFA代替三溴化硼且在60℃下加熱反應混合物2小時。藉由HPLC分離兩種產物。

**【0528】製備(*S*)-4-(4-氰基-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**：(*S*)-4-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(0.3 g，0.7 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基二苯基(61 mg，0.14 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(256 mg，0.28 mmol)、氰化鋅(493 mg，4.21 mmol)及碳酸鉀(290 mg，2.1 mmol)於DMF (1 mL)中之混合物用氬氣吹掃15分鐘且接著在120℃下加熱4小時。冷卻反應混合物且經矽藻土過濾。用乙酸乙酯洗滌濾餅。合併濾液及洗滌液，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

**【0529】製備(*S*)-(1-(4-氰基-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯**：在室溫下攪拌(*S*)-4-(4-氰基-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯(41.3 mg，0.098 mmol)於三氟乙酸/水(3:1，4 mL)中之溶液3小時。接著，將混合物濃縮至乾燥。粗物質未經進一步純化即直接用於下一反應中。

【0530】

## 實例54：製備化合物172



化合物172

製備(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊**酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-乙炔基-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(320 mg，1.05 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加疊氮基三甲基矽烷(0.2 mL，1.45 mmol)及銅(I)-噻吩-2-甲酸酯(41 mg，0.16 mmol)。在室溫下攪拌反應物30分鐘。再添加疊氮基三甲基矽烷(0.2 mL，1.45 mmol)及銅(I)-噻吩-2-甲酸酯(41 mg，0.16 mmol)且在室溫下再攪拌反應混合物30分鐘。再添加疊氮基三甲基矽烷(0.8 mL，5.8 mmol)及銅(I)-噻吩-2-甲酸酯(41 mg，0.16 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3小時。接著，反應混合物用EtOAc稀釋且飽和$NaHCO_3$水溶液。分離兩個層且用EtOAc進一步萃取水相。合併之有機相用鹽水洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

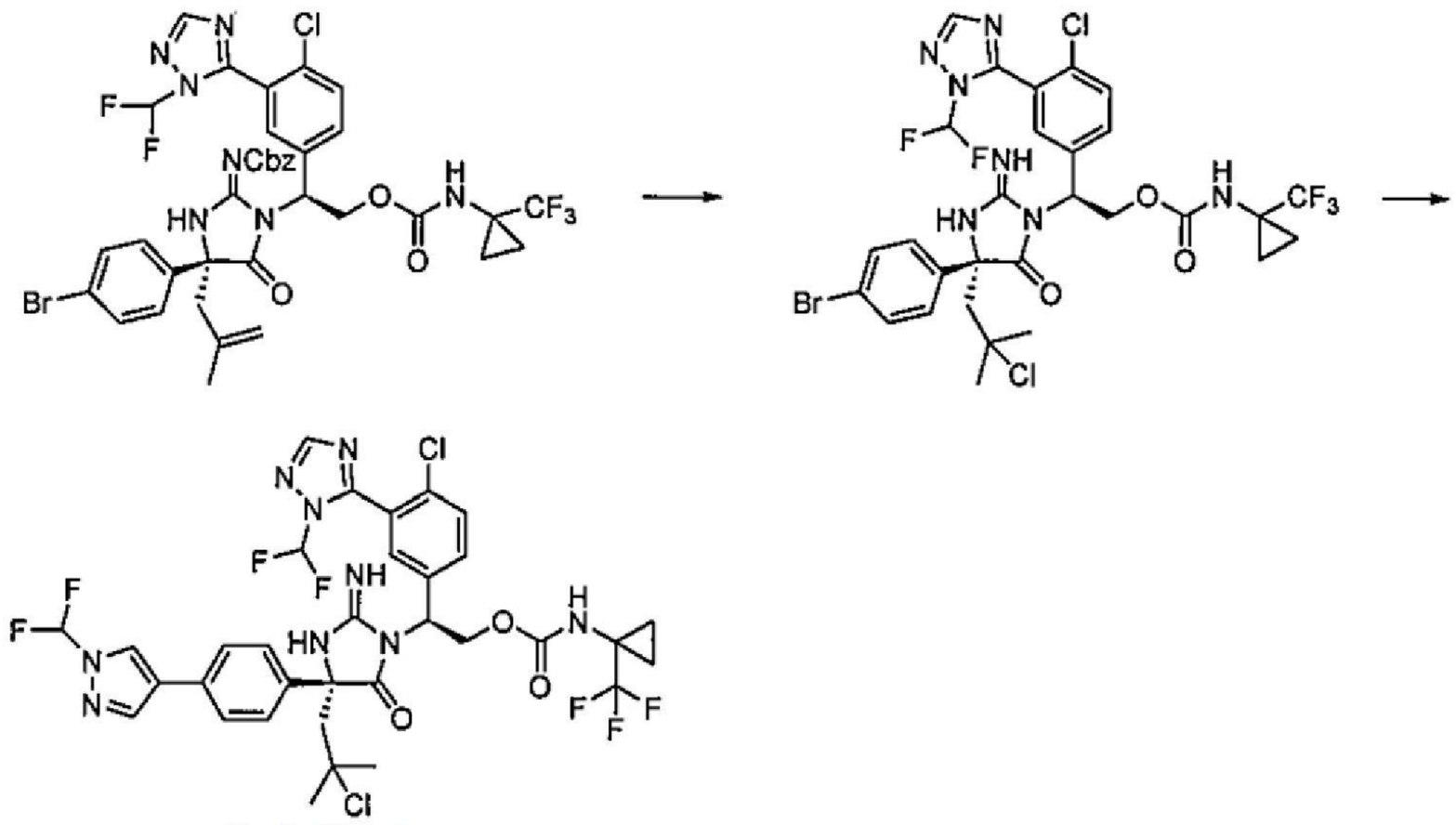
【0531】製備(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-環丙基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊**酸異丙酯**：在100℃下加熱(*R*)-2-胺基-2-(2-氟-4-(1*H*-

1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(116 mg，0.33 mmol)、環丙基硼酸(85%，376 mg，3.72 mmol)、乙酸銅(181 mg，1.0 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.70 mL，4.0 mmol)及吡啶(0.32 mL，4.0 mmol)之混合物6小時。使反應混合物冷卻至室溫且經矽藻土墊過濾。濾液用EtOAc稀釋，相繼用3%氯化鋰溶液及飽和氯化銨水溶液洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物(20 mg，15%)。

【0532】接著，除了使用(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-環丙基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-2-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯代替(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯且使用(*S*)-2-胺基-2-(3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-4-氟苯基)乙-1-醇代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇以外，根據用於製備**實例20**之程序製備**化合物172**。

【0533】

**實例55：製備化合物173**



化合物173

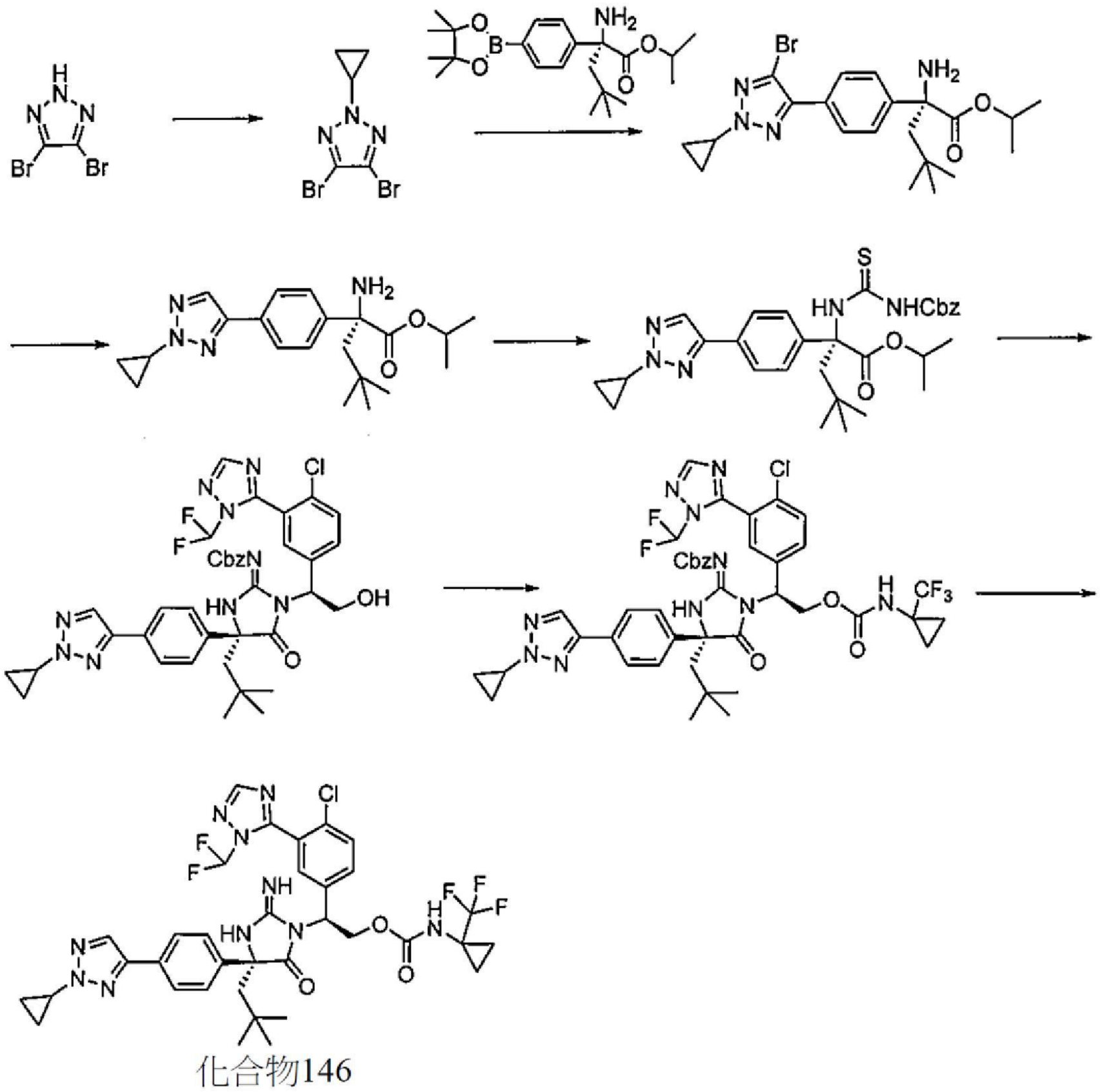
製備**(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-((*R*)-4-(4-溴苯基)-4-(2-氯-**

**2-甲基丙基)-2-亞胺基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**：在氮氣下，在冰浴中冷卻((*R*)-4-(4-溴苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(2-甲基烯丙基)-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(100 mg，0.12)及甲醇(0.047 mL，0.15 mol)於DCM (2 mL)中之溶液。向經冷卻之烯烴溶液中逐滴添加含四氯化鈦之DCM (1.0 M，0.063 mL)且攪拌反應物1小時。使反應混合物穿過2 cm×3 cm氧化鋁管柱，用二氯甲烷溶離且移除溶劑，得到產物。

【0534】製備**化合物173**：向(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-4-(4-溴苯基)-4-(2-氯-2-甲基丙基)-2-亞胺基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯(10 mg，0.013 mmol)於二噁烷(1 mL)及水(0.15 mL)中之溶液中添加1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡唑(16 mg，0.065 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(3.7 mg，0.0033 mmol)及碳酸鉀(9 mg，0.065 mol)。在85℃下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用飽和氯化銨溶液處理且用DCM萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-10%梯度之DCM/己烷(2:1)及甲醇)純化粗混合物，得到產物。

【0535】

**實例56：製備化合物146**



化合物146

製備**4,5-二溴-2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑**：在75℃下攪拌4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑(95%，10 g，42 mmol)、環丙基硼酸(7.2 g，84 mmol)、乙酸銅(無水，7.6 g，42 mmol)、2,2'-二吡啶基(6.6 g，42 mmol)、碳酸鈉(8.9 g，84 mmol)於DCE (15 mL)中之混合物隔夜。接著，在室溫下攪拌反應混合物3天。反應混合物用乙酸異丙酯稀釋且依序用飽和氯化銨溶液、1 M HCl溶液及飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且用0-100%梯度EtOAc/己烷溶離藉由矽膠管柱層析純化，得到產物。

【0536】製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(5-溴-2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向4,5-二溴-2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑(433

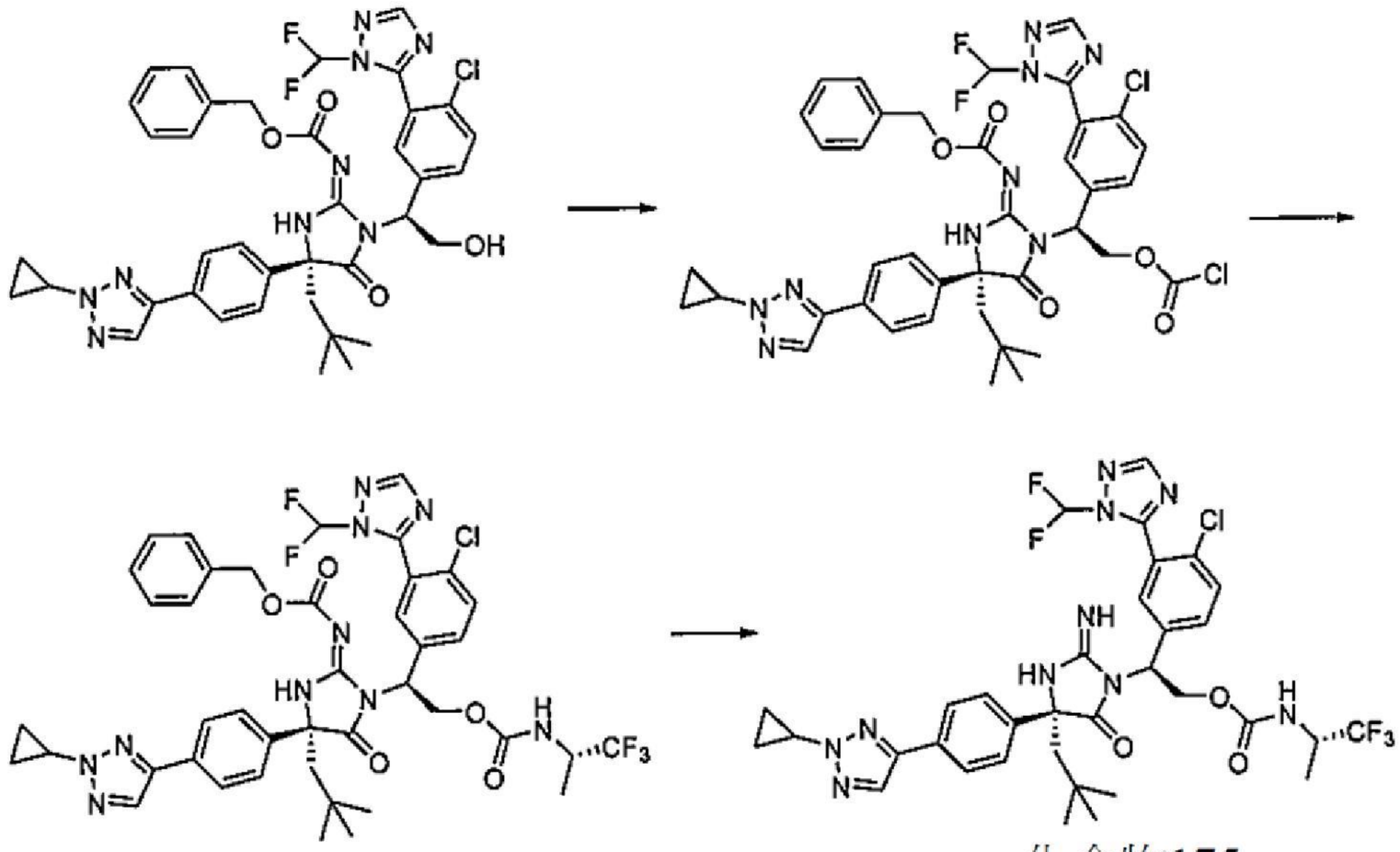
mg，1.63 mmol)及(*R*)-2-胺基-2-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(300 mg，0.77 mmol)於二噁烷(2 mL)及水(0.35 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (178 mg，0.15 mmol)、$K_2CO_3$ (200 mg，1.45 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用飽和氯化銨溶液處理且用DCM萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化反應混合物，得到產物。

【0537】製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在氫氣球下，在室溫下攪拌(*R*)-2-胺基-2-(4-(5-溴-2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(70%，450 mg，0.7 mmol)及Pd/C (5%，275 mg)於乙醇(5 mL)及異丙醇(5 mL)中之反應混合物1小時。反應混合物經矽藻土過濾。濃縮過濾物且直接用於下一反應中。

【0538】除了使用(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙-1-醇代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)乙-1-醇鹽酸鹽且使用異氰醯基-1-(三氟甲基)環丙烷代替1-異氰酸酯基-1-甲基環丙烷以外，根據用於製備**實例44**之程序製備**化合物146**。

【0539】

**實例57：製備化合物175**



化合物175

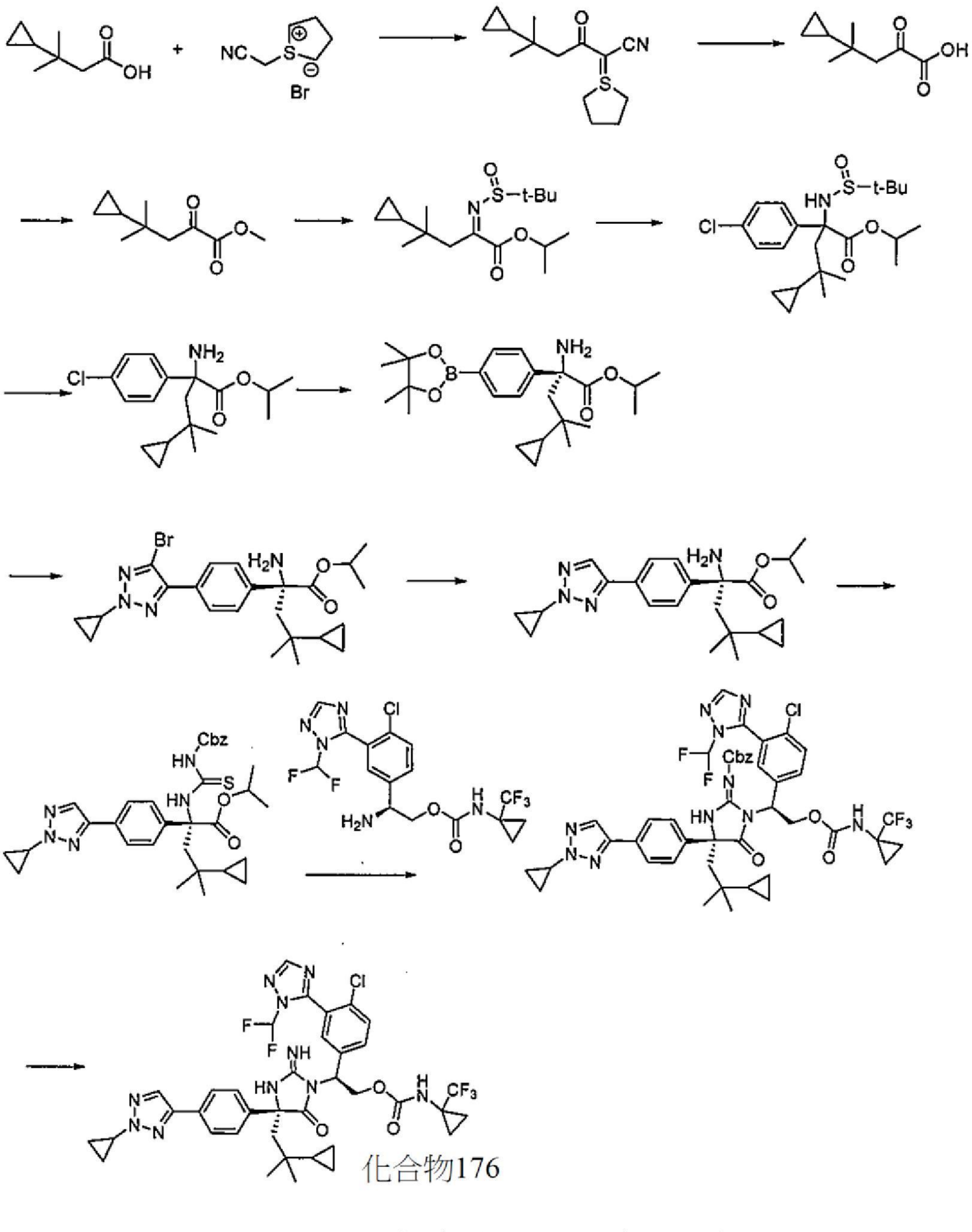
製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-((((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(54 mg，0.071 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加2,6-二-第三丁基-4-甲基吡啶(0.06 mL，0.43 mmol)及三光氣(12.7 mg，0.043 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。接著，向混合物中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.04 mL，0.21 mmol)及(S)-1,1,1-三氟-2-丙胺(0.04 g，0.35 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用飽和氯化銨溶液洗滌。濃縮有機相。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0540】製備**化合物175**：在45℃下攪拌((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-((((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(2-環丙基-2*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(58 mg，0.064 mmol)於TFA (2 mL)

中之溶液隔夜。接著，濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC (乙腈/水，皆含有0.1% TFA)純化殘餘物，得到產物。

【0541】

**實例58：製備化合物176**




製備**5-環丙基-5-甲基-3-側氧基-2-(四氫-1-噻吩-1-亞基)己腈**：使3-環丙基-3-甲基丁酸(3.0 g，0.021 mol)及六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓(HATU)(10.3 g，0.032 mol)懸浮於$CH_2Cl_2$ (3

mL)中。接著，添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(11 mL，0.063 mol)及溴化氰基銃(6.59 g，0.032 mol)，產生黃色懸浮液。在室溫下攪拌反應混合物1小時且接著倒入飽和$NH_4Cl$水溶液中。在分離各層之後，用$CH_2Cl_2$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。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0542】製備**4-環丙基-4-甲基-2-側氧基戊酸**：使5-環丙基-5-甲基-3-側氧基-2-(四氫-1-噻吩-1-亞基)己腈(5.3 g，21 mmol)溶解於THF (80 mL)及$H_2O$ (40 mL)中。添加過硫酸氫鉀(26 g，42 mmol)且劇烈攪拌白色懸浮液30分鐘。接著，將反應混合物倒入水及乙醚中。在分離各層之後，用2×180 mL乙醚萃取水相。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。未移除全部溶劑。此物質未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0543】製備**4-環丙基-4-甲基-2-側氧基戊酸甲酯**：向4-環丙基-4-甲基-2-側氧基戊酸(2.0 g，12 mmol)於DCM (3.0 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.64 mL，12 mmol)且在0℃下冷卻溶液。接著，向此溶液中添加氯甲酸乙酯(0.91 mL，12 mmol)且攪拌30分鐘。隨後，將反應混合物分配於水與乙醚之間。收集乙醚層且用乙醚萃取水層。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(戊烷/乙醚)純化殘餘物，得到產物。

【0544】製備**2-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-4-環丙基-4-甲基戊酸異丙酯**：向4-環丙基-4-甲基-2-側氧基戊酸甲酯(1.95 g，11 mmol)於己烷(70 mL)中之溶液中添加(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.92 g，16 mmol)及$Ti(O\text{-}iPr)_4$ (4.51 g，16 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。裝載固態反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%EtOAc/己烷)純化，得到產物(1.1 g，33%)。

【0545】製備**2-((第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-(4-氯苯基)-4-環丙基-4-甲基戊酸異丙酯**：在氬氣下，使2-((第三丁基亞磺醯基)亞胺基)-4-環丙基-4-甲基戊酸異丙酯(1.1 g，3.49 mmol)於THF (20 mL)及DCM (10 mL)中之溶液冷卻至-78℃。接著，逐滴添加溴化(4-氯苯基)鎂(1 M，5.23 mL)。接著，在相同溫度下攪拌反應混合物1小時。在-78℃下，添加飽和$NH_4Cl$水溶液以淬滅反應物。使混合物升溫至室溫且用EtOAc萃取。有機相用鹽水洗滌，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0546】製備**2-胺基-2-(4-氯苯基)-4-環丙基-4-甲基戊酸異丙酯**：在室溫下攪拌2-((第三丁基亞磺醯基)胺基)-2-(4-氯苯基)-4-環丙基-4-甲基戊酸異丙酯(0.73 g，1.73 mmol)於含HCl之二噁烷(4 M，10 mL)中之溶液20分鐘。接著，使反應混合物濃縮至乾燥。將殘餘物分配於EtOAc與飽和$NaHCO_3$水溶液之間。有機相用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。在下一步驟中立即處理殘餘物。

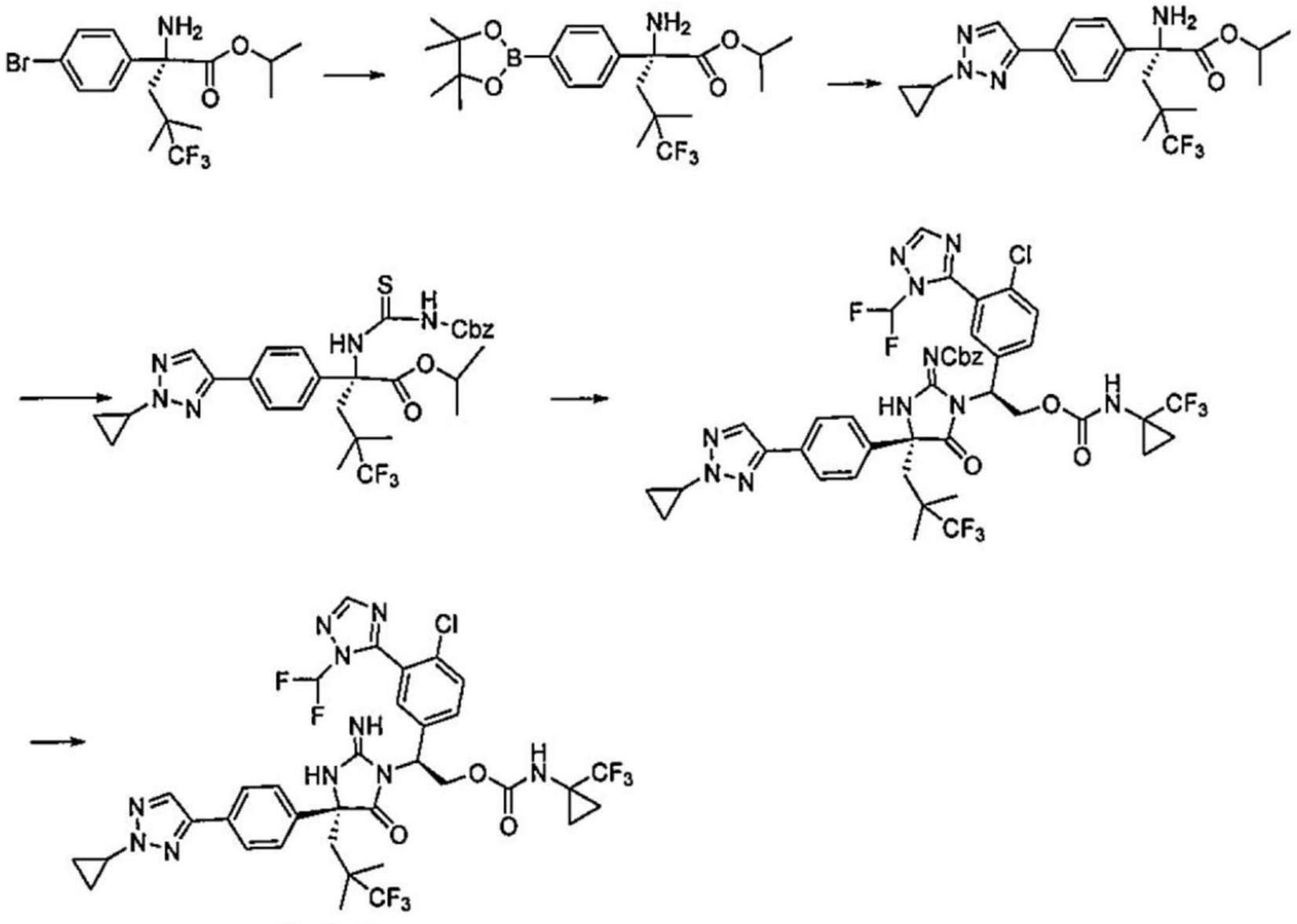
【0547】製備**(*R*)-2-胺基4-環丙基-4-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)丙酸異丙酯**：2-胺基-2-(4-氯苯基)-4-環丙基-4-甲基戊酸異丙酯(280 mg，0.86 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(439 mg，1.73 mmol)、乙酸鉀(255 mg，2.59 mmol)及SPhos鈀環預催化劑(125 mg，0.17 mmol)於二噁烷(3.0 mL)中之混合物用氬氣鼓泡5分鐘且在100℃下加熱2小時。反應混合物用飽和氯化銨水溶液處理且用DCM萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。接著，藉由矽膠管柱層析(0-70% EtOAc/己烷)純化反應混合物，得到產物。

【0548】接著，除了使用(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-

2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙-1-醇以外，根據用於製備化合物175之程序製備**化合物176**。

【0549】

**實例59：製備化合物152**

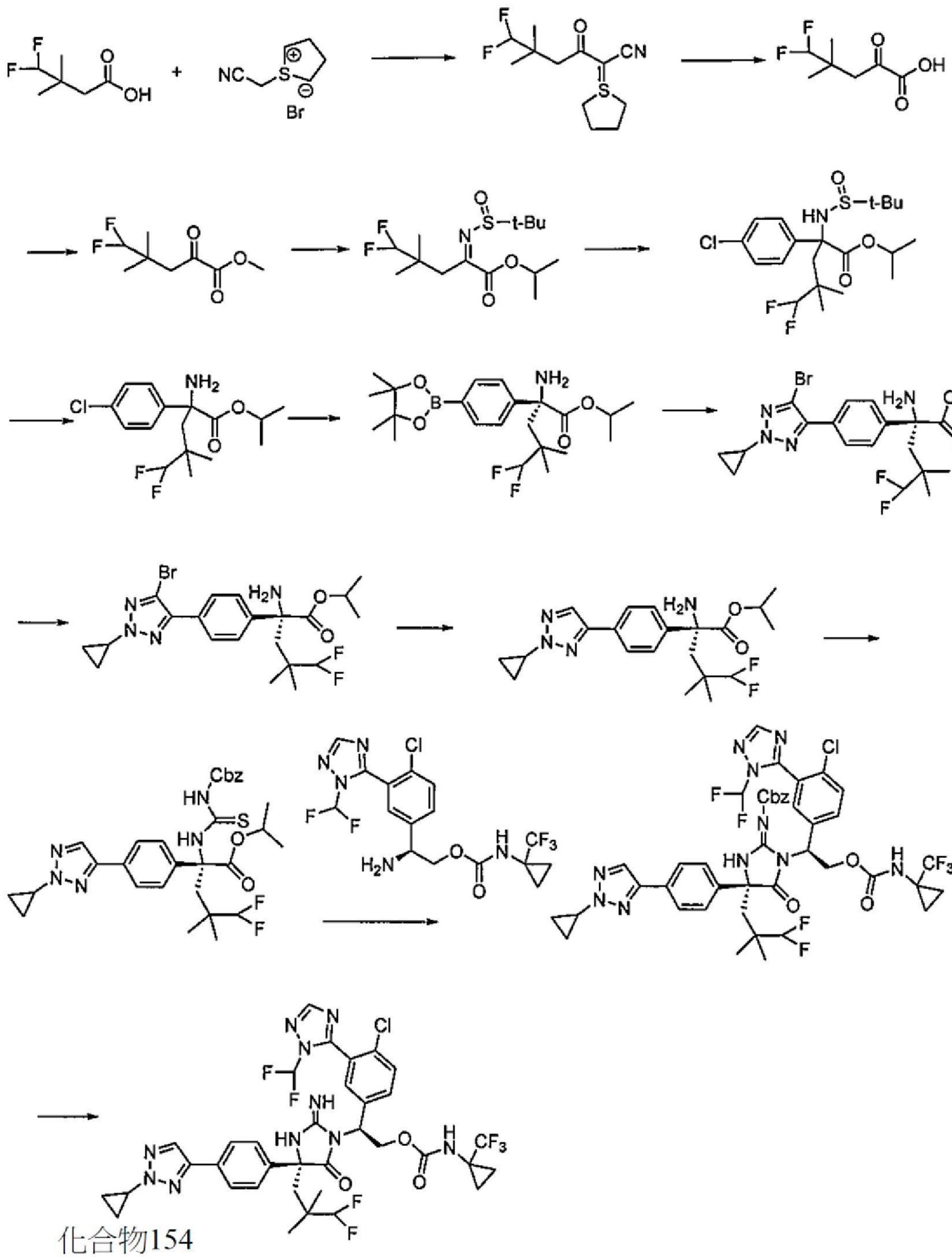


化合物152

除了使用(R)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸異丙酯代替(R)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯以外，根據與用於製備(R)-2-胺基-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(化合物147)類似之程序製備**化合物152**。

【0550】

**實例60：製備化合物154**

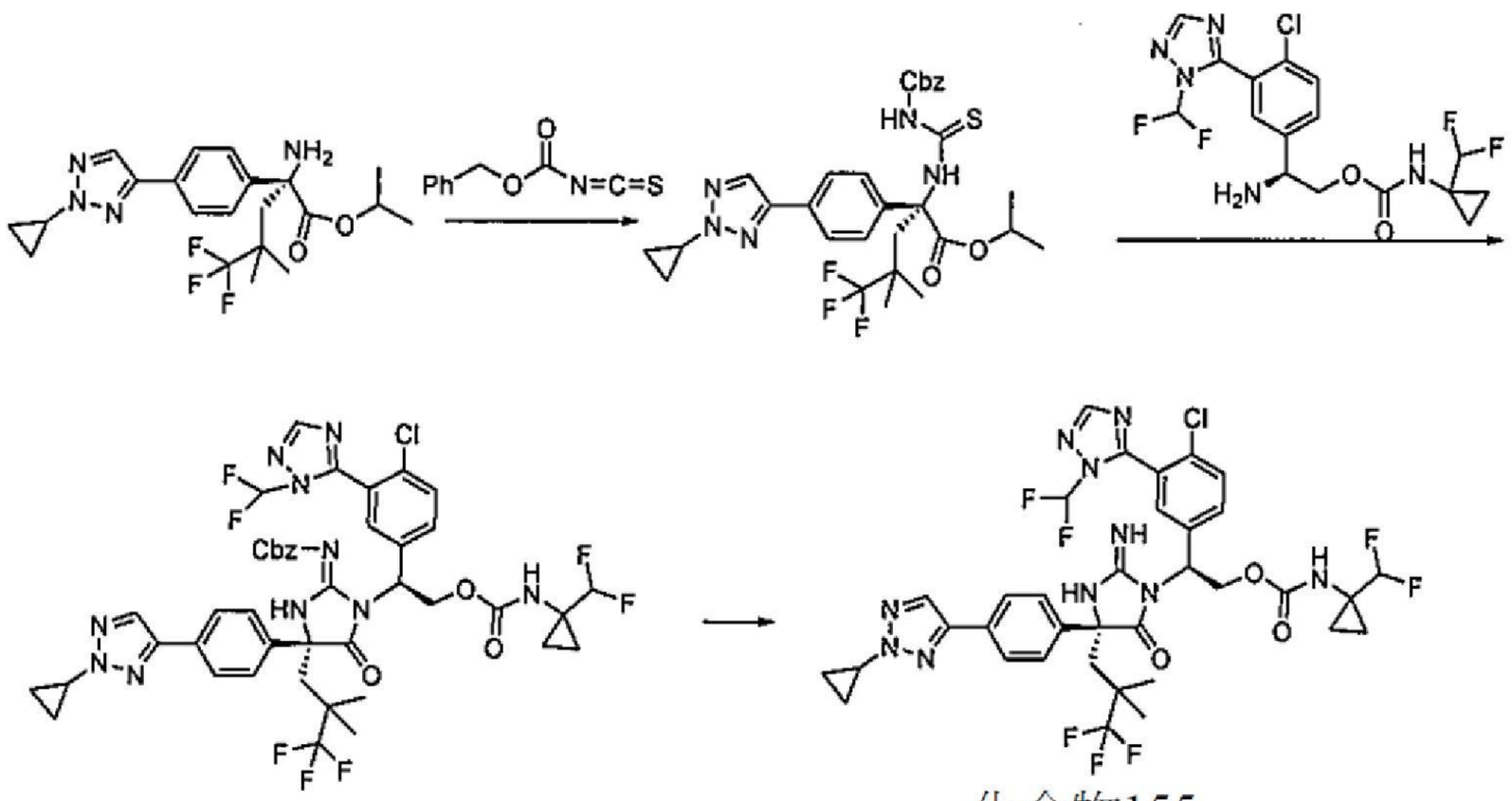



化合物154

除了使用4,4-二氟-3,3-二甲基丁酸作為起始材料代替3-環丙基-3-甲基丁酸以外，以與用於製備**化合物149**類似之方式製備**化合物154**。

【0551】

## 實例61：製備化合物155



化合物155

製備**(R)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向經溫和攪拌之(R)-2-胺基-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸異丙酯(1600 mg，3.8 mmol)於EtOAc (10 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(15 mL)中之兩相溶液中添加異硫代氰酸苯甲氧羰基酯(1240 mg，6.4 mmol)。反應混合物在室溫下保持90分鐘。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌。藉由SiO2管柱層析(ISCO金，管柱；0-100%EtOAc/己烷)純化粗混合物，得到產物(98%)。

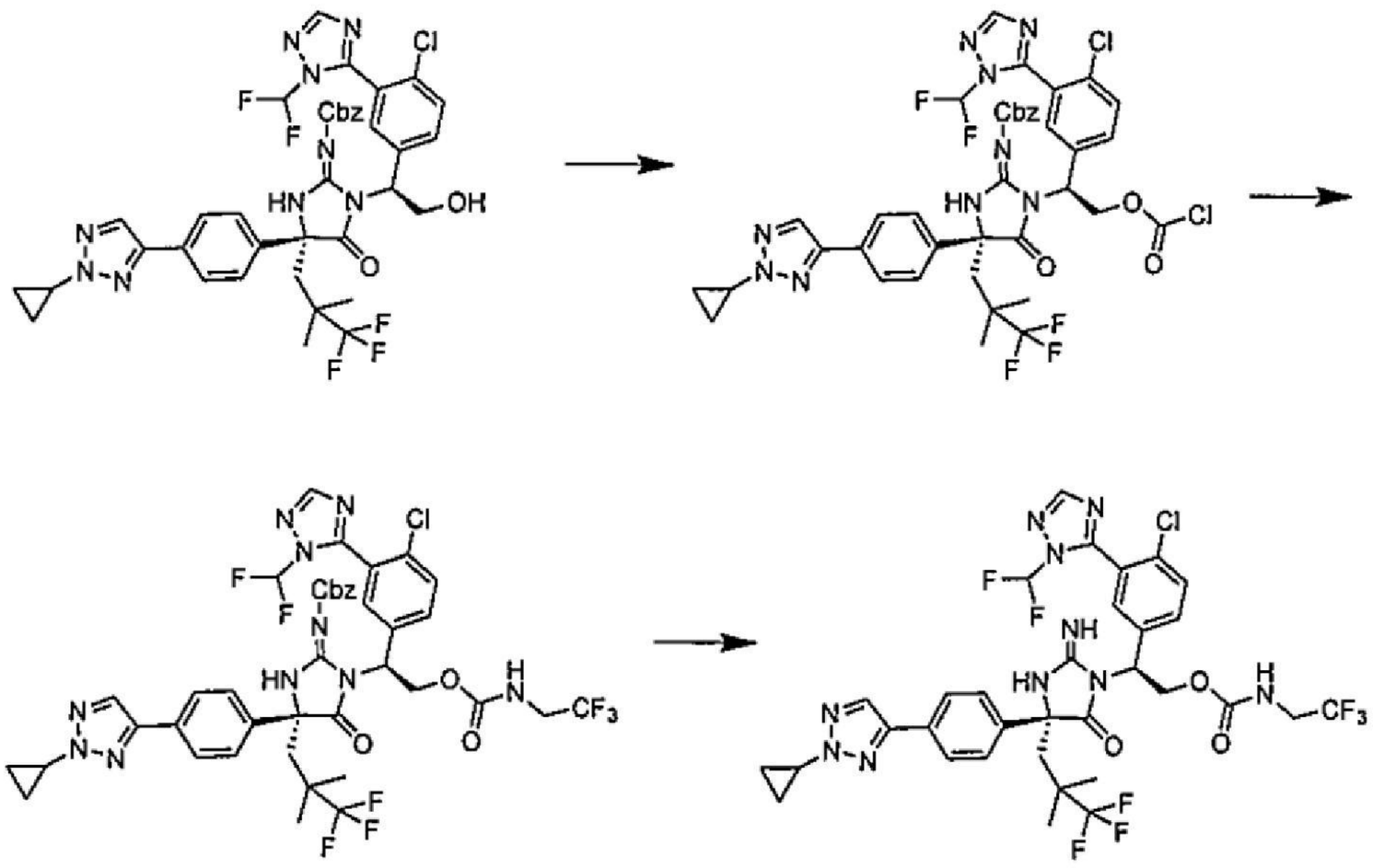
**【0552】**製備**(1-(二氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-((R)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5-側氧基-4-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙基)咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯**：在氬氣氛圍下，在室溫下，向(1-(二氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯(460 mg，1.1 mmol)及(R)-2-胺基-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基戊酸異丙酯(566 mg，0.89 mmol)於無水DMF(5 mL)中之溶液中依序添加DIEA (1 mL，5.5 mmol)及EDCI

(513 mg，2.7 mmol)。接著，在室溫下攪拌反應混合物2小時，且接著在50℃下加熱17小時。在冷卻至室溫之後，混合物用EtOAc稀釋，相繼用$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌且濃縮。用0-100% EtOAc/己烷在矽膠管柱上純化殘餘物，得到產物(95%)。

【0553】製備**化合物155**：使(1-(二氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-((R)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-5-側氧基-4-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙基)咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)乙酯(809 mg，0.86 mmol)溶解於TFA (36 mL)中且在80℃下加熱1小時。在冷卻至室溫之後，將混合物濃縮至乾燥。用0-100% EtOAc/己烷溶離，在矽膠管柱上純化殘餘物，得到產物(76%)。

【0554】

**實例62：製備化合物156**

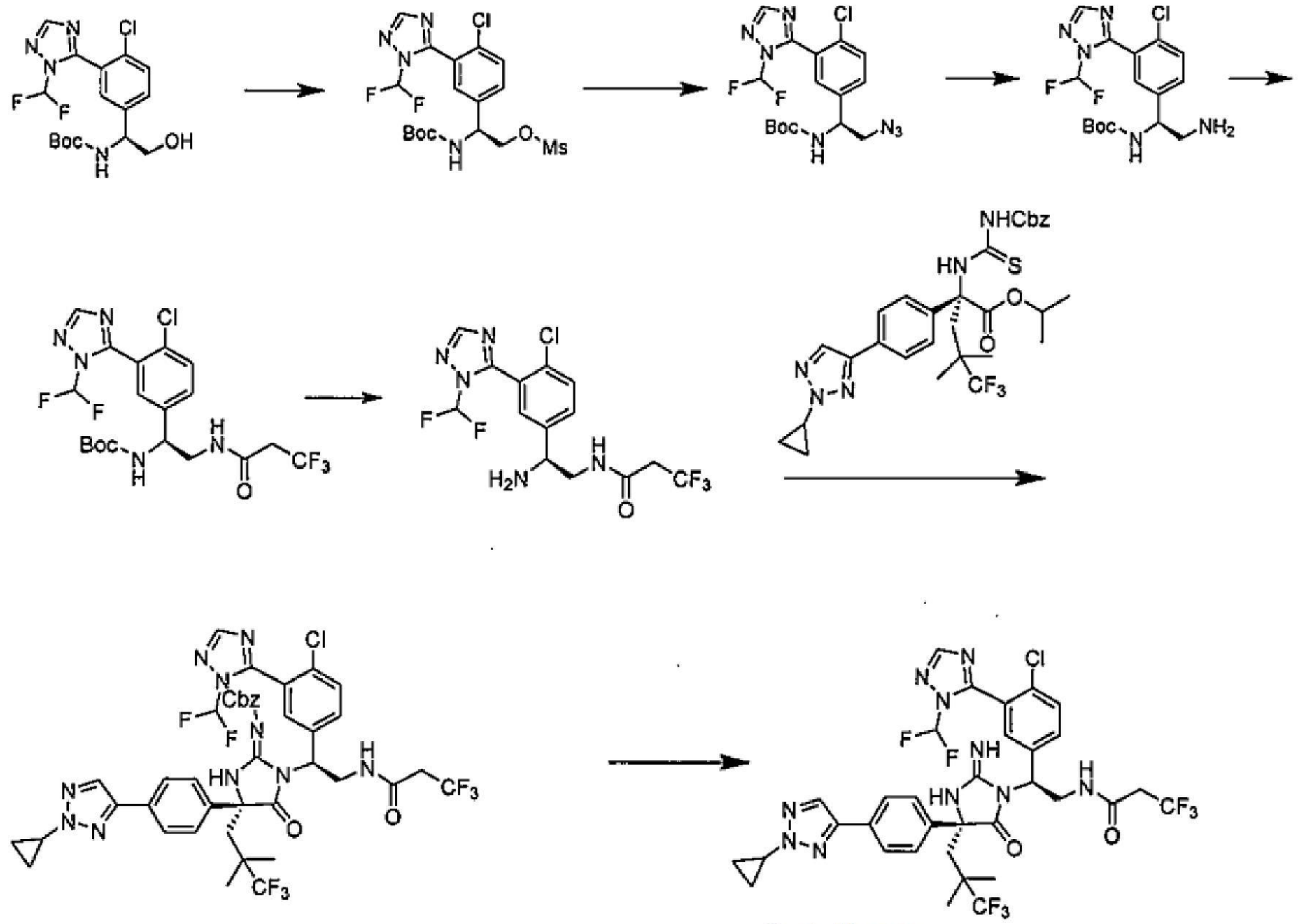



除了使用三氟乙胺代替(S)-1,1,1-三氟丙-2-胺以形成胺基甲酸酯以外，根據用於製備**化合物147**之程序，以((R)-1-((S)-1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基) -2-羥基乙基)-4-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三

唑-4-基)苯基)-5-側氧基-4-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙基)咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯為起始物質製備**化合物156**。

【0555】

**實例63：製備化合物160**

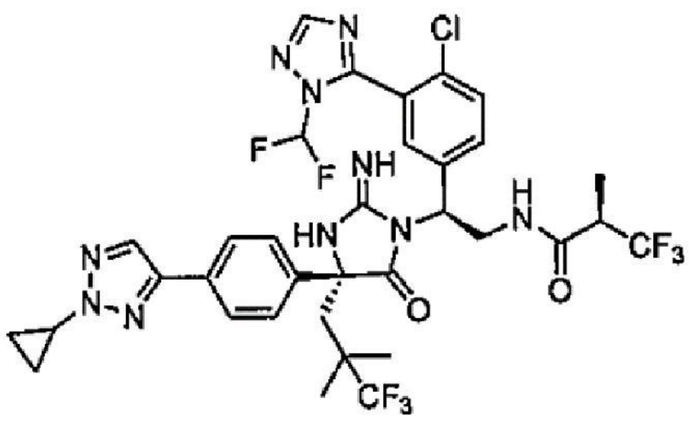



化合物160

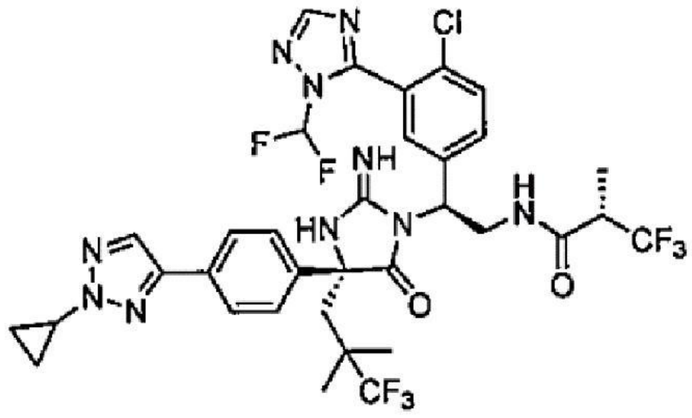
除了使用(S)-(1-(4-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯作為起始物質代替(S)-(2-胺基-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯以外，根據用於製備**化合物383**之程序製備**化合物160**。

【0556】

**實例64：製備化合物161及化合物162**



化合物161

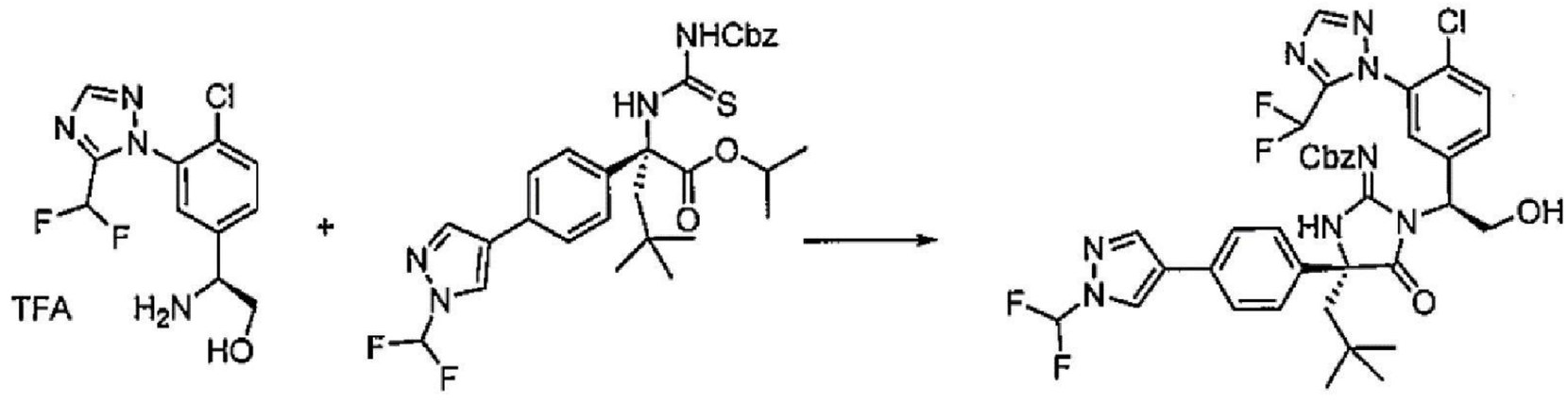


化合物162

除了使用3,3,3-三氟-2-甲基丙酸代替3,3,3-三氟丙酸以形成醯胺以外，根據用於製備**化合物160**之程序製備**化合物161**及**化合物162**。藉由對掌性HPLC分離兩種立體異構體。

【0557】

**製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**

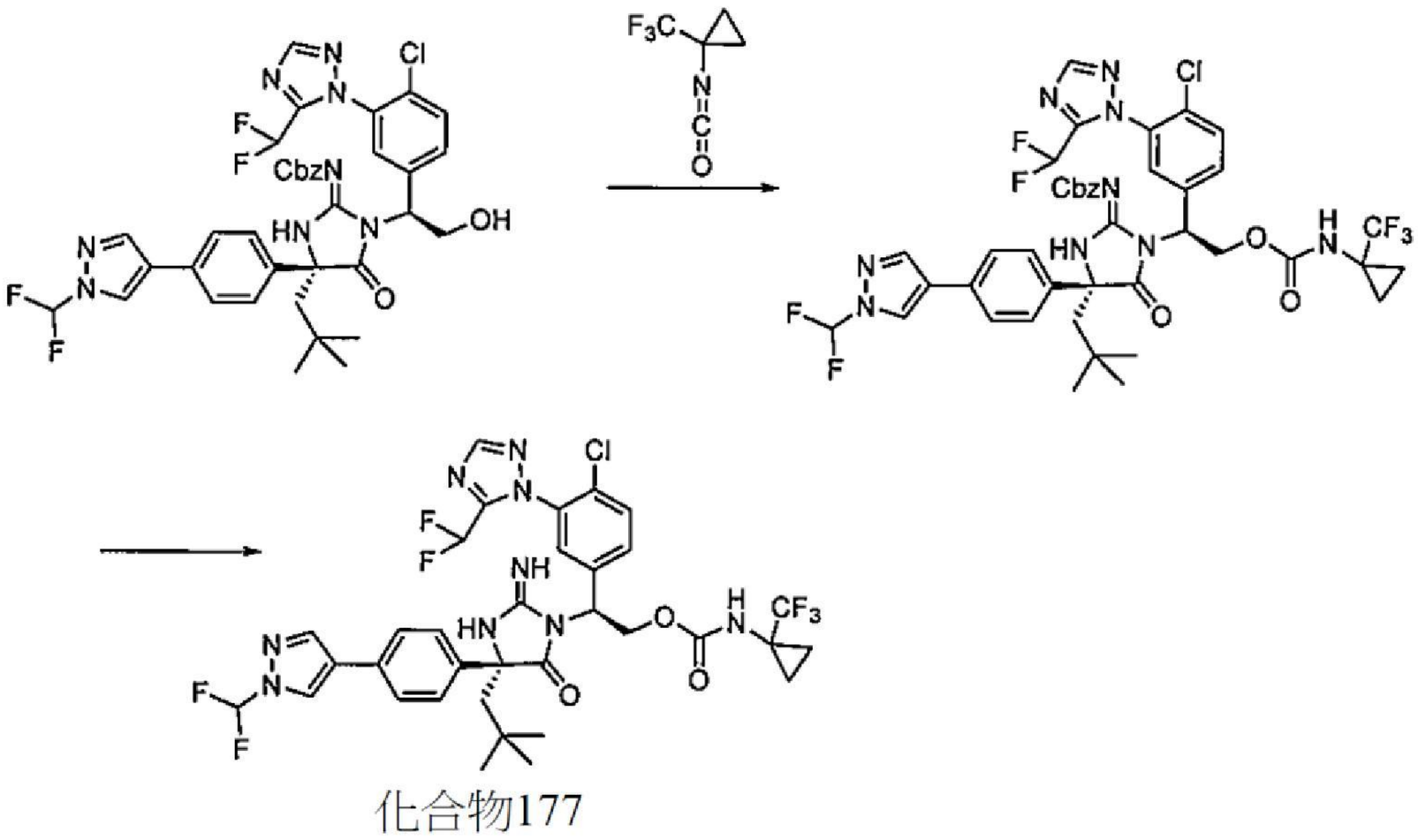


製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：向(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇三氟乙酸鹽(50 mg，0.17 mmol)、(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(99 mg，0.17 mmol)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(100 mg，0.52 mmol)於DMF (1.7 mL)中之溶液中添

加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.15 mL，0.87 mmol)。在65℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用飽和$NH_4Cl$水溶液處理且用EtOAc萃取。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層相繼用10% LiCl水溶液及鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-100% EtOAc/己烷溶離)純化粗混合物，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ $C_{37}H_{35}ClF_4N_8O_4$之計算值: 767.2; 實驗值: 767.3。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.52 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.66 - 6.97 (m, 12H), 6.62 (t, *J* = 52.6 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.11 (m, 2H), 4.35 - 4.05 (m, 3H), 2.29 - 2.09 (m, 2H), 0.86 (s, 9H)。

【0558】

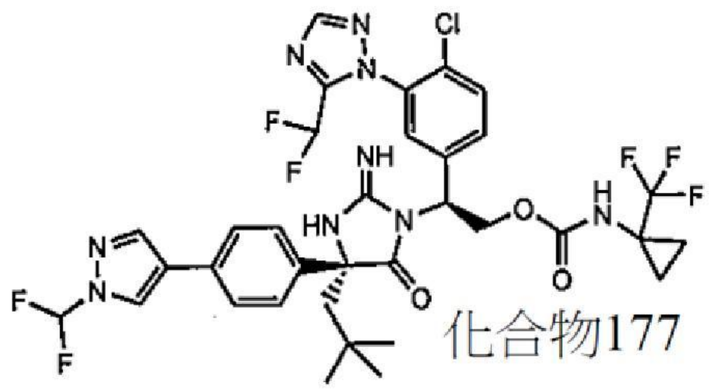
**實例65：製備化合物177**



化合物177

製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙

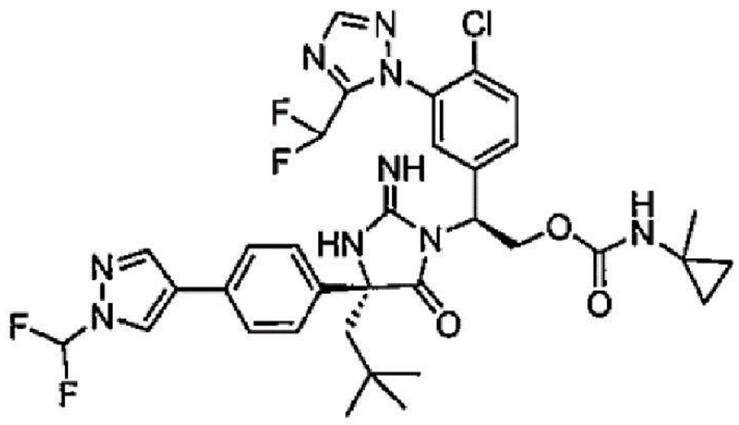
基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(13 mg，0.02 mmol)於$CH_2Cl_2$ (0.20 mL)中之溶液中添加1-異氰酸酯基-1-(三氟甲基)環丙烷(0.63 M，0.16 mL於甲苯中)及第三丁醇鈦(IV)(5.8 mg，0.02 mmol)。反應混合物在室溫下保持2小時。接著，藉由矽膠管柱層析(用0-100%EtOAc/己烷溶離)直接純化反應混合物，得到產物(15 mg，96%)。




【0559】製備**化合物177**：在60℃下加熱((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(15 mg，0.016 mmol)於TFA (0.2 mL)中之溶液1.5小時。反應混合物用甲苯稀釋且在真空中濃縮。重複此序列兩次，接著藉由矽膠管柱層析(含0-10% MeOH之3:1 $CH_2Cl_2$/己烷)純化粗混合物，得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$之計算值: 784.2; 實驗值: 784.3。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.39 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 - 7.16 (m, 8H), 6.73 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.95 (s 9H)。

【0560】

## 實例66：製備化合物178

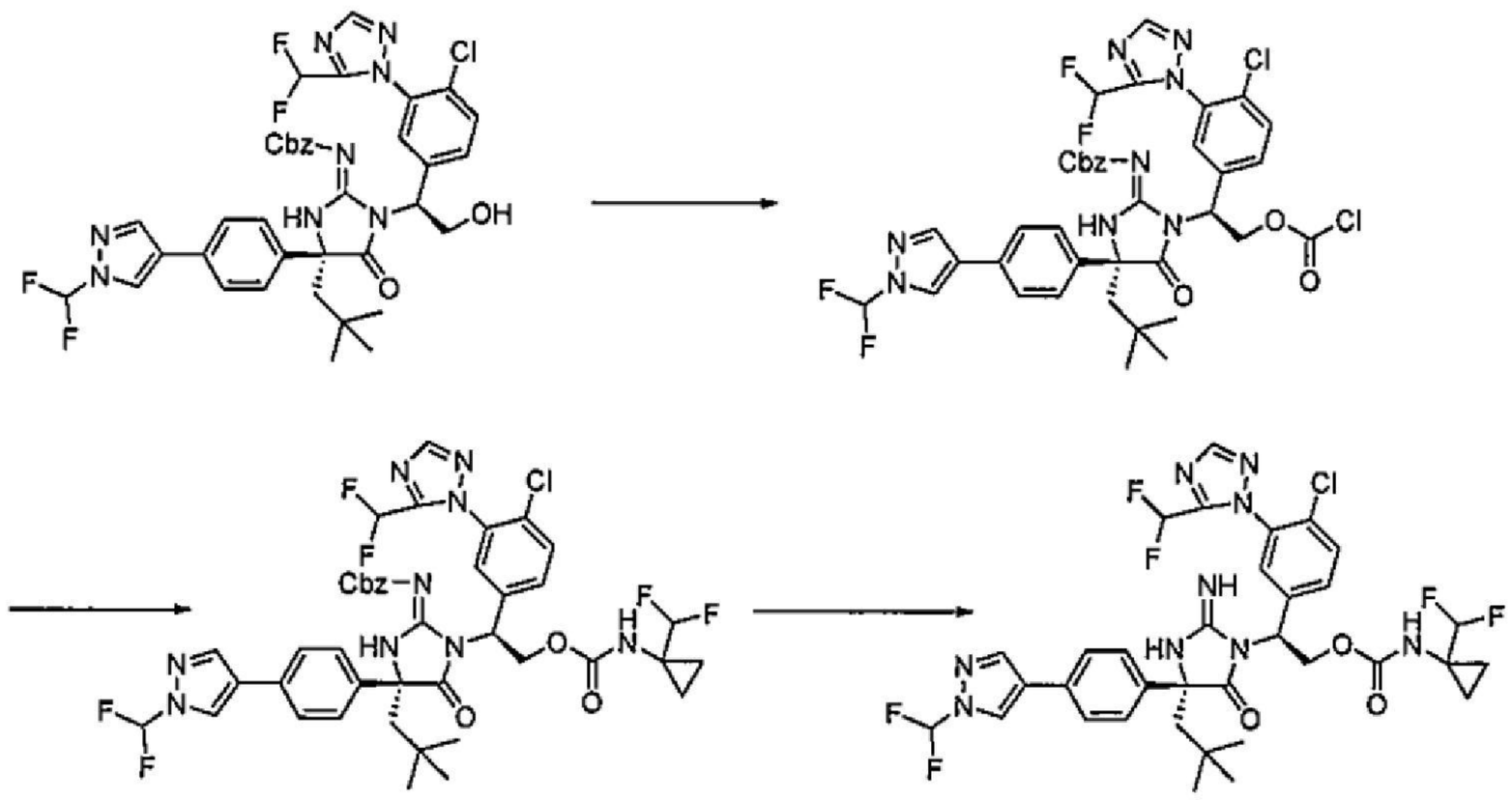


化合物178

除了使用1-甲基環丙烷-1-甲酸製備1-異氰酸酯基-1-甲基環丙烷以外，藉由與製備**化合物177**類似之方法製備**化合物178**。LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$之計算值: 730.3; 實驗值: 730.3。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 - 7.31 (m, 7H), 7.24 (s, 1H), 6.75 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.70 - 0.60 (m, 2H), 0.58 - 0.48 (m, 2H)。

【0561】

**實例67：製備化合物179**



化合物179

製備**氯甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-**

**(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯**：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(50 mg，0.065 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加2,6-二第三丁基-4-甲基吡啶(81 mg，0.39 mmol)及三光氣(9.7 mg，0.33 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時且未經進一步純化即立即用於下一反應中。

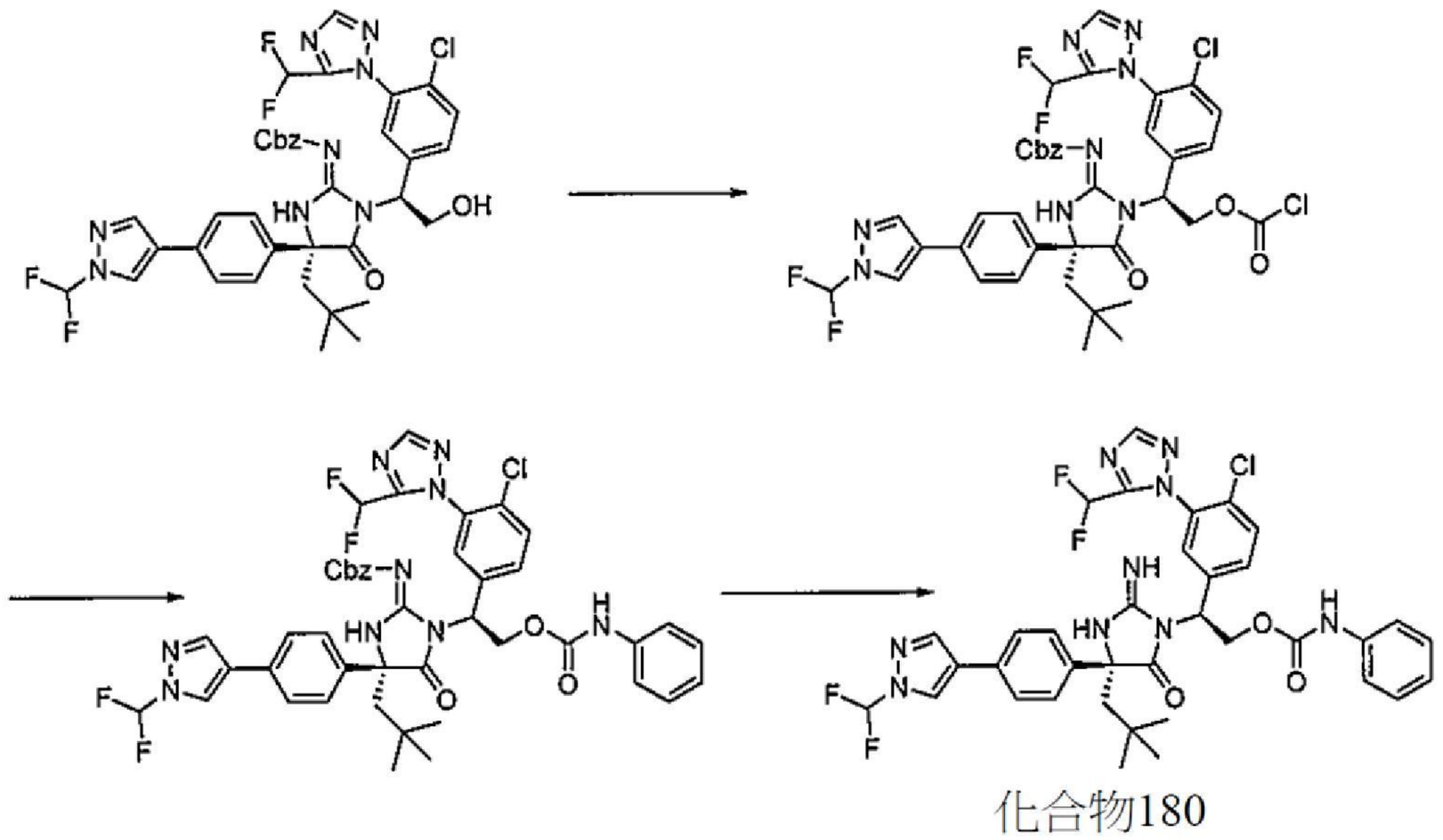
【0562】製備**(1-(二氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯**：向氯甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯於DCM (2 mL)中之溶液中添加二氟甲基環丙基胺鹽酸鹽(47 mg，0.33 mmol)及二異丙基乙胺(34 mg，0.26 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用1 N HCl溶液處理，用EtOAc萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且用0-100%梯度EtOAc/己烷溶離藉由矽膠管柱層析純化，得到產物。

【0563】製備化合物182：在60℃下加熱(1-(二氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯(50 mg，0.056 mmol)於TFA (2 mL)中之溶液2小時。濃縮反應混合物，溶解於MeOH中且用含有0.1% TFA之5-100%乙腈/水溶離藉由逆相HPLC純化，得到產物(40 mg，83%)。LCMS-ESI+: C34H34ClF6N9O3之計算值: 766.2 (M+H+); 實驗值: 766.2 (M+H+)。1H

NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.71 - 7.17 (m, 8H), 6.78 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 5.95 - 5.46 (m, 2H), 5.09 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.07 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.91 (m, 2H)。

【0564】

**實例68：製備化合物180**

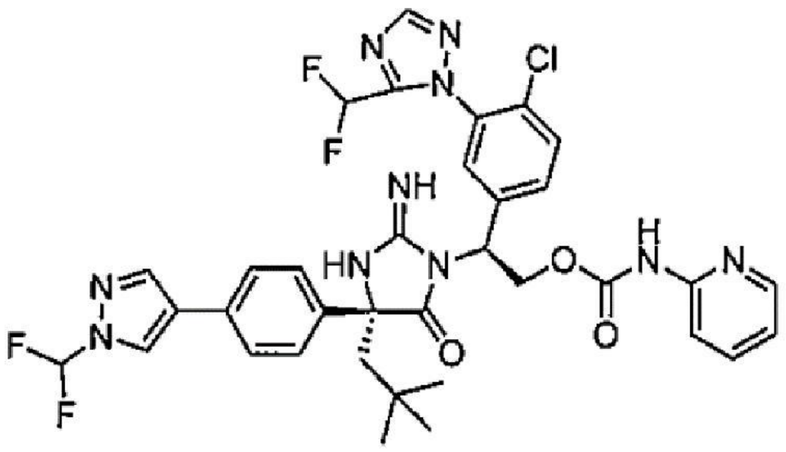


化合物180

除了使用苯胺代替二氟甲基環丙基胺以外，藉由與製備**化合物179**類似之方法製備**化合物180**。LCMS-ESI+ m/z $C_{36}H_{34}ClF_4N_9O_3$之計算值[M+H+]: 752.2; 實驗值: 752.6 [M+H+]。1H NMR (400 MHz, CD3CN) δ 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 - 7.02 (m, 13H), 6.71 (t, $J_{HF}$ = 52.3 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。

【0565】

**實例69：製備化合物181**

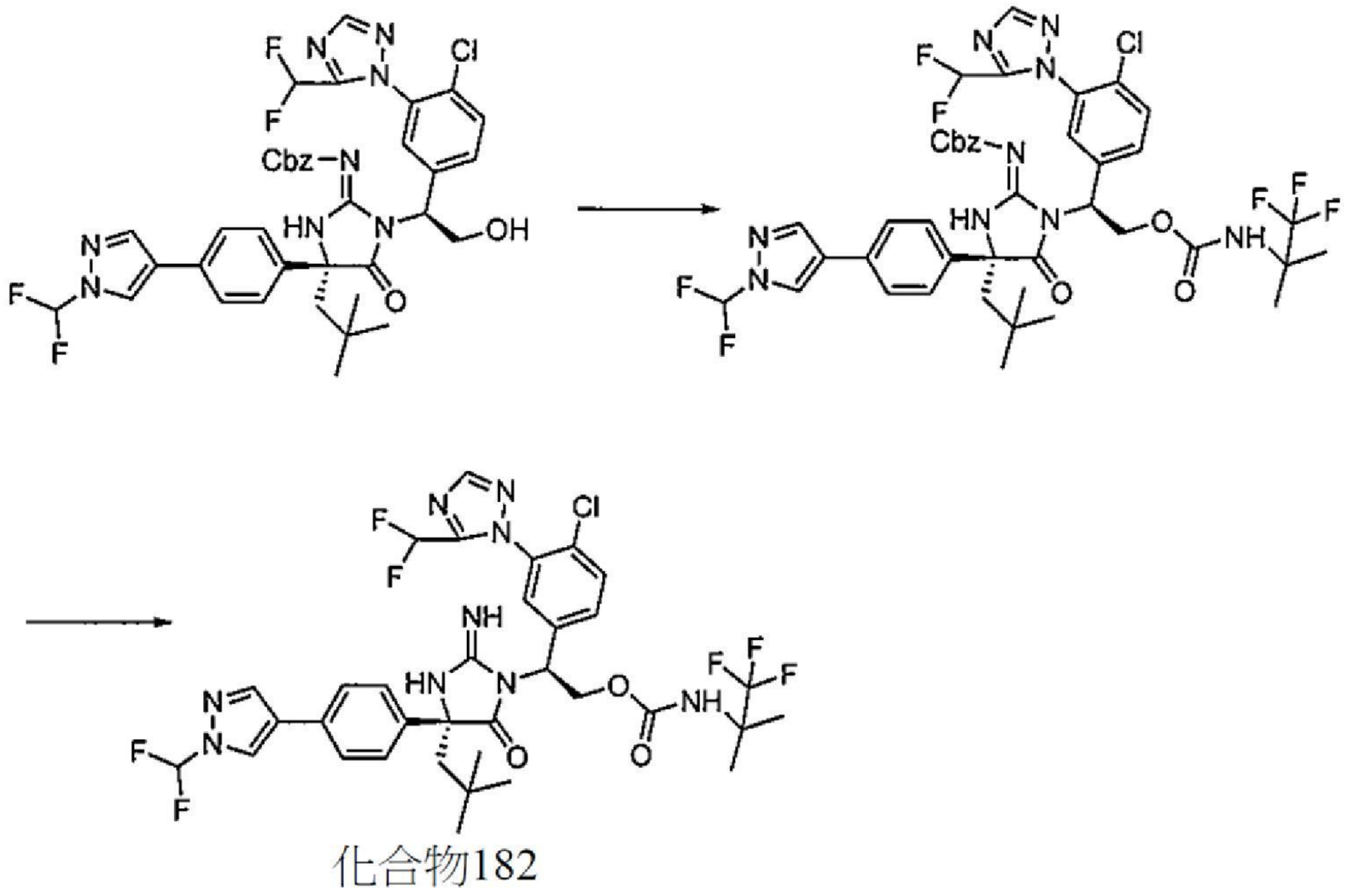


**化合物181**

除了使用吡啶-2-胺代替二氟甲基環丙基胺以外，藉由與製備化合物180類似之方法製備**化合物181**。LCMS-ESI+ m/z $C_{35}H_{33}ClF_4N_{10}O_3$之計算值 [M+H+]: 753.2 [M+H+]; 實驗值: 753.2。1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, $J$ = 5.1 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 - 7.00 (m, 11H), 6.79 (t, $J_{HF}$ = 52.5 Hz, 1H), 5.65 - 5.50 (m, 1H), 5.22 - 5.05 (m, 1H), 4.76 (dd, $J$ = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 0.87 (s, 9H)。

【0566】

**實例70：製備化合物182**



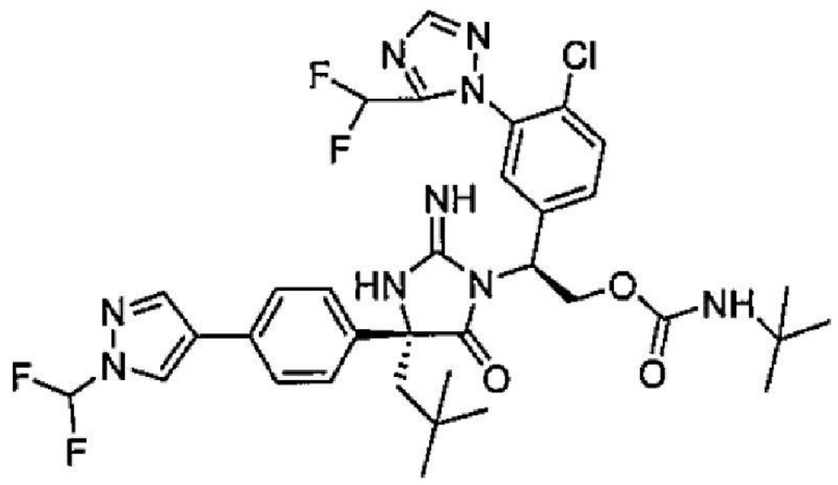
化合物182

除了使用3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸代替1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸且使用氯化銅代替第三丁醇鈦(IV)以外，根據用於製備**化合物177**之程序

製備**化合物182**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_7N_9O_3$之計算值: 786.2 (M+H+); 實驗值: 786.4 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 5H), 7.49 - 7.17 (m, 3H), 6.78 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.5, 9.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.51 (s, 6H), 0.99 (s, 9H)。

【0567】

**實例71：製備化合物183**

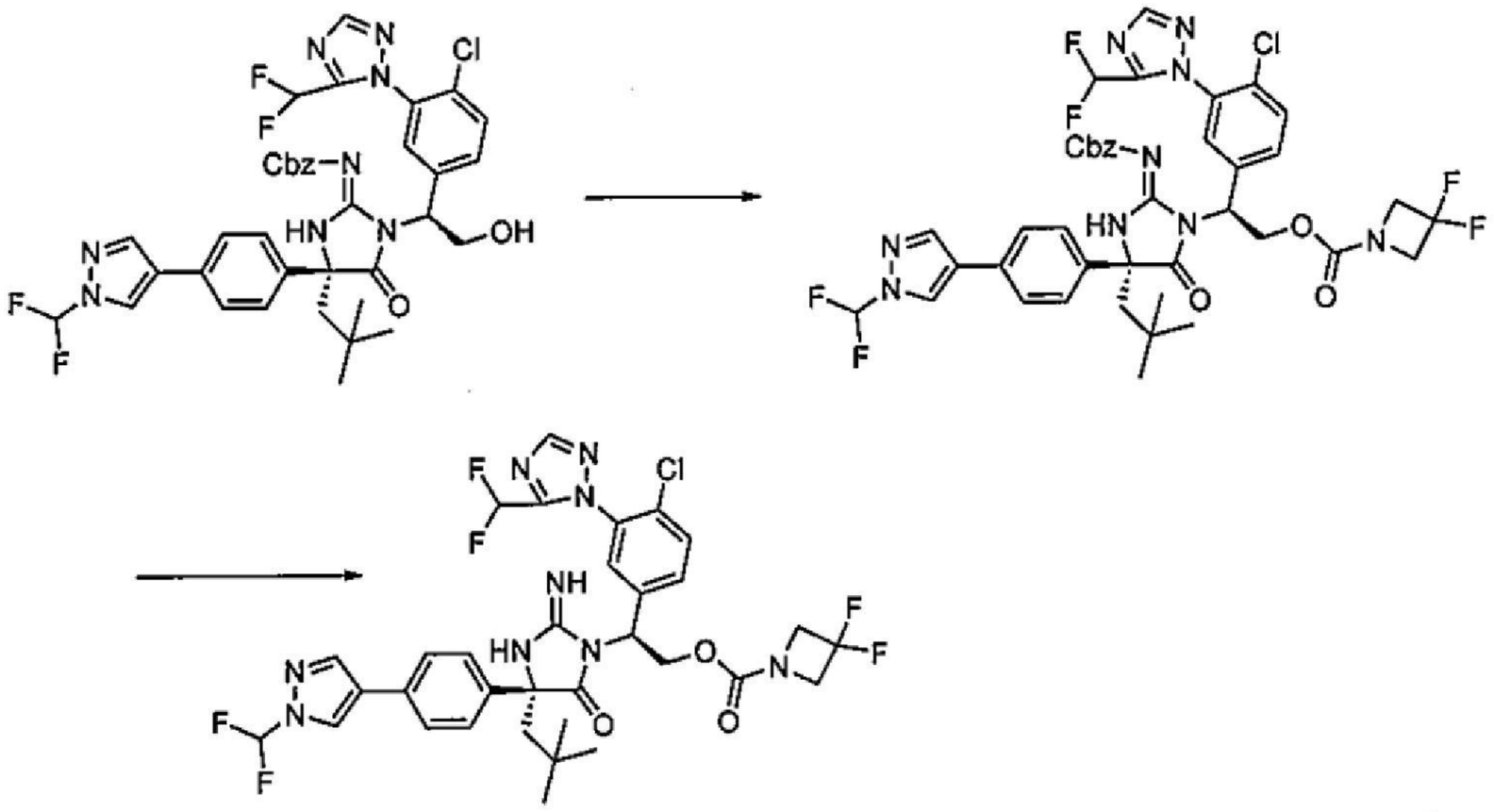


化合物183

除了使用2-異氰酸酯基-2-甲基丙烷代替1-異氰酸酯基-1-(三氟甲基)環丙烷且使用$MoO_2Cl_2(DMF)_2$代替第三丁醇鈦(IV)以外，根據用於製備**化合物177**之程序製備**化合物183**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{38}ClF_4N_9O_3$之計算值: 732.3 (M+H+); 實驗值: 732.4 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 5H), 7.46 - 7.18 (m, 3H), 6.8 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.00 (s, 9H)。

【0568】

**實例72：製備化合物184**



化合物184

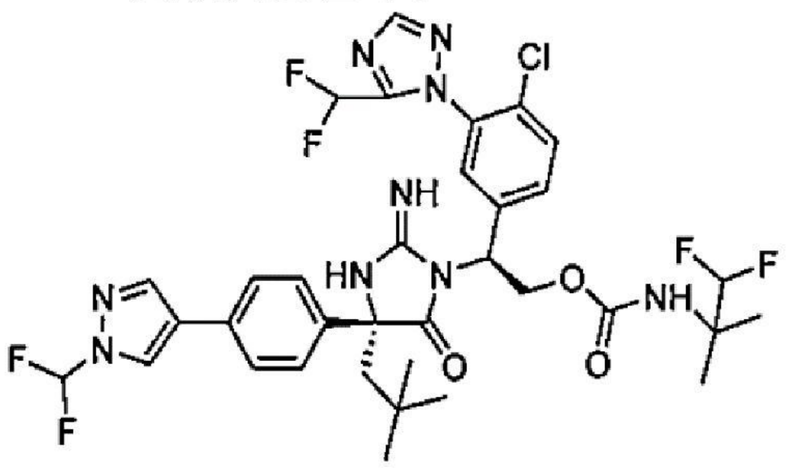
製備**3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯**：向((R)-1-((S)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(20 mg，0.026 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(33.6 mg，0.26 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(10.6 mg，0.065 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，接著添加3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(16.9 mg，0.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液處理且用EtOAc萃取。分離有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0569】製備化合物187：在60℃下加熱3,3-二氟氮雜環丁烷-1-甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯(17 mg，0.019 mmol)於TFA (1 mL)中之溶液2

小時。濃縮反應混合物，溶解於MeOH中且用具有0.1% TFA之5-100%乙腈/水溶離藉由逆相HPLC純化，得到產物(12.2 mg，87%)。LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$之計算值: 752.2 [M+H]+; 實驗值: 752.4 [M+H]+。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.14 - 7.96 (m, 2H), 7.71 - 7.25 (m, 8H), 6.82 (t, *J* =52 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.8 Hz, 4H), 2.48 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H)。

【0570】

**實例73：製備化合物185**

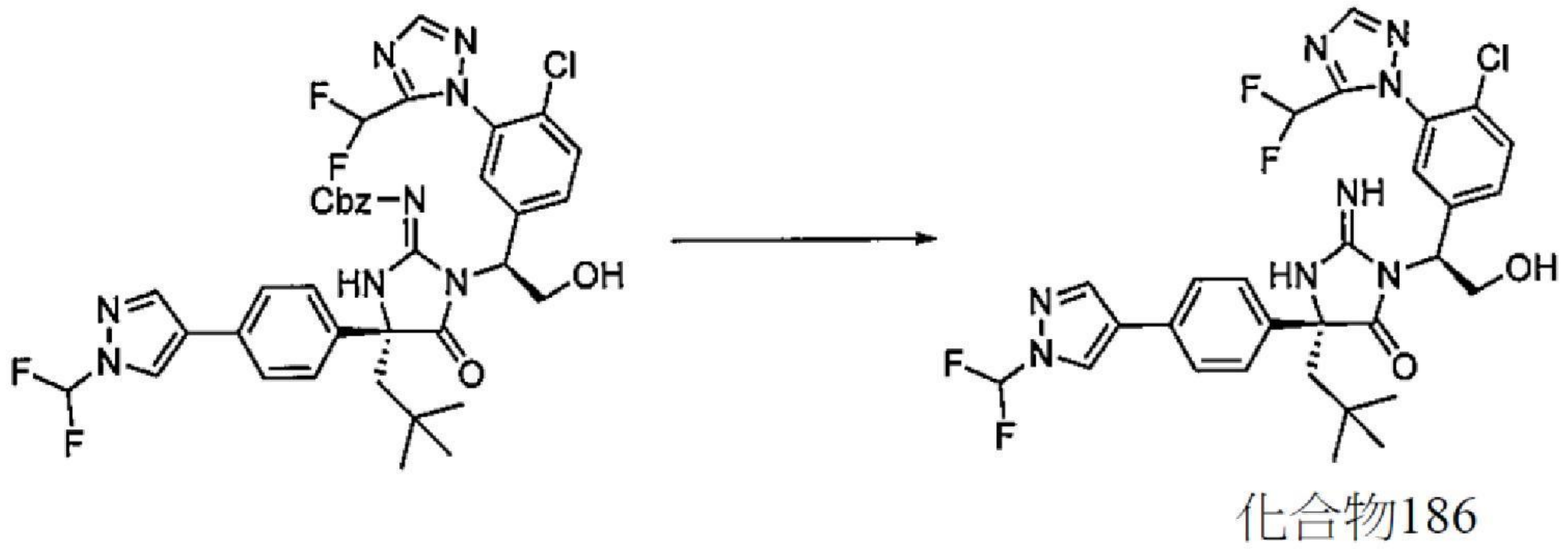


化合物185

除了使用3,3-二氟-2,2-二甲基丙酸代替三氟甲基環丙烷-1-甲酸且使用氯化銅代替第三丁醇鈦(IV)以外，根據用於製備**化合物177**之程序製備**化合物185**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 768.3 (M+H+); 實驗值: 768.4 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 - 7.13 (m, 9H), 6.80 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 6.14 (t, *J* = 60 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.00 (s, 9H)。

【0571】

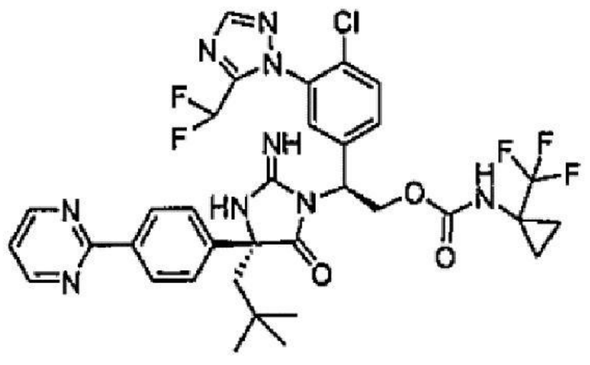
**實例74：製備化合物186**

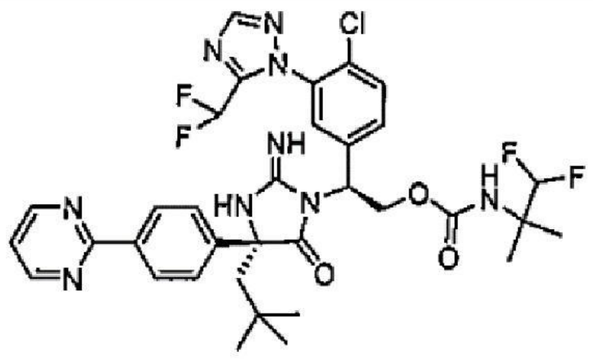
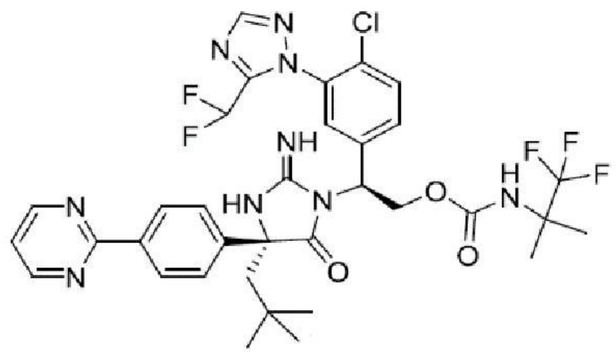


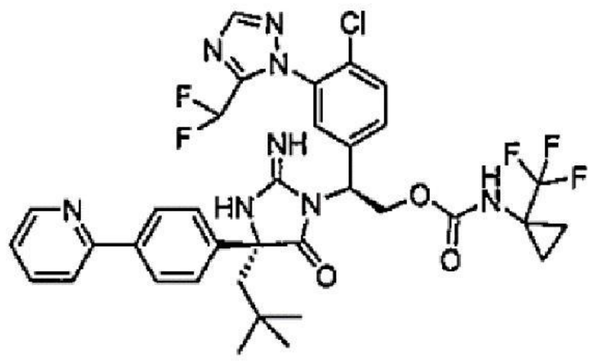
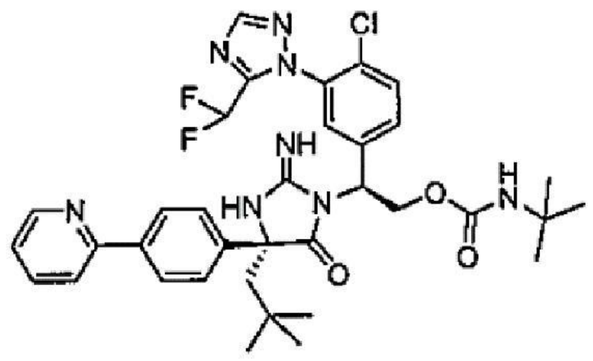
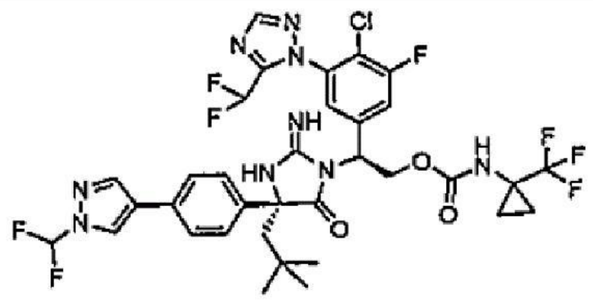

化合物186

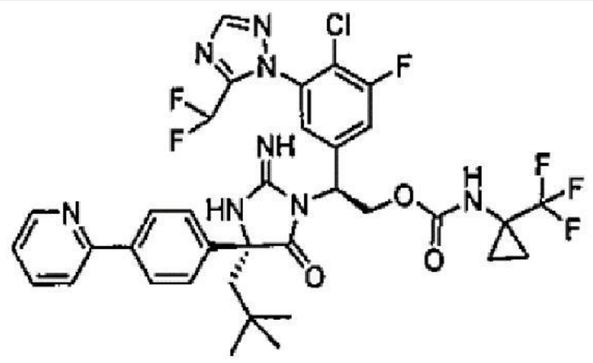
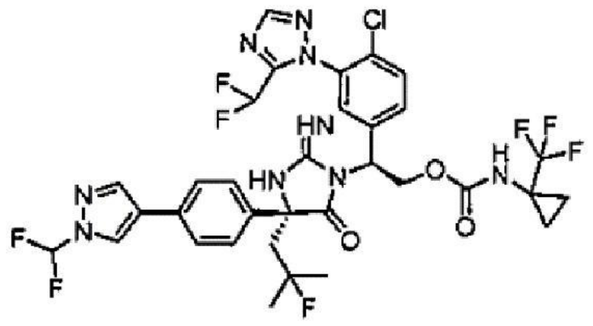
製備化合物186：在60℃下加熱((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(10 mg，0.013 mmol)於TFA (1 mL)中之溶液2小時。濃縮反應混合物，溶解於MeOH中且用具有0.1% TFA之5-100%乙腈/水溶離藉由逆相HPLC純化，得到產物(4.3 mg，44%)。LCMS-ESI+ m/z $C_{29}H_{29}ClF_4N_8O_2$之計算值[M+H+]: 633.2; 實驗值: 633.5 [M+H+]。1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.35 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.74 - 7.23 (m, 9H), 6.84 (t, $J_{HF}$ = 52.3 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 12.4, 5.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 0.85 (s, 9H)。

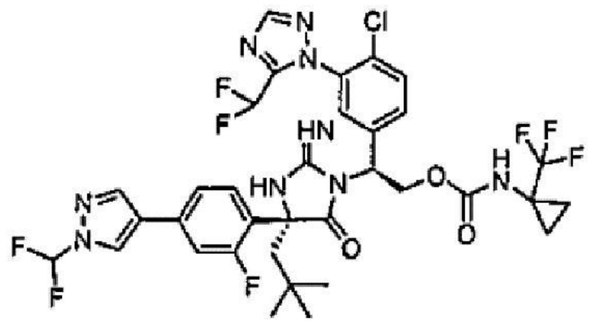
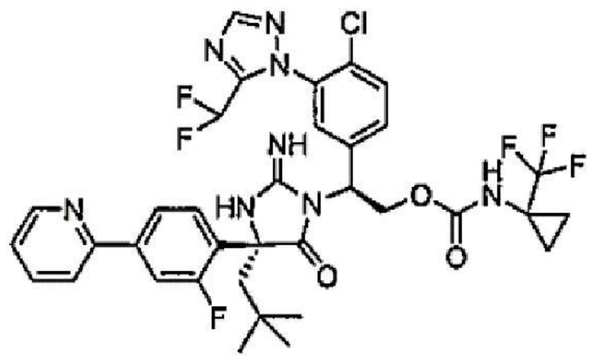
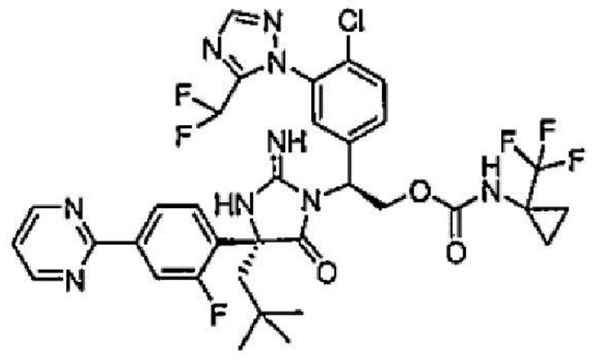
【0572】除非另有說明，否則以類似方式製備以下實例。

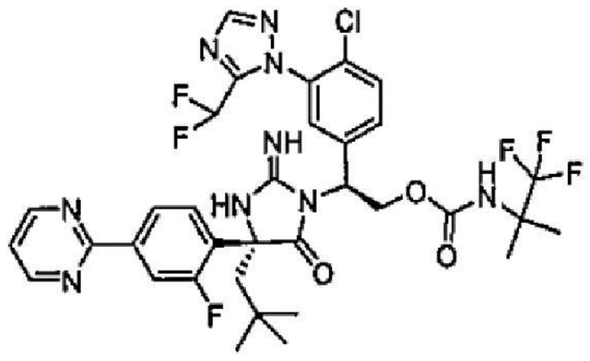
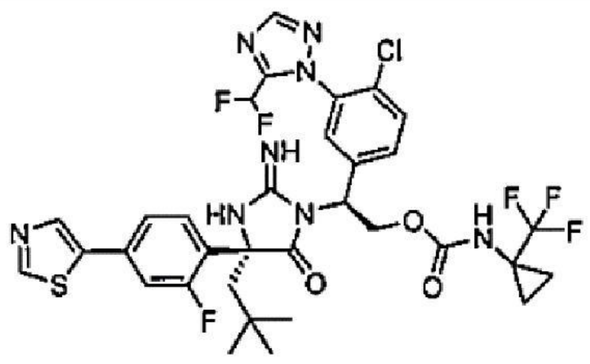
| 化合物編號 | 結構 | 質譜資料 | NMR 資料 |
|---|---|---|---|
| **187** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{34}H_{34}ClF_5N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 746.2; 實驗值: 746.3 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 - 7.48 (m, 4H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), |

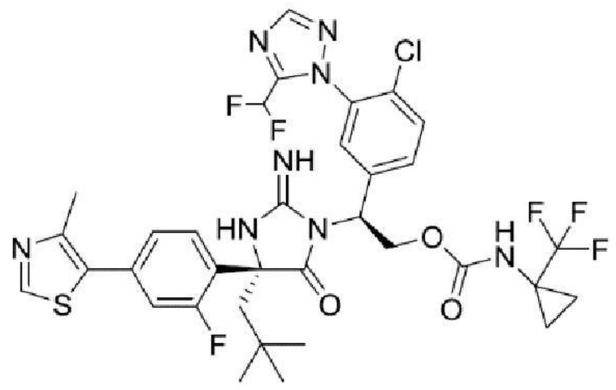
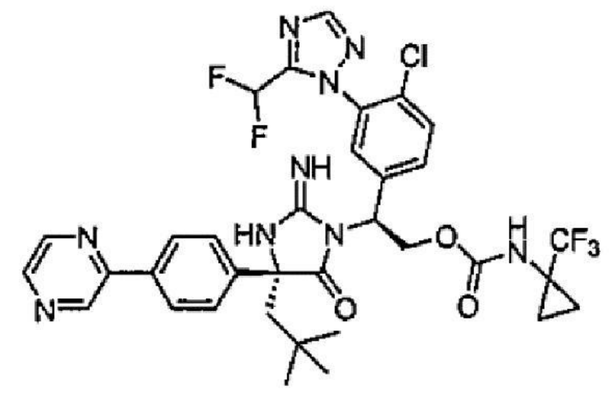
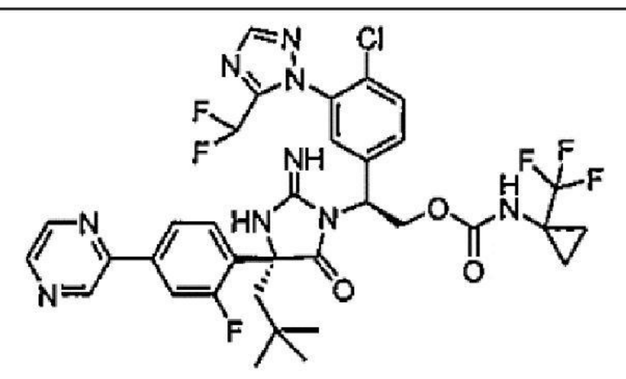
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 6.75 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.02 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **188** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{34}H_{37}ClF_4N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 730.3; 實驗值: 730.9 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.88 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 2H), 8.27 - 8.15 (m, 2H), 8.12 (dd, J = 14.1, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.34 (m, 3H), 6.90 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 11.6, 9.3 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.05 (s, 9H)。 |
| **189** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{34}H_{36}ClF_5N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 748.2; 實驗值: 748.9 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.89 (dd, J = 4.9, 1.0 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 - 7.33 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 6.76 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.18 - 5.00 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.52 (m, 6H), 1.01 (s, 9H)。 |

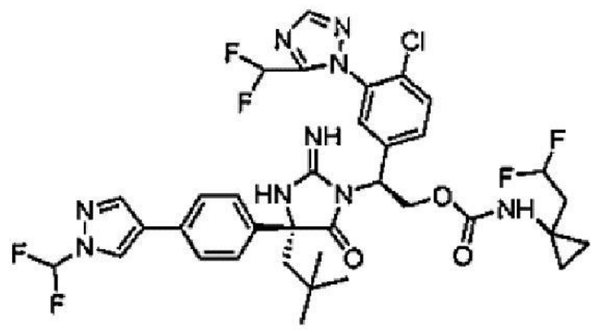
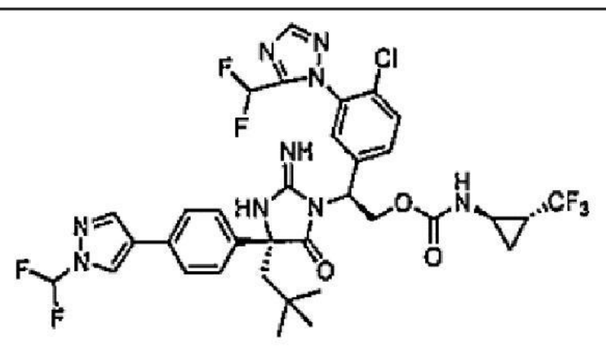
| | | | |
|---|---|---|---|
| **190** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{35}H_{35}ClF_5N_8O_3$ [M+H+]之計算值: 745.2; 實驗值: 745.1 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.74 - 8.60 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 - 7.87 (m, 5H), 7.67 - 7.43 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 6.79 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.32 - 1.17 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **191** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{35}H_{40}ClF_2N_8O_3$ [M+H+]之計算值: 693.3; 實驗值: 693.1 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.69 (ddd, J = 5.2, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.17 - 7.85 (m, 5H), 7.73 - 7.40 (m, 5H), 7.41 - 7.22 (m, 1H), 6.80 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.65 (dt, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **192** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 801.2; 實驗值: 801.8 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.64 (s, 1H), 7.44 - 7.15 (m, 3H), 6.93 - 6.50 (m, 6H), 6.24 (s, 1H), 6.01 (t, J = 52.1 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 11.6, |

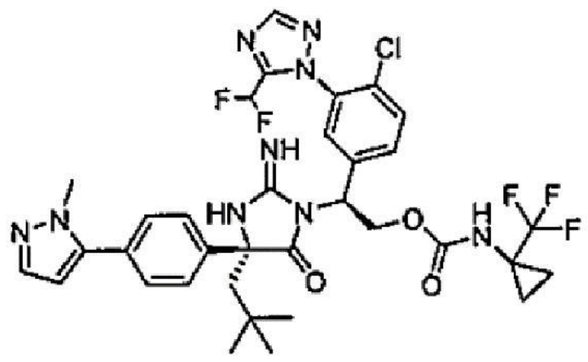
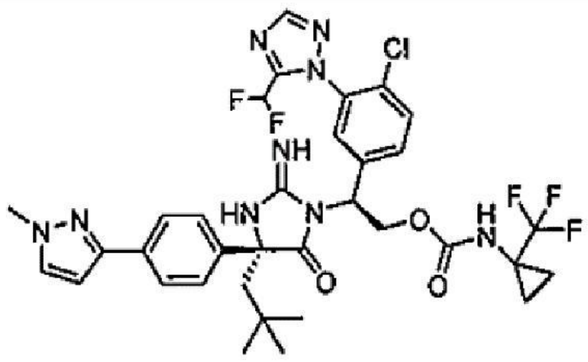
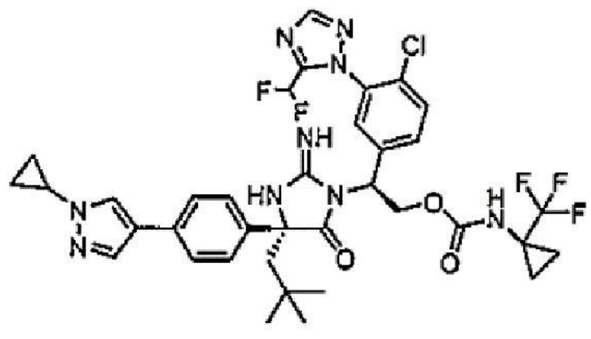
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 5.1 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 0.59 - 0.22 (m, 4H), 0.19 (s, 9H)。 |
| **193** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{35}H_{33}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 763.2; 實驗值: 763.0 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.94 (dt, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.63 - 6.63 (m, 9H), 6.38 (s, 1H), 6.01 (t, J = 52.1 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.16 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 0.54 - 0.22 (m, 4H), 0.19 (s, 9H)。 |
| **194** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{33}H_{30}ClF_8N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 788.2; 實驗值: 788.5 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.71 - 7.46 (m, 7H), 7.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 14.9, 9.3 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 26.5, 15.1 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.21 - 1.17 (m, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 2H)。 |

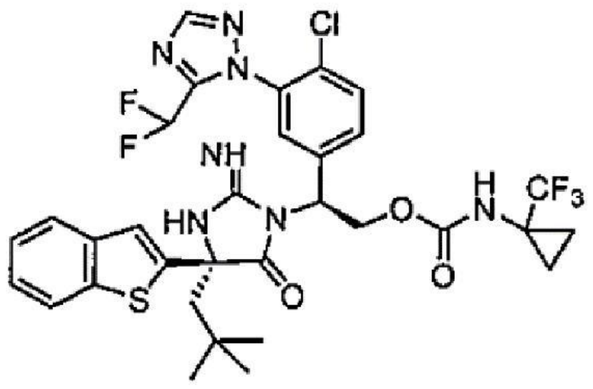
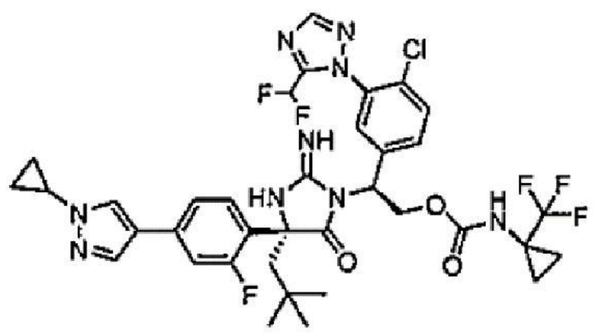
| | | | |
|---|---|---|---|
| **195** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 802.2; 實驗值: 802.6 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 - 7.11 (m, 7H), 6.93 - 6.61 (m, 2H), 5.42 (dd, J = 9.8, 4.3 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 2.42 - 2.18 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)。 |
| **196** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{35}H_{33}ClF_6N_8O_3$ [M+H+]之計算值: 763.2; 實驗值: 763.6 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 7.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.41 (m, 2H), 1.28 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.05 (s, 9H)。 |
| **197** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{34}H_{33}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 764.2; 實驗值: 764.9 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.29 - 8.01 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 6.90 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.7, 4.8 |

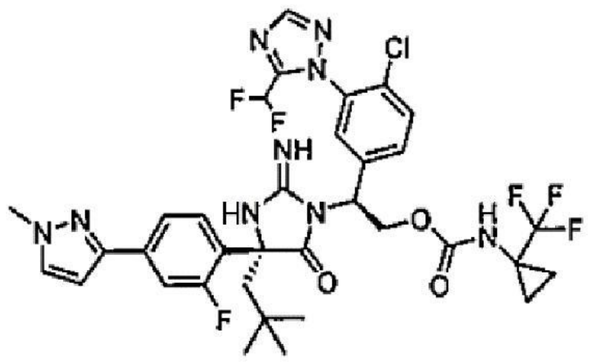
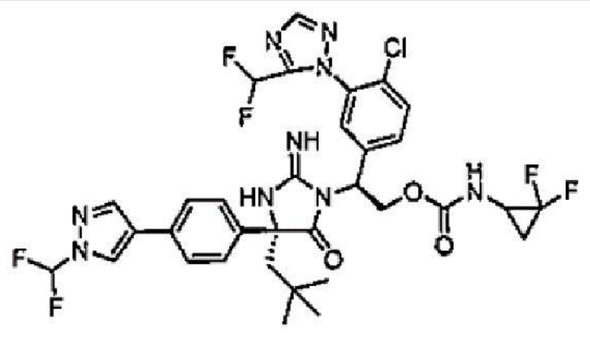
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 11.4, 9.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 2H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.05 (s, 11H)。 |
| **198** |  | LCMS-ESI+ m/z $C_{34}H_{35}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 766.2; 實驗值: 766.9 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.25 - 8.01 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.6, 9.2 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.05 (s, 9H)。 |
| **199** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{31}ClF_6N_8O_3S$ 之計算值: 769.2 (M+H+); 實驗值: 769.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 9.05 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 6.92 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.04 (s, 9H)。 |

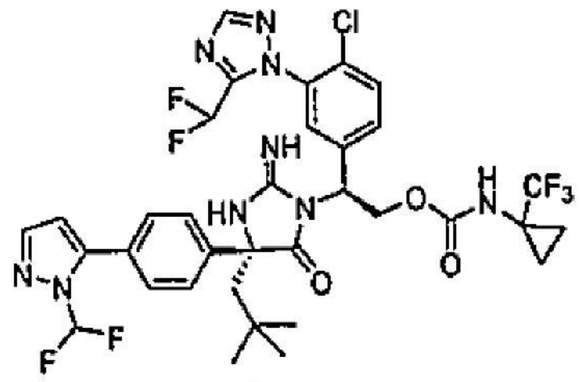
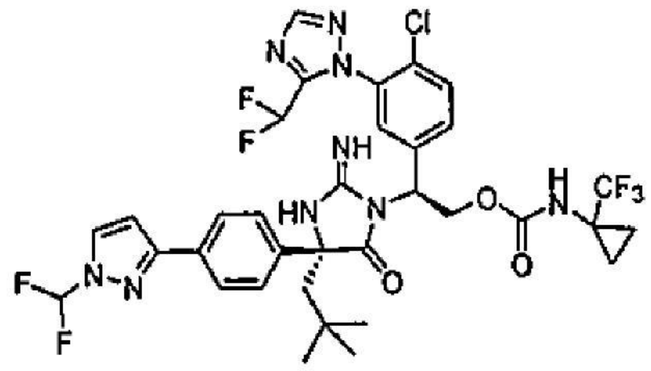
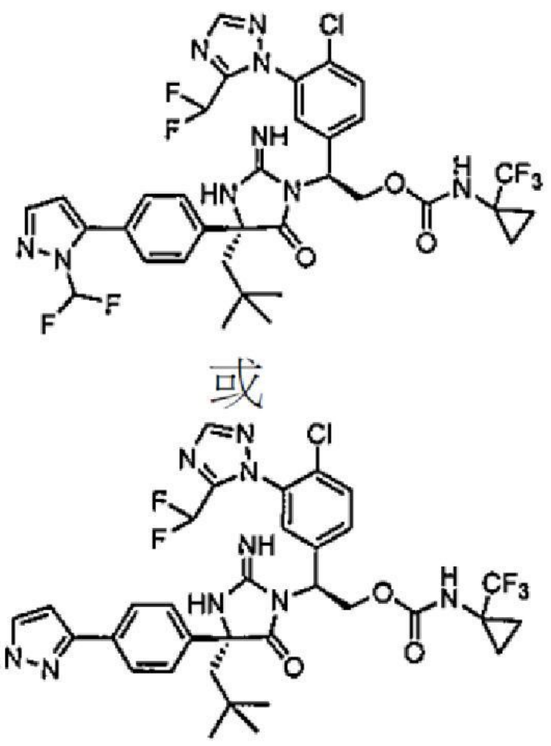
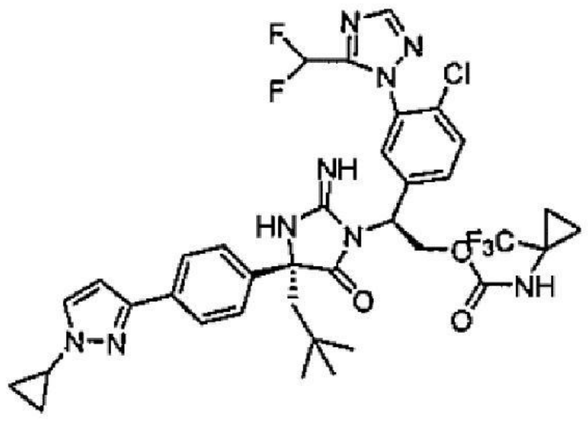
| | | | |
|---|---|---|---|
| **200** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_6N_8O_3S$ 之計算值: 783.2 (M+H+); 實驗值: 783.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.96 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 6.94 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.05 (s, 9H)。 |
| **201** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 746.2 (M+H+); 實驗值: 746.1 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 12.20 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.53 - 7.29 (m, 3H), 6.77 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 12.6, 6.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 15.7, 5.5 Hz, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.89 (d, J = 9.3 Hz, 9H)。 |
| **202** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{32}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 764.2; 實驗值: 764.6 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.66 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 - 7.76 (m, 2H), 7.71 |

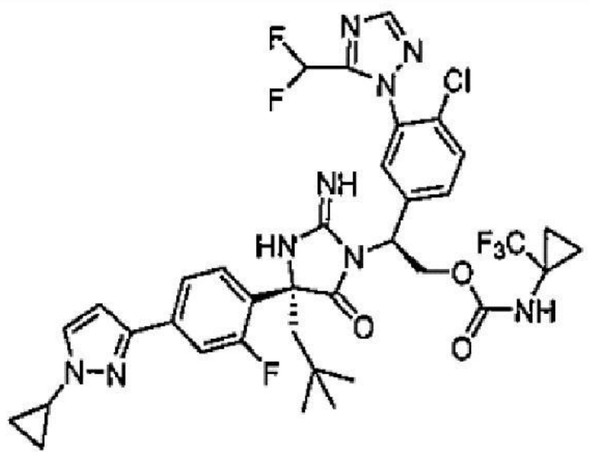
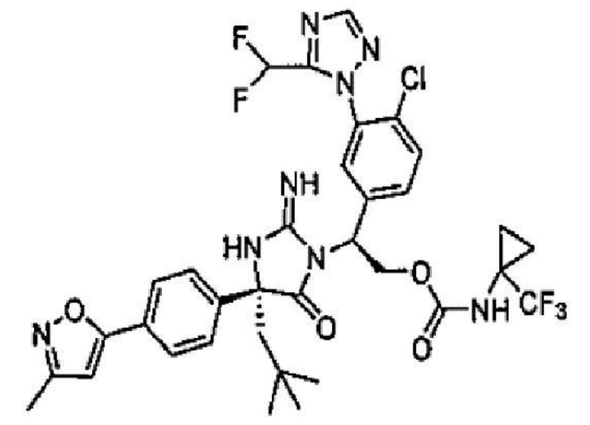
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | - 7.53 (m, 3H), 7.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.56 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 2.43 - 2.22 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。 |
| **203** |  | LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ $C_{35}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 780.2; 實驗值: 780.3。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.44 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.75 - 7.19 (m, 8H), 6.78 (t, J = 52 Hz,, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 11.5, 9.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.25 - 1.85 (m, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.77 (s, 4H)。 |
| **204** |  | LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$之計算值: 784.2; 實驗值: 784.3。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.69 - 7.18 (m, 8H), 6.80 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.03 (m, 1H), 4.74 (dt, J = 10.8, 5.0 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.99 (d, J = |

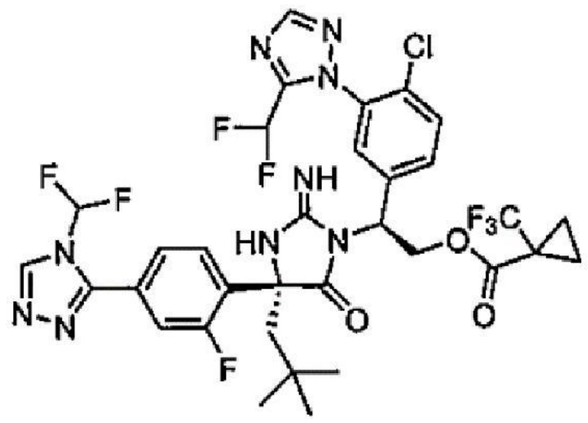
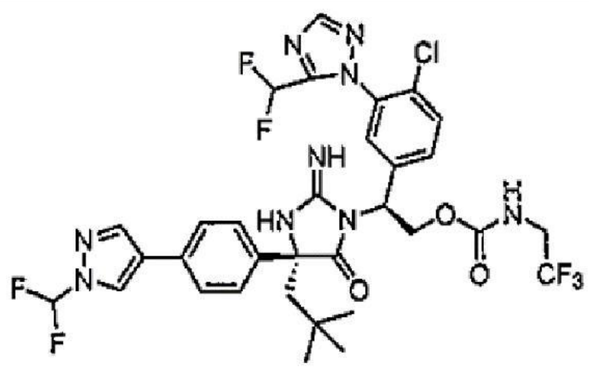
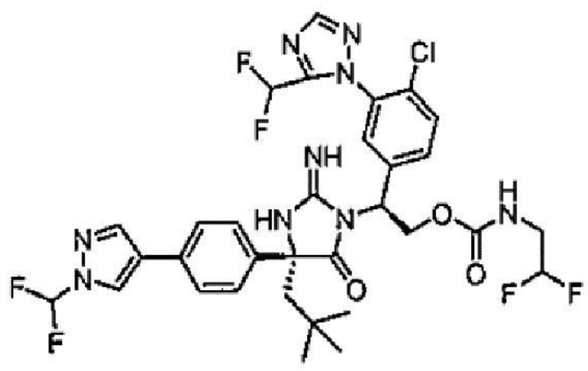
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.1 Hz, 9H)。 |
| **205** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 748.2 (M+H+); 實驗值: 748.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 - 7.31 (m, 7H), 6.87 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **206** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 748.2 (M+H+); 實驗值: 748.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.63 (m, 2H), 5.67 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **207** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$之計算值: 774.2 (M+H+); 實驗值: | 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.07 (s, 1H), 7.70 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 7.57 - 7.31 (m, 7H), 6.67 (t, J |

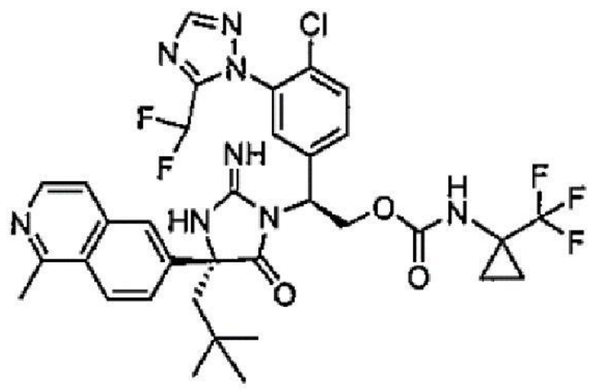
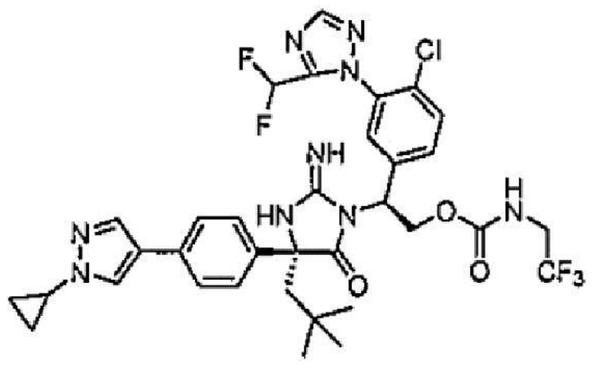
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 774.3 (M+H+)。 | = 52.6 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.62 (tt, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.38 - 1.91 (m, 2H), 1.19 - 0.80 (m, 17H)。 |
| **208** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{31}ClF_5N_7O_3S$ 之計算值: 724.2 (M+H+); 實驗值: 724.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 6.63 (t, J = 52.6 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 - 4.58 (m, 3H), 2.36 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.75 (m, 2H)。 |
| **209** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 792.2 (M+H+); 實驗值: 792.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.25 - 8.11 (m, 3H), 7.86 - 7.56 (m, 4H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 6.91 (t, J= 52Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 11.4, 9.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 3.68 (tt, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.20 (m, 2H), 1.27 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.20 - 1.04 (m, 6H), 1.02 (s, 9H)。 |

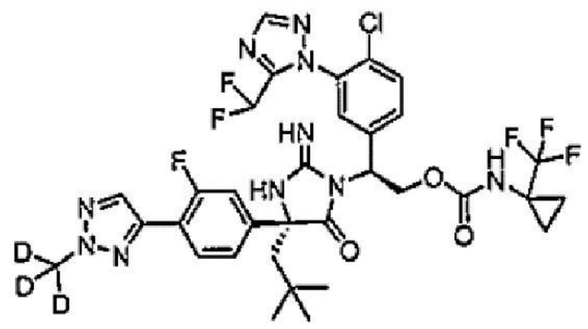
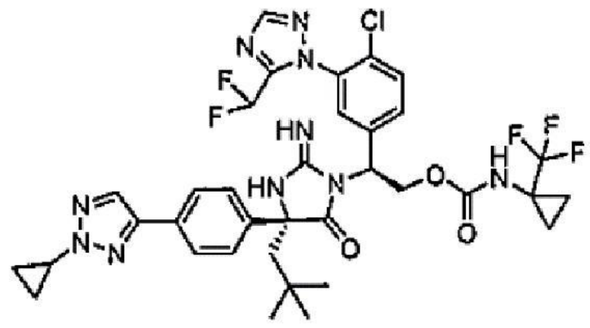
| | | | |
|---|---|---|---|
| **210** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$之計算值: 766.2 (M+H+); 實驗值: 766.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.18 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 52.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 11.4, 9.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.37 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.03 (s, 9H)。 |
| **211** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$之計算值: 752.2 (M+H+); 實驗值: 752.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.74 - 7.16 (m, 8H), 6.78 (t, J = 52Hz 1H), 5.68 (m, 4.8 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 15.1, 3.4 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.41 (br s, 1H), 0.99 (m, 9H)。 |

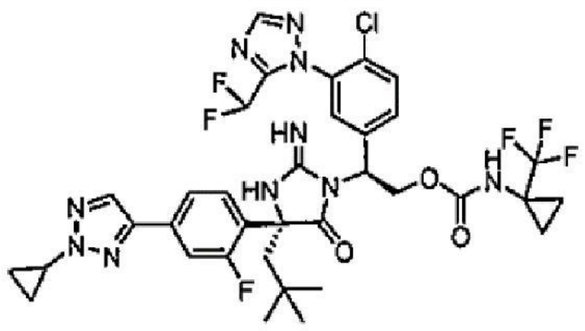
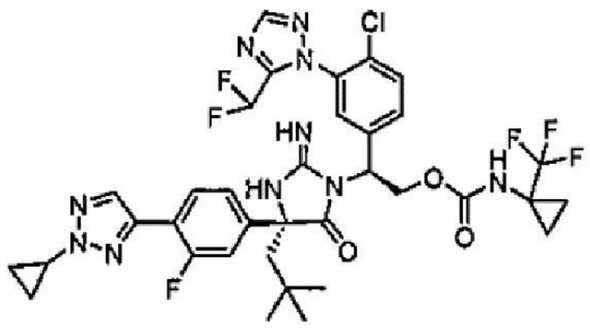
| | | | |
|---|---|---|---|
| **212** |  <br>或<br>  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$之計算值: 784.2 (M+H+); 實驗值: 784.7 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.19 (m, 6H), 6.92 - 6.56 (m, 2H), 5.68 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **213** |  <br>或<br> | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$之計算值: 784.2 (M+H+); 實驗值: 784.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.22 (m, 7H), 6.84 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.02 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **214** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$之計算值: 774.2 (M+H+); 實驗值: 774.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.07 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 - 7.33 (m, 6H), 6.69 (t, J = 52.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.63 (tt, |

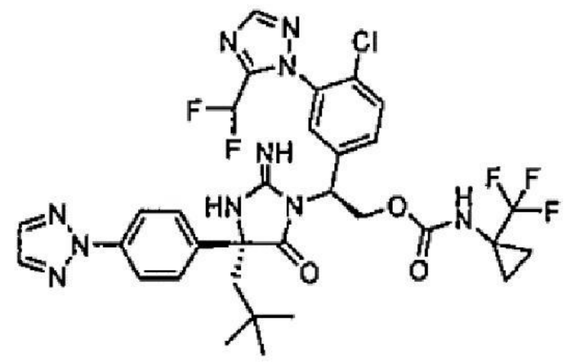
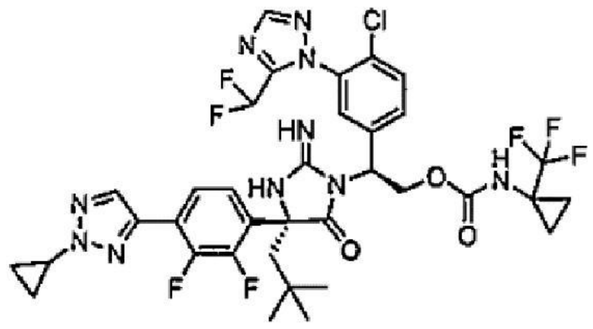
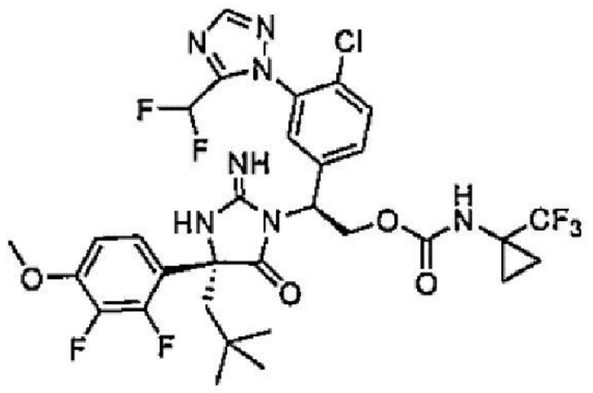
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.27 (d, 15.2 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.24 - 0.98 (m, 8H), 0.90 (s, 9H)。 |
| **215** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 792.2 (M+H+); 實驗值: 792.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.44 (m, 6H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 52Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.70 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.11 - 1.06 (m, 2H), 1.03 (s, 9H)。 |
| **216** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_5N_8O_4$之計算值: 749.2 (M+H+); 實驗值: 749.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.82 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.80 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。 |

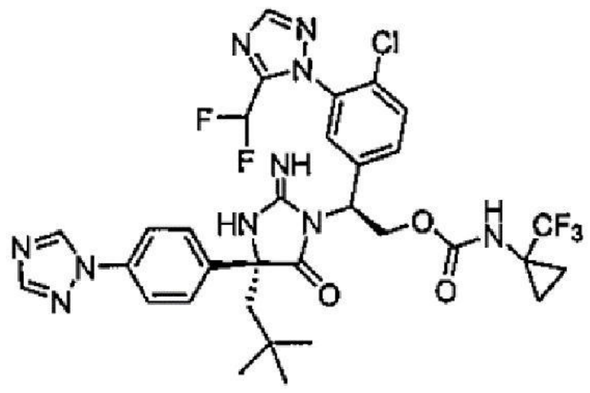
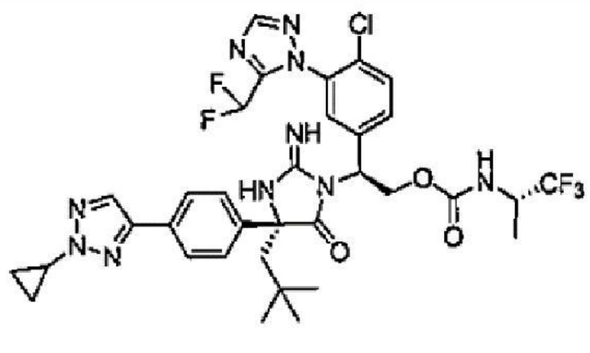
| | | | |
|---|---|---|---|
| **217** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_3$ 之計算值: 803.2 (M+H+); 實驗值: 803.0 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 9.04 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 - 7.34 (m, 7H), 6.91 (t, $J$ = 52 Hz, 1H) ◦ 5.59 (s, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.76 (dd, $J$ = 11.2, 5.7 Hz, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.32 - 1.15 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **218** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{31}ClF_7N_9O_3$之計算值: 758.2 (M+H+); 實驗值: 758.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.14 (m, 7H), 6.78 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.66 (m, 2H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **219** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_6N_9O_3$之計算值: 740.2 (M+H+); 實驗值: 740.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.72 - 7.13 (m, 8H), 6.79 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.01-5.71 (m, 1H), 5.67 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.5, 9.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 14.9 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), |

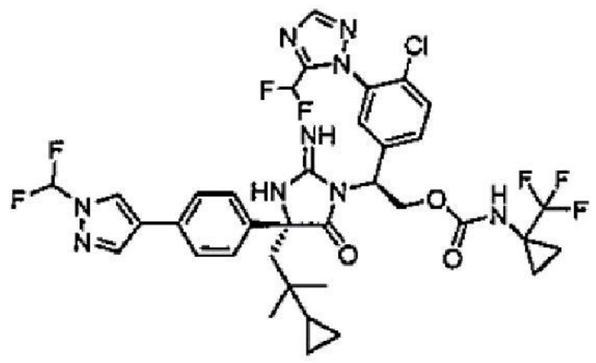
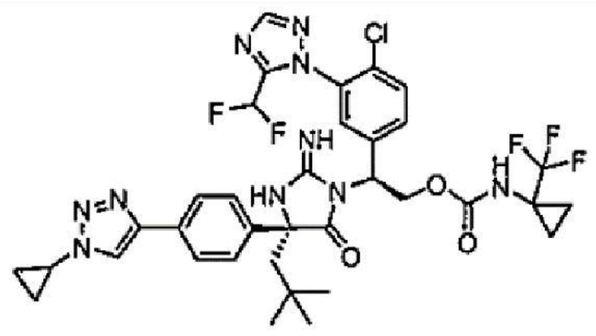
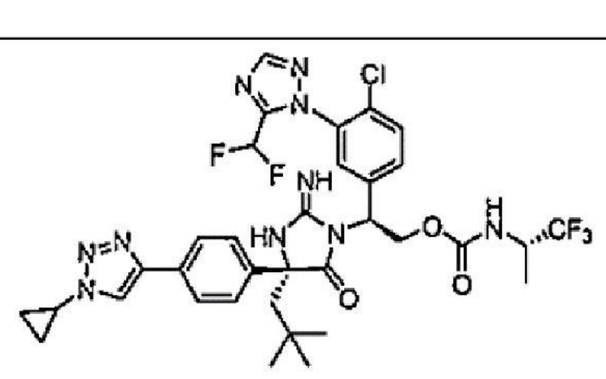
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.00 (s, 9H)。 |
| **220** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_8O_3$之計算值: 733.2 (M+H+); 實驗值: 733.8 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 8.14 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 2H), 7.28 - 7.10 (m, 1H), 6.67 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.56 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **221** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 748.2 (M+H+); 實驗值: 748.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.68 - 7.11 (m, 7H), 6.78 (t, J = 52Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 3.70 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |

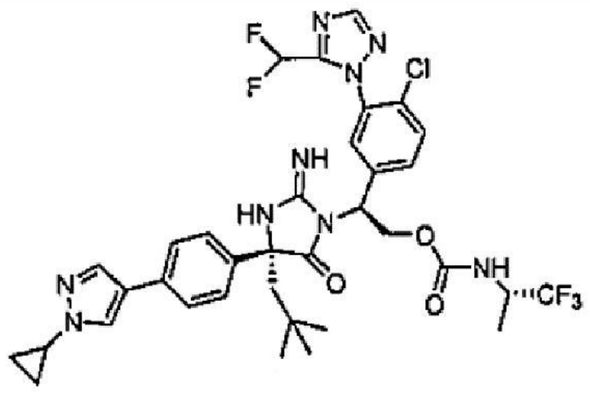
| | | | |
|---|---|---|---|
| **222** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{30}ClD_3F_6N_{10}O_3$之計算值: 770.2 (M+H+); 實驗值: 770.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 - 7.86 (m, 2H), 7.69 - 7.51 (m, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 6.78 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.98 (s, 9H)。 |
| **223** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$之計算值: 775.2 (M+H+); 實驗值: 775.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.78 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.02 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.11 (tt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.36 (tdd, J = 5.1, 4.3, 2.0 Hz, 2H), 1.28 (dt, J = 7.7, 3.2 Hz, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |

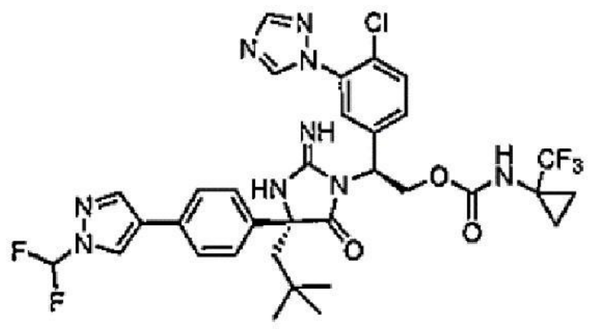
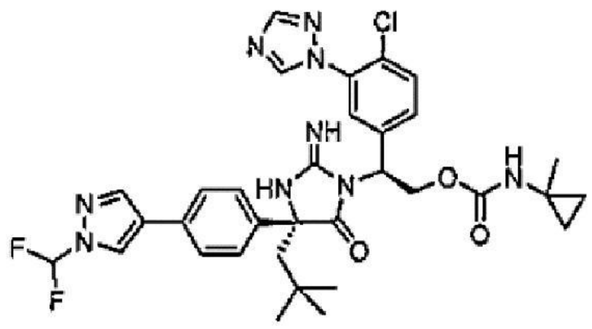
| | | | |
|---|---|---|---|
| **224** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$ 之計算值: 793.2 (M+H+); 實驗值: 793.4 (M+H+)。 $^1H$ | NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.39 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 11.4, 9.5 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 4.11 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 1.37 - 1.31 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H)。 |
| **225** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$ 之計算值: 793.2 (M+H+); 實驗值: 793.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.40 - 7.15 (m, 4H), 6.76 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 11.4, 9.5 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.3, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (dt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.15 (td, J = 7.6, 5.4 Hz, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)。 |

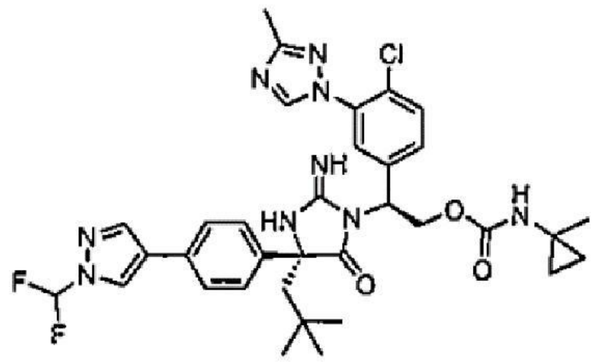
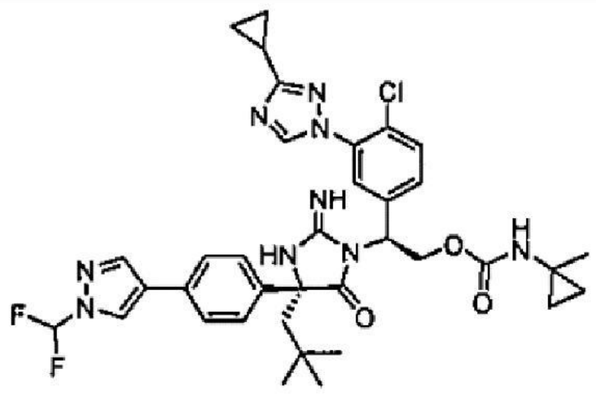
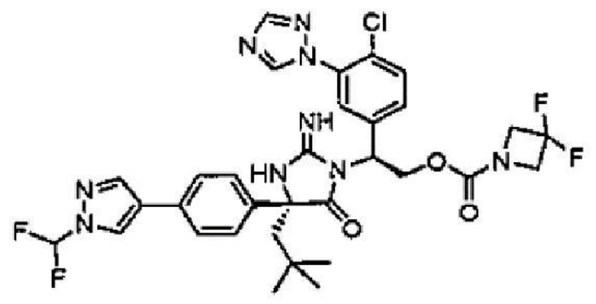
| | | | |
|---|---|---|---|
| **226** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$ 之計算值, 735.2 (M+H); 實驗值, 735.4。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.77 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 2.50 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **227** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$ 之計算值: 811.2 (M+H+); 實驗值: 811.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.31 - 7.88 (m, 3H), 7.86 - 7.45 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 52.3 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 2.39 (q, J = 15.1 Hz, 2H), 1.38 - 1.07 (m, 8H), 1.03 (s, 9H)。 |
| **228** |  | LCMS-ESI+: $C_{31}H_{31}ClF_7N_7O_4$之計算值: 734.2 (M+H+); 實驗值: 734.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.27 (m, 1H), 7.71 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.02 - 6.75 (m, 3H), 5.67 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.06 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.45 - 2.26 (m, 2H), 1.40 - 1.26 (m, 4H), 1.01 |

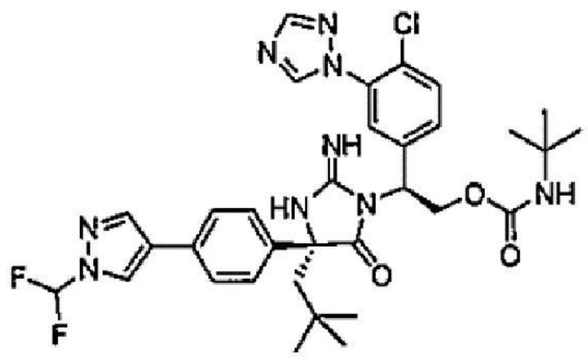
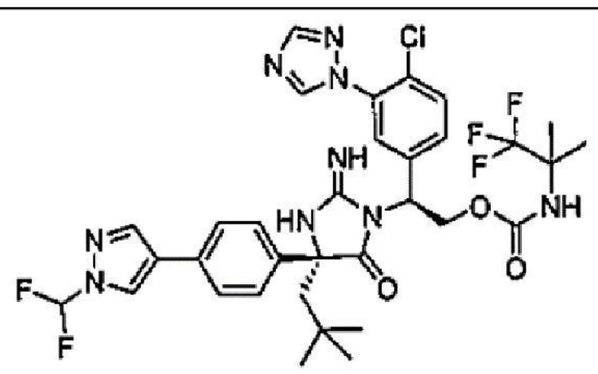
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (s, 9H)。 |
| **229** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$ 之計算值: 735.2 (M+H+); 實驗值: 732.5 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 9.12 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.53 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 6.79 (t, $J$ = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, $J$ = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 1H), 4.72 (dd, $J$ = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.50 (d, $J$ = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, $J$ = 15.2 Hz, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **230** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$ 之計算值:763.3 (M+H+); 實驗值: 763.9 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.01 (m, 2H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 1H), 4.12 (dt, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.36 (ddd, J = 3.7, 2.7, 0.9 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (tdd, J = 8.0, 5.1, 0.8 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |

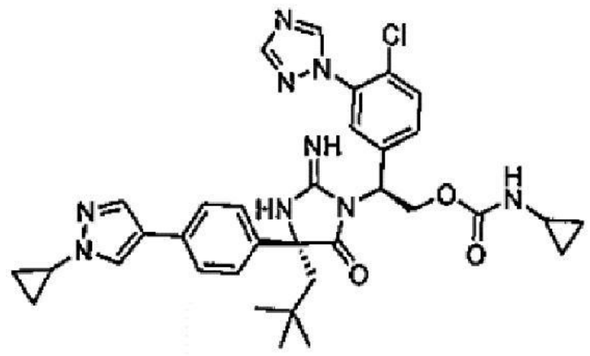
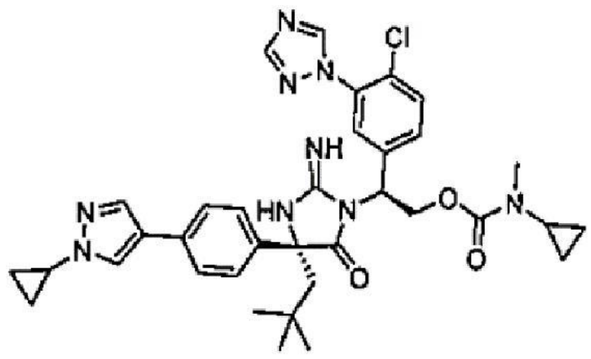
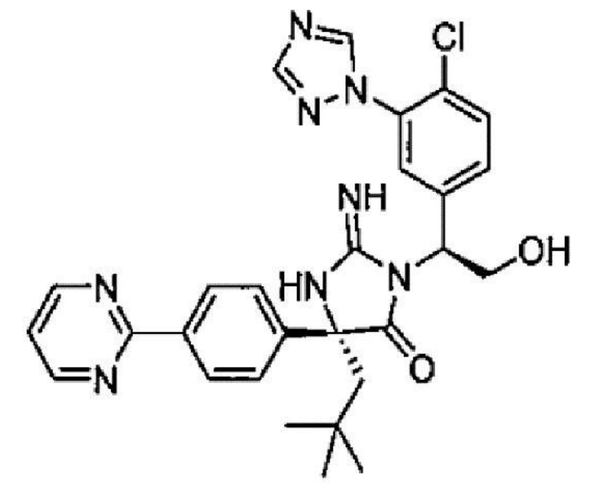
| | | | |
|---|---|---|---|
| **231** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{35}ClF_7N_9O_3$之計算值: 810.2; 實驗值810.4. | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.41 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.84 - 7.09 (m, 8H), 6.75 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.13 - 4.97 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 0.79 (s, 6H), 0.25 (dd, J = 19.8, 7.5 Hz, 5H)。 |
| **232** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$之計算值: 775.3 (M+H+); 實驗值: 775.8 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.98 (tt, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.34 - 1.17 (m, 6H), 1.08 (s, 2H), 0.98 (s, 9H)。 |
| **233** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$之計算值: 763.3 (M+H+); 實驗值: 763.8 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, |

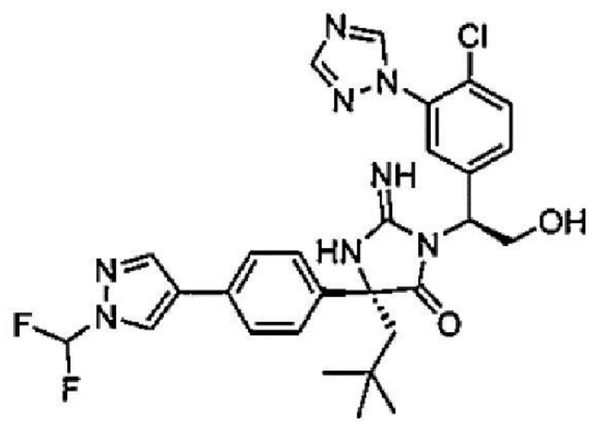
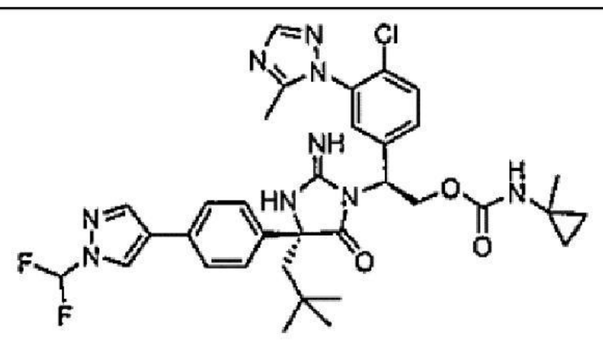
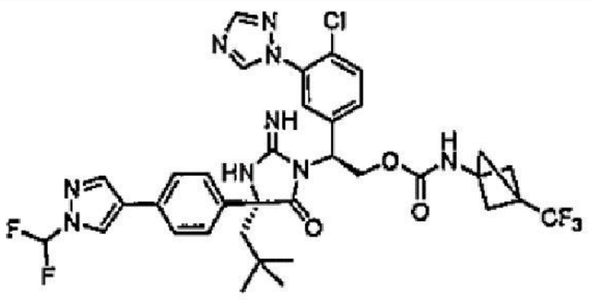
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.30 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.99 (tt, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.35 - 1.17 (m, 7H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **234** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{38}ClF_5N_9O_3$之計算值:762.3 (M+H+); 實驗值: 763.0 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.79 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.14 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **235** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_3$之計算值: 666.2 (M+H+); 實驗值: | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 - 7.32 |

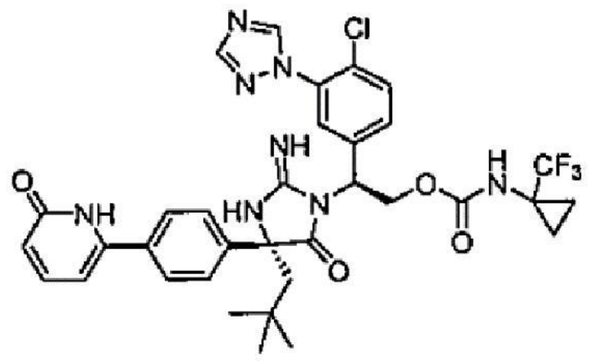
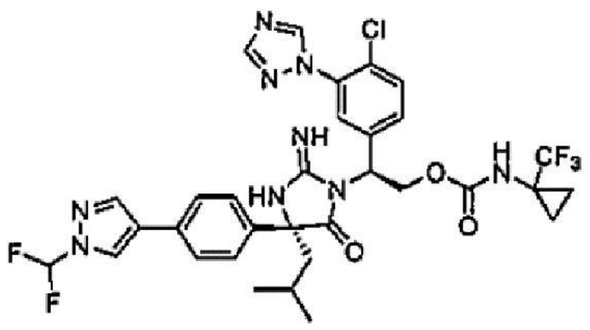
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 662.4 (M+H+)。 | (m, 9H), 5.61 - 5.36 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.30 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.41 (m, 2H)。 |
| **236** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 734.1 (M+H+); 實驗值: 734.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.72 - 7.23 (m, 8H), 5.49 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.12 - 4.97 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.04 (s, 2H), 0.96 (s, 9H)。 |
| **237** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$之計算值: 680.2 (M+H+); 實驗值: 680.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.72 - 7.14 (m, 8H), 5.46-5.47 (m, 1H), 4.96-4.97 (m, 1H), 4.62-4.63 (m, 1H), 2.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 24.5 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.65 (m, 2H), 0.53 (m, 2H)。 |

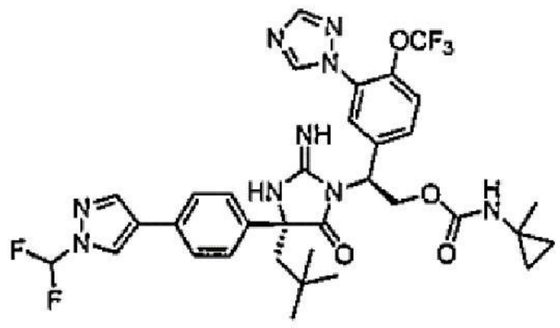
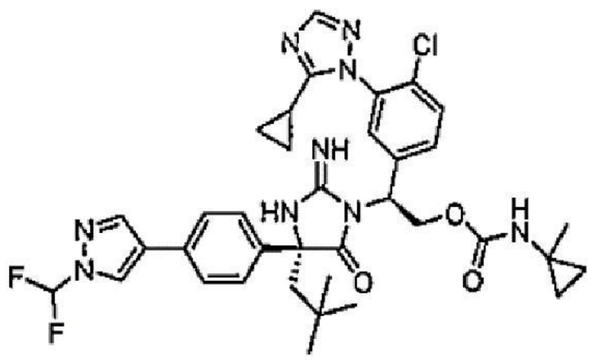
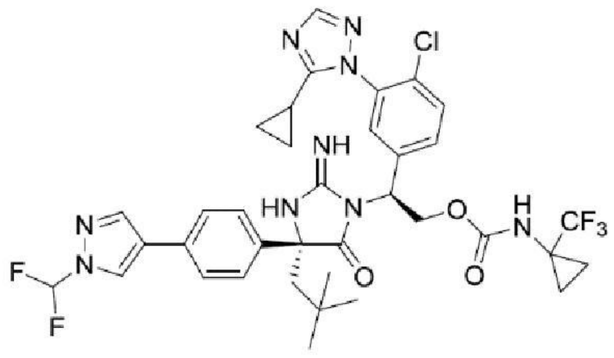
| | | | |
|---|---|---|---|
| **238** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{38}ClF_2N_9O_3$之計算值: 694.2 (M+H+); 實驗值: 694.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.54 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 - 7.22 (m, 8H), 5.62 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.69 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。 |
| **239** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{40}ClF_2N_9O_3$之計算值: 720.2 (M+H+); 實驗值: 720.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.46 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.73 - 7.29 (m, 8H), 5.61 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 11.4, 9.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.96 (tt, J = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。 |
| **240** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_4N_9O_3$之計算值: 702.1 (M+H+); 實驗值: 702.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 3H), 7.53 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 5.67 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, |

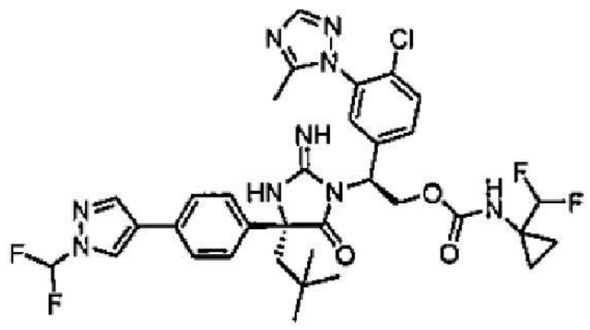
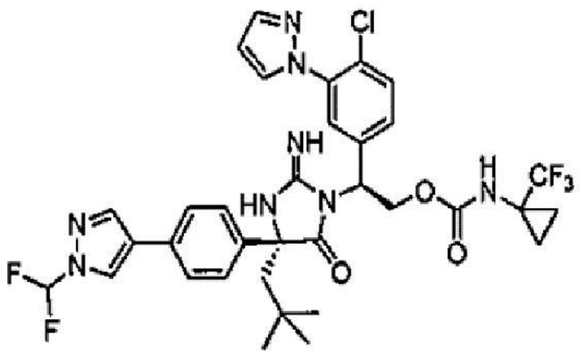
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 5.04 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.85-4.86 (m, 1H), 4.27 (m, 4H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **241** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{38}ClF_2N_9O_3$之計算值: 682.3 (M+H+); 實驗值: 682.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.68 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 - 7.25 (m, 8H), 5.64 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **242** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 736.2 (M+H+); 實驗值: 736.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.67 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 - 7.29 (m, 8H), 5.66 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.5, 9.4 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.51 (s, 6H), 0.98 (s, 9H)。 |

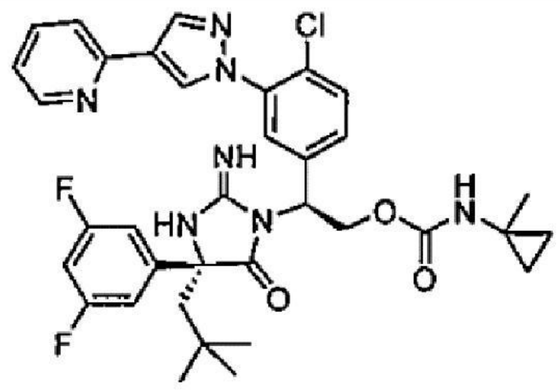
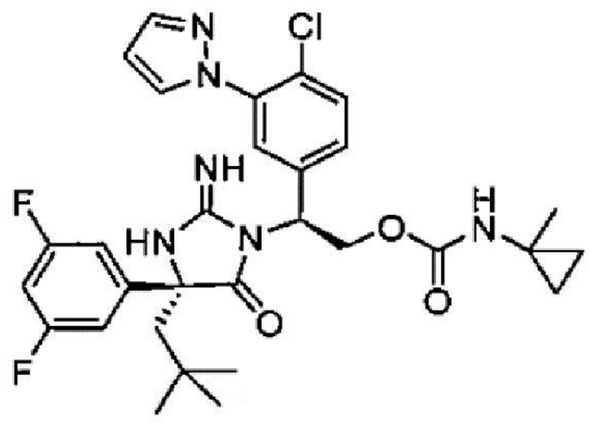
| | | | |
|---|---|---|---|
| **243** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{38}ClN_9O_3$之計算值: 656.2 (M+H+); 實驗值: 656.1 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.66 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.67 - 7.23 (m, 7H), 5.63 (m, 1H), 5.06 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 3.70 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.21 - 1.03 (m, 4H), 0.99 (s, 9H), 0.72 - 0.34 (m, 4H)。 |
| **244** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{40}ClN_9O_3$之計算值: 670.3 (M+H+); 實驗值: 670.1 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.69 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.67 - 7.27 (m, 7H), 5.69 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.70 (dt, J = 7.5, 3.6 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.24 - 1.03 (m, 4H), 0.99 (s, 9H), 0.80 - 0.48 (m, 4H)。 |
| **245** |  | LCMS-ESI+: $C_{28}H_{29}ClN_8O_2$之計算值: 545.2 (M+H+); 實驗值: 545.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.73 (m, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 3H), 7.46 (ddd, J = 8.5, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 5.45 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 11.2, 8.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 11.3, |

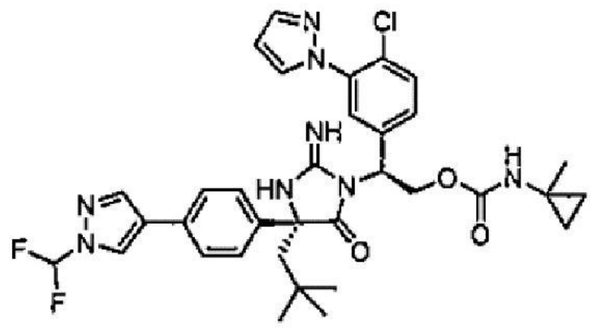
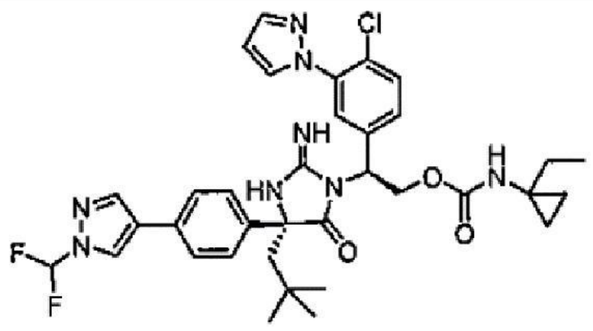
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 4.4 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **246** |  | LCMS-ESI+: $C_{28}H_{29}ClF_2N_8O_2$之計算值: 583.2 [M+H+]; 實驗值: 583.3 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 - 7.20 (m, 8H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 2H), 0.85 (s, 9H)。 |
| **247** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{38}ClF_2N_9O_3$之計算值: 694.2 [M+H+]; 實驗值: 694.3 [M+H+]。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 - 7.14 (m, 8H), 5.63 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.75 - 0.65 (m, 2H), 0.63 - 0.51 (m, 2H)。 |
| **248** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 760.2 (M+H+); 實驗值: 760.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.67 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.72 - 7.25 (m, 8H), 5.63 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.35 |

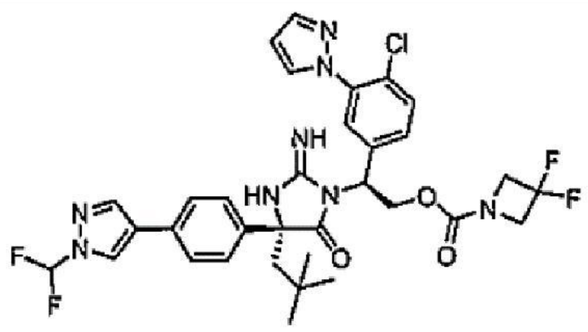
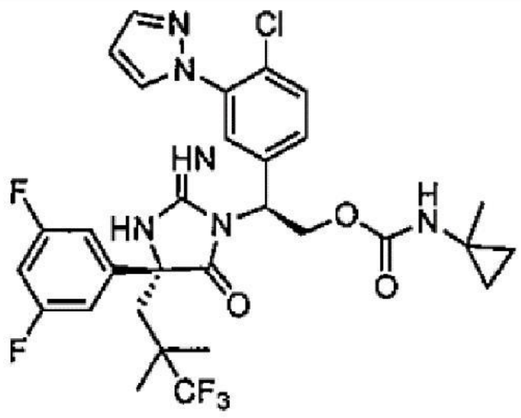
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | - 1.96 (m, 7H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **249** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_3N_8O_4$之計算值: 711.3 (M+H+); 實驗值: 711.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 3H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.66 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.16 - 5.01 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, 15.1 Hz, 1H), 1.36 - 1.19 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **250** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{31}ClF_5N_9O_3$之計算值: 720.2 (M+H+); 實驗值: 720.0 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 7.55 - 7.30 (m, 5H), 5.67 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 14.7, 6.3 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 14.7, 6.1 Hz, 1H), 1.76 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 |

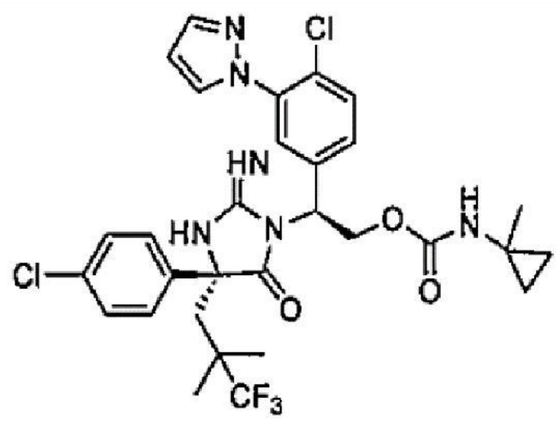
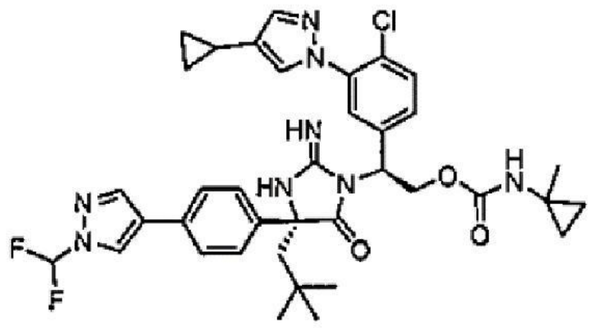
| | | | |
|---|---|---|---|
| **251** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}F_5N_9O_4$之計算值: 730.3 (M+H+); 實驗值: 730.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.70 (s, 1H), 8.45 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.69 - 7.58 (m, 3H), 7.58 - 7.44 (m, 5H), 5.67 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.4, 9.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.79 - 0.65 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)。 |
| **252** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{40}ClF_2N_9O_3$之計算值: 720.3 (M+H+); 實驗值: 720.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 - 7.31 (m, 7H), 7.26 (s, 1H), 5.56 - 5.36 (m, 1H), 4.98 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 11.3, 5.8 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.40 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.94 - 0.80 (m, 4H), 0.70 - 0.62 (m, 2H), 0.61 - 0.50 (m, 2H)。 |
| **253** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{37}F_5N_9O_3$之計算值: 774.3 (M+H+); 實驗值: 774.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 - 7.31 (m, 7H), 7.25 (s, 1H), 5.63 - 5.39 (m, 1H), 5.14 - 4.96 (m, 1H), |

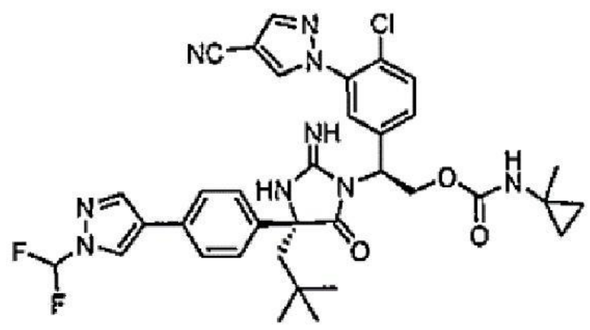
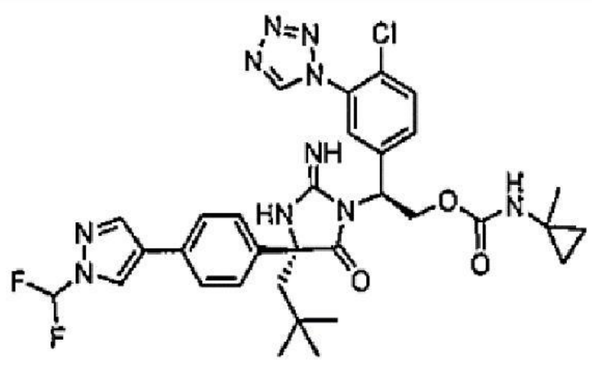
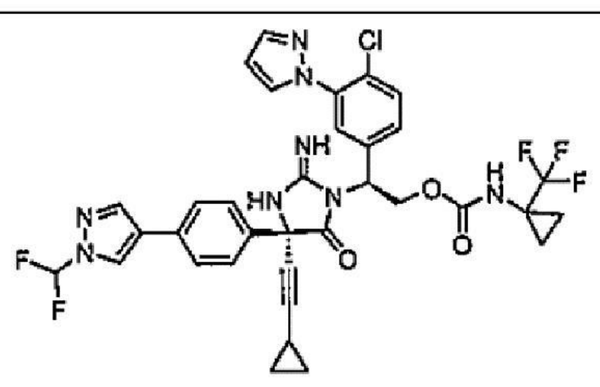
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 4.68 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.93 - 0.84 (m, 4H)。 |
| **254** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$之計算值: 730.3 (M+H+); 實驗值: 730.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 - 7.19 (m, 8H), 5.67 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.08 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H),, 2.02 (s, 3H), 1.07 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.91 (m, 2H)。 |
| ***255*** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{34}ClF_5N_8O_3$之計算值: 733.2 (M+H+); 實驗值: 733.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.32 (m, 8H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。 |

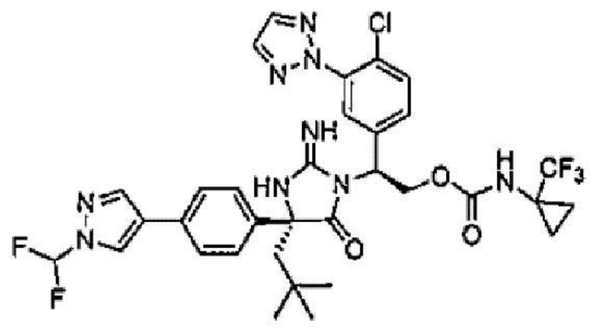
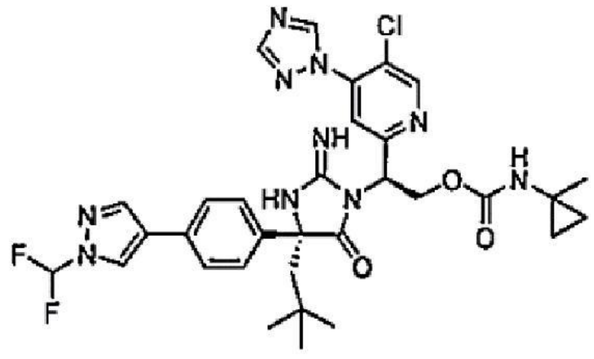
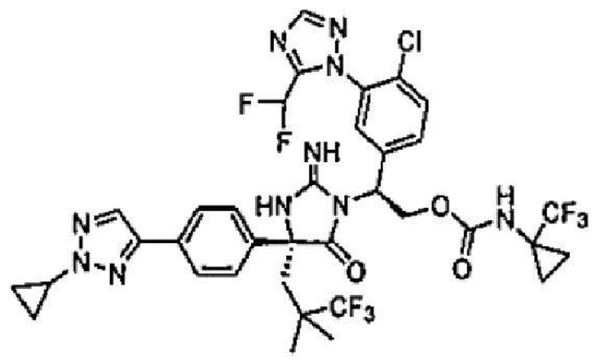
| | | | |
|---|---|---|---|
| **256** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_2N_7O_3$之計算值: 676.2 (M+H+); 實驗值: 676.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.68 - 8.50 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.14 - 8.00 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.64 (dd, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 5.05 (q, J = 12.9, 10.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.77 - 0.50 (m, 4H)。 |
| **257** |  | LCMS-ESI+: $C_{30}H_{33}ClF_2N_6O_3$之計算值: 599.2 (M+H+); 實驗值: 599.1 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 6.49 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.67 (s, 2H), 0.55 (s, 2H)。 |

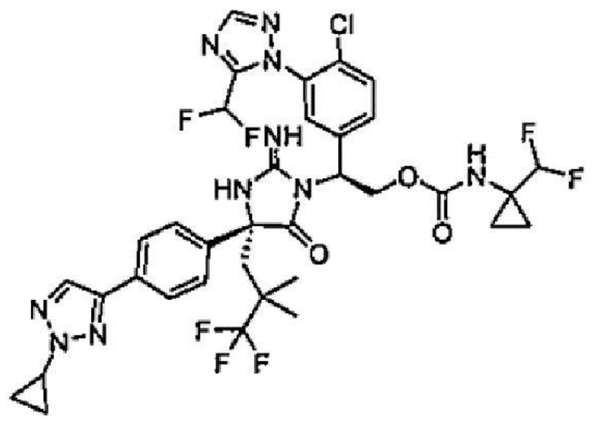
| | | | |
|---|---|---|---|
| **258** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{37}ClF_2N_8O_3$之計算值: 679.2 (M+H+); 實驗值: 679.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 - 7.45 (m, 9H), 7.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.37 - 6.21 (m, 1H), 5.59 - 5.40 (m, 1H), 4.97 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.97 (d, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.71 - 0.60 (m, 2H), 0.58 - 0.47 (m, 2H)。 |
| **259** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{39}ClF_2N_8O_3$之計算值: 693.3 (M+H+); 實驗值: 693.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.42 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 9H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 11.2, 5.7 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.51 (dt, J = 9.0, 6.5 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.61 - 0.52 (m, 2H)。 |
| **260** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$之計算值: 680.3 (M+H+); 實驗值: | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.44 (s, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 680.3 (M+H+)。 | 7.35 (m, 7H), 7.27 (s, 1H), 5.57 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.71 - 0.62 (m, 2H), 0.59 - 0.52 (m, 2H)。 |
| **261** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_4N_8O_3$之計算值: 701.2 (M+H+); 實驗值: 701.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.46 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 4H), 7.54 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.27 (t, J = 11.8 Hz, 4H), 2.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **262** |  | LCMS-ESI+: $C_{30}H_{30}ClF_5N_6O_3$之計算值: 653.2 (M+H+); 實驗值: 653.0 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 3H), 6.80 (tt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.49 (t, J |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | = 2.2 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 11.2, 9.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 0.67 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 0.56 (q, J = 4.7 Hz, 2H)。 |
| **263** |  | LCMS-ESI+: $C_{30}H_{31}Cl_2F_3N_6O_3$ 之計算值: 651.2 (M+H+); 實驗值: 651.0 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.68 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.37 - 7.13 (m, 4H), 6.50 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 11.1, 9.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (s, 6H), 0.67 (dd, J = 4.8, 4.3 Hz, 2H), 0.56 (t, J = 3.4 Hz, 2H)。 |
| **264** |  | LCMS-ESI+: $C_{37}H_{41}ClF_2N_8O_3$之計算值: 719.3 (M+H+); 實驗值: 719.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHZ, 甲醇-$D_4$) Δ 8.41 (S, 1H), 8.08 (S, 1H), 7.66 - 7.38 (M, 7H), 7.38 - 7.30 (M, 2H), 7.22 (S, 1H), 5.42 (T, $J$ = 7.4 HZ, 1H), 4.96 (T, $J$ = 10.0 HZ, 1H), 4.61 (DD, $J$ = 11.2, 5.8 HZ, 1H), 2.30 (D, $J$ = 14.6 HZ, 1H), 1.95 (D, $J$ = 14.4 HZ, 1H), 1.60 (TT, |

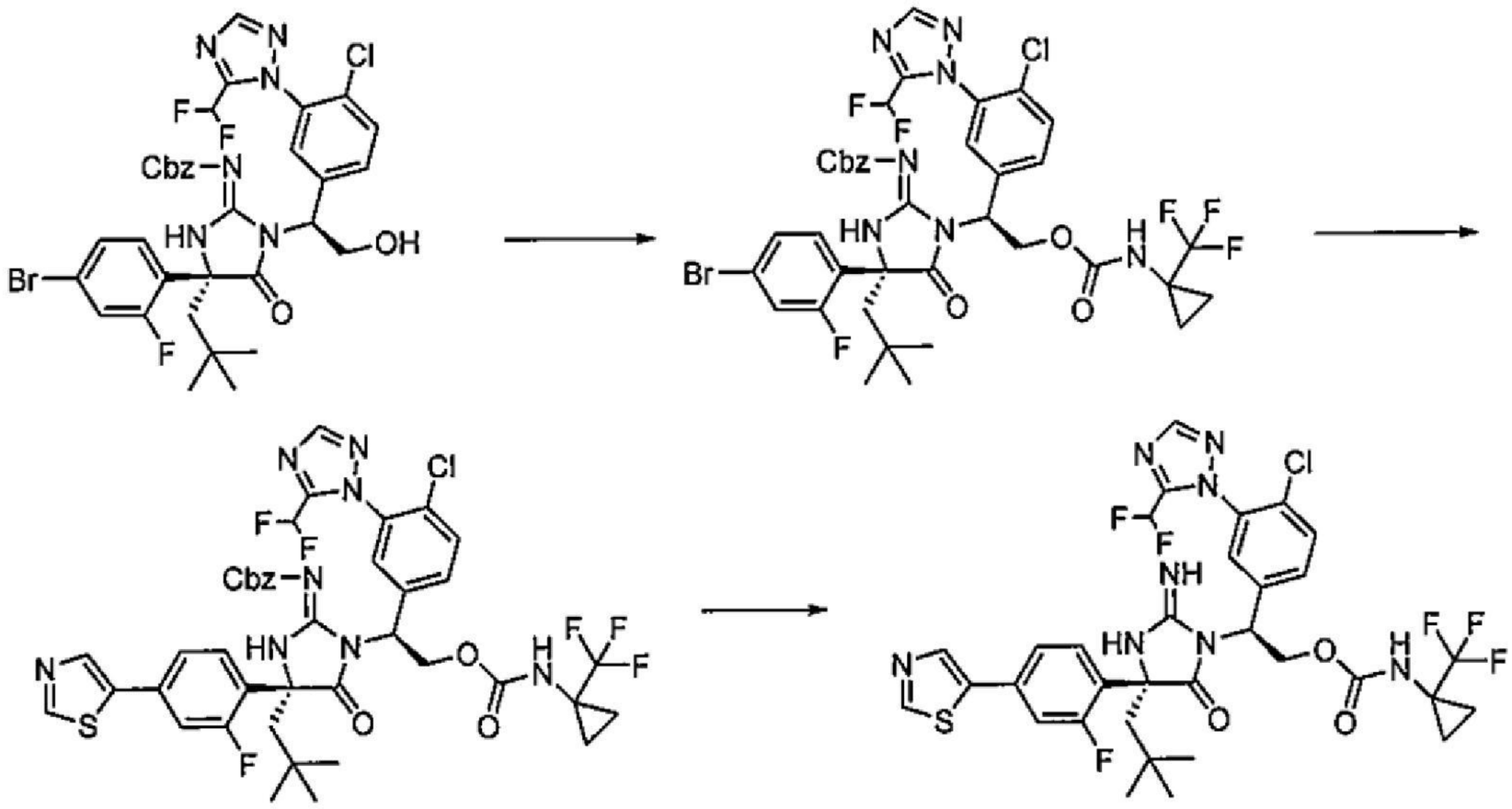
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | *J* = 8.7, 5.0 HZ, 1H), 1.27 (S, 3H), 0.96 (S, 9H), 0.84 - 0.75 (M, 2H), 0.68 - 0.62 (M, 2H), 0.58 - 0.50 (M, 2H), 0.46 (DT, *J* = 6.4, 4.5 HZ, 2H)。 |
| **265** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_2N_9O_3$之計算值: 704.3 (M+H+); 實驗值: 704.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.42 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 - 7.20 (m, 8H), 5.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.03 - 4.89 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.65 (m, 2H), 0.53 (m, 2H)。 |
| **266** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{35}ClF_2N_{10}O_3$之計算值: 681.3 (M+H+); 實驗值: 681.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 9.37 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 - 7.08 (m, 8H), 5.50 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.69 - 0.60 (m, 2H), 0.58 - 0.49 (m, 2H)。 |
| **267** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{28}ClF_5N_8O_3$之計算值: 727.2 (M+H+); 實驗值: 727.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.28 (m, 10H), 6.42 (d, J = 2.4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Hz, 1H), 5.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.08 - 4.90 (m, 1H), 4.75 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.86 - 0.80 (m, 2H), 0.74 - 0.61 (m, 2H)。 |
| **268** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 734.2 (M+H+); 實驗值: 734.0 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.89 - 7.08 (m, 9H), 5.6 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.30 - 1.05 (m, 4H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **269** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{35}ClF_2N_{10}O_3$之計算值: 681.3 (M+H+); 實驗值: 681.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (m,, 2H), 7.84 - 7.31 (m, 7H), 5.89 (m, 1H), 4.92 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.31 (m, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.52 (m, 4H)。 |
| **270** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{33}ClF_8N_{10}O_3$之計算值, 829.2(M+H); 實驗值829.3 (M+H)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇 -$d_4$) δ 8.00 (m, 2H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.60 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J$ = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.77 (t, $J$ = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, $J$ = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.17 - 5.07 (m, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.21 - 1.13 (m, 8H), 1.12-1.07 (m, 2H)。 |
| **271** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$ 之計算值, 811.2(M+H); 實驗值811.5(M+H)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.01 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.66 - 7.43 (m, 5H), 7.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.91-5.63(t, J = 56.8Hz, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.6, 9.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.21 - 1.17 (m, 6H), 1.15 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.91 (m, 2H)。 |

【0573】

**實例75：製備化合物272**



化合物272

製備**((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-1-((S)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：**向((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(120 mg，0.16 mmol)於$CH_2Cl_2$ (1.0 mL)中之溶液中相繼添加含1-異氰酸酯基-1-(三氟甲基)環丙烷之甲苯(1.13 M，1.0 mL)及第三丁醇鈦(IV)(55 mg，0.16 mmol)。反應混合物在室溫下保持1小時。藉由矽膠管柱層析(用0-100% EtOAc/己烷溶離)直接純化反應混合物，得到產物。

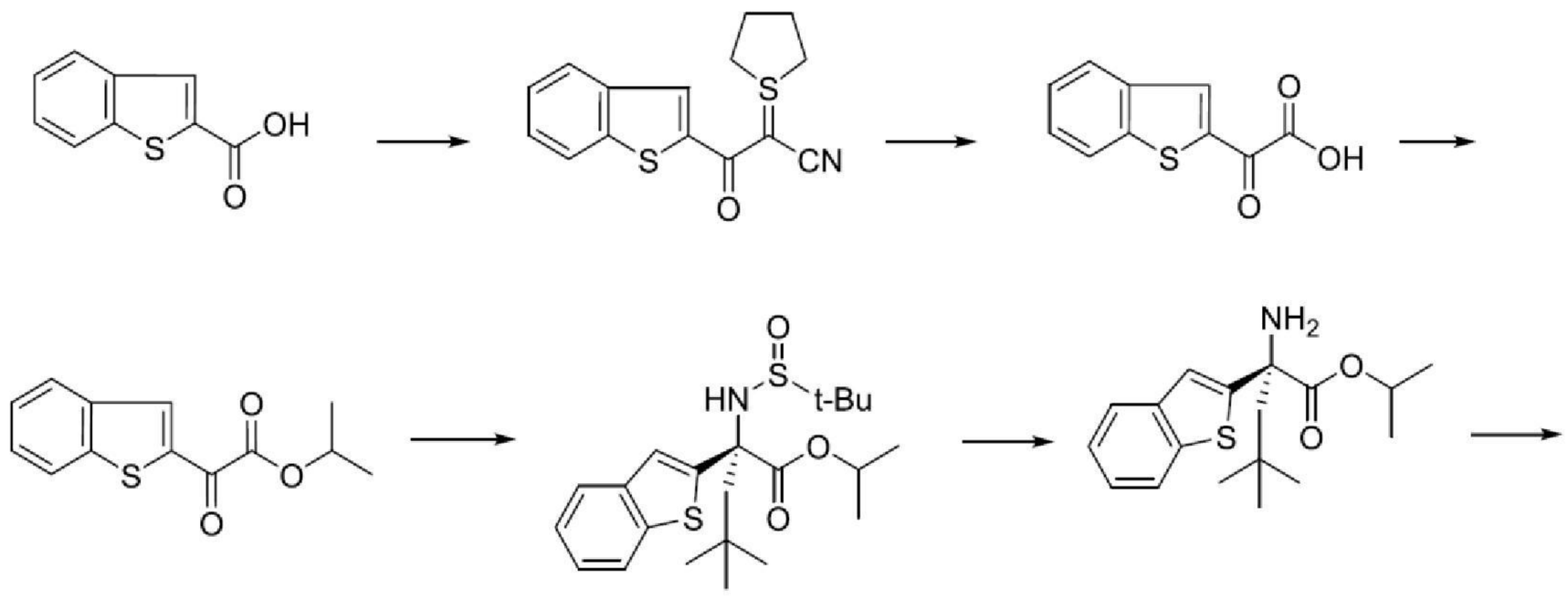
【0574】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(2-氟-4-(噻唑-5-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：**在100℃下攪拌經脫氣之((*R*)-4-(4-溴-2-氟苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(30 mg，0.033 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-

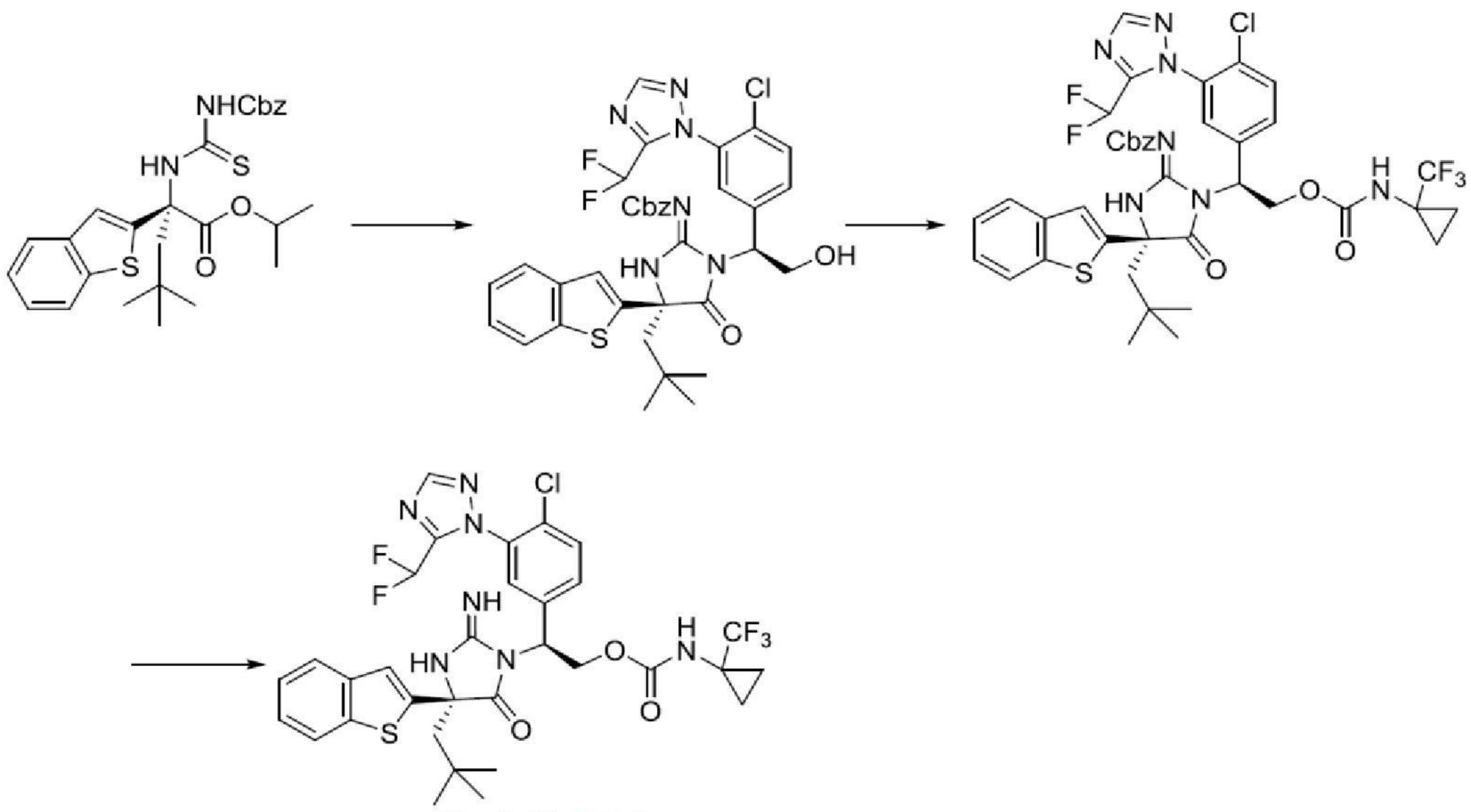
基)噻唑(14 mg，0.067 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(7.7 mg，7.0 μmol)及碳酸鉀(23 mg，0.17 mmol)及水(0.20 mL)之混合物0.5小時。使反應混合物冷卻至室溫且用飽和$NH_4Cl$水溶液及EtOAc處理。在攪拌10分鐘之後，分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層相繼用飽和$NH_4Cl$水溶液及鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到所需產物。

【0575】製備**化合物272**：在60℃下加熱((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(2-氟-4-(噻唑-5-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(21 mg，0.023 mmol)於TFA (1.0 mL)中之溶液2小時。濃縮反應混合物，溶解於MeOH中且用含有0.1% TFA之5-100%乙腈/水溶離藉由逆相HPLC純化，得到產物。

【0576】

**實例76：製備化合物273**





化合物273

製備**3-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-側氧基-2-(四氫-1l4-噻吩-1-亞基)丙腈**：向苯并[b]噻吩-2-甲酸(3.0 g，17 mmol)、溴化1-(氰基甲基)四氫-1H-噻吩-1-鎓硫偶極體(4.6 g，22 mmol)及HATU (7.0 g，18.5 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(8.8 mL，50.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。藉由添加飽和$NH_4Cl$水溶液及EtOAc淬滅反應混合物。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物，其立即用於下一反應中。

【0577】製備**2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-側氧基乙酸**：在水浴中，向3-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-側氧基-2-(四氫-1l4-噻吩-1-亞基)丙腈(4.8 g，17 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中以水溶液(100 mL)形式添加oxone®(過氧單硫酸鉀，10 g，33 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，接著藉由添加飽和硫代硫酸鈉水溶液及EtOAc淬滅。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。立即使用粗混合物。

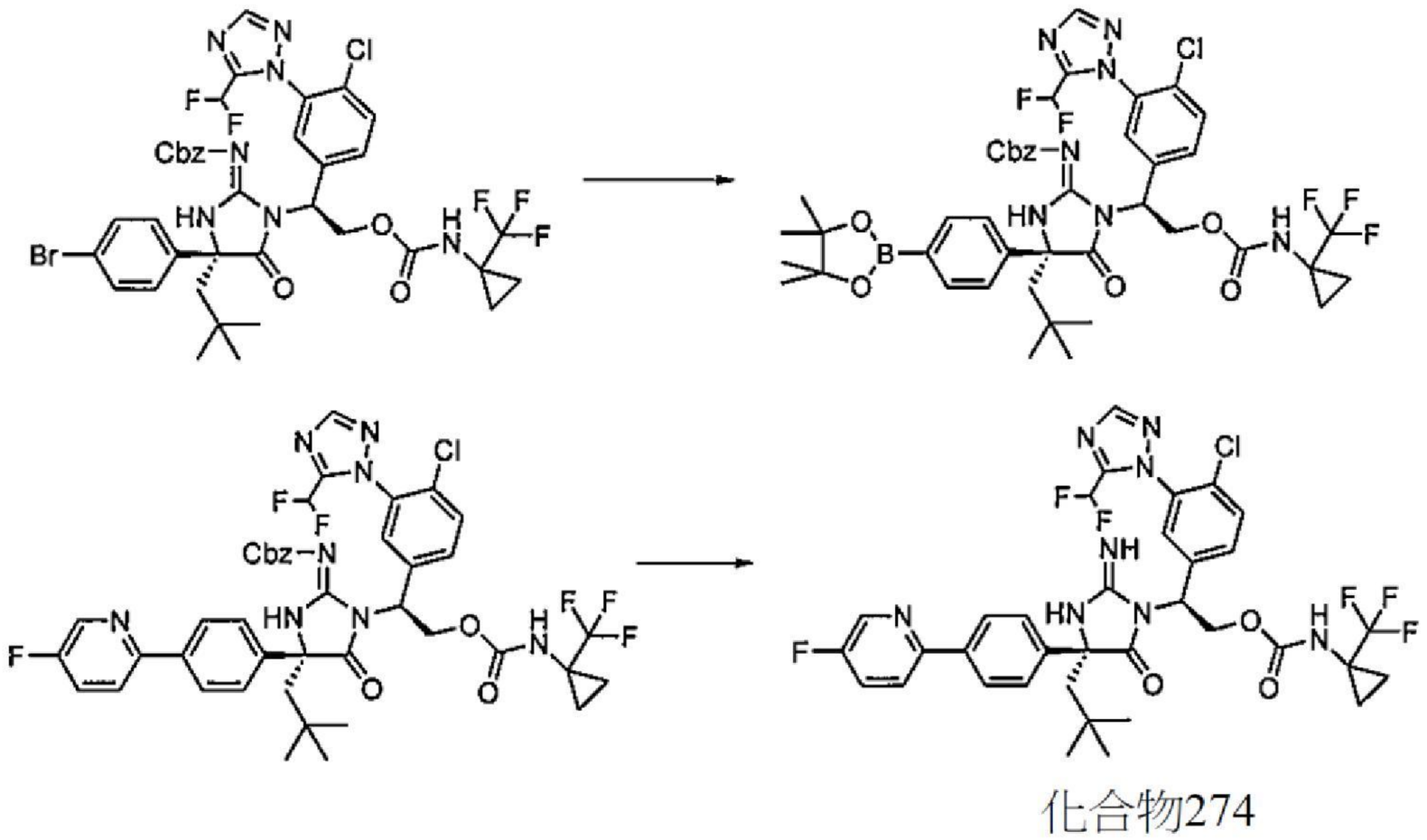
【0578】製備**2-(苯并[b]噻吩-2-基)-2-側氧基乙酸異丙酯**：向粗2-

(苯并[b]噻吩-2-基)-2-側氧基乙酸(3.4 g，0.020 mol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(7.3 mL，0.042 mol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(4.8 g，0.025 mol)、4-(二甲基胺基)吡啶(0.10 g，0.083 mol)及2-丙醇(2.6 mL，0.033 mol)。反應混合物在室溫下保持2小時。用飽和$NH_4Cl$及EtOAc處理反應混合物。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0579】接著，根據用於製備**化合物177**之程序製備**化合物275**。

【0580】

**實例77：製備化合物274**




化合物274

**製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：在100℃下攪拌經脫氣之((*R*)-4-(4-溴苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧

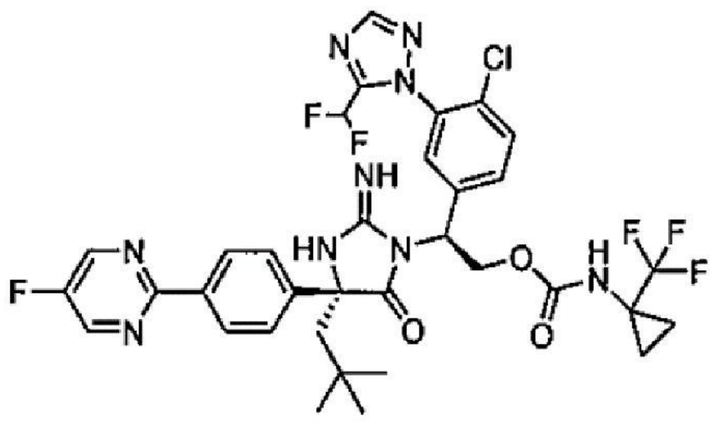
基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(30 mg，0.033 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液、雙(頻哪醇根基)二硼(17.3 mg，0.070 mmol)、乙酸鈀(1.2 mg，0.010 mmol)、2-(二環己基膦)-2',4',6'-三異丙基聯苯(3.3 mg，0.01 mmol)及乙酸鉀(10 mg，0.10 mmol)之混合物0.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，用飽和碳酸氫鈉水溶液及EtOAc處理。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。乾燥(經$Na_2SO_4$)合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化粗混合物，得到所需產物。

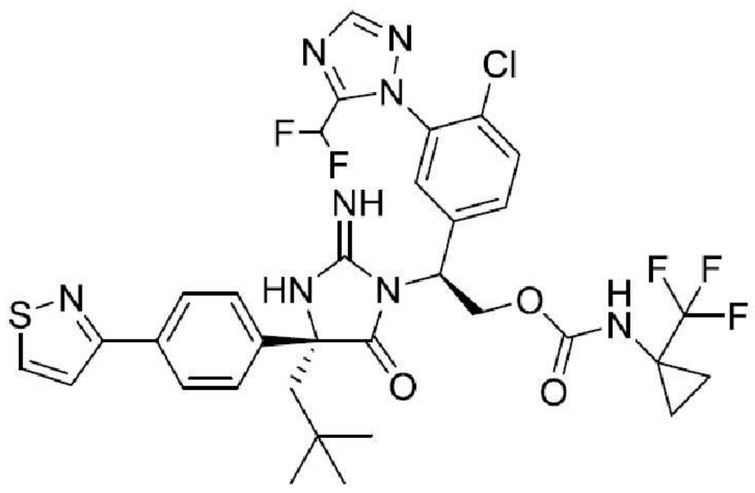
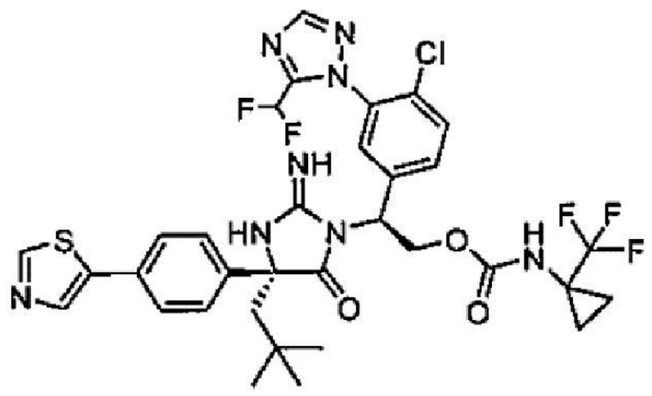
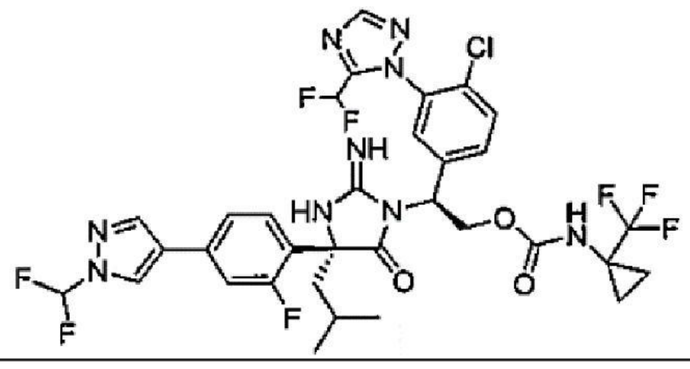
**【0581】**製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(2-氟-4-(5-氟吡啶-2-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：在100℃下攪拌經脫氣之((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(15 mg，0.016 mmol)於二噁烷(1.0 mL)、2-溴-5-氟吡啶(14 mg，0.080 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(2.8 mg，1.0 μmol)、碳酸鉀(18 mg，0.029 mmol)及水(0.20 mL)中之混合物45分鐘。使反應物冷卻至室溫且藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，且用EtOAc萃取混合物。用EtOAc進一步萃取水層。乾燥(經$Na_2SO_4$)合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化粗混合物，得到所需產物。

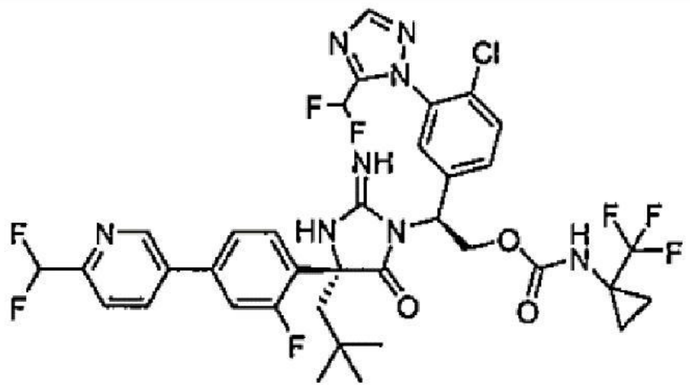
**【0582】**製備**化合物274**：在60℃下加熱((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯

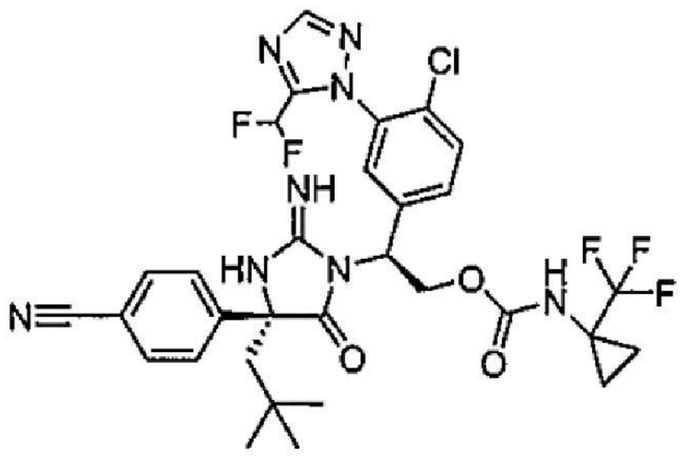
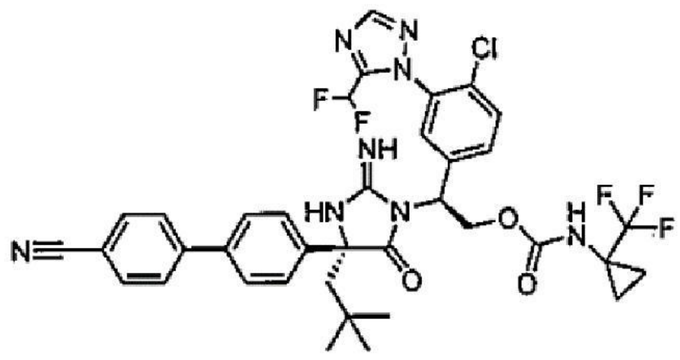
基)氧基)乙基)-4-(2-氟-4-(5-氟吡啶-2-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(5.0 mg，0.0056 mmol)於TFA (1 mL)中之溶液2小時。濃縮反應混合物，溶解於MeOH中且用含有0.1% TFA之5-100%乙腈/水溶離藉由逆相HPLC純化，得到**化合物274** (3.0 mg，65%)。LCMS-ESI+ m/z $C_{35}H_{33}ClF_6N_8O_3$ [M+H+]之計算值: 763.2 (M+H+); 實驗值: 763.4 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.56 (dt, J = 3.0, 0.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 - 7.82 (m, 4H), 7.71 (ddd, J = 8.9, 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.46 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.78 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。

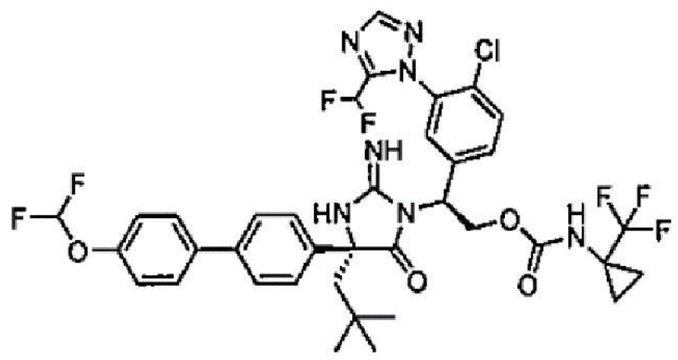
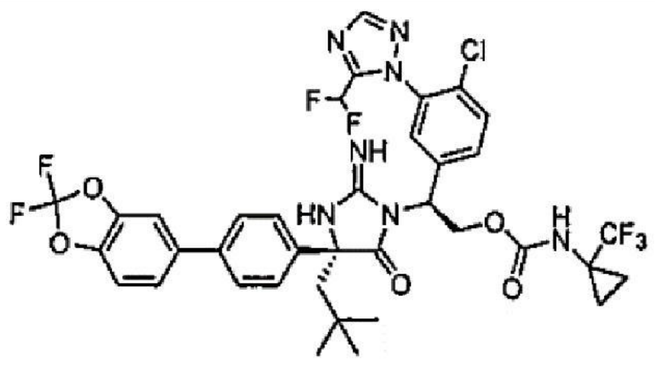
【0583】類似地，製備以下實例。

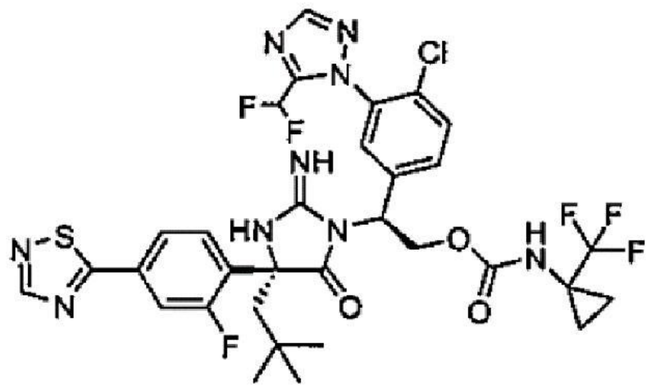
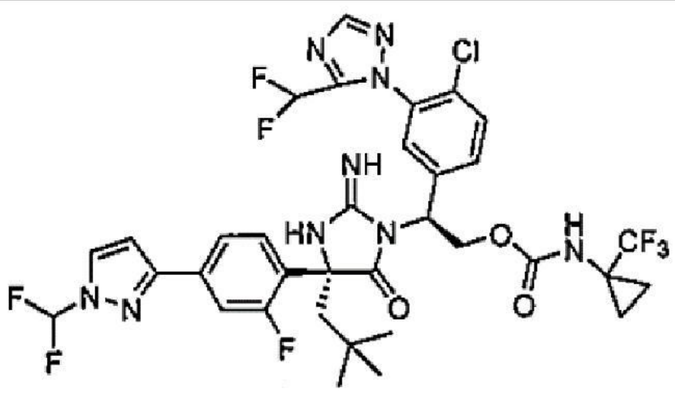
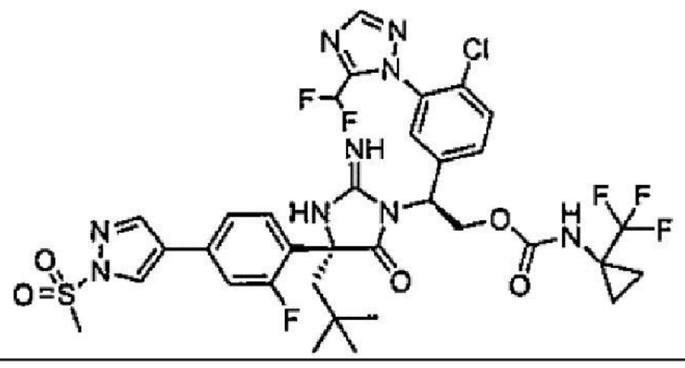
| 化合物編號 | 結構 | 質譜資料 | NMR 資料 |
|---|---|---|---|
| **275** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{32}ClF_6N_9O_3$之計算值: 764.2 (M+H+); 實驗值: 764.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.82 (s, 2H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 - 7.45 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.73 (t, J = 52.5 Hz, 1H), 5.74 - 5.62 (m, 1H), 5.15 - 4.98 (m, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 2.51 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 1.35 - 1.18 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.01 (s, |

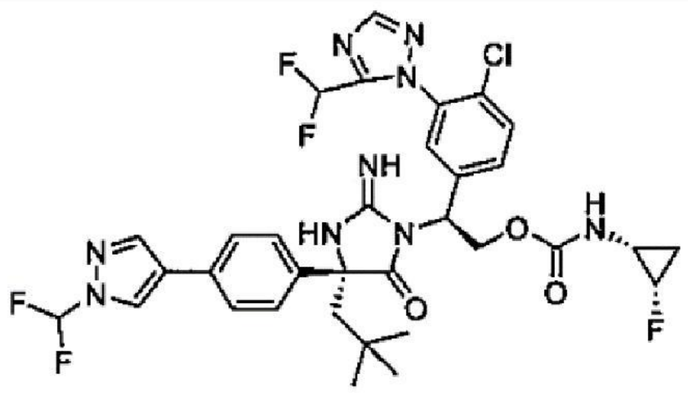
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 9H)。 |
| **276** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_5N_8O_3S$ 之計算值: 751.2 (M+H+); 實驗值: 751.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.80 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.40 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.78 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 2.5 (d, J = 15.2 Hz, 1H),2.18 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.30 - 1.05 (m, 4H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **277** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_5N_8O_3S$ 之計算值: 751.2 (M+H+); 實驗值: 751.1 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.34 - 7.90 (m, 3H), 7.71 - 7.52 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 52.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H),1.30 - 1.05 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **278** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{30}ClF_8N_9O_3$之計算值: 788.2 (M+H+); 實驗值: | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.26 - 7.28 (m, 10H), 6.93 |

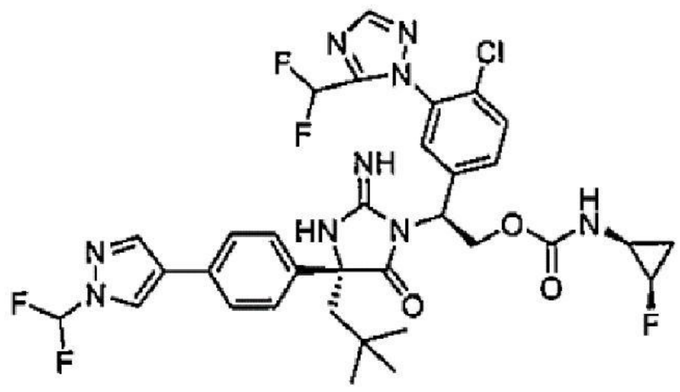
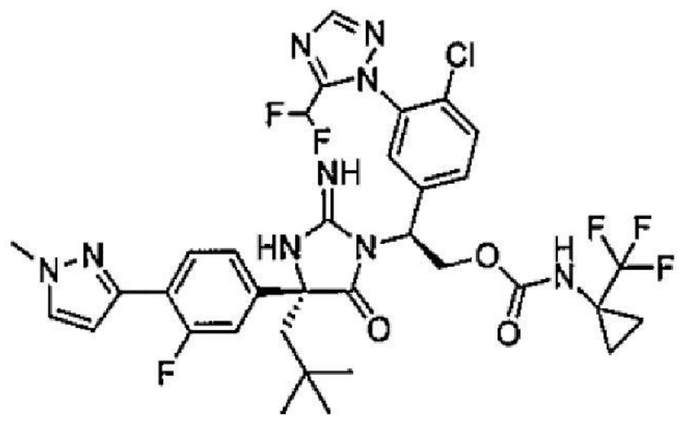
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 788.6(M+H+)。 | (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 |
| **279** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{33}ClF_8N_8O_3$之計算值: 813.2 (M+H+); 實驗值: 813.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.26 - 8.15 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 6.91 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.05 (s, 9H)。 |

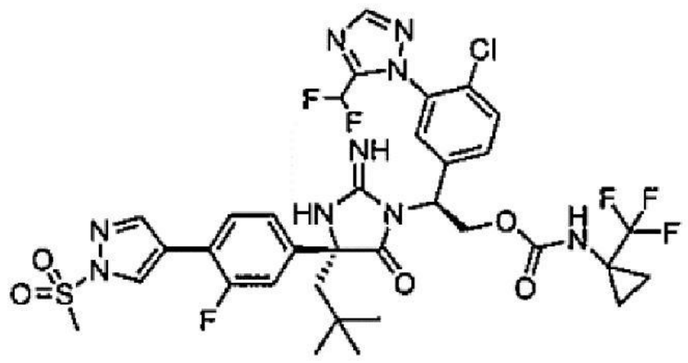
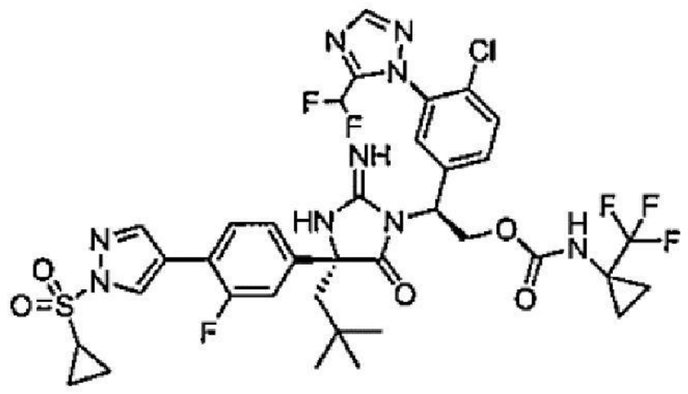
| | | | |
|---|---|---|---|
| **280** |  | LCMS-ESI+: $C_{31}H_{30}ClF_5N_8O_3$之計算值: 692.2 (M+H+); 實驗值: 693.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 - 7.49 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.85 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.28 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.98 (s, 9H)。 |
| **281** |  | LCMS-ESI+: $C_{37}H_{34}ClF_5N_8O_3$之計算值: 769.2 (M+H+); 實驗值: 769.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 4H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.79 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.74 - 5.62 (m, 1H), 5.11 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.28 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |

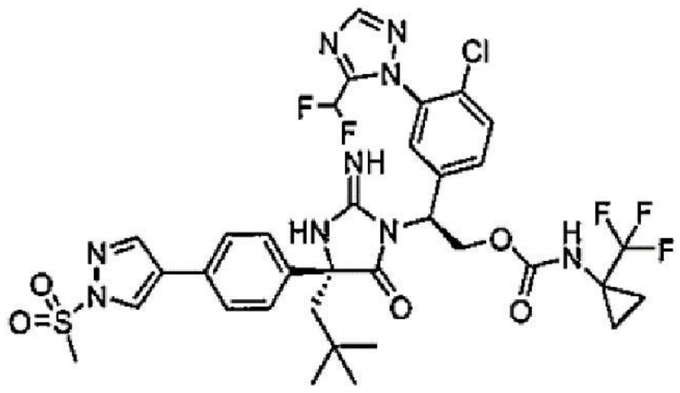
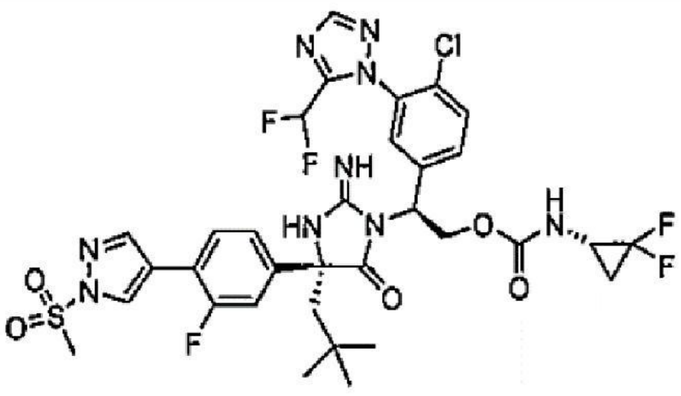
| | | | |
|---|---|---|---|
| **282** |  | LCMS-ESI+: $C_{37}H_{35}ClF_7N_7O_4$之計算值: 810.2 (M+H+); 實驗值: 810.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.01 (s, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 6H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 6.87 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.08 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **283** |  | LCMS-ESI+: $C_{37}H_{33}ClF_7N_7O_5$之計算值: 824.2 (M+H+); 實驗值: 824.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |

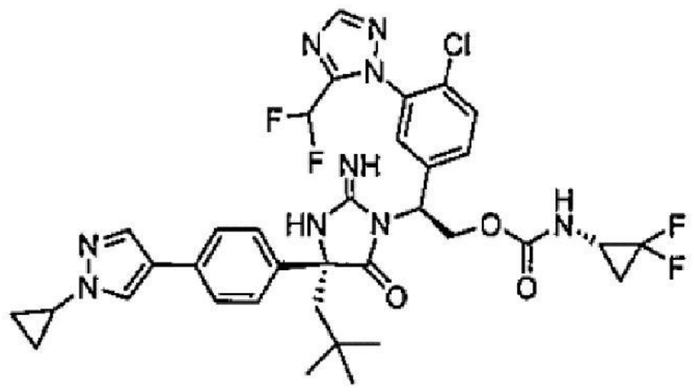
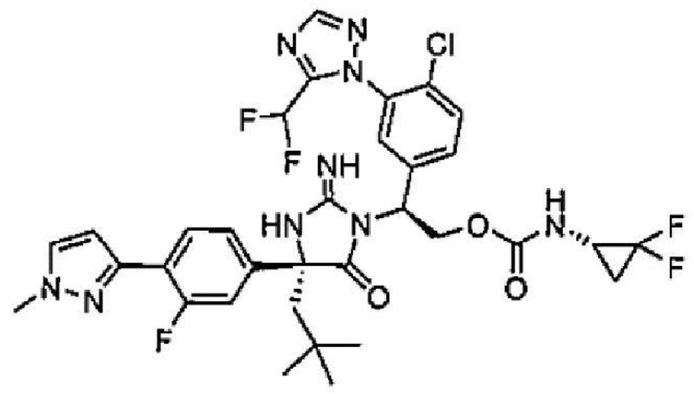
| | | | |
|---|---|---|---|
| **284** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{30}ClF_6N_9O_3S$ 之計算值: 770.2 (M+H+); 實驗值: 770.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.82 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.04 (s, 9H)。 |
| **285** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_3$之計算值: 802.2 (M+H+); 實驗值: 802.8 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.18 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.46 (m, 6H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.05 - 6.71 (m, 2H), 5.69 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.04 (s, 9H)。 |
| **286** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_5S$ 之計算值: 830.3 (M+H+); 實驗值: | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 0.7 Hz, 1H), |

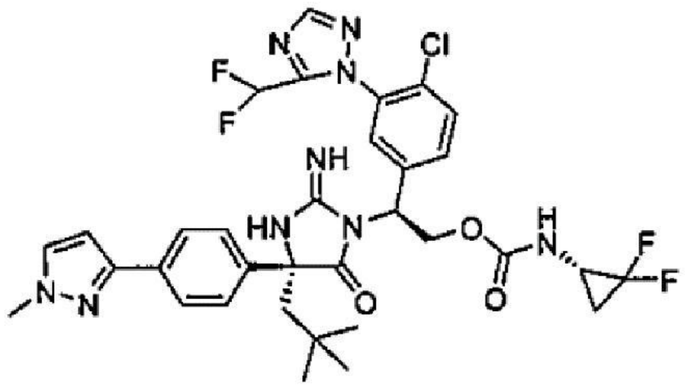
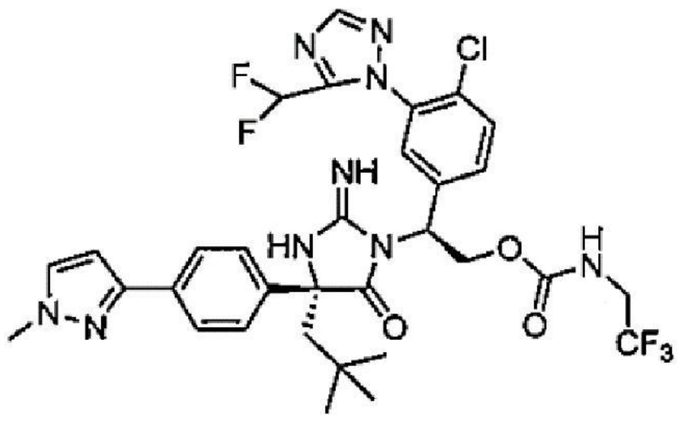
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 830.2 (M+H+)。 | 8.18 (s, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 6.93 (d, J = 52.1 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 11.1, 8.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.30 - 2.08 (m, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 2H), 1.06 (m, 2H), 0.98 (s, 9H)。 |
| **287** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 734.2 (M+H+); 實驗值: 734.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.76 - 7.17 (m, 8H), 6.79 (t, J = 52 Hz 1H), 5.66 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.5, 9.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.44 (m, 1H), 2.54 (dt, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.18 - 1.01 (m, 1H), 1.0 - 0.80 (m, 10H)。 |

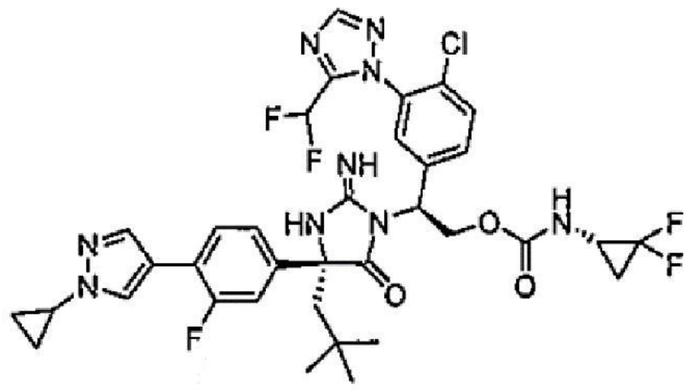
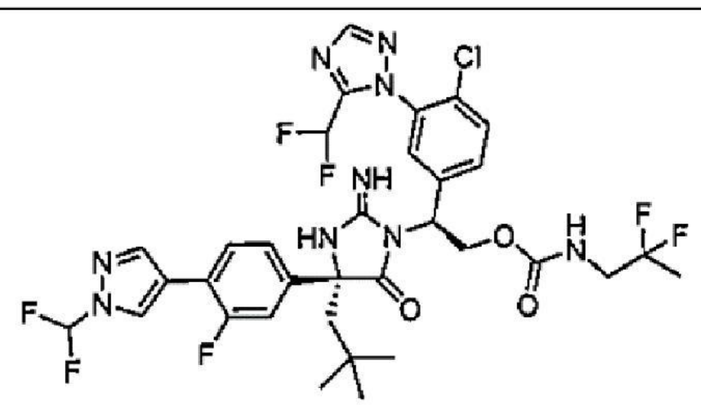
| | | | |
|---|---|---|---|
| **288** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 734.2 (M+H+); 實驗值: 734.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.73 - 7.19 (m, 8H), 6.79 (t, J = 52 Hz 1H), 5.69 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.66-4.50 (m, 1H), 2.52 (dt, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.17 - 1.02 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.95 - 0.78 (m, 1H)。 |
| **289** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$之計算值: 766.2 (M+H+); 實驗值: 766.3 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.03 (s, 1H), 7.77 (t, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.39 - 7.15 (m, 3H), 6.92 - 6.61 (m, 2H), 5.49 (br s, 1H), 5.05 (dd, $J$ = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.25 (d, $J$ = 14.6 Hz, 1H), 1.93 (d, $J$ = 14.7 Hz, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)。 |

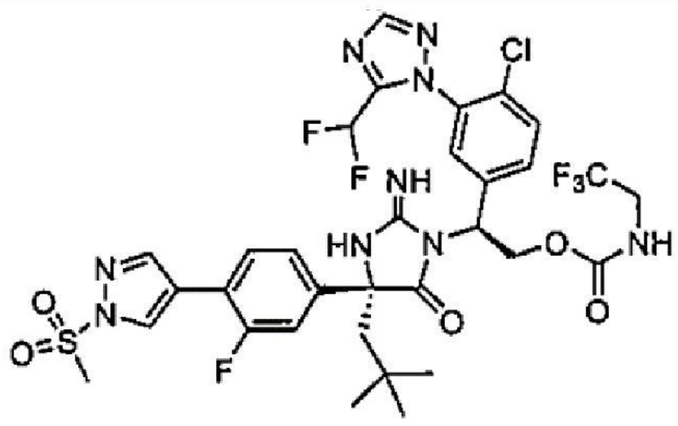
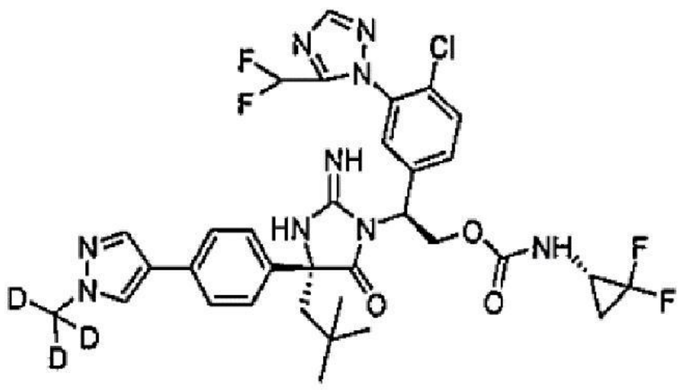
| | | | |
|---|---|---|---|
| **290** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_5S$ 之計算值: 830.3 (M+H+); 實驗值: 830.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.47 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.74 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 5.15 - 4.98 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 4H), 0.94 (s, 9H)。 |
| **291** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_5S$ 之計算值: 856.2 (M+H+); 實驗值: 856.4 (M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.39 - 7.16 (m, 3H), 6.74 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.01 (ddd, J = 12.5, 8.1, 4.6 Hz,1H), 2.32 - 2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.46 - 1.15 (m, 8H), 0.95 (s, 9H)。 |

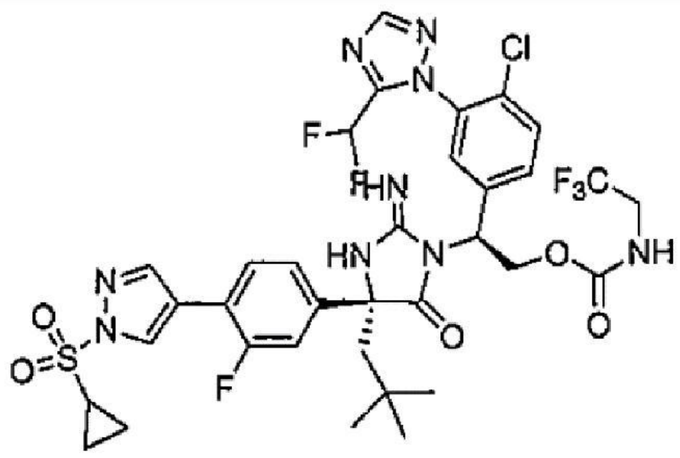
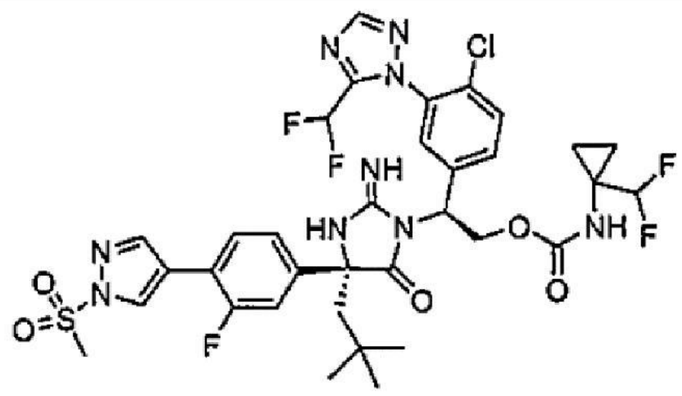
| | | | |
|---|---|---|---|
| **292** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_5S$ 之計算值: 812.2 (M+H+); 實驗值: 812.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 - 7.39 (m, 6H), 7.16 (s, 1H), 6.72 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 5.16 - 4.99 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.31 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.23-1.05 (m, 4H), 0.95 (s, 9H)。 |
| **293** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_5S$ 之計算值: 798.2 (M+H+); 實驗值: 798.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.48 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.76 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.11 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.45 - 1.31 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)。 |

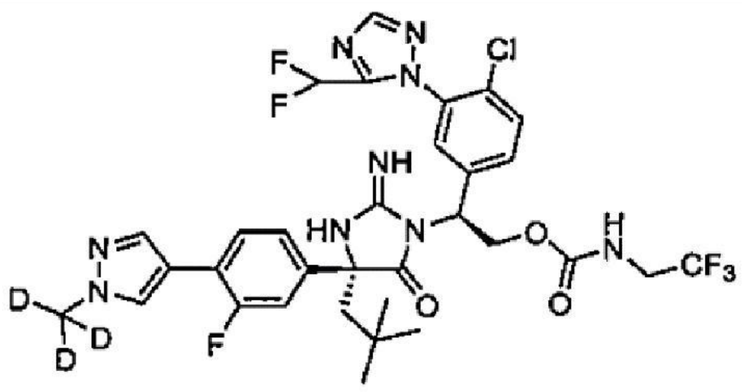
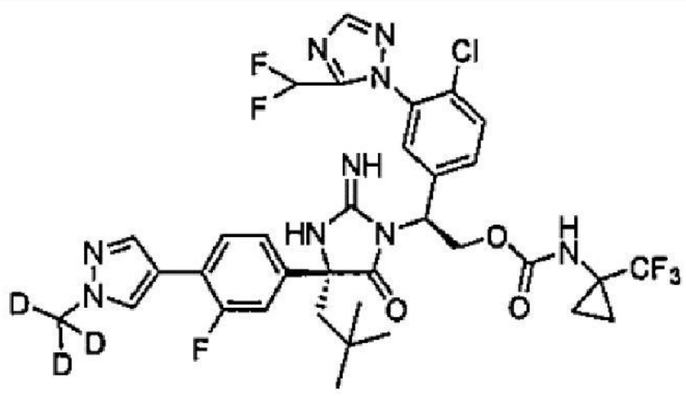
| | | | |
|---|---|---|---|
| **294** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_4N_9O_3$之計算值: 742.3 (M+H+); 實驗值: 742.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.04 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.73 - 7.11 (m, 7H), 6.79 (t, J = 52 HZ, 1H), 5.69 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 3.70 (tt, J = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.25 - 1.10 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **295** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 734.2 (M+H+); 實驗值: 734.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45 - 7.17 (m, 3H), 6.78 (t, J = 52 HZ, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.26 (d, J=14.6 Hz, 1H), 1.93 (d, J=14.6 Hz, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 1H), 1.45 - |

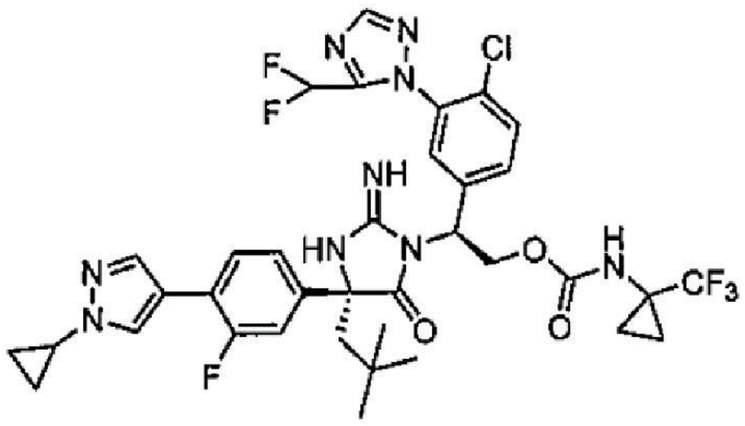
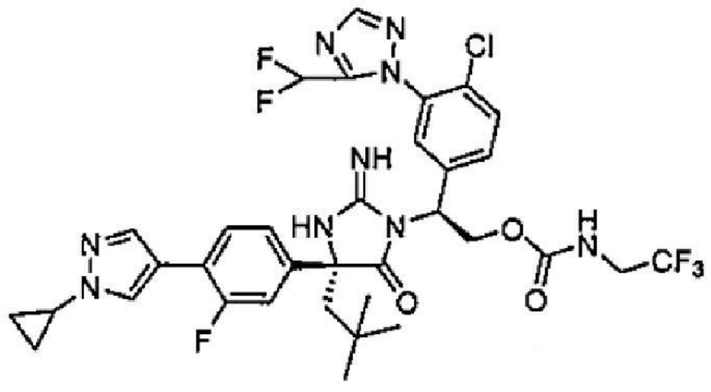
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.25 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)。 |
| **296** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{34}ClF_4N_9O_3$之計算值: 716.2 (M+H+); 實驗值: 716.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 - 7.12 (m, 8H), 6.80 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 1H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **297** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 722.2 (M+H+); 實驗值: 722.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.03 (s, 1H), 7.88 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.17 (m, 3H), 6.80 (t, J = 52 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.70 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 - 3.65 (m, 2H), 2.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.2 Hz, |

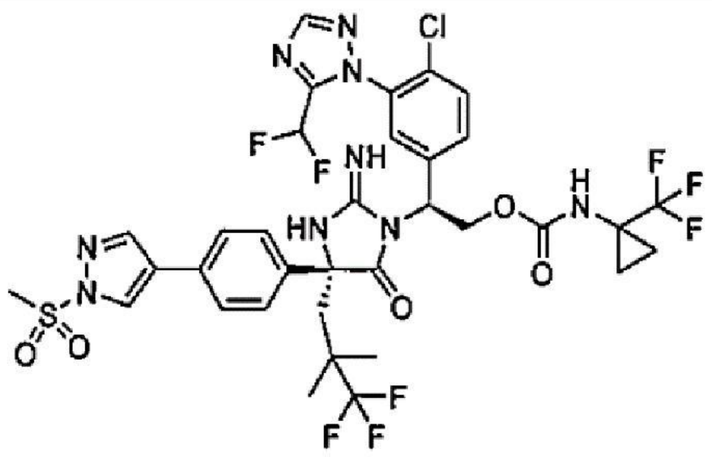
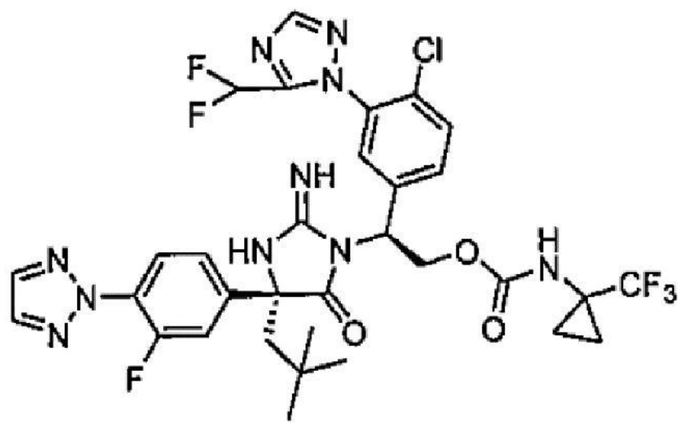
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **298** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{35}ClF_5N_9O_3$之計算值: 760.2 (M+H+); 實驗值: 760.3(M+H+)。 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 3H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 6.81 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.73 (tt, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.11 (tdd, *J* = 10.2, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 1H), 1.46 - 1.43 (m, 1H), 1.20 - 1.05 (m, 4H), 0.98 (s, 9H)。 |
| **299** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O_3$之計算值: 772.2 (M+H+); 實驗值: 772.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 - 7.17 (m, 8H), 6.82 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 11.5, 9.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.37 |

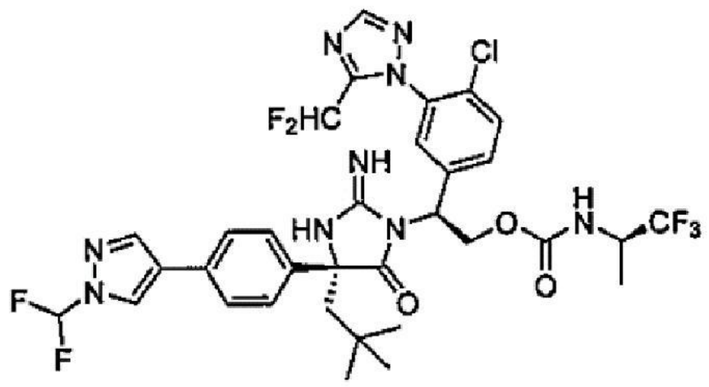
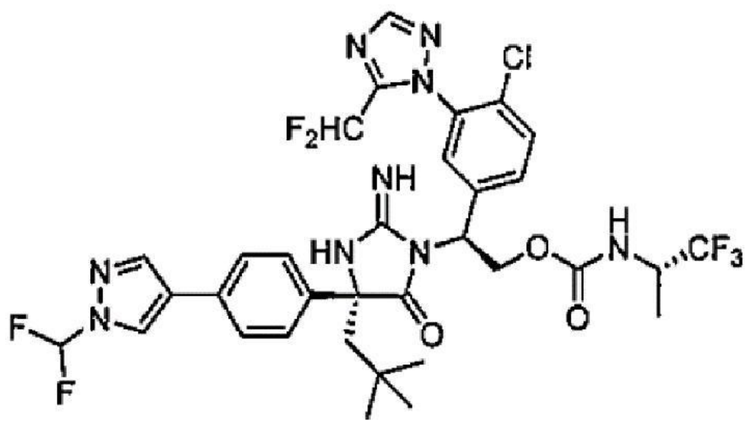
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (m, 2H), 2.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.57 (t, J = 18.6 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **300** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_6N_9O_5S$ 之計算值: 804.2 (M+H+); 實驗值: 804.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.51 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.75 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 0.96 (s, 9H)。 |
| **301** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{31}D_3ClF_4N_9O_3$ 之計算值: 719.2 (M+H+); 實驗值: 719.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.19 (m, 7H), 6.79 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.77 - 5.63 (m, 1H), 5.11 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 8.6 Hz, |

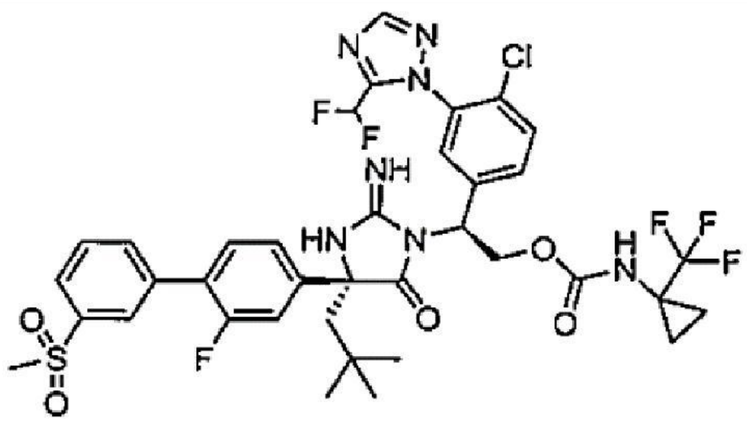
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 2.45 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **302** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_5S$ 之計算值: 830.2 (M+H+); 實驗值: 830.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.49 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 3H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.1, 9.0 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.01 (tt, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。 |
| **303** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_5S$ 之計算值: 812.2 (M+H+); 實驗值: 812.5 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.59 - 8.44 (m, 1H), 8.29 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 3H), 7.32 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.75 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.81 (t, J = |

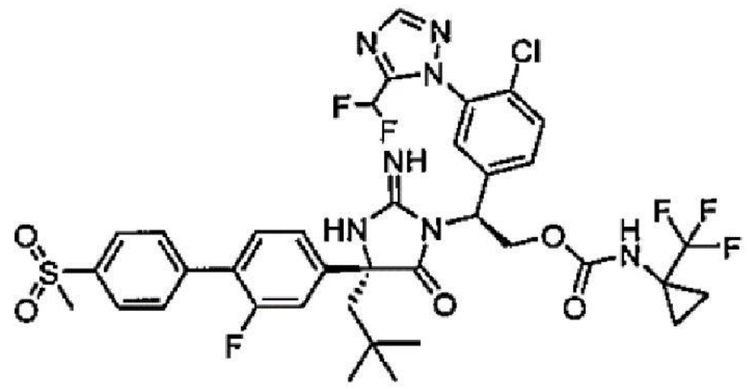
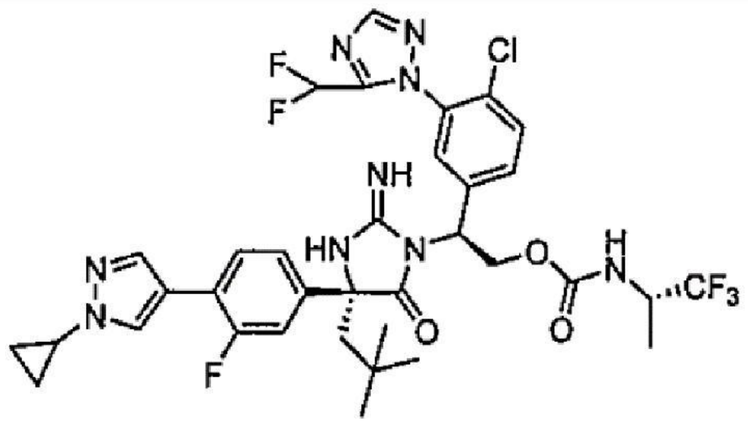
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 57.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.11 - 4.93 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.24 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.90-0.84 (m, 2H)。 |
| **304** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{29}ClD_3F_6N_9O_3$ 之計算值: 743.2 (M+H+); 實驗值: 743.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.03 (m, 2H), 7.95 - 7.81 (m, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 3H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 6.79 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.41 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **305** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{31}ClD_3F_6N_9O_3$ 之計算值: 769.2 (M+H+); 實驗值: 769.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.18 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 3H), 7.30 - 7.11 (m, 2H), 6.78 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, |

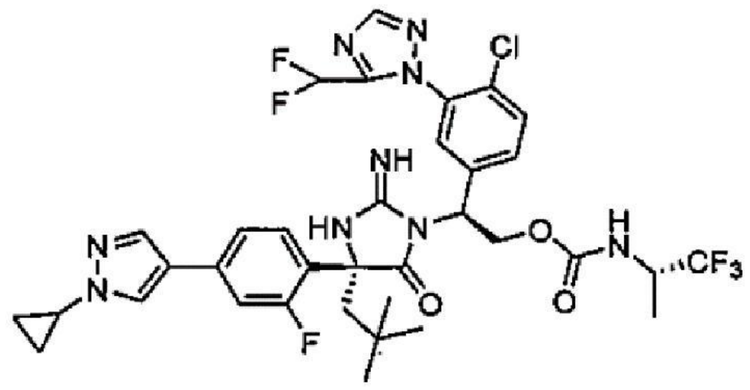
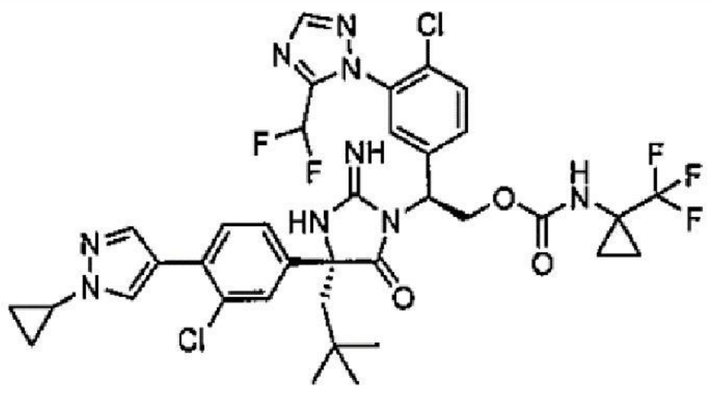
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.98 (s, 9H)。 |
| **306** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 792.2 (M+H+); 實驗值: 792.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 6.78 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.72 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 1.08 (m, 4H), 0.98 (s, 9H)。 |
| **307** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$之計算值: 766.2 (M+H+); 實驗值: 766.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.09 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.71 - 7.53 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.79 (t, J = 52 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = |

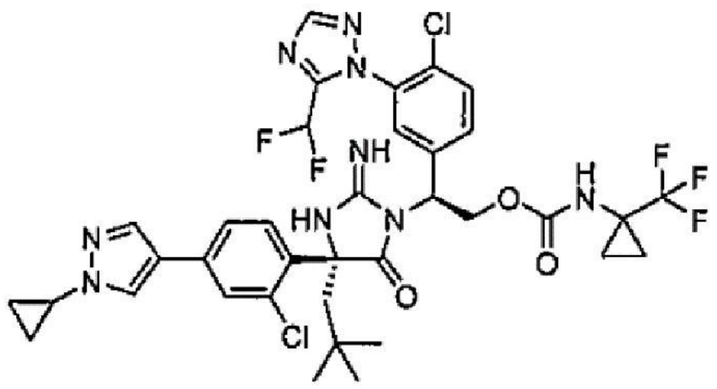
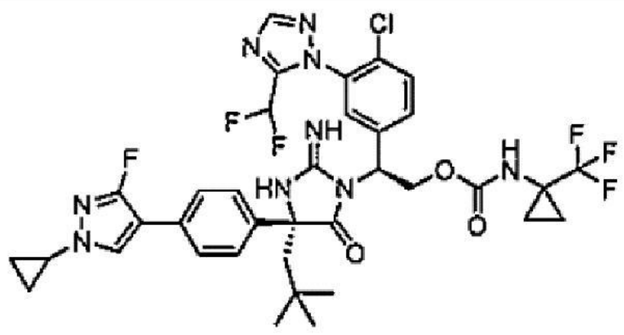
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.65 (m, 3H), 2.42 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.99 (s,9H)。 |
| **308** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_5S$ 之計算值: 866.2 (M+H+); 實驗值: 866.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.64 - 7.41 (m, 6H), 7.11 (s, 1H), 6.73 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 11.2, 5.3 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.53 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.07 (m, 2H)。 |
| **309** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{31}ClF_6N_{10}O_3$ 之計算值: 753.2 (M+H+); 實驗值: 753.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.85 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, |

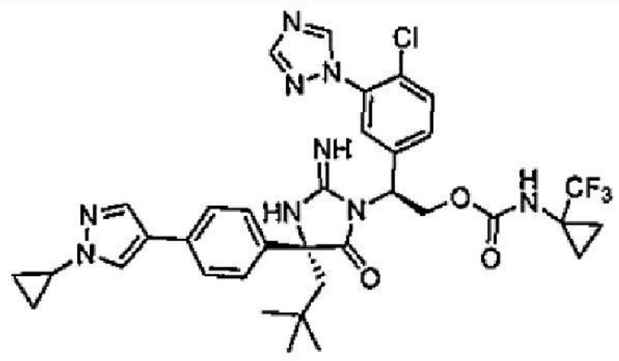
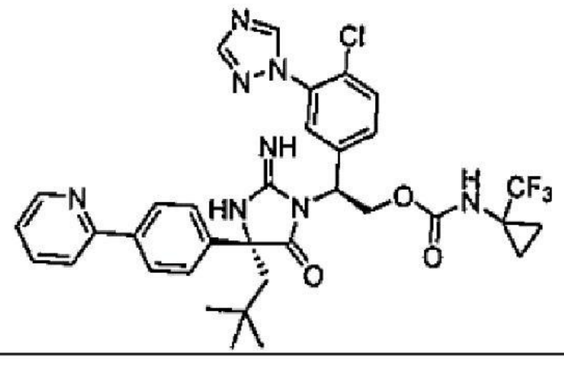
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 6.83 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **310** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O_3$之計算值: 772.2 (M+H+); 實驗值: 772.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 - 7.15 (m, 8H), 6.77 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 11.4, 9.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.42 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H)。 |
| **311** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O_3$之計算值: 772.2 (M+H+); 實驗值: 772.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 - 7.13 (m, 8H), 6.79 (t, J = 52.2 Hz, 1H), |

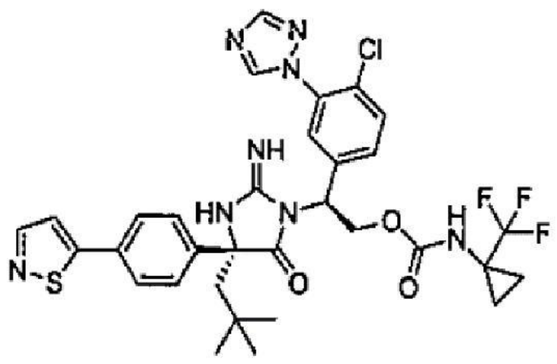
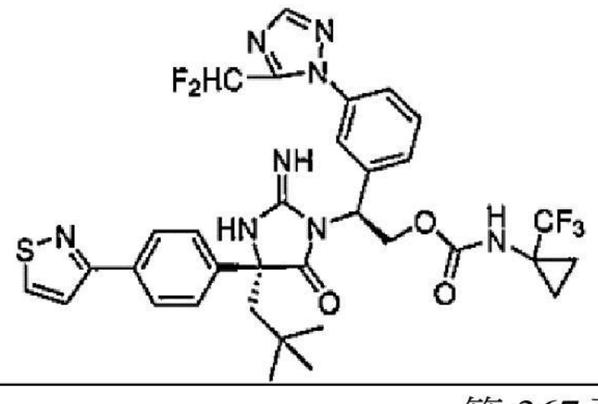
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 5.74 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 2.44 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **312** |  | LCMS-ESI+: $C_{37}H_{36}ClF_6N_7O_5S$ 之計算值: 840.2 (M+H+); 實驗值: 840.5 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.20 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 8.01 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 3H), 6.82 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |

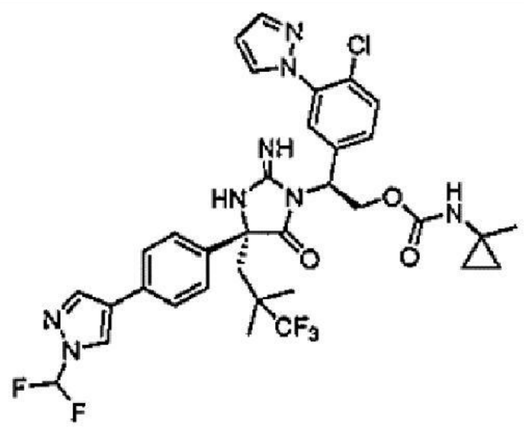
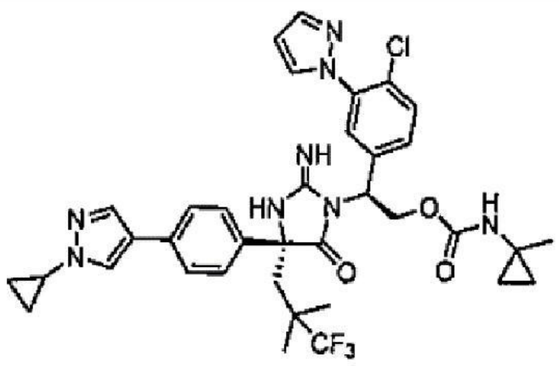
| | | | |
|---|---|---|---|
| **313** |  | LCMS-ESI+: $C_{37}H_{36}ClF_6N_7O_5S$ 之計算值: 840.2 (M+H+); 實驗值: 840.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 6.82 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **314** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{37}ClF_6N_9O_3$之計算值: 780.3 (M+H+); 實驗值: 780.6 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.70 - 7.50 (m, 3H), 7.32 - 7.13 (m, 3H), 6.80 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.14 (m, 1H), 3.73 (dt, J = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。 |
| **315** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_6N_9O_3$之計算值: 780.3 (M+H+); 實驗值: 781.0 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 6.90 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 11.6, 9.5 Hz, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.33 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.69 (tt, J = 7.4, 3.6 Hz, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 1.08 - 1.04 (m, 11H)。 |
| **316** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{36}Cl_2F_5N_9O_3$之計算值: 808.2 (M+H+); 實驗值: 808.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.68 - 7.49 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.80 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.01 (m, 1H), 4.71 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 2.43 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.35 - 1.04 (m, 8H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **317** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{36}Cl_2F_5N_9O_3$ 之計算值: 808.2 (M+H+); 實驗值: 808.4 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.33 - 8.05 (m, 2H), 7.92 - 7.62 (m, 5H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.68 (tt, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.27 (m, J = 2.3 Hz, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 6H), 1.04 (s, 9H)。 |
| **318** |  | LCMS-ESI+: C36H36ClF6N9O3 之計算值: 792.2 (M+H+); 實驗值: 792.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 52.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.60 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 4H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.98 (s, 9H)。 |
| **319** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$之計算值: 724.3 (M+H+); 實驗值: 724.2 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.60 (m, 3H), 3.63 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.20 - 0.99 (m, 6H), 0.95 - 0.80 (m, 11H)。 |
| **320** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_3N_8O_3$之計算值: 695.2 (M+H+); 實驗值: | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.75 - 8.65 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 8.08 - 7.99 |

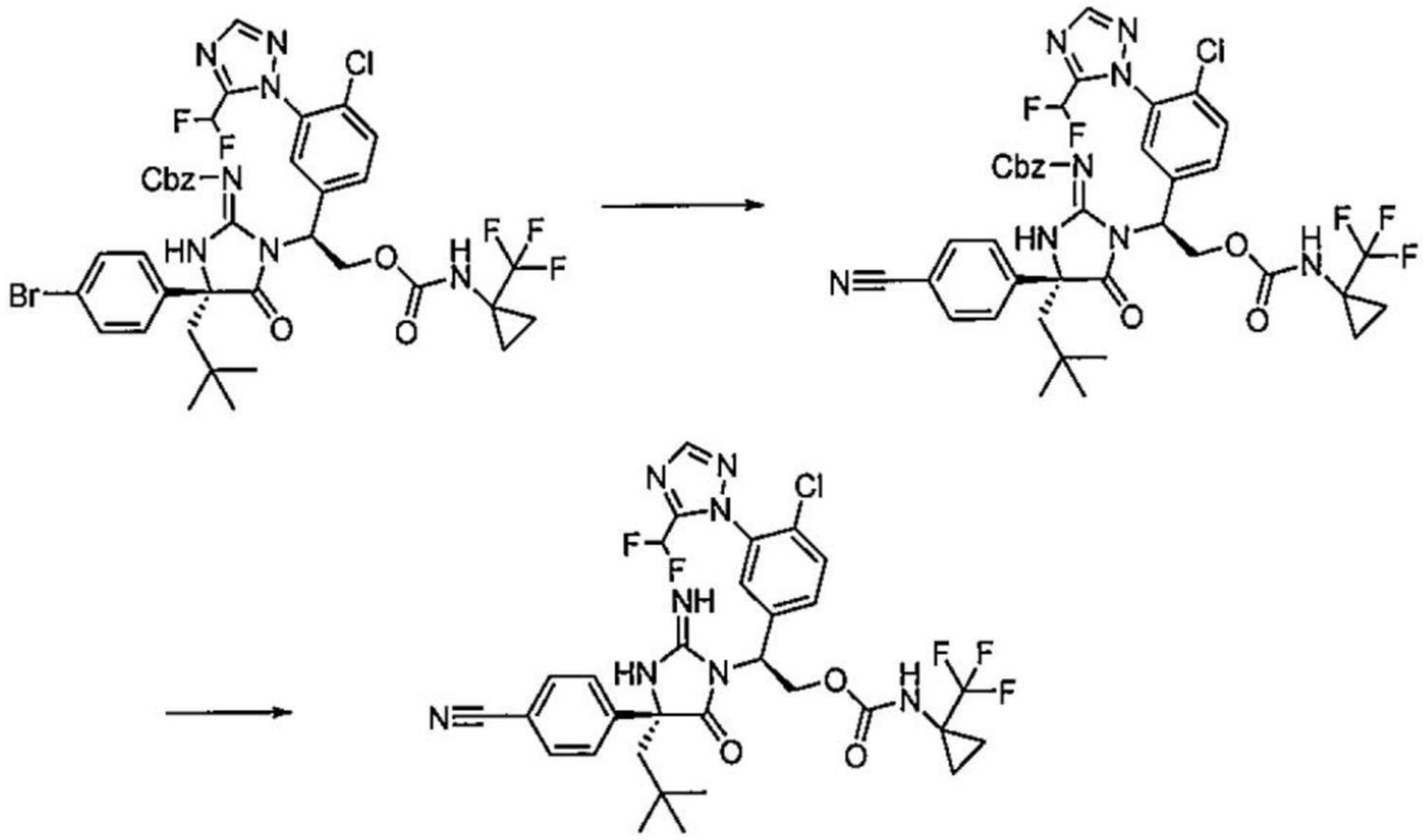
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 695.2 (M+H+)。 | (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.68 (dt, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.12 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.09 (m, 1H), 1.01 (s, 9H)。 |
| **321** |  | LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_3N_8O_3S$ 之計算值: 701.2 (M+H+); 實驗值: 701.3 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 24.3, 7.7 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。 |
| **322** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}F_5N_8O_3S$之計算值: 717.2 (M+H+); 實驗值: | 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.14 - 7.84 (m, 2H), 7.70 - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 717.3 (M+H+)。 | 7.55 (m, 4H), 7.53 - 7.33 (m, 2H), 6.83 (t, J = 52.3 Hz, 1H), 5.76 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 12.3, 7.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.27 (q, J = 15.2 Hz, 2H), 1.23 m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.92 (s, 9H)。 |
| **323** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}Cl_1F_5N_8O_3$ 之計算值: 733.2 (M+H+); 實驗值: 733.0 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 - 7.35 (m, 9H), 7.33 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.44 (td, J = 11.2, 9.1, 4.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 11.1, 9.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.66 (q, J = 4.8, 4.3 Hz, 2H), 0.54 (q, J = 4.8 Hz, 2H)。 |
| **324** |  | LCMS-ESI+: $C_{36}H_{38}ClF_3N_8O_3$之計算值: 723.2 (M+H+); 實驗值: 723.1 (M+H+)。 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 4.9, 2.2 Hz, 2H), 7.48 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | - 7.43 (m, 6H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.29 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.99 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 1H), 3.68 (tt, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.65 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 0.54 (t, J = 3.2 Hz, 2H)。 |

【0584】

**實例78：製備化合物325**



化合物325

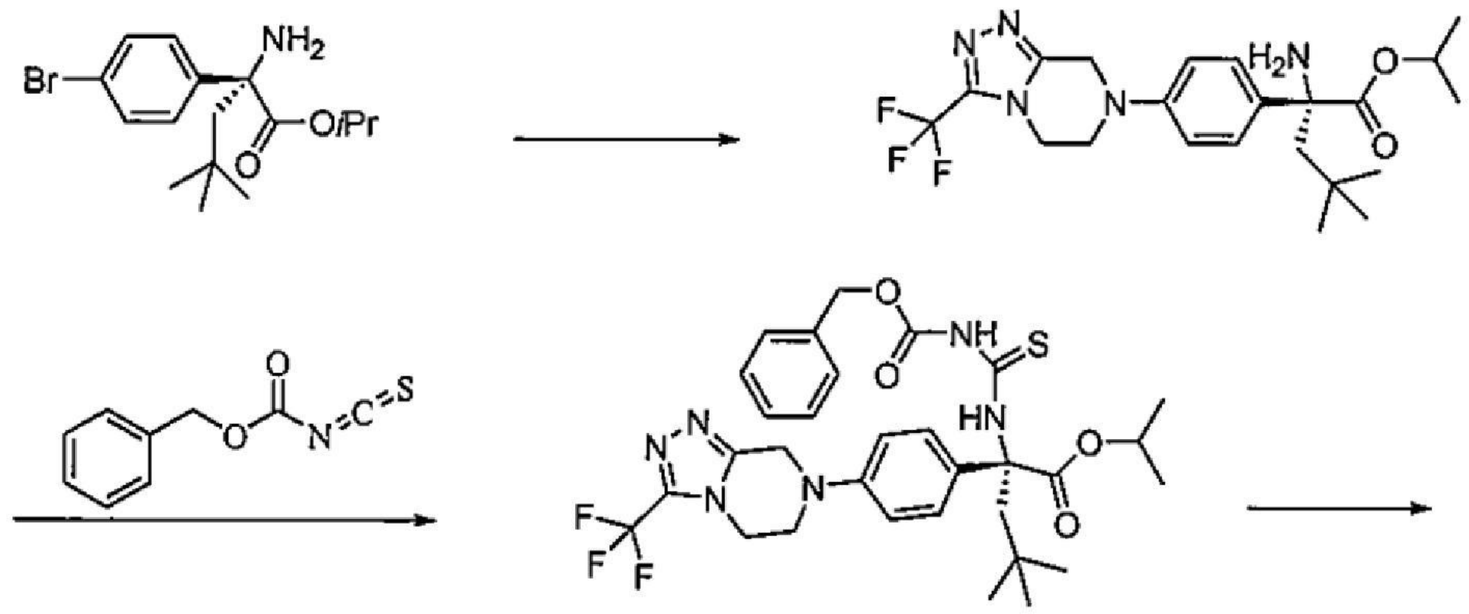
製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-氰基苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：在100℃下加熱經脫氣之((R)-

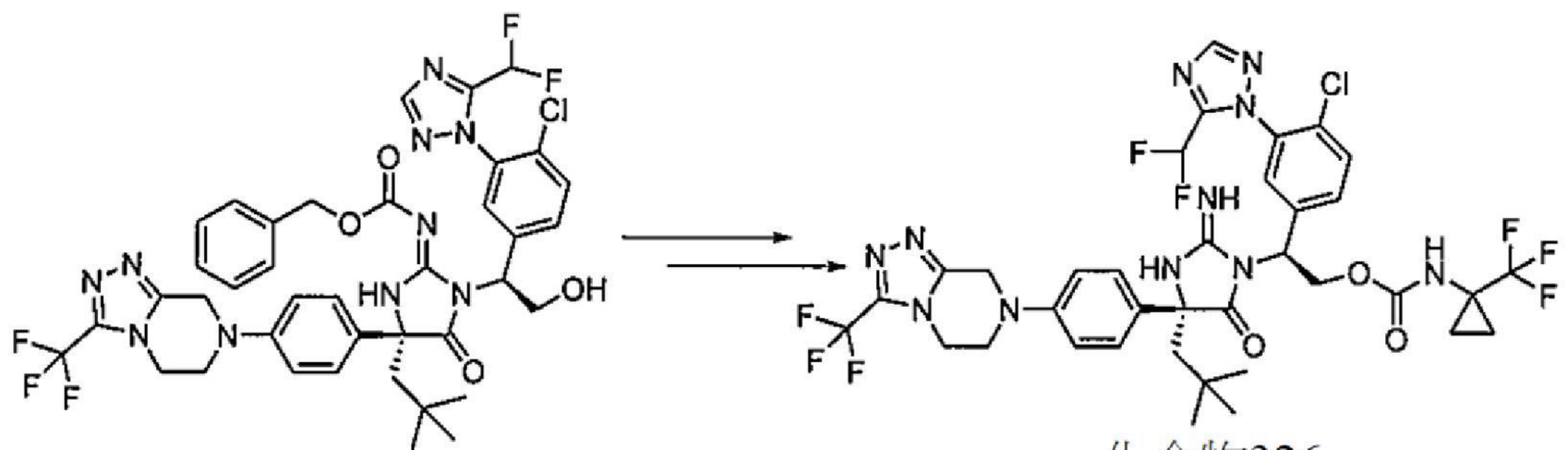
4-(4-溴苯基)-1-((S)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(30 mg，0.034 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(5.9 mg，10 μmol)、氰化鋅(12 mg，0.10 mmol)於DMF (1.0 mL)中之溶液1小時。使反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取。有機相相繼用5%氯化鋰水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(用0-100%梯度EtOAc/己烷溶離)純化，得到產物。

【0585】製備**化合物325**：在60℃下加熱((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-氰基苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(15 mg，0.018 mmol)於TFA (1.0 mL)中之溶液2小時。濃縮反應混合物，溶解於MeOH中且用含有0.1% TFA之5-100%乙腈/水溶離藉由逆相HPLC純化，得到產物。

【0586】

**實例79：製備化合物326**





化合物326

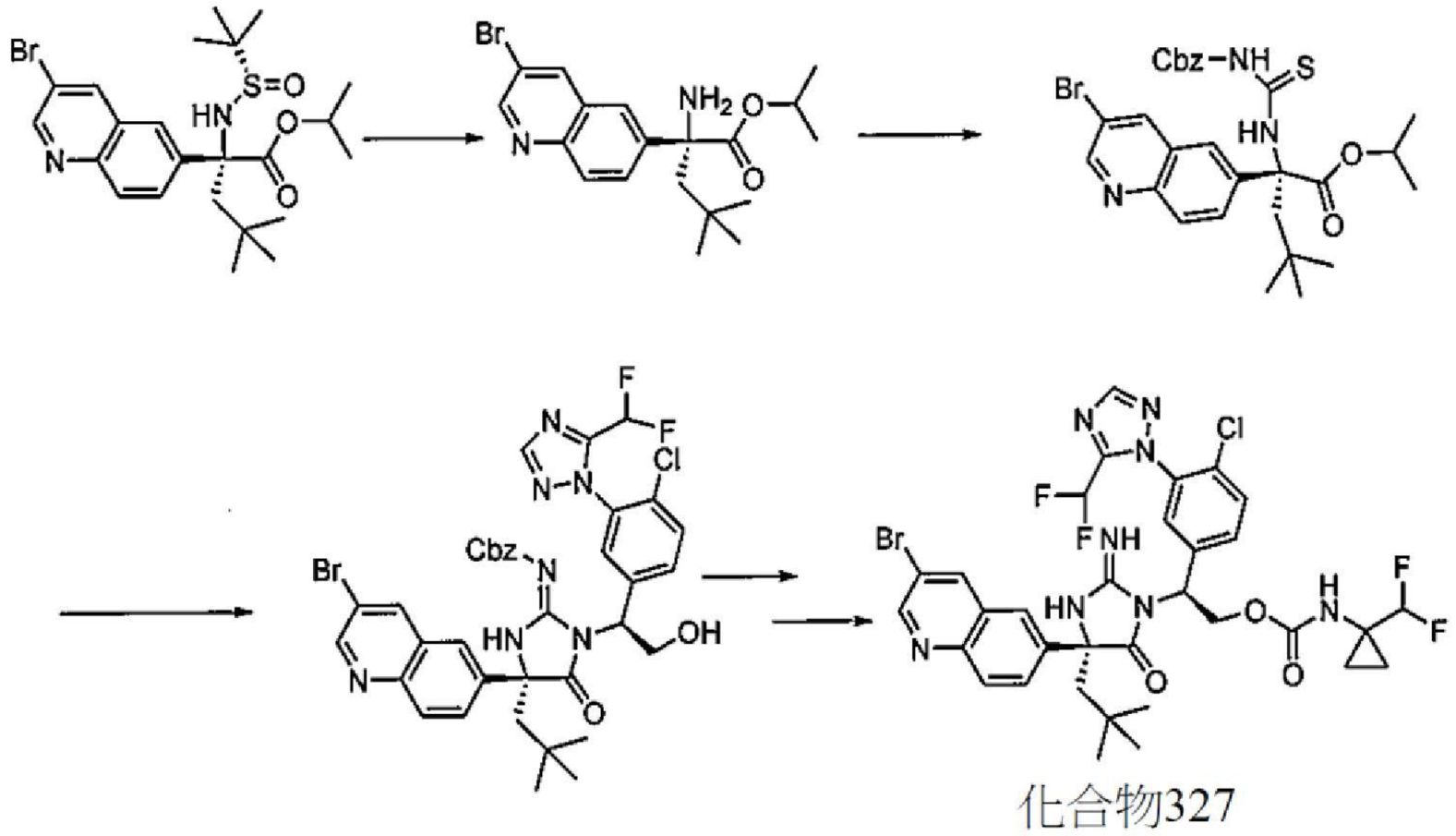
製備**(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-(3-(三氟甲基)-5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8*H*)-基)苯基)丙酸異丙酯**：向經脫氣之(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(57 mg，0.017 mmol)、3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(57 mg，0.030 mmol)、氯化S-Phos苯乙胺預催化劑(12 mg，0.015 mol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(57 g，0.51 mmol)。在100℃下攪拌反應物15分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，用飽和氯化銨水溶液及EtOAc處理。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，濃縮且殘餘物直接用於下一步驟中。

接著，根據用於製備**化合物177**之程序製備**化合物326**。LCMS-ESI+: $C_{36}H_{36}ClF_8N_{11}O_3$ [M+H+]之計算值：858.3; 實驗值：858.8 [M+H+]。1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 6.85 - 6.53 (m, 2H), 5.39 (dd, *J* = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 3H), 4.25 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.5 Hz,

2H), 2.30 - 2.05 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.07 (s, 2H), 0.90 (s, 9H)。

【0587】

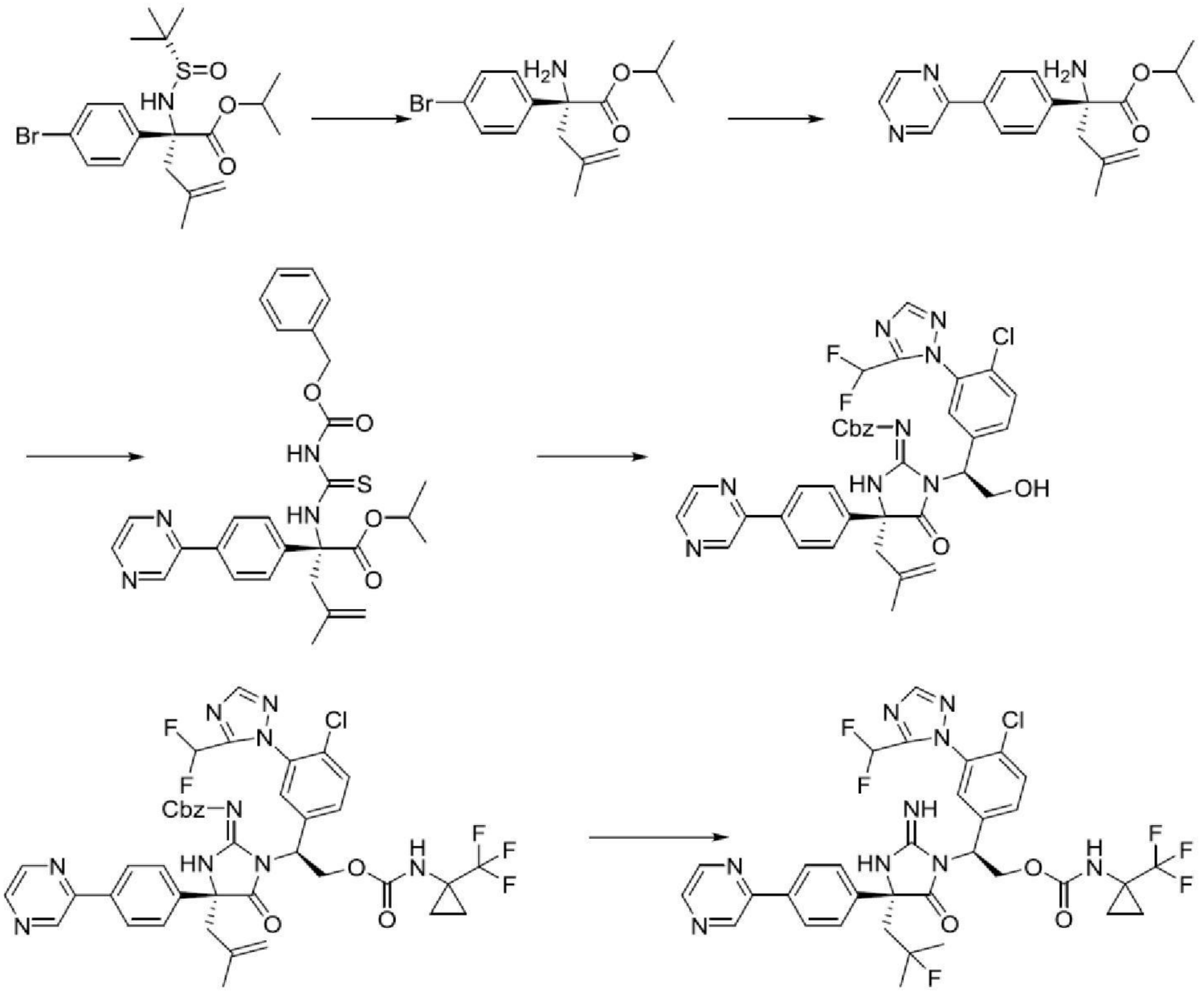
**實例80：製備化合物327**




以(*R*)-2-(3-溴喹啉-6-基)-2-(((S)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-4,4-二甲基戊酸酯為起始物質，根據用於製備**化合物179**之程序製備**化合物327**。LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}BrClF_4N_8O_3$之計算值: 779.1 (M+H+); 實驗值: 779.4 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.10 - 7.96 (m, 2H), 7.94 - 7.79 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 25.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.17 - 4.98 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.02 (s, 9H)。

【0588】

**實例81：製備化合物328**



化合物328

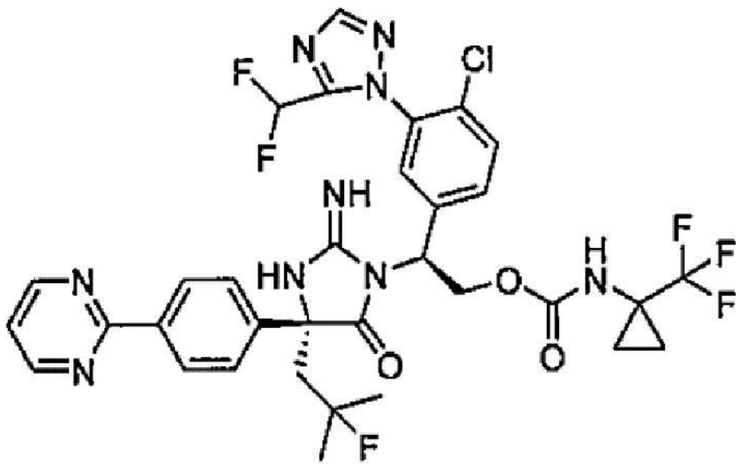
製備**(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(2-甲基烯丙基)-5-側氧基-4-(4-(吡嗪-2-基)苯基)咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯**：以(*R*)-2-(4-溴苯基)-2-(((*S*)-第三丁基亞磺醯基)胺基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯為起始物質，根據**實例75**中描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(2-氟-4-(吡嗪-2-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯之程序製備(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(2-甲基烯丙基)-5-側氧基-4-(4-(吡嗪-2-基)苯基)咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯。

【0589】製備**化合物328**：將(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(2-甲基烯丙基)-5-側氧基-4-(4-(吡嗪-2-基)苯基)咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯

基)乙酯(126 mg，0.146 mmol)於DCM (0.6 mL)中之溶液添加至含有70% HF-脲(3 mL)之聚丙烯瓶中。在室溫下攪拌反應混合物4小時。接著，在0℃下，將混合物緩慢添加至經攪拌之DCM (100 mL)、NaOH水溶液(1 M，100 mL)及NaOH顆粒(10 g)之混合物中。用DCM萃取經中和之混合物。有機相相繼用水及鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。用含有0.1% TFA之5-100%乙腈/水溶離藉由逆相HPLC純化殘餘物，得到產物。LCMS-ESI+ m/z $C_{33}H_{30}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 750.2; 實驗值: 750.6 [M+H+]。1H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 9.11 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 - 8.01 (m, 3H), 7.70 - 7.37 (m, 5H), 6.72 (t, J = 52.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.97 - 4.82 (m, 1H), 4.62 (dd, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 2.90 - 2.43 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 6H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 2H).

【0590】

**實例82：製備化合物329**



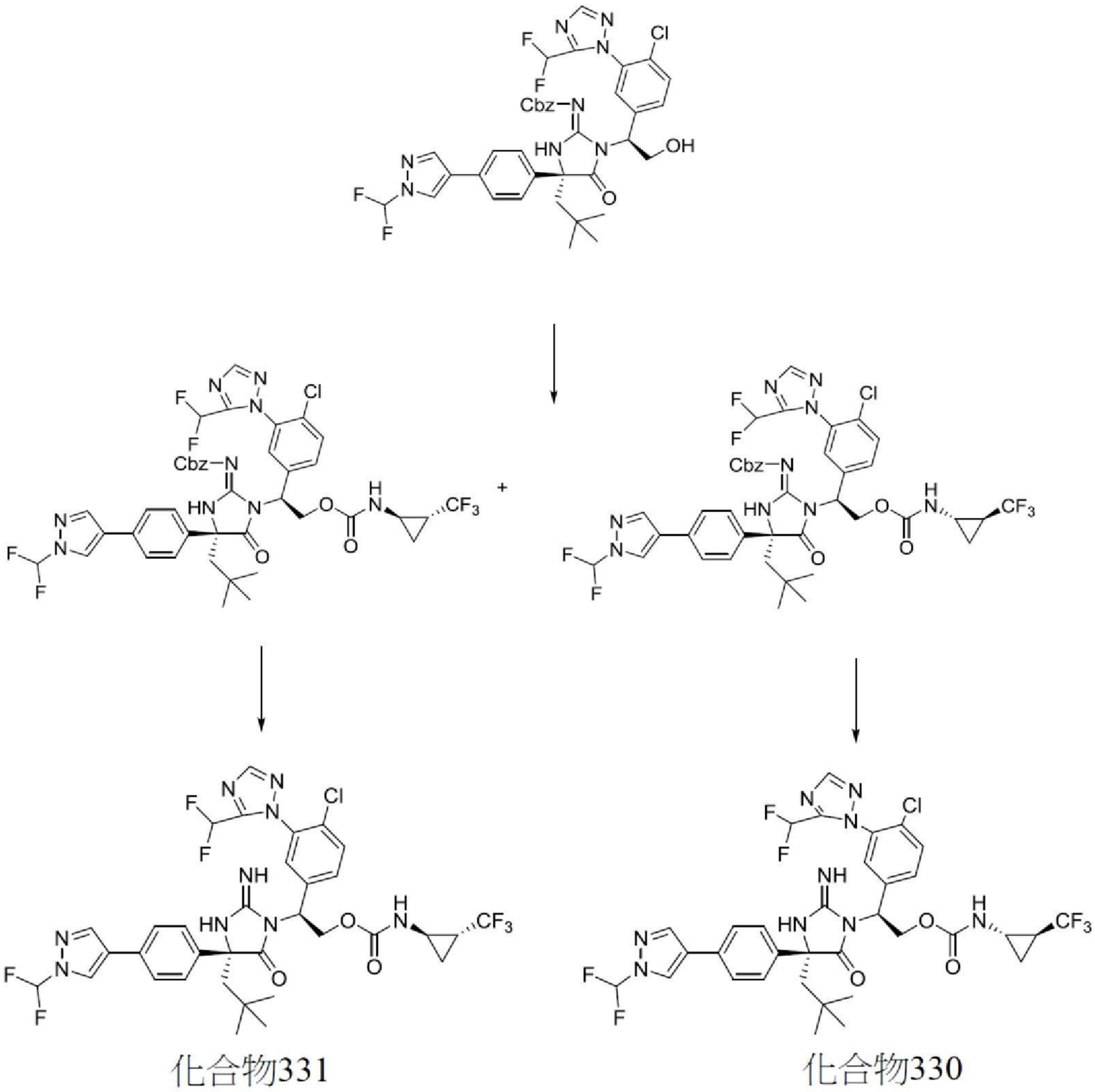
化合物329

接著，除了使用2-(三丁基錫烷基)嘧啶代替2-(三丁基錫烷基)吡嗪以外，根據用於製備**化合物278**之程序製備**化合物329**。LCMS-ESI+ m/z $C_{33}H_{30}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]之計算值: 750.2; 實驗值: 750.6 [M+H+]。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.88 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 4H), 7.40 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.32

(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 11.5, 9.3 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 15.4, 8.9 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 25.7, 15.4 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 22.2 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 21.6 Hz, 3H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.05 (s, 2H).

【0591】

**實例83：製備化合物330及化合物331**



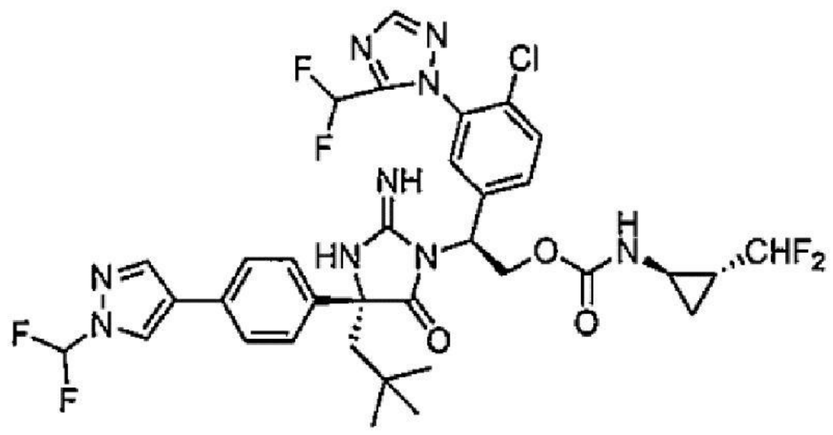

化合物331　　化合物330

除了在Cbz保護階段藉由對掌性分離(Chiralpak IC，150×4.6 nm，5微米，15 mL/min，200巴，庚烷:異丙醇，70:30)獲得兩種單一非對映異構體且個別地經歷最終去保護步驟以外，根據用於製備**化合物204**之程序

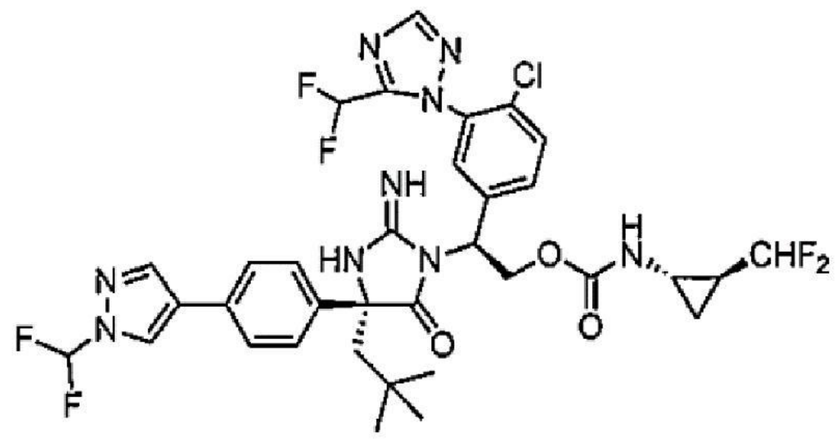
製備**化合物330**及**化合物331**。任意指定兩種非對映異構體在環丙基處之立體化學。對於快速溶離異構體**化合物330**：LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_4N_9O_3$之計算值: 784.2 (M+H+); 實驗值: 784.3 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 24.3 Hz, 2H), 7.85 - 7.30 (m, 8H), 6.94 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.22 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 11.4, 5.2 Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.59 (dd, *J* = 15.0, 4.2 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.24 (d, *J* = 37.4 Hz, 2H), 1.12 (s, 9H)。對於緩慢溶離異構體**化合物331**：LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$之計算值: 784.2 (M+H+); 實驗值: 784.3 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 - 7.16 (m, 8H), 6.80 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.46 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.18 - 1.10 (m, 1H), 1.05 (s, 1H), 0.99 (s, 9H)。

【0592】

**實例84：製備化合物332及化合物333**



化合物332



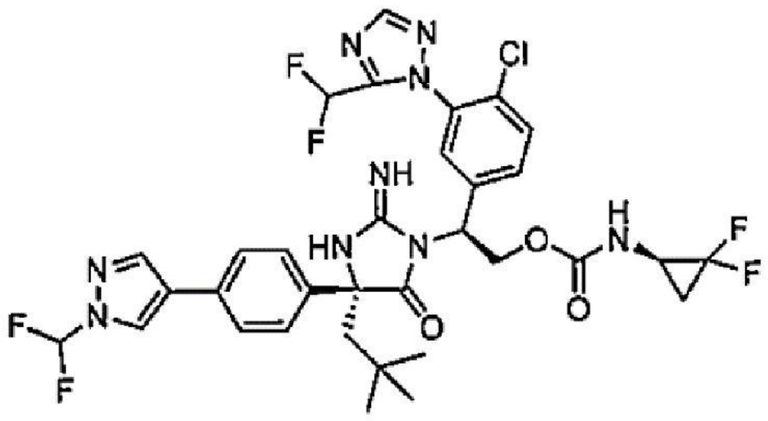
化合物333

除了使用反-2-(二氟甲基)環丙胺鹽酸鹽代替反-2-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽以外，根據用於製備一對單一非對映異構體**化合物330**及**化合物331**之程序製備**化合物332**及**化合物333**。隨機指定產物之立體化學。對於

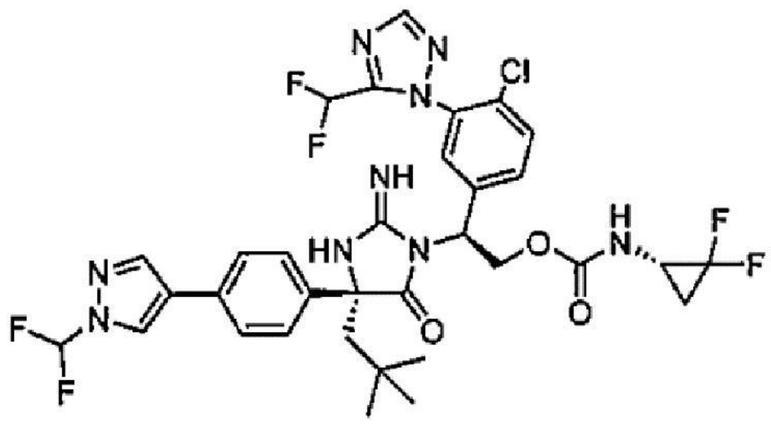
**化合物332**，LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$之計算值: 766.2 (M+H+); 實驗值: 766.2 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 - 7.17 (m, 8H), 6.80 (s, 1H), 5.92 - 5.53 (m, 2H), 5.08 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 11.4, 5.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H)。對於**化合物333**，LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$之計算值: 766.2 (M+H+); 實驗值: 766.3 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.49 - 8.37 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 22.4 Hz, 2H), 7.72 - 7.20 (m, 8H), 6.80 (s, 1H), 5.91 - 5.53 (m, 2H), 5.09 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.46 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.87 (s, 1H)。

【0593】

**實例85：製備化合物334及化合物335**



化合物334



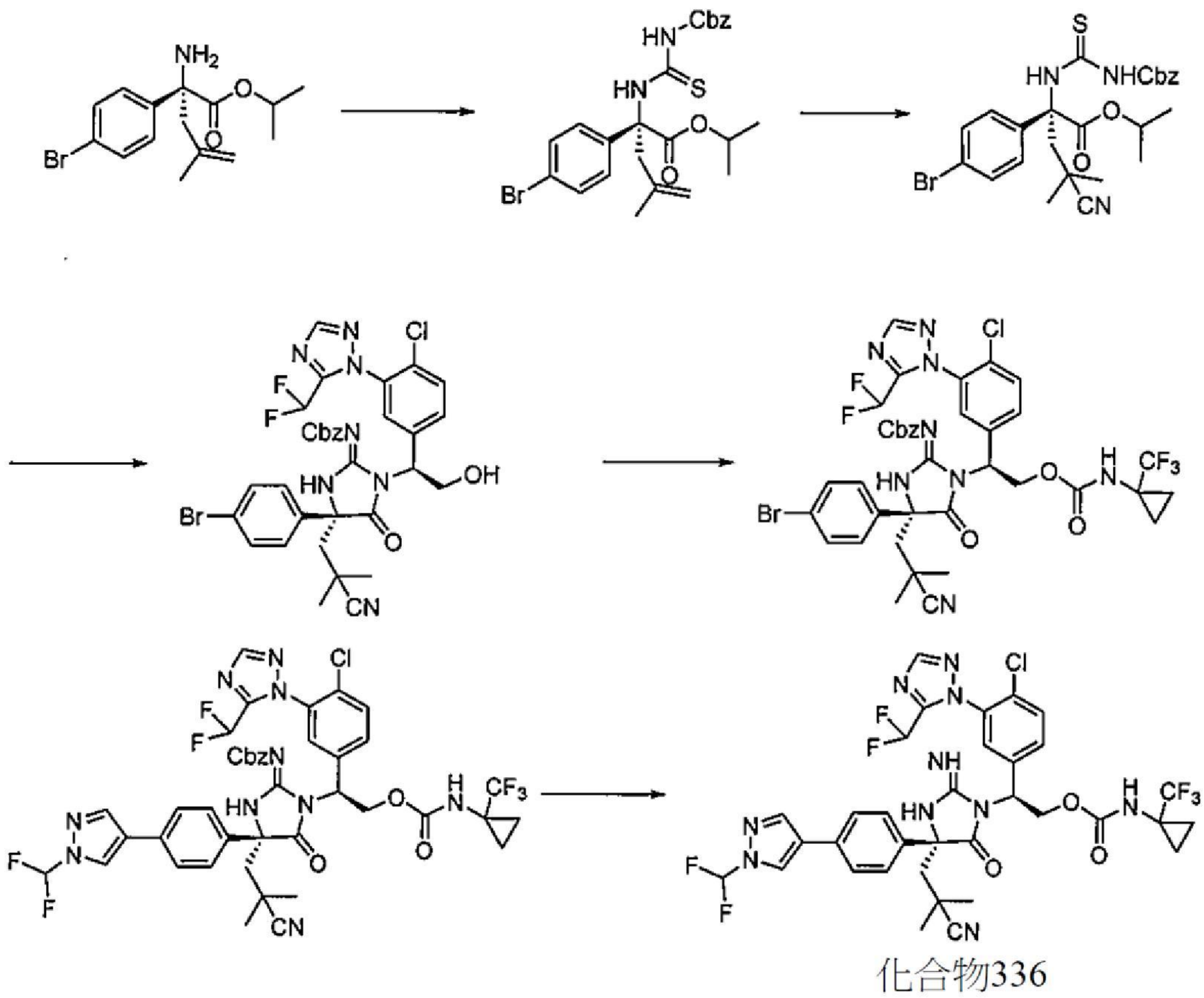
化合物335

除了使用2,2-二氟環丙-1-胺鹽酸鹽代替反-2-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽以外，以與用於製備單一非對映異構體**化合物330**及**化合物331**類似之方式獲得兩種單一立體異構體**化合物334**及**化合物335**中之每一者。隨機指定兩種化合物之立體化學。對於**化合物334**，LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$之計算值: 752.2 (M+H+); 實驗值: 752.7 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81

- 7.33 (m, 8H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.66 (m, 1H), 1.50 - 1.31 (m, 1H), 0.98 (s, 9H)。對於**化合物335**，LCMS-ESI+: $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$之計算值: 752.2 (M+H+); 實驗值: 752.7 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 - 7.35 (m, 7H), 7.23 (s, 1H), 6.79 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 4.74 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 1H), 1.52 - 1.32 (m, 1H), 0.99 (s, 9H)。

【0594】

**實例86：製備化合物336**




化合物336

製備**(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯**：根據**實例65**中描述之用於製備(R)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯之程序製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯。

【0595】製備**(R)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-4-氰基-4-甲基戊酸異丙酯**：在室溫下，在氬氣下，使催化性Co沙林(Co salen)催化劑(7 mg，0.01 mmol)溶解於EtOH (5.0 mL；無水)中。在2分鐘之後，相繼向紅色溶液中添加(R)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-溴苯基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯(300 mg，0.58 mmol)及TsCN (136 mg，0.75 mmol)。接著，添加苯基矽烷(0.08 mL，0.58 mmol)及另一份EtOH (0.5 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。藉由蒸發移除溶劑且藉由矽膠層析

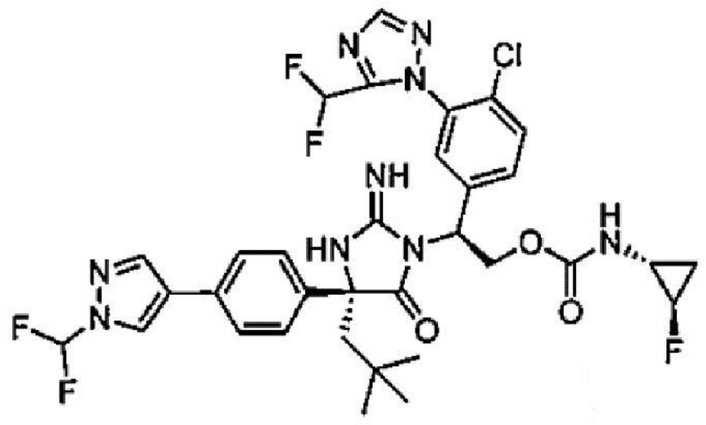
(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物。

【0596】製備**((R)-4-(4-溴苯基)-1-((S)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(2-氰基-2-甲基丙基)-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：根據**實例65**中描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸酯之程序製備((*R*)-4-(4-溴苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(2-氰基-2-甲基丙基)-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯。

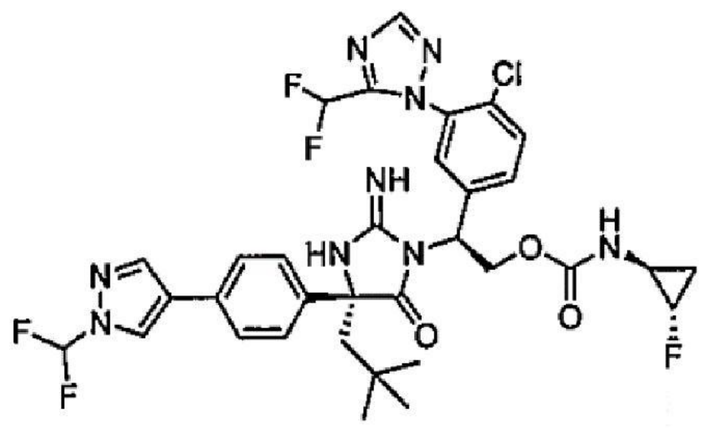
【0597】接著，以((R)-4-(4-溴苯基)-1-((S)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(2-氰基-2-甲基丙基)-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯為起始物質，根據用於製備**化合物272**之程序製備**化合物336**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{30}ClF_7N_{10}O_3$之計算值: 795.2 (M+H+); 實驗值: 795.2 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 - 7.33 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 6.79 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 11.6, 9.3 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 11.6, 5.3 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 6H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 2H)。

【0598】

## 實例87：製備化合物337及化合物338



化合物337

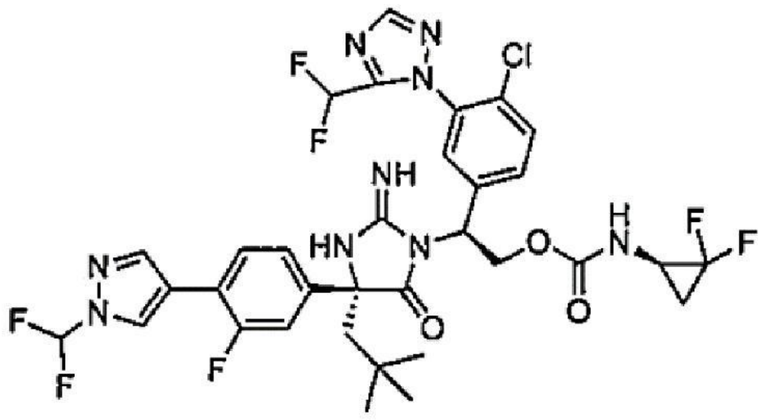


化合物338

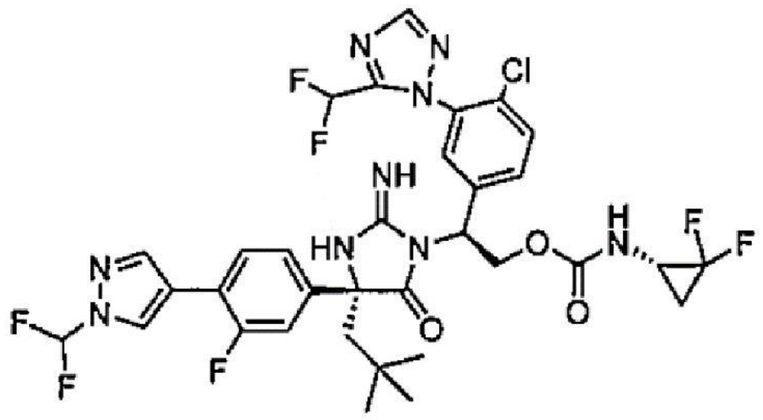
除了以反-2-氟環丙烷甲酸代替反-2-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽作為起始物質以外，以與獲得**化合物331**及**化合物332**類似之方式獲得兩種單一非對映異構體**化合物337**及**化合物338**中之每一者。隨機指定最終立體化學。對於**化合物337**：LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 734.2 (M+H+); 實驗值: 734.2 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 - 7.19 (m, 8H), 6.79 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.08 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.45 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.36 - 1.14 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.90 (dt, *J* = 12.6, 6.5 Hz, 1H)。對於**化合物338**：LCMS-ESI+: $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$之計算值: 734.2 (M+H+); 實驗值: 734.2 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.20 (m, 8H), 6.79 (t, *J* = 50 Hz, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 5.18 - 5.01 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 60.6 Hz, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.24 (dd, *J* = 21.3, 10.0 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.89 (dq, *J* = 12.9, 7.0 Hz, 1H)。

【0599】

**實例88：製備化合物339及化合物340**



化合物339

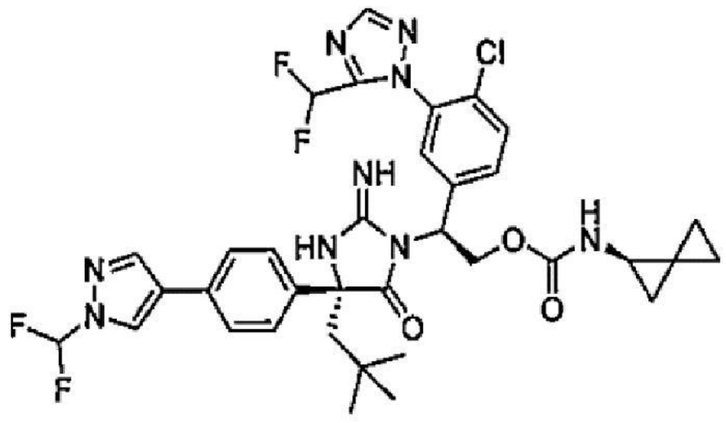


化合物340

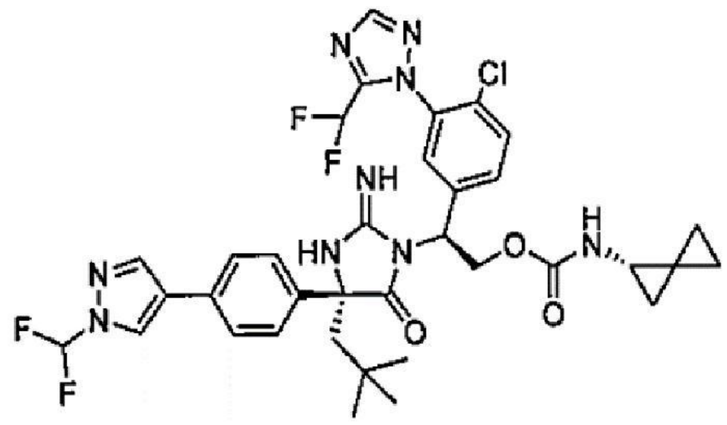
除了使用2,2-二氟環丙烷-1-甲酸代替反-2-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物330**及**化合物331**之程序獲得兩種單一非對映異構體**化合物339**及**化合物340**中之每一者。對於**化合物339**：LCMS-ESI+: $C_{33}H_{31}ClF_7N_9O_3$ 之計算值：770.2 (M+H+); 實驗值：770.0 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 - 7.16 (m, 6H), 6.76 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.07 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.25 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)。對於**化合物340**：LCMS-ESI+: $C_{33}H_{31}ClF_7N_9O_3$之計算值: 770.2 (M+H+); 實驗值: 770.0 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.50 - 8.26 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 - 7.15 (m, 7H), 6.76 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.60-5.40 (m, 1H), 5.22 - 5.03 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.20 - 2.99 (m, 1H), 2.25 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.78 -1.67 (m, 1H), 1.46 - 1.27 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)。

【0600】

## 實例89：製備化合物341及化合物342



化合物341

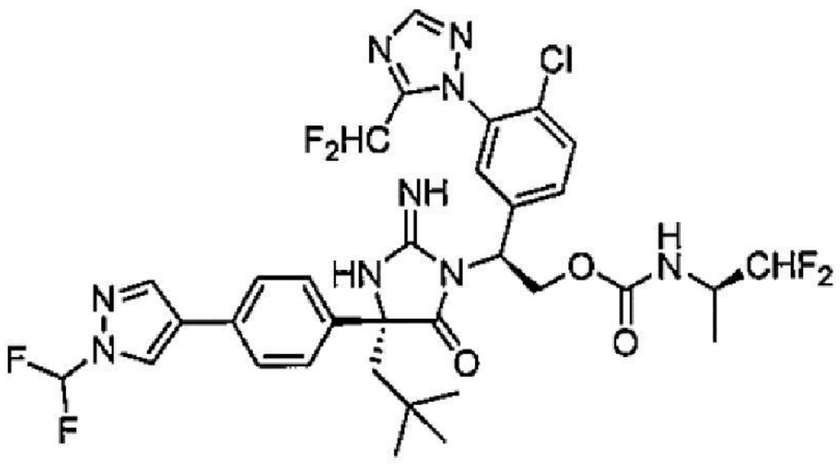


化合物342

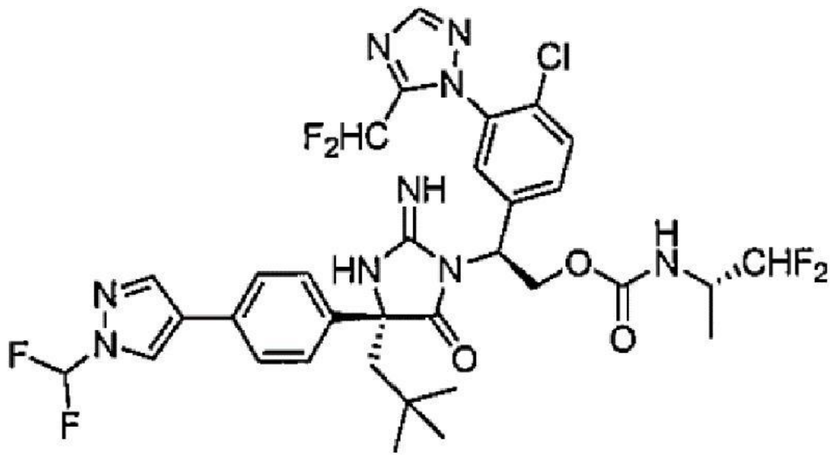
除了使用螺[2.2]戊烷-1-甲酸代替反-2-(三氟甲基)環丙胺鹽酸鹽以外，根據用於製備**化合物330**及**化合物331**之程序獲得兩種非對映異構體**化合物341**及**化合物342**中之每一者。隨機指定最終立體化學。對於**化合物341**：LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_4N_9O_3$之計算值: 742.3 (M+H+); 實驗值: 742.4 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 - 7.10 (m, 8H), 6.80 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 5.17 - 4.95 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.18 (q, *J* = 7.0, 6.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.95 - 0.84 (m, 2H), 0.78 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H)。對於**化合物342**：LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_4N_9O_3$之計算值: 742.3 (M+H+); 實驗值: 742.4 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 - 7.14 (m, 8H), 6.80 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.06 (q, *J* = 16.3, 13.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.17 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 0.78 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H)。

【0601】

**實例90：製備化合物343及化合物344**



化合物343

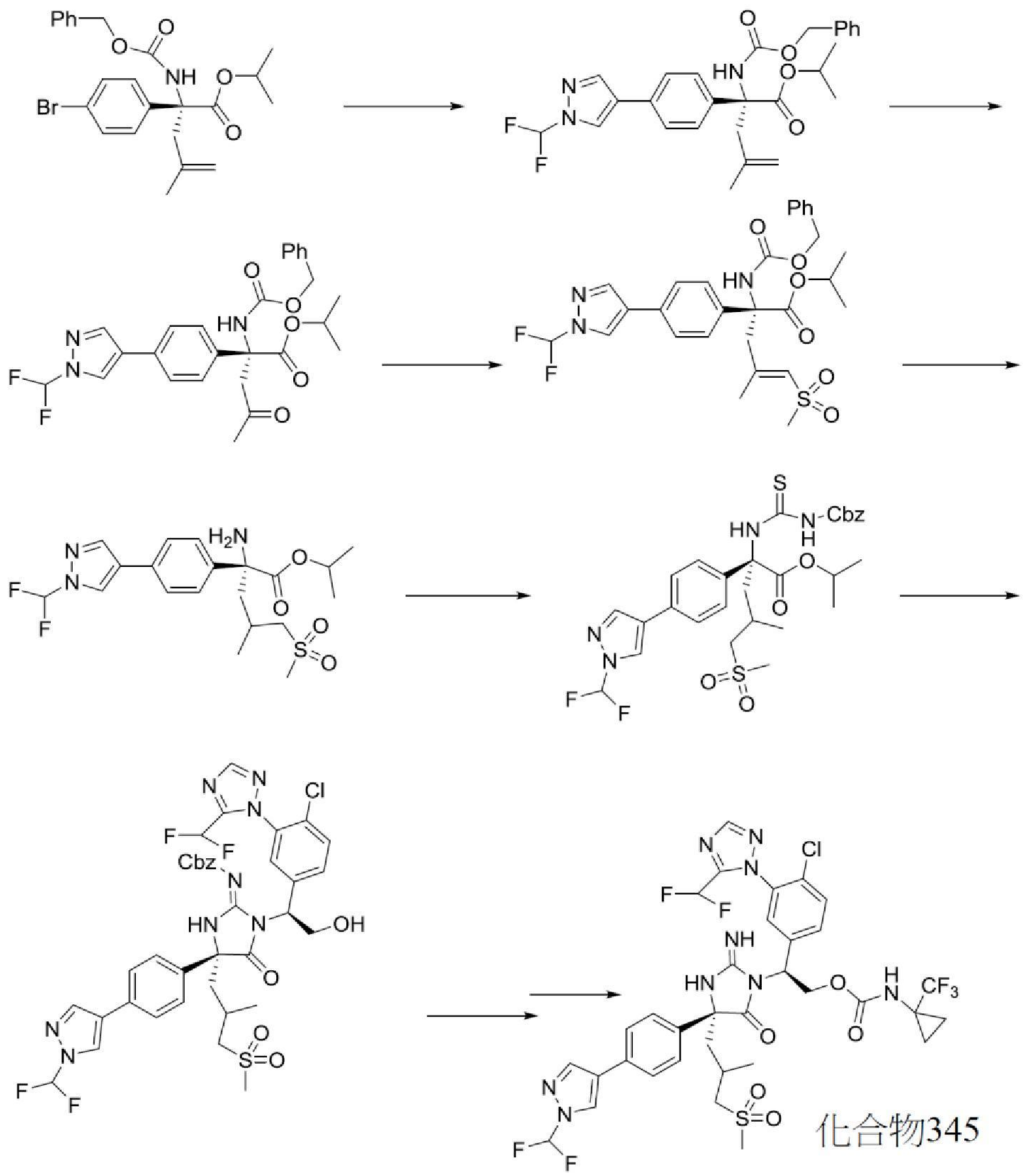


化合物344

除了使用1,1-二氟丙-2-胺代替(*R*)-1,1,1-三氟-2-丙胺以外，以與用於**化合物312**類似之方式獲得兩種立體異構體**化合物343**及**化合物344**中之每一者。藉由對掌性HPLC分離兩種異構中間物(1,1-二氟丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯且隨機指定立體化學。對於**化合物343**，LCMS-ESI+: $C_{33}H_{34}ClF_6N_9O_3$之計算值: 754.2 (M+H); 實驗值: 754.3 (M+H)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.60 - 7.90 (m, 3H), 7.73 - 7.15 (m, 9H), 6.79 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.29 - 5.00 (m, 1H), 4.71 (dd, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。對於**化合物344**，LCMS-ESI+: $C_{33}H_{34}ClF_6N_9O_3$之計算值: 754.2 (M+H); 實驗值: 754.3 (M+H)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.60 - 7.92 (m, 3H), 7.83 - 7.14 (m, 8H), 6.79 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.85 - 5.58 (m, 2H), 5.09 (dd, *J* = 11.6, 9.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.46 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。

【0602】

**實例91：製備化合物345**




製備(***R***)**-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯**：根據**實例65**中描述之用於製備(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酸異丙酯之程序製備(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯。

【0603】製備(***R***)**-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-側氧基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯(0.50 公克，1 mmol)於THF (18 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中依序添加四氧化鋨(3.15 mL，0.25 mmol)及高碘酸鈉(2.15 g，0.01 mol)。在室溫下攪拌反

應混合物隔夜。接著，將混合物倒入氯化銨溶液及乙酸乙酯中，且用乙酸乙酯進一步萃取水層。合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用0-100%梯度之乙酸乙酯/己烷溶離經由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到所需產物。

**【0604】製備(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基-5-(甲基磺醯基)戊-4-烯酸異丙酯**：在0℃下，向二乙基(甲基磺醯基甲基)膦酸酯(0.14 g，0.60 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加含正丁基鋰溶液之己烷(2.5 M，0.23 mL)。在0℃下攪拌反應物30分鐘。接著，添加(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-側氧基戊酸異丙酯(0.1 g，0.2 mmol)於THF (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮粗混合物且分配於水與EtOAc之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用0-100%梯度之乙酸乙酯/己烷溶離經由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到所需產物。

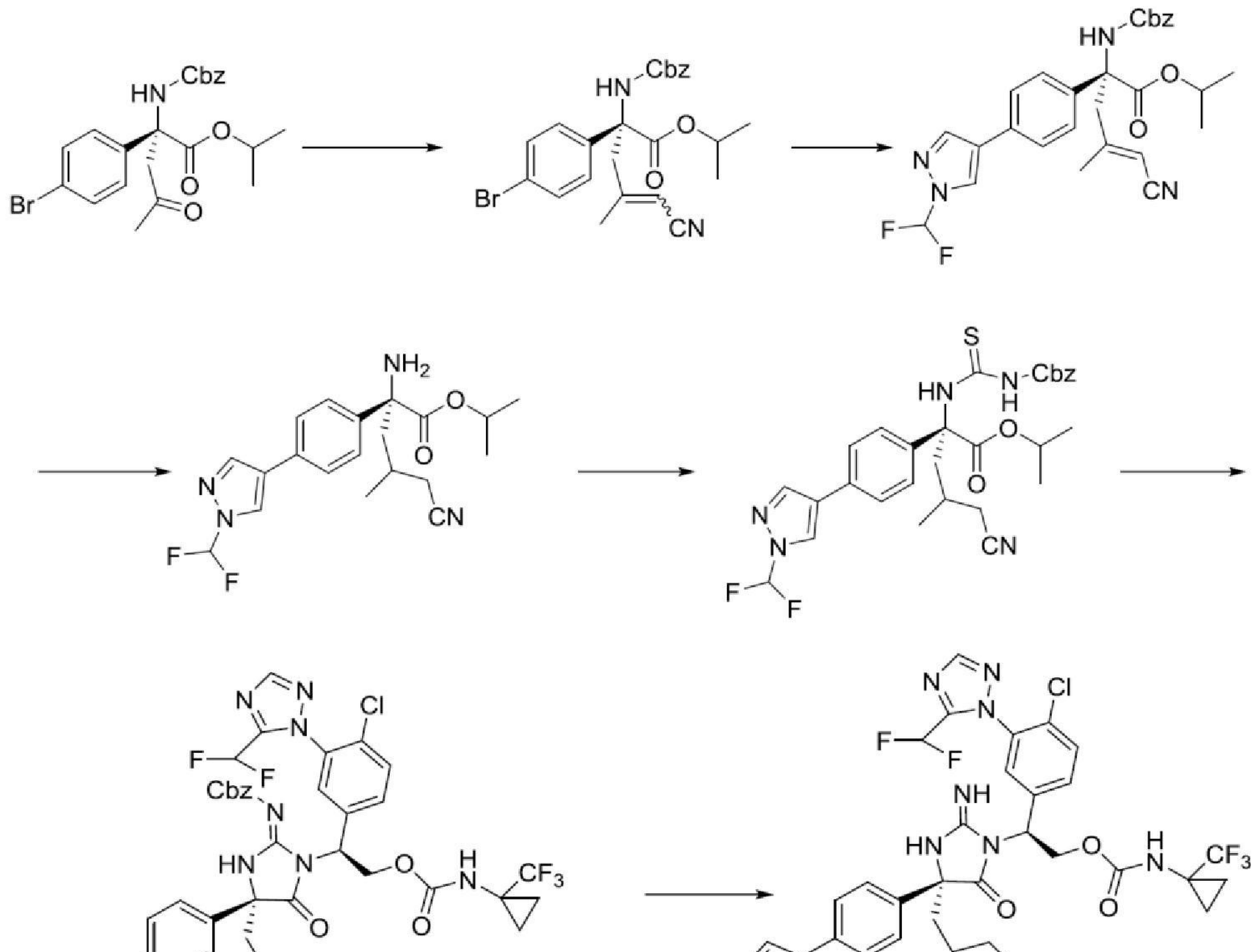
**【0605】製備(2*R*)-2-胺基-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基-5-(甲基磺醯基)丙酸異丙酯**：向(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基-5-(甲基磺醯基)戊-4-烯酸異丙酯(0.05 g，0.087 mmol)於EtOH (1.5 mL)中之溶液中添加鈀/碳(10%，0.046 g，0.043 mmol)且連接氫氣球。在室溫下攪拌反應混合物2小時。接著，經矽藻土過濾反應混合物。濃縮濾液。在甲醇中稀釋殘餘物且用30-100%乙腈/水(兩種溶劑皆含有0.1% TFA)之梯度溶離經由逆相HPLC純化，得到產物。

**【0606】**接著，根據用於製備**化合物178**及**化合物179**之程序製備**化合物345**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_5S$之計算值: 848.2 (M+H+); 實驗

值: 848.2 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, $J$ = 6.7 Hz, 2H), 7.85 - 7.37 (m, 8H), 6.83 (t, $J$ = 52.0 Hz 1H), 5.66 (s, 1H), 5.10 - 4.97 (m, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.97 (d, $J$ = 11.0 Hz, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.30 (dd, $J$ = 14.3, 8.0 Hz, 2H), 1.27 (d, $J$ = 10.9 Hz, 2H), 1.21 - 1.01 (m, 4H), 0.88 (d, $J$ = 15.8 Hz, 2H)。

【0607】

**實例92：製備化合物346及化合物347**




製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-溴苯基)-5-氰基-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯**：在-20℃下，向(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-溴苯基)-

4-側氧基戊酸異丙酯(172 mg，0.37 mmol)於THF (3.8 mL)中之溶液中添加氰基甲基磷酸二乙酯(0.24 mL，1.49 mmol)。使反應物經2小時緩慢升溫至室溫。藉由添加飽和氯化銨淬滅反應物且用EtOAc萃取混合物。乙酸乙酯萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且用0-100%梯度EtOAc/己烷溶離藉由矽膠管柱純化，得到所需產物。

【0608】製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-氰基-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯**：根據**實例65**中描述之用於製備(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酸異丙酯之程序製備(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-5-氰基-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊-4-烯酸異丙酯。

【0609】製備**(2*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-5-氰基-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酸異丙酯**：根據**實例91**中描述之用於製備(2*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基-5-(甲基磺醯基)丙酸異丙酯之程序製備(2*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-5-氰基-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酸異丙酯。分別藉由矽膠管柱層析分離兩種異構體且使用。

【0610】製備**((4*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(3-氰基-2-甲基丙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：向(2*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-5-氰基-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-甲基戊酸異丙酯(30 mg，0.05 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯(34

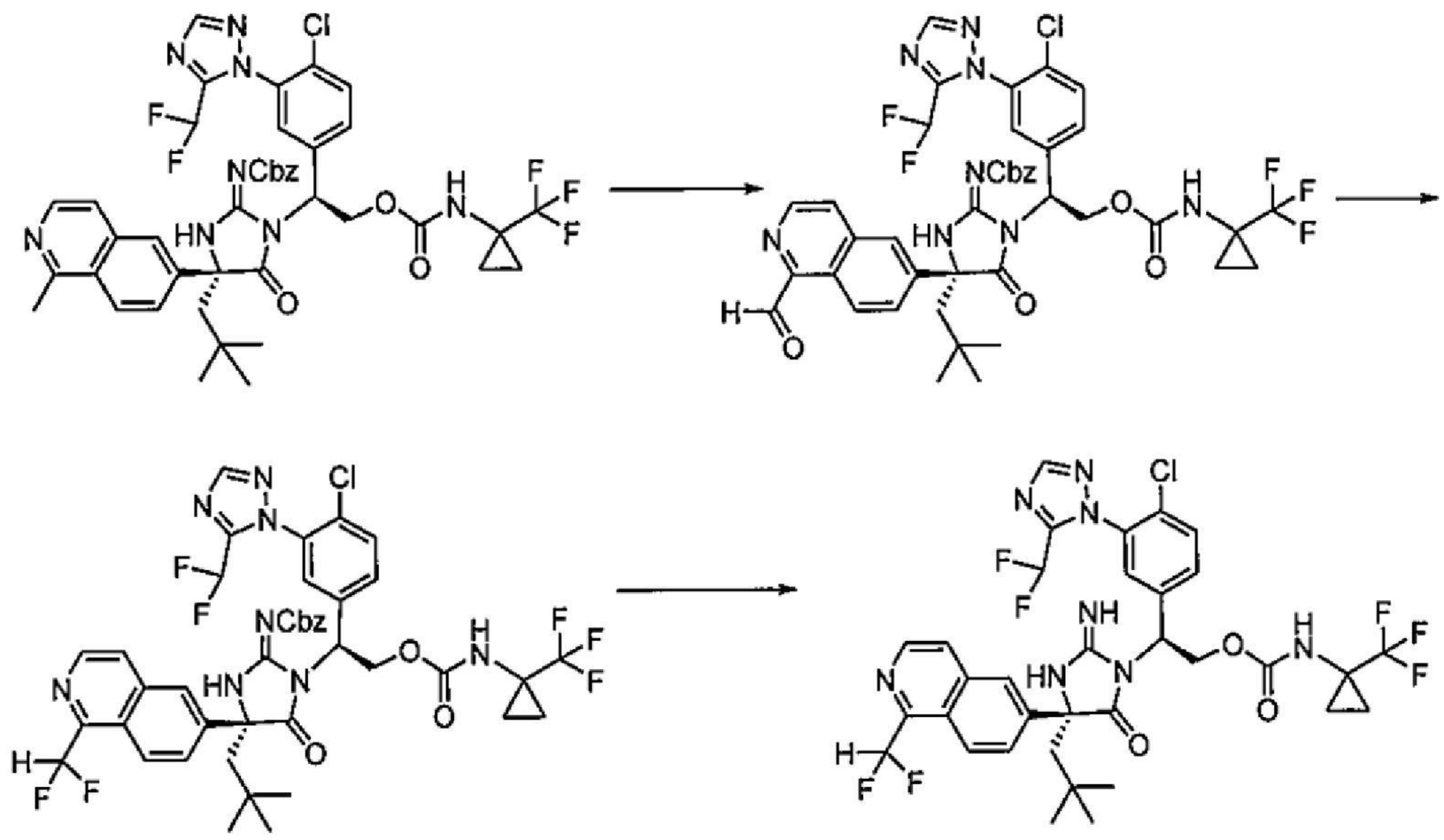
mg，0.08 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(30 mg，0.15 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.04 mL，0.26 mmol)。在65℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，用飽和氯化銨溶液處理且藉由EtOAc萃取。有機相藉由鹽水洗滌，乾燥(經硫酸鈉)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0611】接著，以((4*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(3-氰基-2-甲基丙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯為起始物質，以與製備**化合物177**類似之方式獲得兩種異構體**化合物346**及**化合物347**中之每一者。任意指定兩種化合物之立體化學。對於**化合物346**：LCMS-ESI+: $C_{34}H_{30}ClF_7N_{10}O_3$之計算值: 795.2 (M+H+); 實驗值: 795.3 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.47 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 0.2H), 8.17 (s, 0.8H), 8.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1.6H), 8.01 (s, 0.4H), 7.98 - 7.33 (m, 9H), 7.20 - 6.61 (m, 1H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 0.8H), 4.99 (t, *J* = 10.6 Hz, 0.2H), 4.74 (dd, *J* = 11.8, 4.7 Hz, 0.8H), 4.69 (dd, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 0.2H), 2.57 - 2.12 (m, 4H), 2.12 - 1.97 (m, 0.8H), 1.85 - 1.66 (m, 0.2H), 1.35 - 1.21 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 2.4H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.6H)。對於**化合物347**：LCMS-ESI+: $C_{34}H_{30}ClF_7N_{10}O_3$之計算值: 795.2 (M+H+); 實驗值: 795.3 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.47 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 0.2H), 8.24 (s, 0.8H), 8.15-7.96 (m, 2H), 7.89 - 7.30 (m, 9H), 7.24 - 6.40 (m, 1H), 5.65 (dd, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 1H),

5.18 (t, *J* = 10.7 Hz, 0.8H), 5.00 (t, *J* = 10.7 Hz, 0.2H), 4.71 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 0.8H), 4.65 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 0.2H), 2.53 - 2.18 (m, 4H), 2.06 (m, 0.8H), 1.86 (m, 0.2H), 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 2.4H), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.6H)。

【0612】

**實例93：製備化合物348**




化合物348

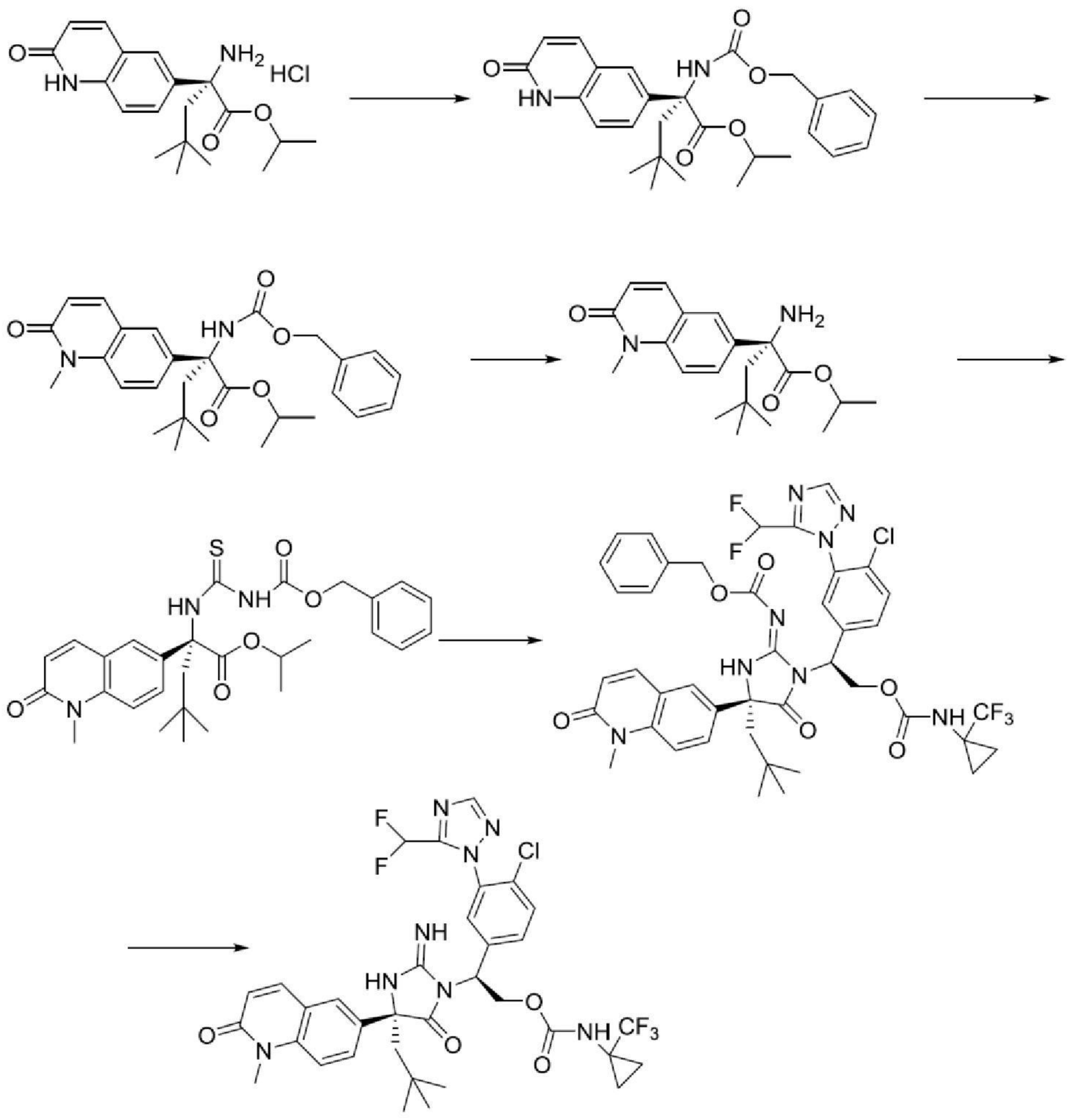
製備**(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(1-甲醯基異喹啉-6-基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯**：向(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(1-甲基異喹啉-6-基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯(100 mg，0.12 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加氧化硒(IV)(13 mg，0.12 mmol)。在60℃下加熱反應物2小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0613】製備**(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(1-(二氟甲基)異喹啉-6-基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯**：向(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(1-甲醯基異喹啉-6-基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯(80 mg，0.09 mmol)於DCM (2 mL，含有2滴乙醇)中之溶液中添加脫氧加氟物(30 mg，0.014 mol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。將混合物倒入冰冷的碳酸氫鈉水溶液中且用二氯甲烷萃取，有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0614】接著，以(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(1-(二氟甲基)異喹啉-6-基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯為起始物質，根據用於製備**化合物177**之程序製備**化合物348**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{32}ClF_7N_8O_3$之計算值: 769.2 (M+H+); 實驗值: 769.7 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H, 可交換$D_2O$), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.86 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 54.0 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 52.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.29 (dt, *J* = 12.8, 6.7 Hz, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.01 (s, 9H)。

【0615】

**實例94：製備化合物349**



化合物349

製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)丙酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)丙酸異丙酯鹽酸鹽(1.0 g，2.72 mmol)於EtOAc (50 mL)中之懸浮液中添加飽和$NaHCO_3$溶液(50 mL)。在所有固體溶解之後，添加氯甲酸苯甲酯(0.97 mL，6.81 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。分離有機相且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

**【0616】製備(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)丙酸異丙酯**：向(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)丙酸異丙酯(60 mg，

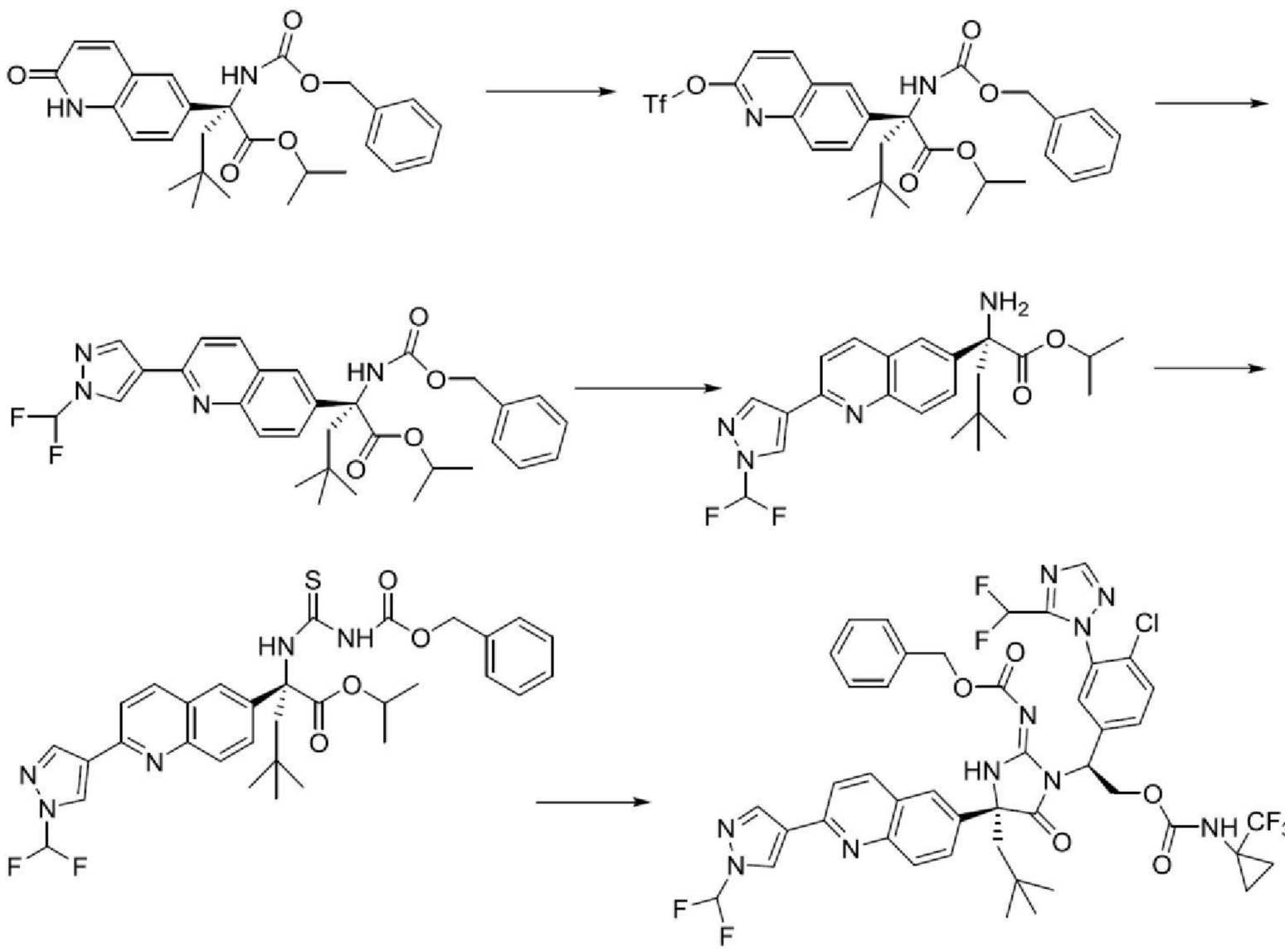
0.129 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加碳酸銫(126 mg，0.39 mmol)及碘甲烷(16 μL，0.26 mmol)。在55℃下攪拌反應混合物90分鐘。使混合物冷卻至室溫。藉由添加水淬滅反應物且用EtOAc萃取。分離有機相且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0617】製備**(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)丙酸異丙酯**：在60℃下加熱(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)丙酸異丙酯(55 mg，0.11 mmol)於TFA (1 mL)中之溶液6小時。接著，在50℃下攪拌反應混合物隔夜。濃縮粗混合物且未經進一步純化即用於下一反應中。

【0618】接著，根據用於製備**化合物349**之程序製備**化合物351**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_5N_8O_3$之計算值: 749.2 (M+H+); 實驗值: 749.2 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.45 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.89 - 6.44 (m, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.51 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.35 - 1.16 (m, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。

【0619】

**實例95：製備化合物350**



化合物350

製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-6-基)丙酸異丙酯**：在0℃下，向(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)丙酸異丙酯於吡啶(1.5 mL)中之溶液中逐滴添加三氟甲磺酸酐(0.12 mL，0.71 mmol)。接著，使反應混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌1小時。藉由添加水淬滅反應物且用EtOAc萃取。分離有機相且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

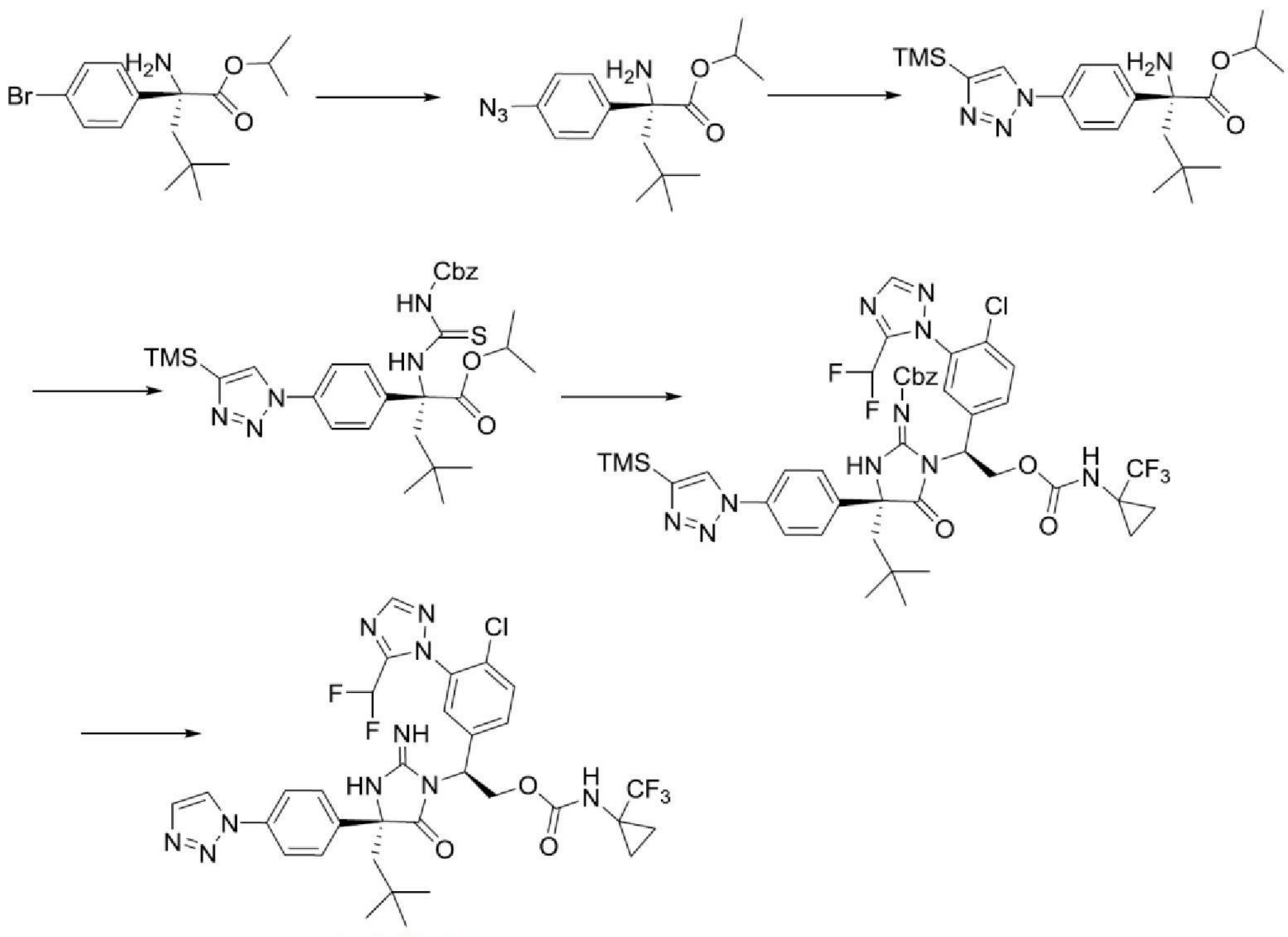
**【0620】製備(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在80℃下攪拌(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-6-基)

丙酸異丙酯(50 mg，0.08 mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1*H*-吡唑(102 mg，0.42 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(9.7 mg，0.01 mmol)及碳酸鉀(116 mg，0.84 mmol)於二噁烷(2 mL)及水(0.5 mL)中之溶液30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫。藉由添加飽和氯化銨溶液淬滅反應物且用EtOAc萃取混合物。分離有機相且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0621】以(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)喹啉-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，根據用於製備**化合物349**之程序製備**化合物350**。LCMS-ESI+: $C_{39}H_{36}ClF_{10}N_{10}O_4$之計算值: 835.2 (M+H+); 實驗值: 835.6 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 - 7.41 (m, 7H), 7.17 (s, 1H), 6.68 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

【0622】

**實例96：製備化合物351**




化合物351

製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-疊氮基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(1000 mg，2.92 mmol)、疊氮化鈉(380 mg，5.84 mmol)及抗壞血酸鈉(+)(29 mg，0.15 mmol)於異丙醇(3.5 mL)及水(1.5 mL)中之溶液用氬氣鼓泡5分鐘。接著，添加碘化銅且再用氬氣鼓泡3分鐘。在密封管中，在80℃下加熱反應混合物。在4.5小時之後，添加疊氮化鈉(596 mg，9.17 mmol)及抗壞血酸鈉(+)(44 mg，0.23 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物。所得混合物用飽和氯化銨溶液處理且用EtOAc萃取。分離有機相且濃縮，且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0623】製備**(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-(4-(三甲基矽烷基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)丙酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-疊氮基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(150 mg，0.49 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加乙炔基甲基矽烷(95%，66 mg，0.64 mmol)及含噻吩-2-甲酸銅(I)之THF (0.1 M，0.74 mL)。音波處理漿料30秒且接著在室溫下攪拌30分鐘。反應

混合物用鹽水處理且用EtOAc萃取。分離有機相，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到產物。

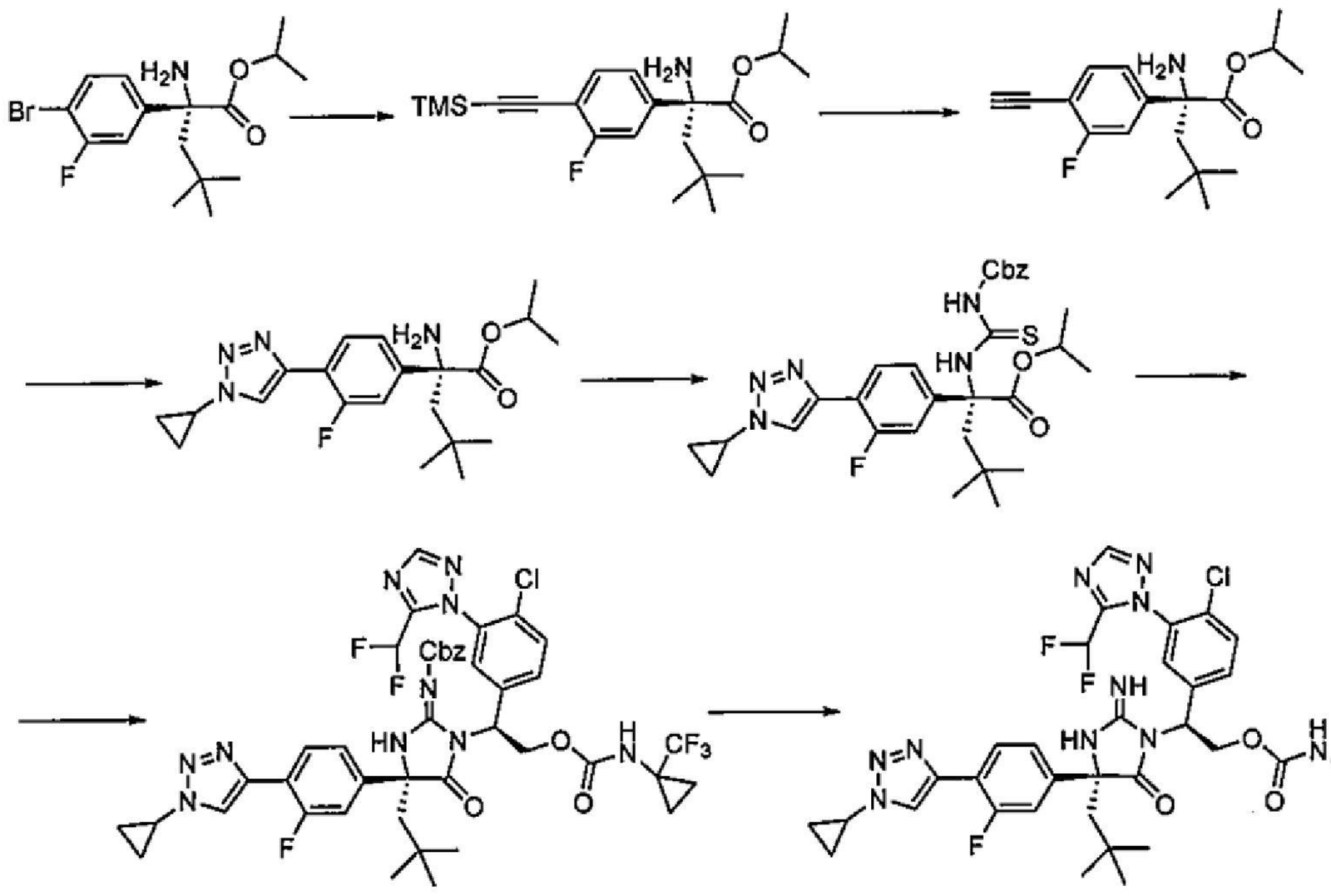
【0624】製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基-4-(4-(4-(三甲基矽烷基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：以(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-(4-(三甲基矽烷基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)丙酸異丙酯為起始物質，根據**實例94**中描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-6-基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯之程序製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基-4-(4-(4-(三甲基矽烷基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯。

【0625】製備**化合物351**：在室溫下攪拌法爾康小瓶(falcon vial)中之((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基-4-(4-(4-(三甲基矽烷基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(38 mg，0.04 mmol)於氟化氫-脲(1 mL)中之溶液3小時。接著，將反應混合物中和至pH=8且用EtOAc萃取。濃縮有機相且用含有0.1% TFA之5-100%乙腈/水溶離藉由滯留相HPLC純化殘餘物，得到產物(4 mg，13%)。LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$之計算值，735.2 (M+H); 實驗值735.3 (M+H)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2

Hz, 3H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H), 1.02 (s, 9H)。

【0626】

**實例97：製備化合物352**




化合物352

製備**(*R*)-2-胺基-2-(3-氟-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在氬氣下，向(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(1000 mg，2.78 mmol)於三乙胺(7 mL)中之溶液中添加TMS乙炔(1.78 mL，12.5 mmol)及CuI (264 mg，1.39 mmol)。混合物用氬氣鼓泡。接著，添加肆(三苯基膦)鈀(0)(1058 mg，0.92 mmol)且用氬氣鼓泡。接著，在90℃下加熱反應混合物1.5小時。用EtOAc及水稀釋反應混合物。經矽藻土過濾所得混合物。分離兩個層且用EtOAc萃取水相。合併之有機相用鹽水洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

**【0627】製備(*R*)-2-胺基-2-(4-乙炔基-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異**

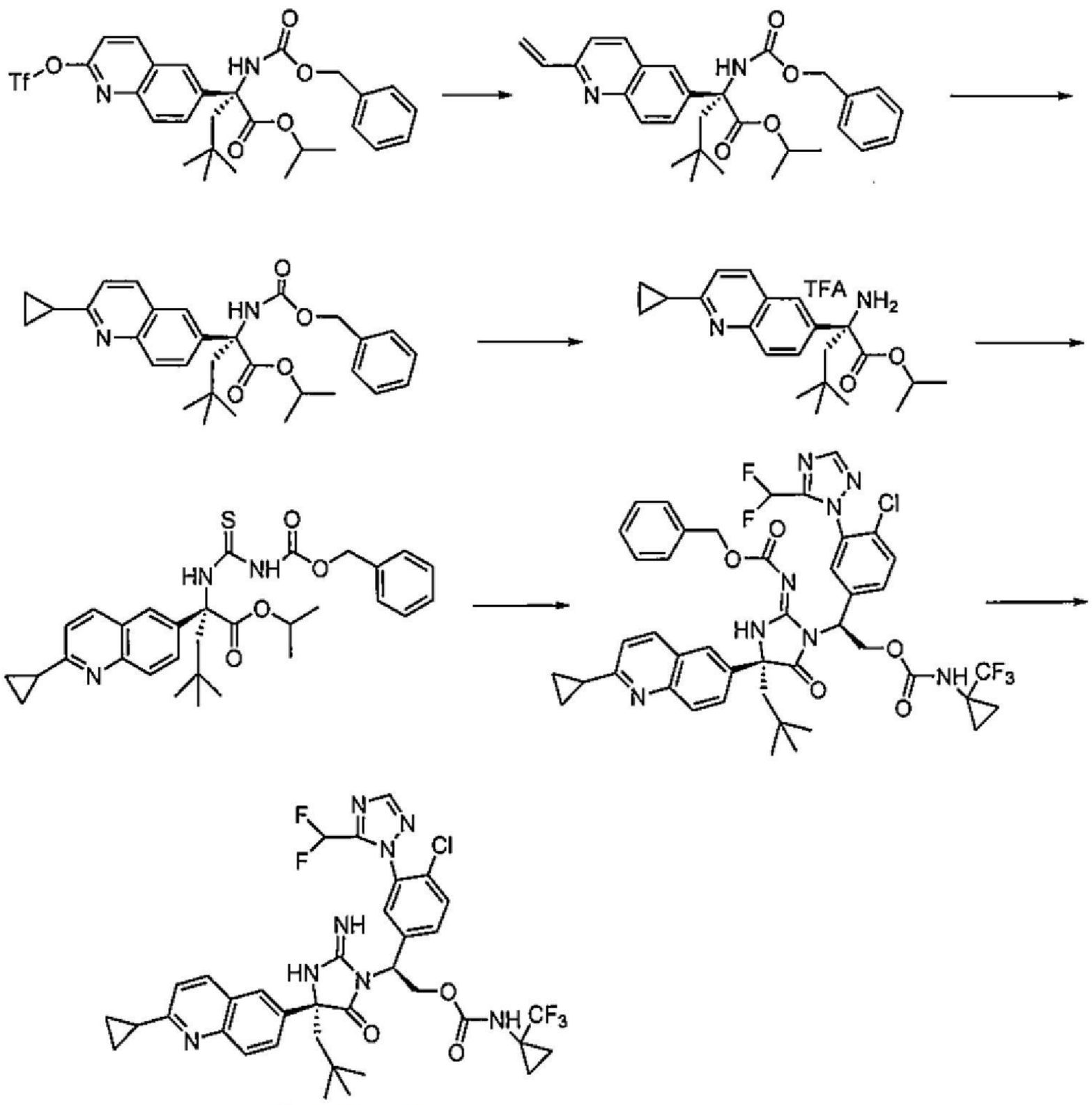
**丙酯**：在室溫下，向(*R*)-2-胺基-2-(3-氟-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(417 mg，1.1 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中逐滴添加含氟化四-正丁基銨之THF (1.5 M，0.74 ml)。在氬氣下，在室溫下攪拌混合物10分鐘。將反應混合物分配於水與EtOAc之間。有機相相繼用飽和氯化銨溶液及水洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0628】製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-環丙基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在氬氣下，向(*R*)-2-胺基-2-(4-乙炔基-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(400 mg，1.39 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加疊氮環丙基(95%，158 mg，1.81 mmol)及含銅(I)-噻吩-2-甲酸酯之THF (0.1 M，2.09 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物分配於飽和$NaHCO_3$溶液與EtOAc之間。有機相用鹽水洗滌，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到產物。

【0629】接著，以(*R*)-2-胺基-2-(4-(1-環丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，根據用於製備**化合物350**之程序製備**化合物352**。LCMS-ESI+: $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$之計算值: 793.2 (M+H+); 實驗值: 793.5 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.32 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.78 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.01 (tt, *J* = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 4H), 1.11-1.07 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。

【0630】

**實例98：製備化合物353**



化合物353

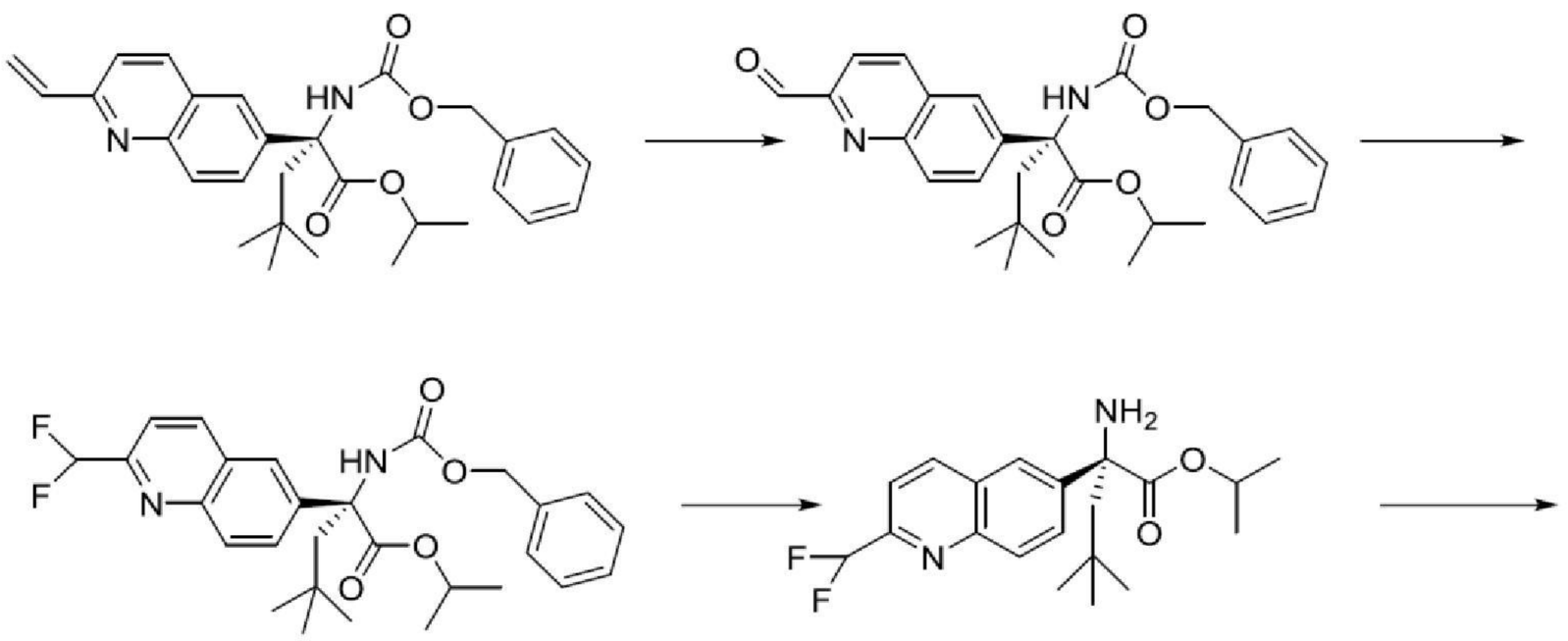
製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-乙烯基喹啉-6-基)丙酸異丙酯**：在80℃下攪拌(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-6-基)丙酸異丙酯(100 mg，0.17 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼喃(0.14 mL，0.84 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0)(19 mg，0.02 mmol)、碳酸鉀(232 mg，1.68 mmol)及三甲基乙酸鈀(II)(10 mg，0.03 mmol)於THF (2 mL)及水(0.3 mL)中之混合物1小時。使反應混合物冷卻至室溫，用飽和$NaHCO_3$稀釋且用EtOAc萃取。有機相用鹽水洗滌，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

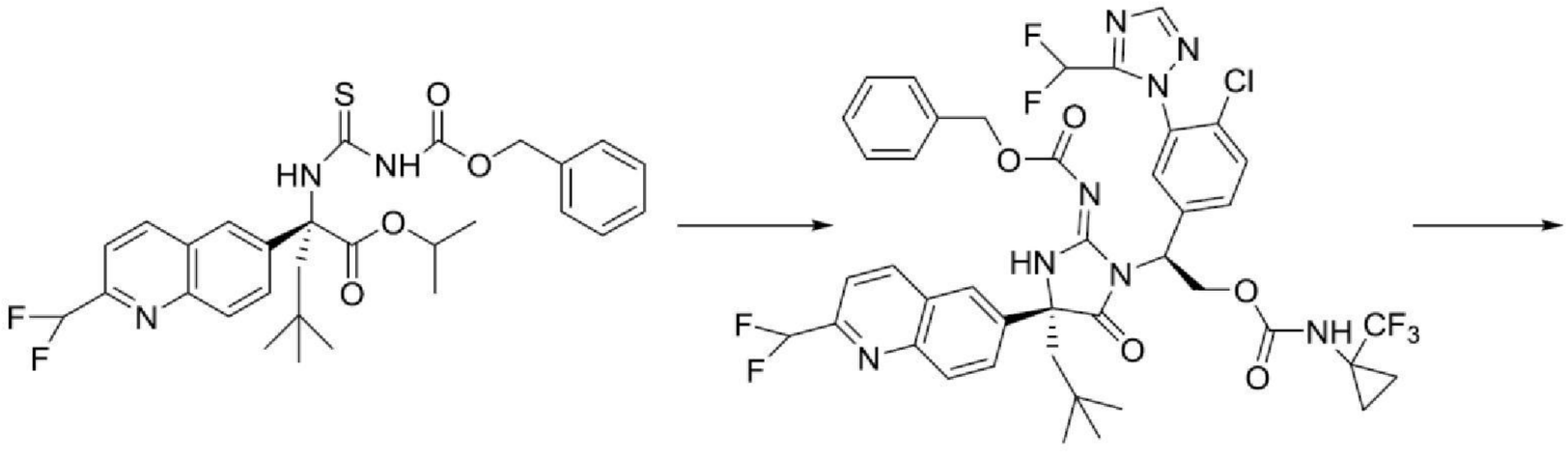
【0631】製備(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-環丙基喹啉-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯：藉由以下程序製備重氮甲烷：在0℃下，向1-甲基-3-硝基-1-亞硝基胍於乙酯(1 mL)中之懸浮液中添加50%氫氧化鉀(1 mL)。接著，所得有機層用於下一反應中。向(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-乙烯基喹啉-6-基)丙酸異丙酯(28 mg，0.06 mmol)之溶液中添加三甲基乙酸鈀(II)(3.6 mg，0.01 mmol)。接著，向混合物中逐滴添加新近製備之含重氮甲烷溶液之乙酯。在0℃下攪拌反應混合物5分鐘。濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

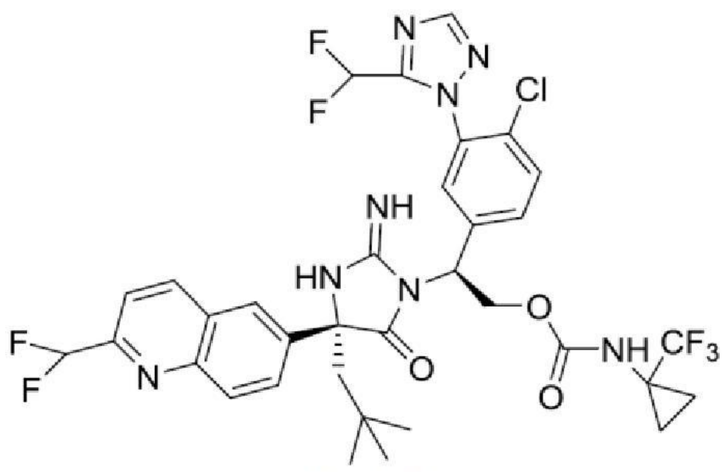
【0632】接著，以(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-環丙基喹啉-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，根據用於製備**化合物349**之程序製備**化合物353**。LCMS-ESI+: $C_{36}H_{37}ClF_5N_8O_3$之計算值: 759.3 (M+H+); 實驗值: 759.6 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 7.57 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.67 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J* = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.01 (s, 9H)。

【0633】

## 實例99：製備化合物354







化合物354

製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-甲醯基喹啉-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-乙烯基喹啉-6-基)丙酸異丙酯(30 mg，0.063 mmol)於THF (1.5 mL)及水(1.2 mL)中之溶液中添加含四氧化鋨之t-BuOH (2.5重量%，12.86 μL，0.001 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。接著，添加高碘酸鈉(41 mg，0.19 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應混合物用EtOAc稀釋且相繼用$H_2O$及鹽水洗滌。濃縮有機萃取物且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

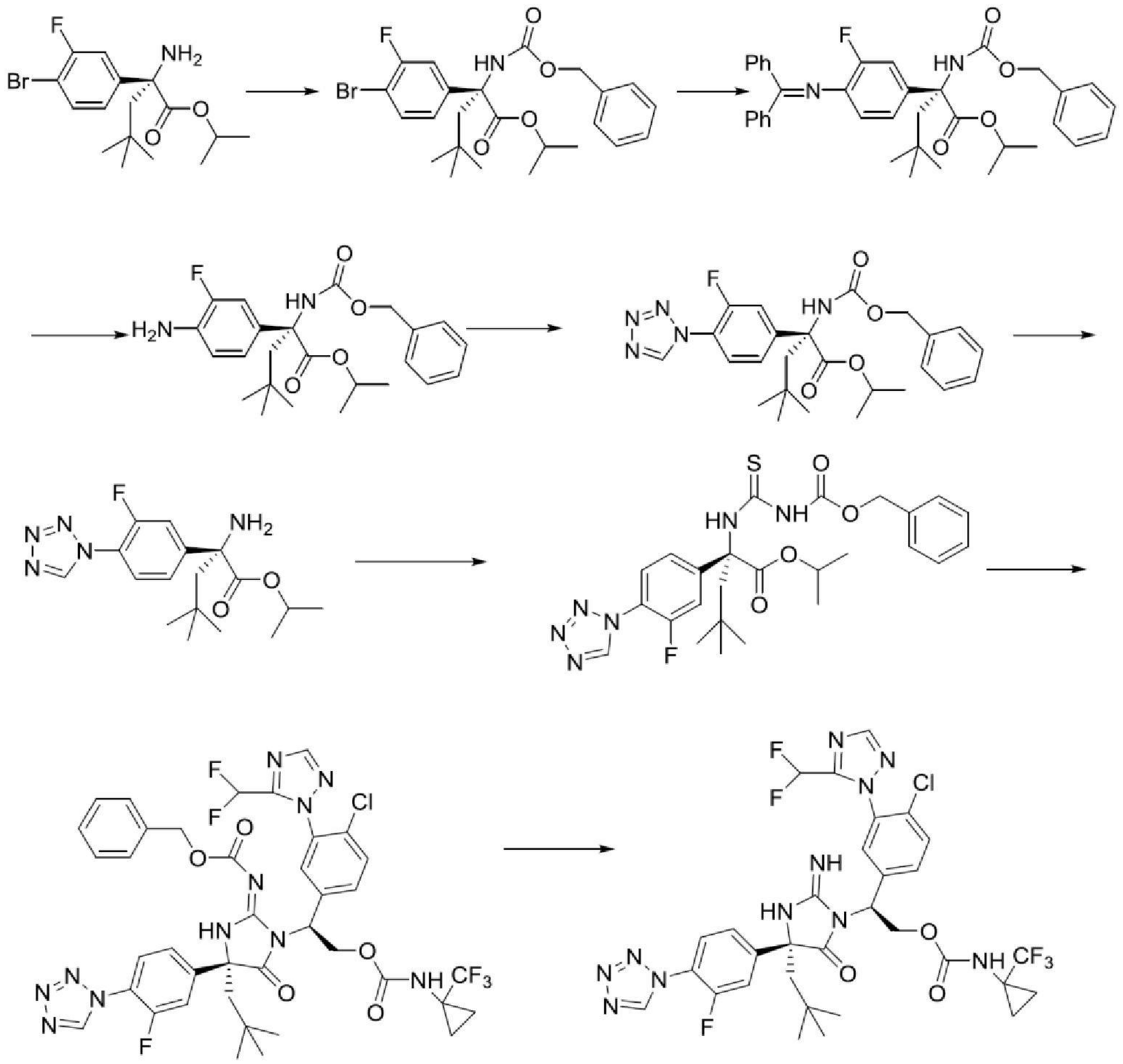
**【0634】**製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-(二氟甲基)喹啉-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-甲醯基

喹啉-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(15 mg，31 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加脫氧加氟物(209 mg，0.094 mmol)。在室溫下攪拌反應物。將粗混合物逐滴添加至冰冷的飽和碳酸鈉溶液中。用EtOAc萃取此水性混合物。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0635】接著，以(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-(二氟甲基)喹啉-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，根據用於製備**化合物349**之程序製備**化合物354**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_7N_8O_3$之計算值: 769.2 (M+H+); 實驗值: 769.5 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.06 - 6.45 (m, 2H), 5.70 (dd, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

【0636】

**實例100：製備化合物355**



化合物355

製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-溴-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-溴-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(1.0 g，2.78 mmol)於EtOAc (50 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)中之兩相溶液中添加氯甲酸苯甲酯(0.99 mL，6.94 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0637】製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-((二苯基亞甲基)胺基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-溴-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(400 mg，0.81 mmol)於甲苯(6 mL)中之溶液中添加2-(二-第三丁基膦)聯苯(56 mg，0.19 mmol)、參(二

苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(89 mg，0.1 mmol)及第三丁醇鈉(194 mg，2.02 mmol)。混合物用氬氣吹掃且接著在63℃下加熱2小時。使混合物冷卻至室溫且經矽藻土過濾。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0638】製備**(*R*)-2-(4-胺基3-氟苯基)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(4-((二苯基亞甲基)胺基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(481 mg，0.81 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加濃鹽酸(2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。混合物用鹽水稀釋且用EtOAc萃取。有機相用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

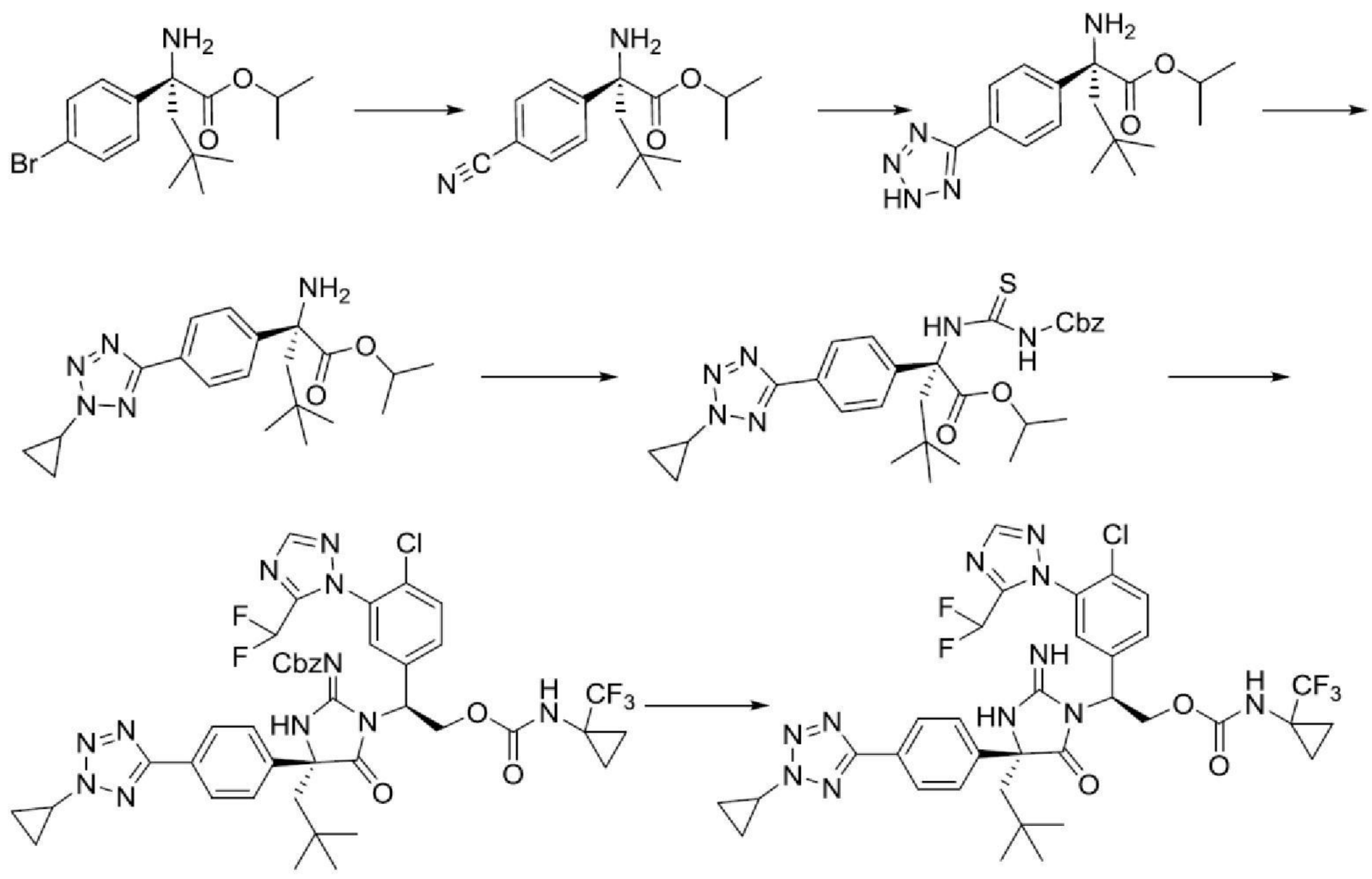
【0639】製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(3-氟-4-(1*H*-四唑-1-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-(4-胺基3-氟苯基)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(169 mg，392 μmol)於AcOH (4 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.08 g，1.18 mmol)。接著，添加原甲酸三甲酯(0.13 mL，1.21 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。混合物用甲苯稀釋且接著濃縮以移除AcOH。殘餘物用飽和$NaHCO_3$稀釋且用EtOAc萃取。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0640】以(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(3-氟-4-(1H-四唑-1-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，根據用於製備**化合物349**之程序製備**化合物355**。LCMS-ESI+: $C_{31}H_{31}ClF_6N_{11}O_3$之計算值：754.2 (M+H+)；實驗值：754.3 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 9.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H),

7.63 (dt, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。

【0641】

**實例101：製備化合物356**



化合物356

製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-氰基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(100 mg，0.29 mmol)於DMF (1.0 mL)及水(0.01 mL)中之溶液中添加氰化鋅(34 mg，0.29 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(最小98%)[SPhos鈀環] (40.1 mg，0.06 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(27 mg，0.03 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(32 mg，0.06 mmol)。在95℃下攪拌反應混合物16小時。反應混合物用飽和氯化銨溶液處理且用EtOAc萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。藉由矽膠管柱

層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0642】製備**(*R*)-2-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基)-2-胺基4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在110℃下加熱(R)-2-胺基-2-(4-氰基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(450 mg，1.56 mmol)及疊氮化鈉(182 mg，2.81 mmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物10小時。在冷卻之後，將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。乙酸乙酯層相繼用10% LiCl及鹽水洗滌且濃縮。用二氯甲烷處理粗物質。藉由過濾收集所得沈澱物，得到產物(180 mg)。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化濾液，獲得產物。

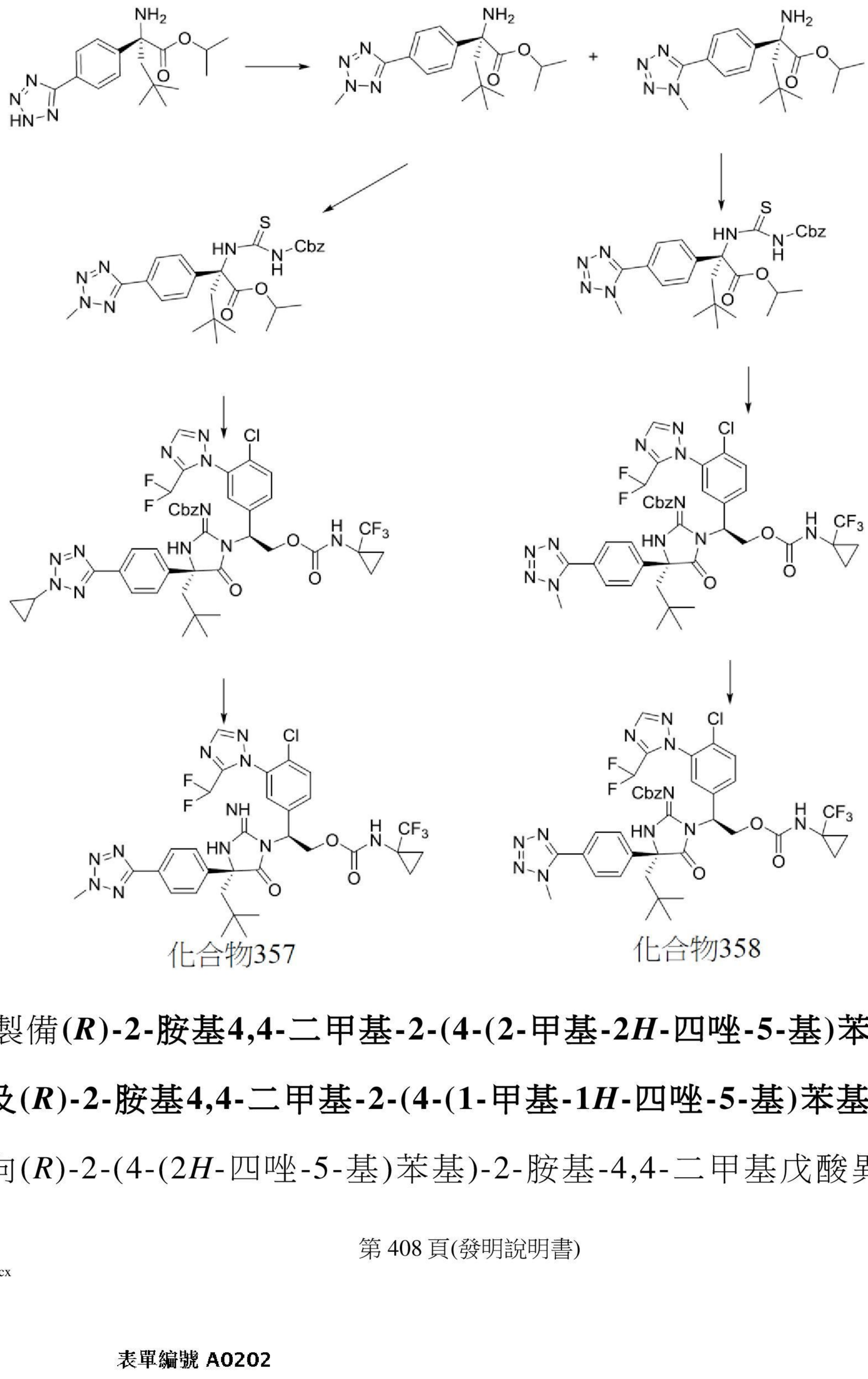
【0643】製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-(2-環丙基-2*H*-四唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在70℃下攪拌乙酸銅(無水，164 mg，0.91 mmol)及2,2'-二吡啶基(141 mg，0.91 mmol)於DCE (1 mL)中之混合物30分鐘。接著，向混合物中添加環丙基硼酸(97 mg，1.13 mmol)、碳酸鈉(120 mg，1.13 mmol)及(*R*)-2-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基)-2-胺基4,4-二甲基戊酸異丙酯(150 mg，0.45 mmol)於DCE及2-Me THF(1 mL，1:1)中之溶液。在70℃下攪拌反應混合物3小時。藉由添加飽和氯化銨溶液淬滅反應物且用EtOAc萃取混合物。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0644】接著，以(*R*)-2-胺基-2-(4-(2-環丙基-2*H*-四唑-5-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，以與用於製備**化合物349**類似之方式製備**化合物356**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{35}ClF_5N_{11}O_3$之計算值：776.2 (M+H+); 實驗值: 776.6 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.21 (s, 1H), 8.11 - 7.94 (m, 3H), 7.66 - 7.51 (m, 4H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 6.75 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* =

11.4, 9.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.4, 4.8 Hz, 1H), 4.40 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.49 (ddt, *J* = 5.7, 4.4, 2.9 Hz, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 4H), 1.09 (s, 2H), 1.03 - 0.92 (m, 9H)。

【0645】

**實例102：製備化合物357及化合物358**




化合物357　　化合物358

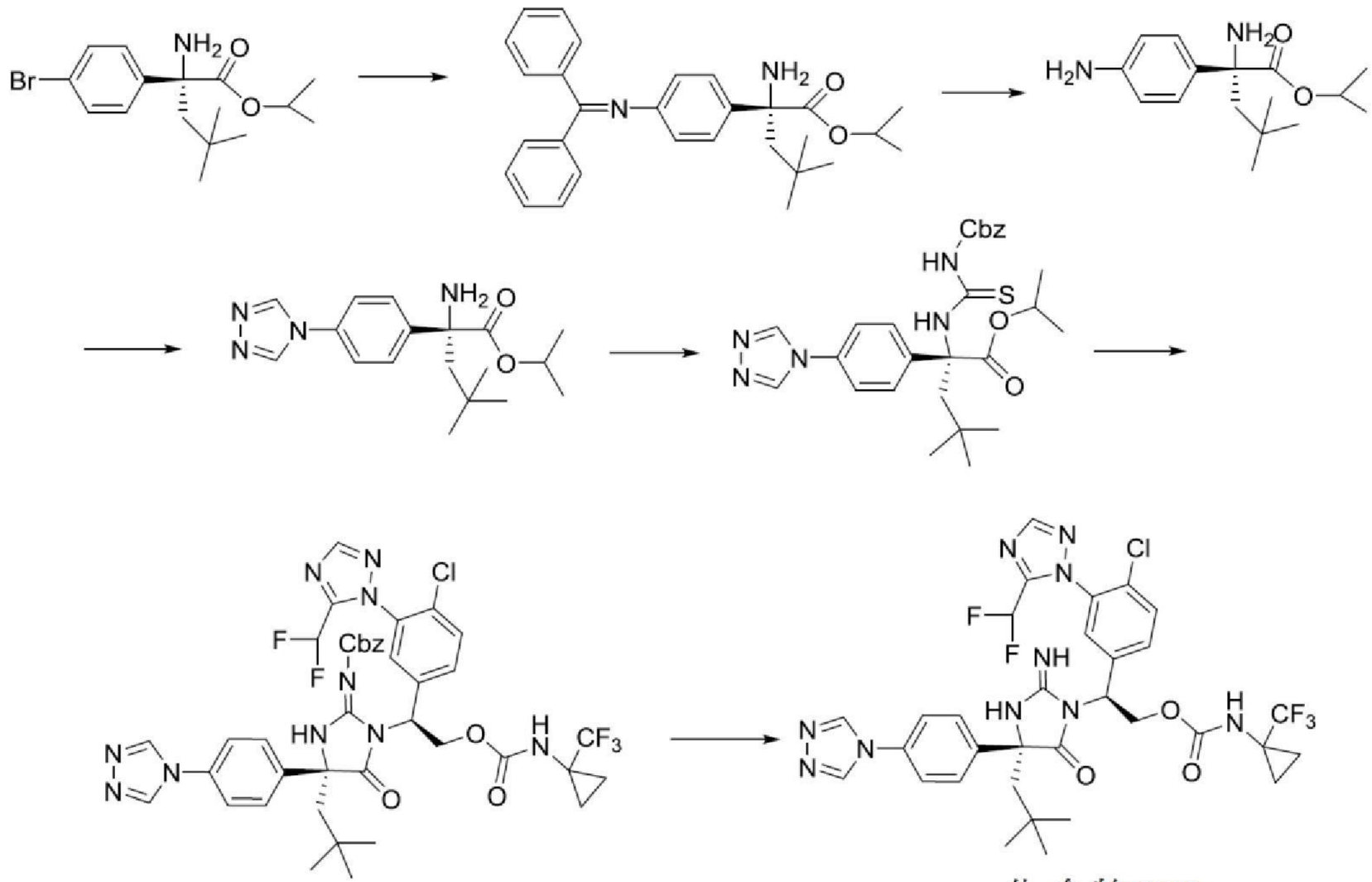
**製備(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)苯基)丙酸異丙酯及(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)苯基)丙酸異丙酯**：向(*R*)-2-(4-(2*H*-四唑-5-基)苯基)-2-胺基-4,4-二甲基戊酸異丙酯(100

mg，0.30 mmol)於甲苯(3.0 mL)及甲醇(1.5 mL)中之溶液中添加含(三甲基矽烷基)重氮甲烷溶液之己烷(2 M，0.18 mL)。反應混合物在室溫下保持0.5小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化，得到產物。首先溶離之異構體為主要產物且試驗性地表示為N2-異構體。亦收集次要異構體。

【0646】接著，以(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)苯基)丙酸異丙酯為起始物質，根據用於製備**化合物356**之程序製備**化合物357**及**化合物358**。對於**化合物357**：LCMS-ESI+: $C_{32}H_{33}ClF_5N_{11}O_3$之計算值: 750.2 (M+H+); 實驗值: 750.6 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 3H), 7.65 - 7.52 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.4, 9.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 2.48 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。對於**化合物358**：LCMS-ESI+: $C_{32}H_{33}ClF_5N_{11}O_3$之計算值: 750.2 (M+H+); 實驗值: 750.6 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.84 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.48 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。

【0647】

**實例103：製備化合物359**



化合物359

製備**(*R*)-2-胺基-2-(4-胺基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：以(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，根據**實例100**中描述之用於製備(*R*)-2-(4-胺基3-氟苯基)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯之程序製備(*R*)-2-胺基-2-(4-胺基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯。

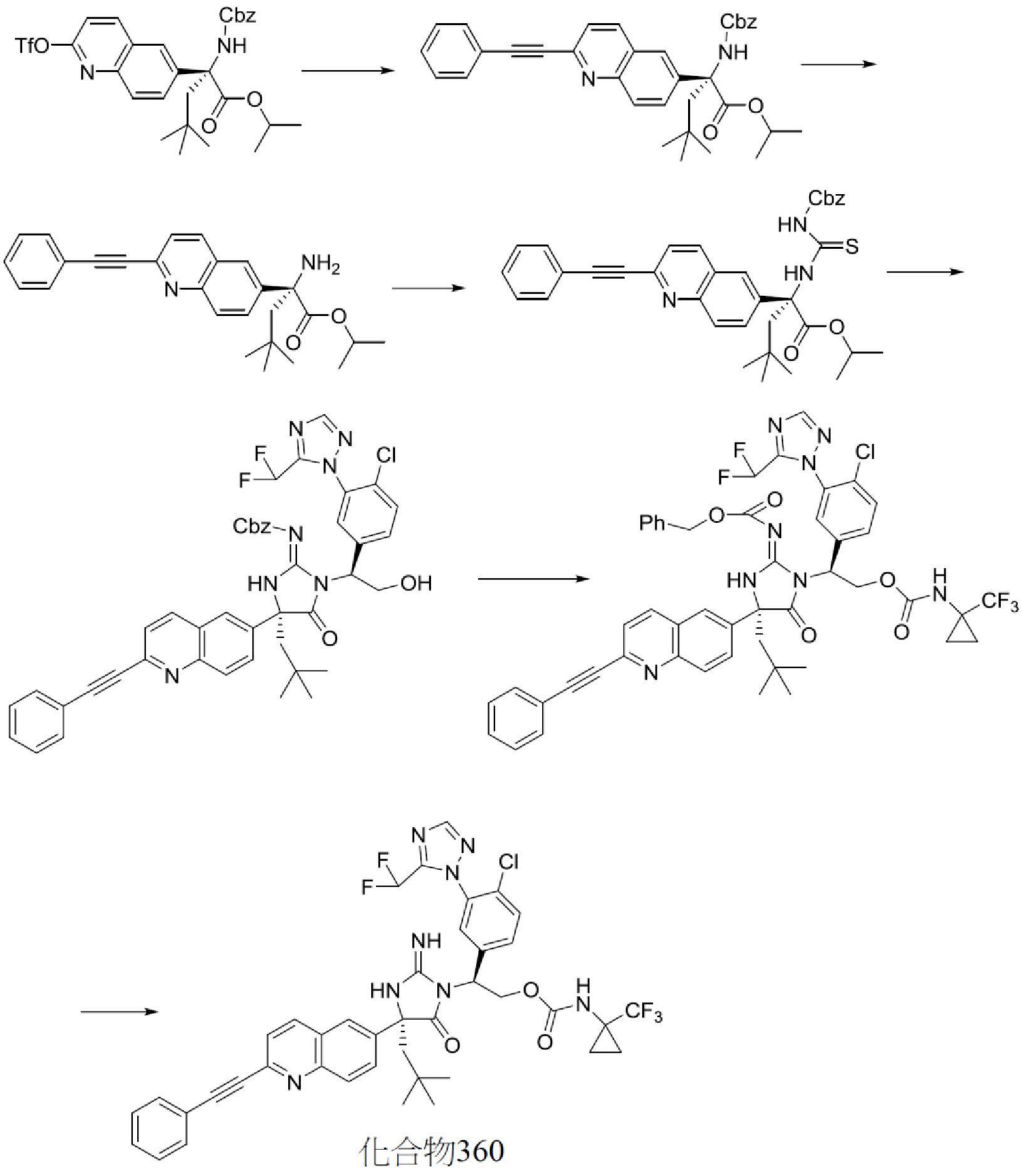
【0648】製備**(*R*)-2-(4-(4*H*-1,2,4-三唑-4-基)苯基)-2-胺基4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-((二苯基亞甲基)胺基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(100 mg，0.23 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中逐滴添加濃鹽酸(0.35 mL)。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。將混合物分配於EtOAc與鹽水之間。有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液進一步洗滌，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0649】接著，以(*R*)-2-(4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)-2-胺基4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，根據用於製備**化合物349**之程序製備**化合物359**。LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$之計算值，735.2 (M+H+)；實驗值:

735.3 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 9.05 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 7H), 7.25 (s, 1H), 6.82 (t, $J$ = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, $J$ = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, $J$ = 11.5, 9.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, $J$ = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.48 (d, $J$ = 15.2 Hz, 1H), 2.17 (d, $J$ = 15.1 Hz, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。

【0650】

**實例104：製備化合物360**




化合物360

製備(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-(苯基乙炔基)喹

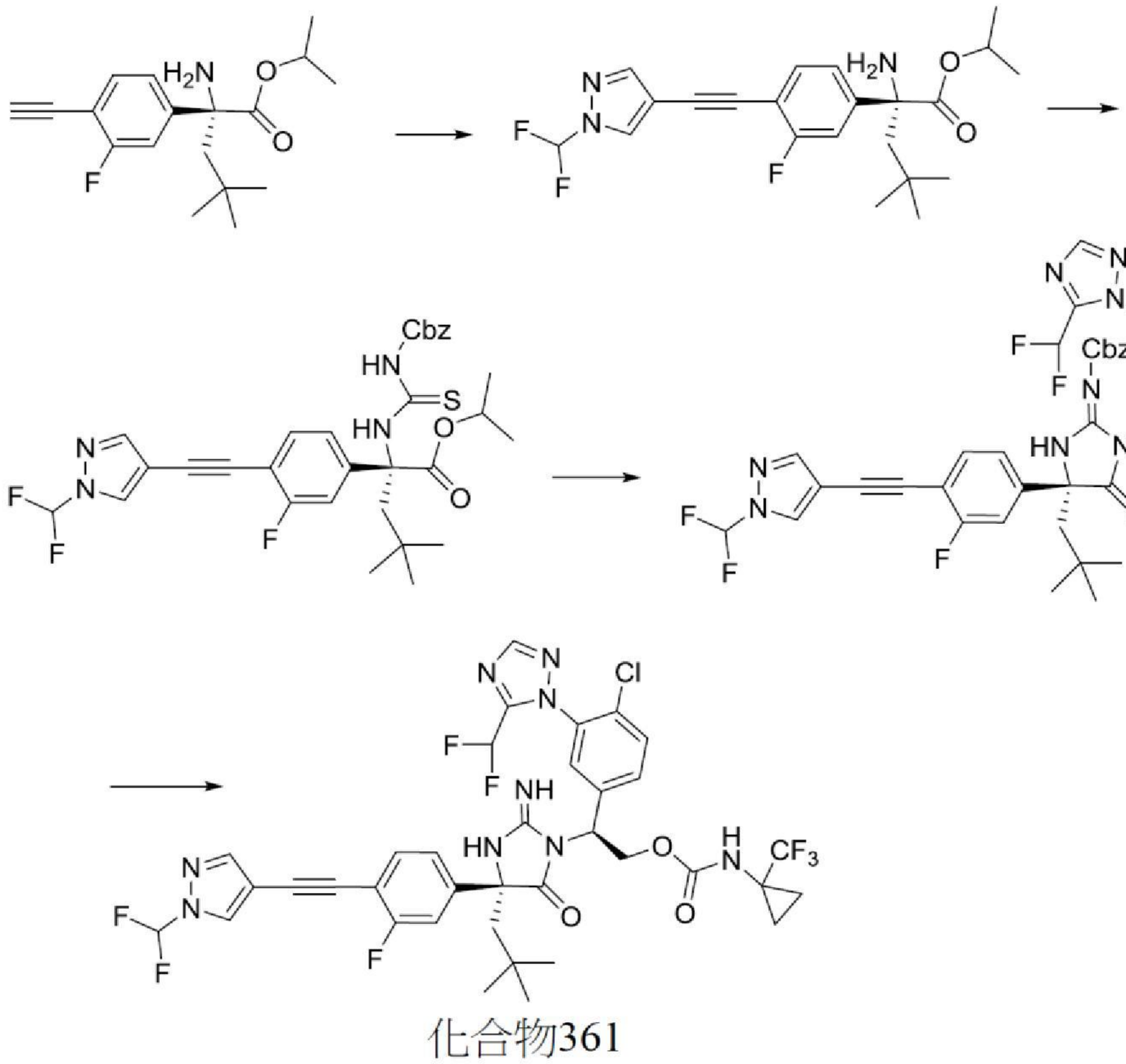
**啉-6-基)丙酸異丙酯**：向經氬氣吹掃之(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-6-基)丙酸異丙酯(140 mg，0.23 mmol)於苯基乙炔(36 mg，0.35 mmol)、三乙胺(1 mL)及乙酸乙酯(1 mL)中之混合物中添加碘化銅(I)(3 mg，0.016 mmol)及雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)(21 mg，0.03 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。接著，將混合物分配於水與EtOAc之間。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0651】製備**(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(2-(苯基乙炔基)喹啉-6-基)丙酸異丙酯**：在60℃下加熱(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-(苯基乙炔基)喹啉-6-基)丙酸異丙酯(120 mg，0.219 mmol)於TFA (2.0 mL)中之混合物16小時。接著，冷卻反應混合物，濃縮且未經進一步純化即用於下一反應中。

【0652】接著，以(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(2-(苯基乙炔基)喹啉-6-基)丙酸異丙酯為起始物質，根據用於製備**化合物178**及**化合物179**之程序製備**化合物362**。LCMS-ESI+: $C_{41}H_{36}ClF_5N_8O_3$之計算值: 819.2 (M+H+); 實驗值: 820.2 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.90 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.69 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.28 (dt, *J* = 7.6, 3.5 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.01 (s, 9H)。

【0653】

**實例105：製備化合物361**



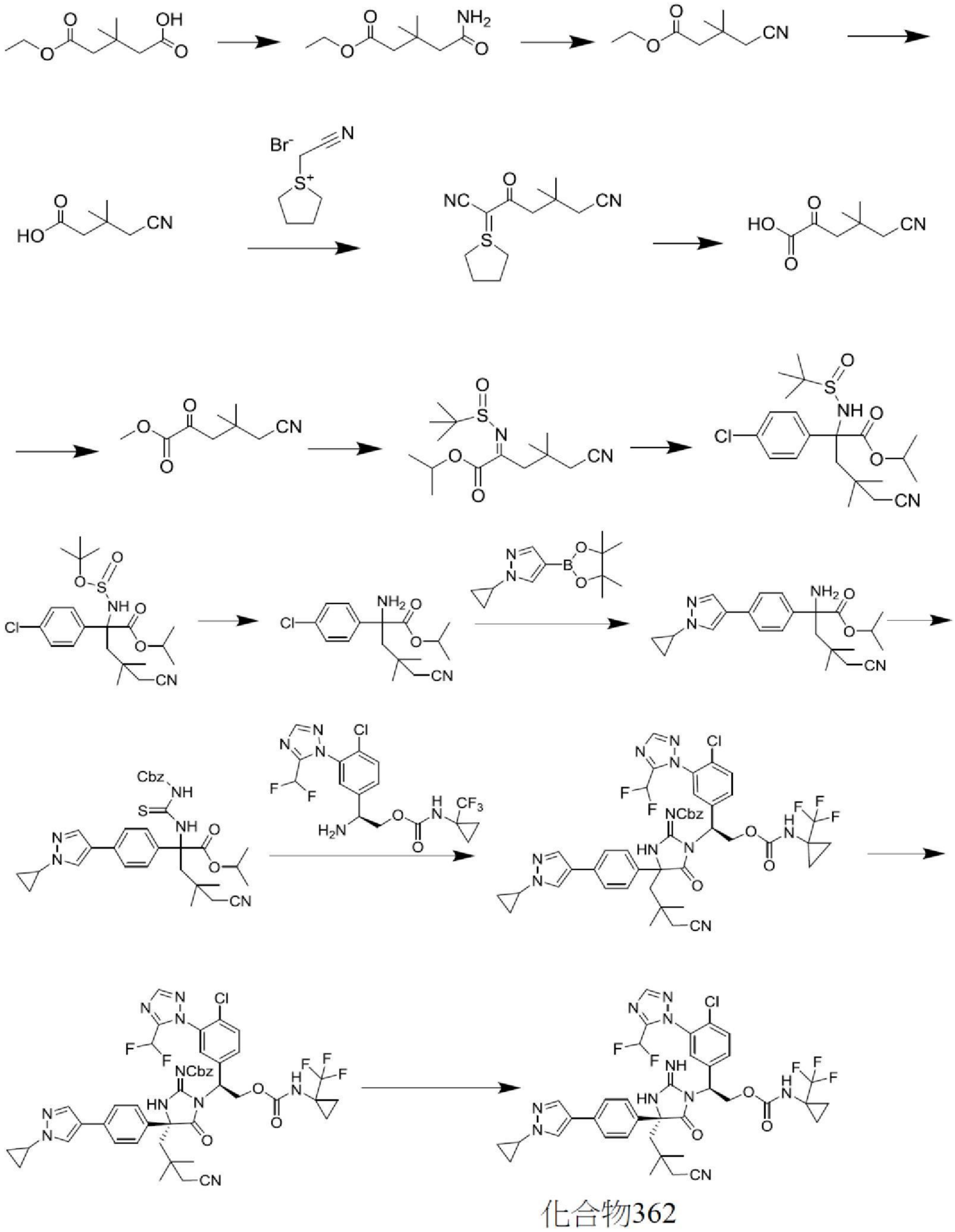

**製備(*R*)-2-胺基-2-(4-((1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)乙炔基)-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：向(*R*)-2-胺基-2-(4-乙炔基-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(200 mg，0.65 mmol)於三乙胺(14 mL)中之溶液中添加1-(二氟甲基)-4-碘-1H-吡唑(1.04 mL，2.95 mmol)、CuI (62 mg，0.33 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (250 mg，0.22 mmol)。混合物用氬氣鼓泡3分鐘且接著在85℃下加熱2小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析純化，得到產物。

【0654】接著，根據用於製備**化合物352**之程序製備**化合物361**。LCMS-ESI+: $C_{36}H_{32}ClF_8N_9O_3$之計算值，826.2 (M+H)；實驗值，826.3 (M+H)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.40 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66-7.37 (t, J=60 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 6.98-6.72 (t, J=52 Hz, 1H), 5.67

(dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 11.5, 9.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。

【0655】

**實例106：製備化合物362**



化合物362

製備**5-胺基3,3-二甲基-5-側氧基戊酸乙酯：**向5-乙氧基-3,3-二甲基-

5-側氧基戊酸(4.0 g，21.3 mmol)、氯化銨(3.13 g，58.4 mmol)、HATU (12.1 g，31.9 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(14.8 mL，85 mmol)。反應混合物在室溫下保持3小時。接著，藉由添加飽和$NH_4Cl$及EtOAc淬滅反應混合物。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機萃取物相繼用10% LiCl(水溶液)及鹽水洗滌，乾燥(經硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(ISCO金，120 g管柱；0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0656】製備**4-氰基-3,3-二甲基丁酸乙酯**：以沿反應容器之側面向下之穩定物料流形式，向5-胺基-3,3-二甲基-5-側氧基戊酸乙酯(4.0 g，21.4 mmol)及三乙胺(6.0 mL，42.7 mmol)於$CH_2Cl_2$ (200 mL)中之冰浴(0℃)溶液中緩慢添加三氟甲磺酸酐(4.03 mL，24.6 mmol)。混合物在0℃下保持30分鐘且接著藉由添加水及EtOAc淬滅。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(ISCO金，120 g管柱；0-100%梯度EtOAc/己烷)純化粗混合物，得到產物。

【0657】製備**4-氰基-3,3-二甲基丁酸**：向4-氰基-3,3-二甲基丁酸乙酯(2.6 g，15.4 mmol)於THF/甲醇(50 mL及15 mL)中之溶液中添加2 M氫氧化鈉溶液(9.6 mL)。在室溫下攪拌反應混合物直至起始物質耗盡(約7小時)。反應混合物藉由添加2 N HCl中和且用EtOAc萃取。分離有機層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。立即在下一步驟中處理粗產物(2.23 g)。

【0658】製備**溴化1-(氰基甲基)四氫-1H-噻吩-1-鎓**：在室溫下，向四氫噻吩(2.0 g，23 mmol)中添加溴乙腈(2.72 g，23 mmol)。在室溫下攪

拌混合物24小時。所得固體用乙醚(3 × 20 mL)洗滌且在真空中乾燥，得到產物，其在使用之前在冷凍機中，在氮氣下儲存。

【0659】製備**5,5-二甲基-3-側氧基-2-(四氫-1-λ⁴-噻吩-1-亞基)庚二腈**：向4-氰基-3,3-二甲基丁酸(2.2 g，15.6 mmol)及溴化1-(氰基甲基)四氫-1H-噻吩-1-鎓(4.87 g，23.4 mmol)於DCM (40 mL)及DMF (4 mL)中之溶液中添加HATU (8.89 g，23.4 mmol)及DIEA (8.1 mL，46.8 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物17小時。隨後，濃縮反應混合物且將殘餘物裝載至80 g矽膠濾筒中且用0-50%梯度之DCM/(含20%MeOH之DCM)溶離經由管柱層析純化。產物在含20%MeOH之DCM中溶離約25% (3.9 g，99%)。

【0660】製備**5-氰基-4,4-二甲基-2-側氧基戊酸**：使來自先前步驟之產物5,5-二甲基-3-側氧基-2-(四氫-1-λ⁴-噻吩-1-亞基)庚二腈溶解於THF (100 mL)中。向此混合物中以水溶液(100 mL)形式添加OXONE(R)單過氧硫酸鹽化合物(10.3 g，33.4 mmol)，同時在水浴中冷卻。在室溫下攪拌反應混合物1小時，且接著藉由添加飽和硫代硫酸鈉水溶液及EtOAc淬滅。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。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。立即使用粗產物。

【0661】製備**5-氰基-4,4-二甲基-2-側氧基戊酸甲酯**：向5-氰基-4,4-二甲基-2-側氧基戊酸(2.6 g，15.6 mmol)於DCM (45 mL)中之溶液中添加TEA (2.17 mL，15.6 mmol)且使溶液冷卻至0℃。接著，向此溶液中添加甲基氯甲酸酯(1.2 mL，15.6 mmol)且攪拌30分鐘。隨後，用水及乙醚處理反應混合物。收集有機層且用乙醚進一步萃取水層。合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。將粗混合物裝載至矽膠管柱中且藉由矽膠管柱層

析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0662】製備**(S)-2-((第三丁氧基亞磺醯基)亞胺基)-5-氰基-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在室溫下，向5-氰基-4,4-二甲基-2-側氧基戊酸甲酯(0.37 g，2.0 mmol)及(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺(0.27 g，2.2 mmol)之溶液中逐滴添加異丙醇鈦(IV)(0.66 mL，2.24 mmol)。在攪拌2小時之後，添加飽和$NH_4Cl$水溶液。所得混合物用EtOAc稀釋，經矽藻土過濾，用EtOAc洗滌濾餅。分離各層且在真空中濃縮有機層。藉由combiflash層析(24 g金管柱，(0-100%梯度EtOAc/己烷))純化殘餘物，得到產物。

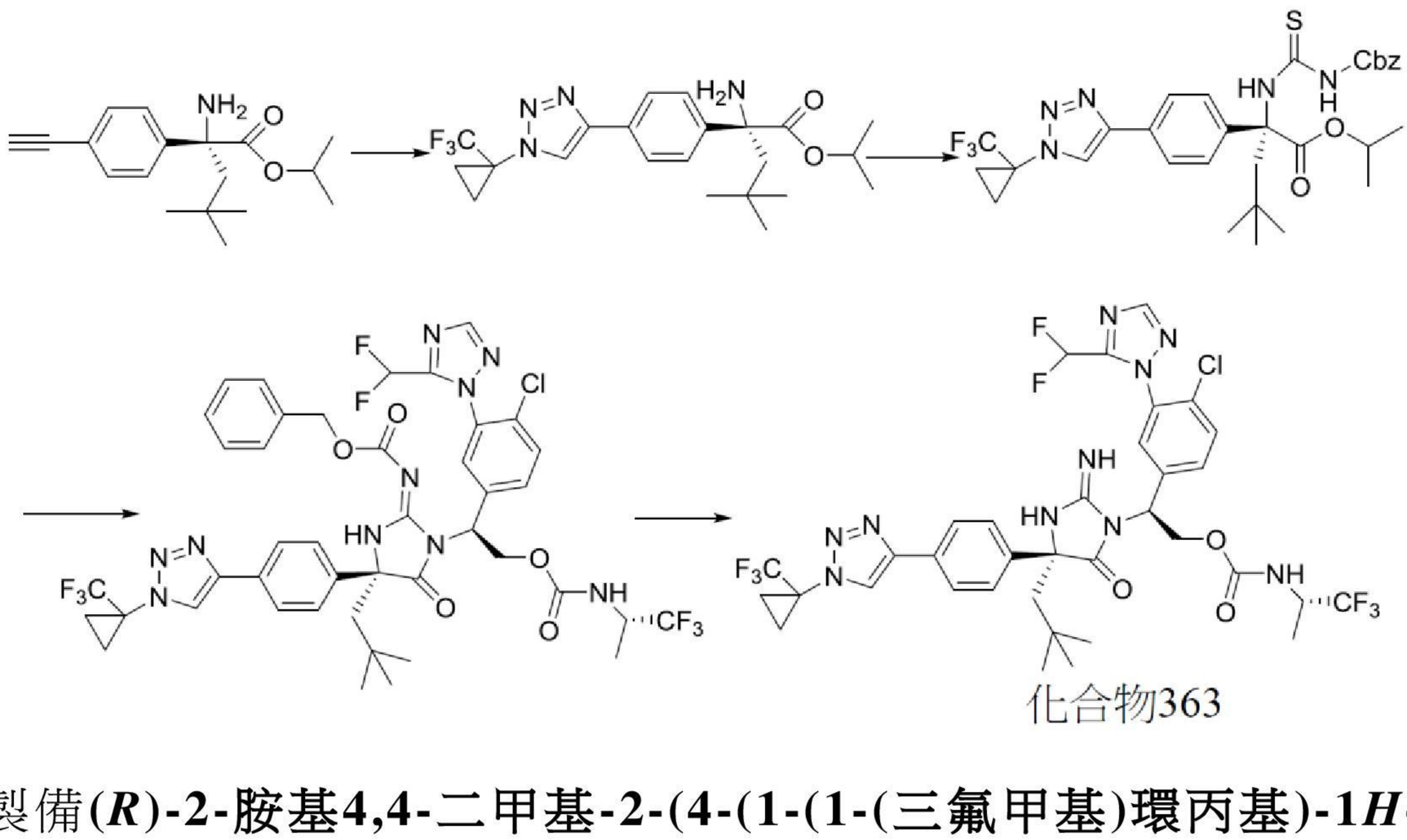
【0663】製備**2-((第三丁氧基亞磺醯基)胺基)-2-(4-氯苯基)-5-氰基-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：使(S)-2-((第三丁氧基亞磺醯基)亞胺基)-5-氰基-4,4-二甲基戊酸異丙酯(240 mg，0.76 mmol)溶解於THF (2 mL)中且冷卻至0℃，在相同溫度下逐滴添加溴化4-氯苯基鎂(1 M於THF中，0.99 mL，0.99 mmol)。在0℃下持續攪拌反應混合物1小時且接著在0℃下用$NH_4Cl$/水處理。混合物用乙酸乙酯萃取且且有機層用鹽水洗滌，濃縮且用0-100% EtOAc/己烷溶離在矽膠管柱上純化，得到產物。

【0664】接著，除了(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯2,2,2-三氟乙酸鹽用於環化以製備(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(2S)-2-((E)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(3-氰基-2,2-二甲基丙基) -4-(4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯以外，根據用於製備**化合物234**之類似程序製備**化合物362**。此環化產物為兩種非對映異構體之混合物且其進一步經歷對掌性SFC條件，得到所需非對映異構體(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(S)-2-((R)-2-(((苯

甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(3-氰基-2,2-二甲基丙基)-4-(4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯，其為具有更長滯留時間之異構體(IF SFC 5 μM，21×250 mm，具有30% IPA作為共溶劑)。對於**化合物362**：LCMS-ESI+: $C_{37}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$之計算值: 799.3 (M+H); 實驗值: 799.7 (M+H)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.79 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (q, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.71 (tt, *J* = 7.3, 3.9 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.50 - 2.27 (m, 3H), 1.34 - 1.25 (m, 2H), 1.19 - 1.06 (m, 12H)。

【0665】

**實例107：製備化合物363**




化合物363

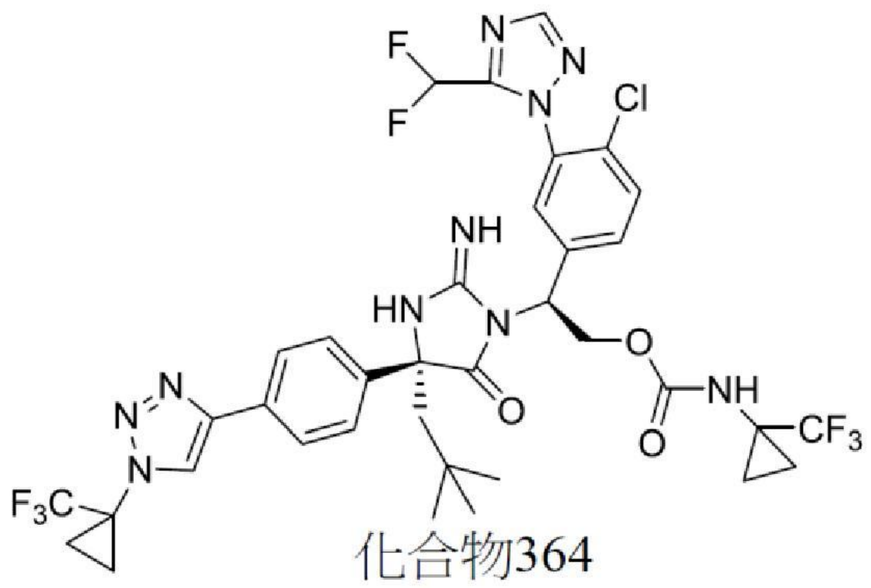
製備**(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-(1-(1-(三氟甲基)環丙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)丙酸異丙酯**：根據**實例97**中描述之用於製備(*R*)-2-胺基-2-(4-乙炔基-3-氟苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯之程序製備(*R*)-2-胺基-2-(4-

乙炔基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯。向(*R*)-2-胺基-2-(4-乙炔基苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(93 mg，0.32 mmol)於苯(1.5 mL)中之溶液中添加噻吩-2-甲酸銅(I)(12 mg，0.06 mmol)及1-疊氮基-1-(三氟甲基)環丙烷(51 mg，0.34 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。接著，反應混合物用鹽水處理且藉由EtOAc萃取。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到產物。

【0666】接著，根據用於製備**化合物236**之程序製備**化合物363**。LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_8N_{10}O_3$之計算值: 831.2 (M+H+); 實驗值: 831.7 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.68 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.70 - 7.41 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.6, 9.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 1H), 2.49 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.81 (s, 4H), 1.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H)。

【0667】

**實例108：製備化合物364**



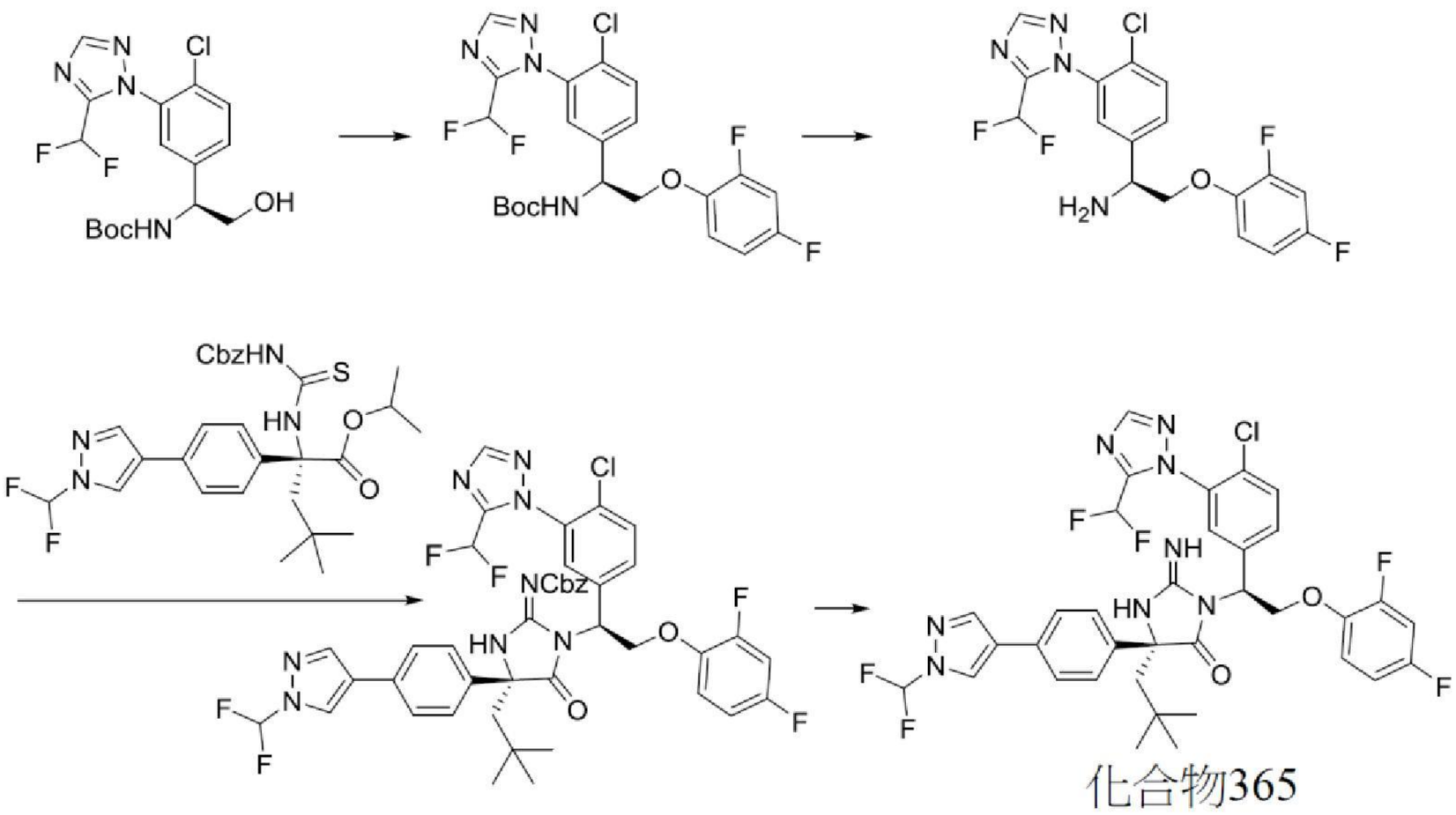

化合物364

根據用於製備**化合物220**之程序製備**化合物364**。LCMS-ESI+: $C_{36}H_{36}ClF_8N_{10}O_3$之計算值: 843.2 (M+H+); 實驗值: 843.3 (M+H+)。$^1$H

NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.38 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 6.76 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.81 (s, 4H), 1.32 - 1.21 (m, 2H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。

【0668】

**實例109：製備化合物365**




製備**(*S*)-(1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**：使(*S*)-(1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(50 mg，0.13 mmol)、2,4-二氟苯酚(33 mg，0.26 mmol)、三苯基膦(38 mg，0.15 mmol)於THF (1.3 mL)中之混合物冷卻至0℃且向混合物中添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.03 mL，0.15 mmol)。接著，使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

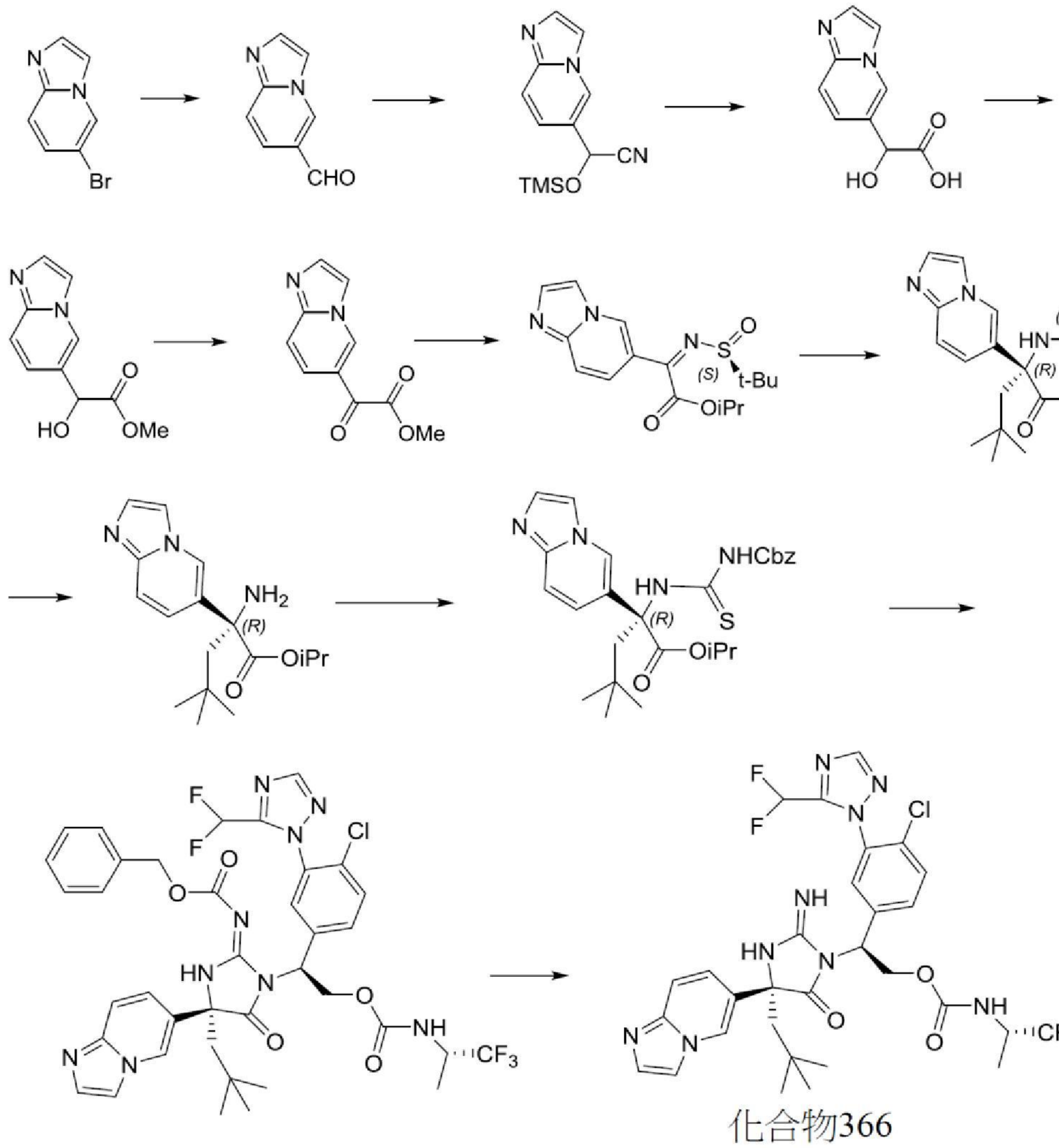
【0669】製備(S)**-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯**

**基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙-1-胺**：在室溫下攪拌(*S*)-(1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(50 mg，0.1 mmol)及TFA (0.5 mL)之混合物30分鐘。接著，濃縮反應混合物且未經純化即直接用於下一反應中。

【0670】接著，除了使用(*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙-1-胺代替(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯以外，根據用於製備**化合物220**之程序製備**化合物365**。LCMS-ESI+: $C_{35}H_{31}ClF_6N_8O_2$之計算值: 745.2 (M+H+); 實驗值: 745.3 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.44 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 7.71 - 7.32 (m, 8H), 7.22 (td, *J* = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.58 (m, 2H), 5.84 (dd, *J* = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 9.8, 4.3 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H)。

【0671】

**實例110：製備化合物366**




化合物366

製備**咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛**：向6-溴吡啶[1,2-a]吡啶(110 g，558 mmol)於DMF (2.5 L)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(11.8 g，16.8 mmol)、甲酸鈉(98 g，1.4 mol)及三苯基膦(7.3 g，28 mmol)。將反應混合物脫氣且用CO吹掃。接著，在CO (120 psi)下，在110℃下攪拌反應混合物12小時且濃縮，且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0672】製備**2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((三甲基矽烷基)氧基)乙腈**：在0℃下，向咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(35 g，239 mmol)及1,4-二

氮雜雙環[2.2.2]辛烷(0.81 g，7.18 mmol)之溶液中添加TMSCN (33 g，335 mmol)。接著，使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌3小時。向混合物中添加水且形成沈澱物，得到產物。

【0673】製備**2-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酸**：在100℃下攪拌2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-((三甲基矽烷基)氧基)乙腈(118 g，481 mmol)於12 N HCl溶液(300 mL)中之反應混合物2小時。接著，使反應混合物濃縮至乾燥且殘餘物(92 g，粗物質)未經純化即使用。

【0674】製備**2-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酸甲酯**：在15分鐘內向2-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酸(95 g，479 mmol)於無水MeOH (800 mL)中之溶液中添加$SOCl_2$ (228 g，1.91 mol)。接著，在80℃下攪拌反應混合物12小時。濃縮反應混合物。殘餘物藉由飽和$NaHCO_3$溶液洗滌且用DCM/MeOH (1:1)萃取。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到產物。

【0675】製備**2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-側氧基乙酸甲酯**：在0℃下，向2-羥基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)乙酸甲酯(30 g，145 mmol)於DCM (700 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(74 g，174 mmol)。接著，使反應物升溫至室溫且攪拌2小時。藉由飽和$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌反應混合物。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物(30 g，定量)。

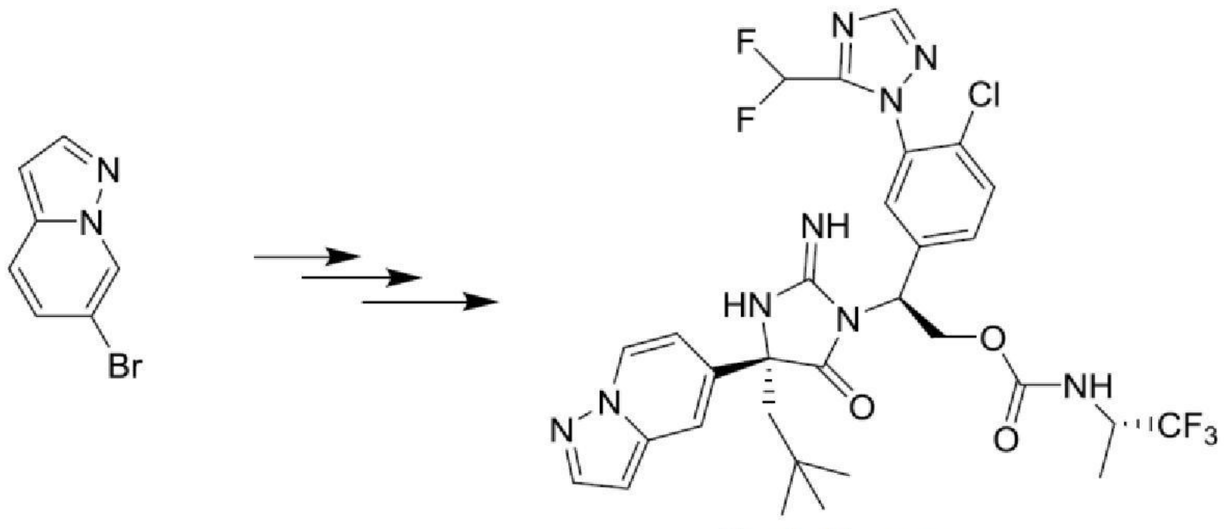
【0676】製備**(*R*)-2-胺基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：以2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-側氧基乙酸甲酯為起始物質，根據用於製備(*R*)-2-胺基-2-(4-溴苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯之程序製備(*R*)-2-胺基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯。

【0677】製備**(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：以(*R*)-2-胺基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，根據用於製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯之程序製備(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯。

【0678】以(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，除了使用((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯代替(1-(三氟甲基)環丙基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯以外，根據用於製備**化合物220**之程序製備**化合物366**。LCMS-ESI+: $C_{30}H_{32}ClF_5N_9O_3$之計算值: 696.2 (M+H+); 實驗值: 696.9 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.88 (s, 1H), 8.21 - 7.94 (m, 4H), 7.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.77 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.03 (m, 1H), 4.79 - 4.75 (m, 1H), 4.39 - 4.19 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H)。

【0679】

## 實例111：製備化合物367

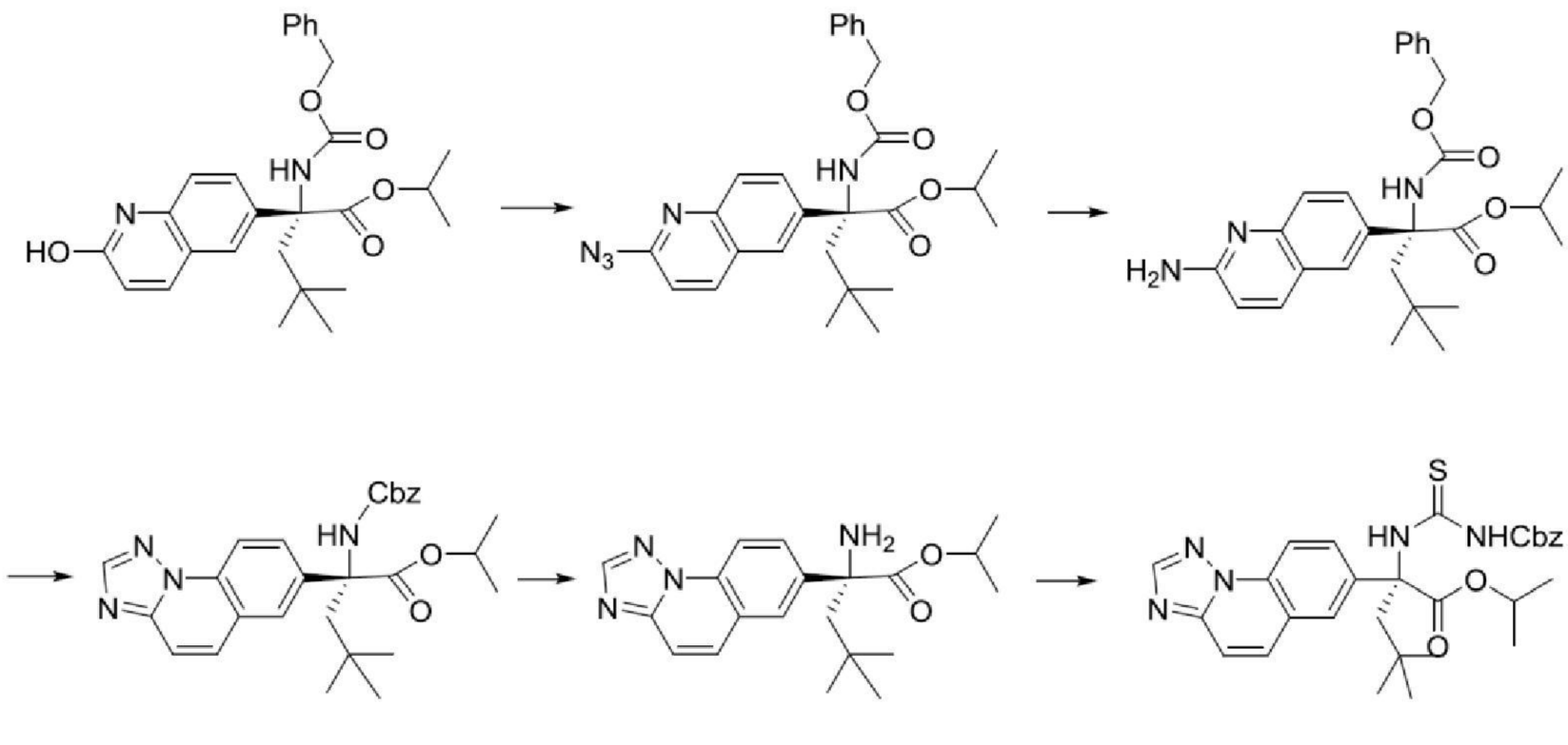


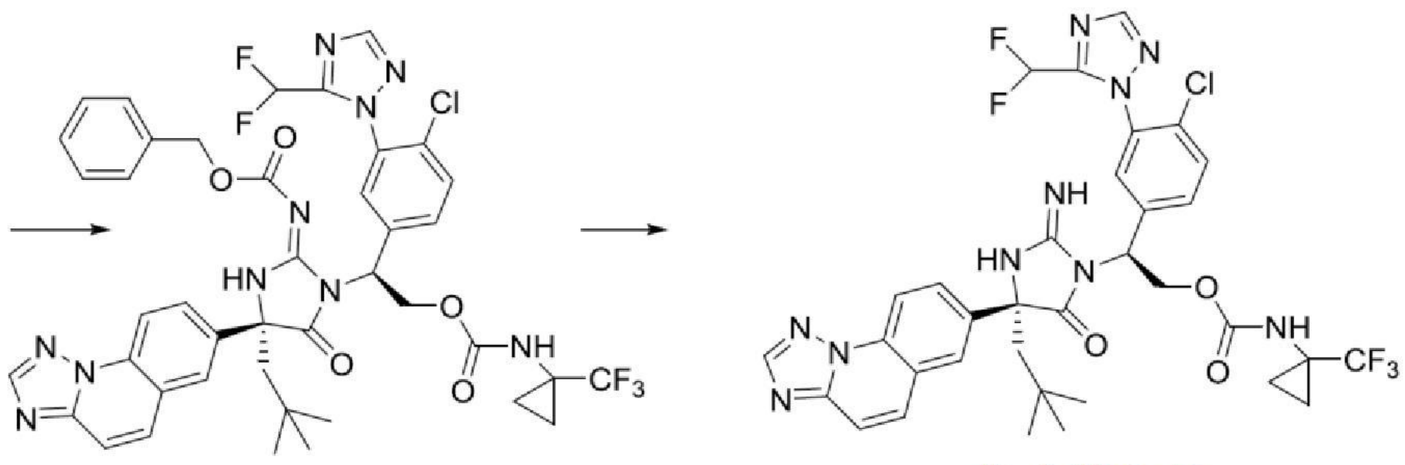
化合物367

根據用於製備**化合物366**之程序製備**化合物367**。LCMS-ESI+: $C_{30}H_{32}ClF_5N_9O_3$之計算值: 696.2 (M+H+); 實驗值: 696.9 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.68 - 7.52 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.04 - 6.49 (m, 3H), 5.76 (dd, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.36 - 4.12 (m, 1H), 2.49 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H)。

【0680】

**實例112：製備化合物368**





化合物368

製備**(*R*)-2-(2-疊氮基喹啉-6-基)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在120℃下攪拌(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(2-hydroxy喹啉-6-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(0.52 g，1.12 mmol)及疊氮磷酸二苯酯(0.37 g，1.34 mmol)於吡啶(3.0 mL)中之混合物16小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和$NaHCO_3$溶液之間。濃縮有機層且未經進一步純化即直接用於下一反應中。

【0681】製備**(*R*)-2-(2-胺基喹啉-6-基)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在80℃下攪拌(*R*)-2-(2-疊氮基喹啉-6-基)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(0.55 g，1.12 mmol)及三乙基膦(0.4 g，3.39 mmol)於THF (20 mL)及水(2 mL)中之混合物16小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和$NaHCO_3$溶液之間。濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0682】製備**(*R*)-2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-7-基)-2-(((苯甲氧基)**

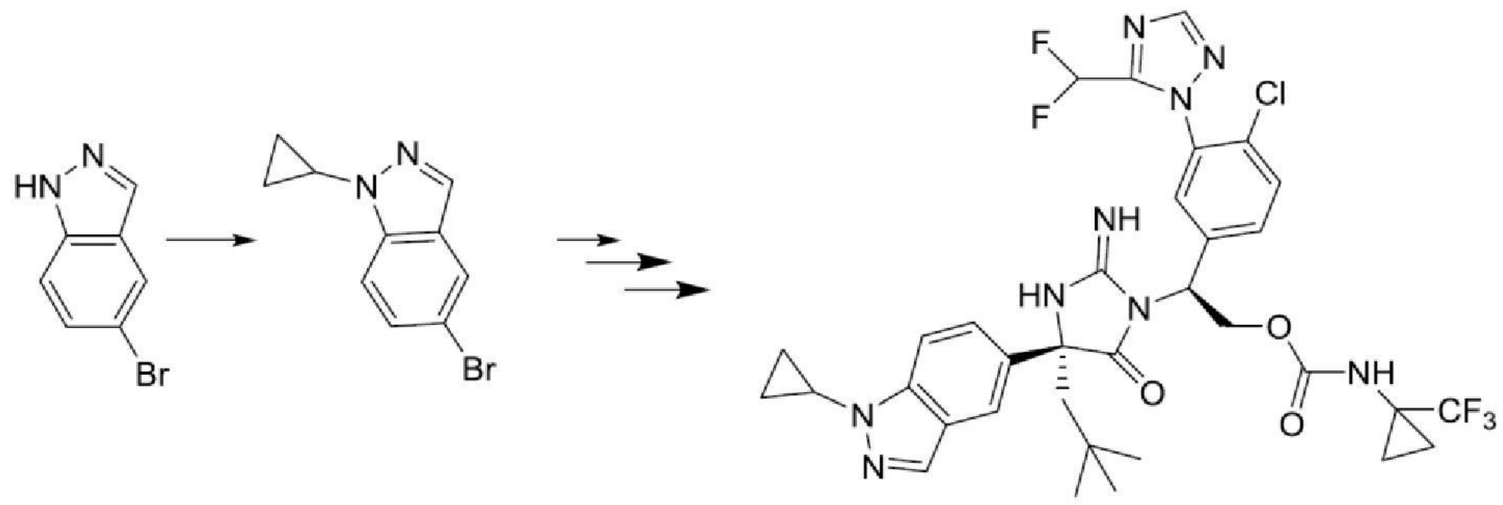
**羰基)胺基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在130℃下加熱(*R*)-2-(2-胺基嗪啉-6-基)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(0.46 g，0.99 mmol)、二甲氧基甲基二甲基胺(1.18 g，9.92 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物1小時。接著，濃縮反應混合物。使殘餘物溶解於甲醇(3 mL)及吡啶(1 mL)中。向溶液中添加羥胺-鄰-磺酸酯(0.22 g，1.98 mmol)。在45℃下攪拌混合物16小時。濃縮反應混合物。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。濃縮有機相且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0683】製備**(*R*)-2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嗪啉-7-基)-2-胺基4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在60℃下加熱(*R*)-2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嗪啉-7-基)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(0.24 g，0.49 mmol)於TFA (2.0 mL)中之溶液8小時。濃縮混合物且直接用於下一反應中。

【0684】接著，根據用於製備**化合物220**之程序製備**化合物368**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_5N_{10}O_3$之計算值: 759.2 (M+H+); 實驗值: 759.8 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.63 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.03 (s, 9H)。

【0685】

## 實例113：製備化合物369



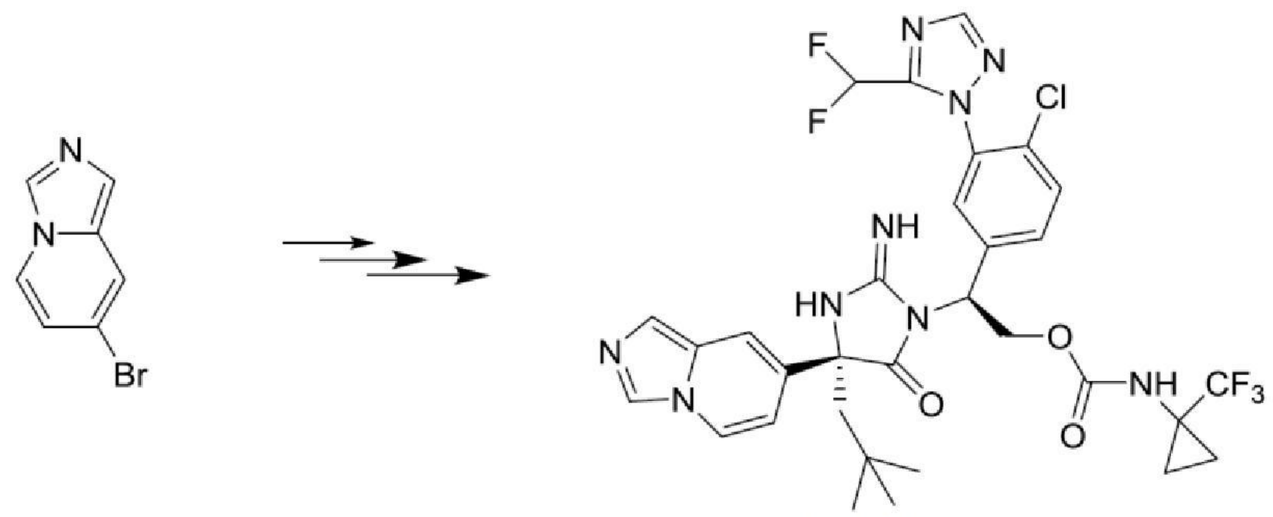
化合物369

製備**5-溴-1-環丙基-1H-吲唑**：向5-溴-1H-吲唑(150 g，761 mmol)於DCM (4.0 L)中之混合物中添加環丙基硼酸(131 g，1.52 mol)、聯吡啶基(119 g，761 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (138 g，761 mmol)及$Na_2CO_3$ (161 g，1.52 mol)。在60℃下攪拌反應混合物12小時。反應混合物經矽藻土過濾且用DCM洗滌濾餅。濾液及洗滌液相繼用1 N HCl及鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0686】除了使用((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯代替((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯以外，根據用於製備**化合物366**之程序製備**化合物369**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_5N_9O_3$之計算值：748.2 (M+H+)；實驗值：748.4 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.43 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.64 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.69 (p, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 4H), 1.08 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。

【0687】

**實例114：製備化合物370**

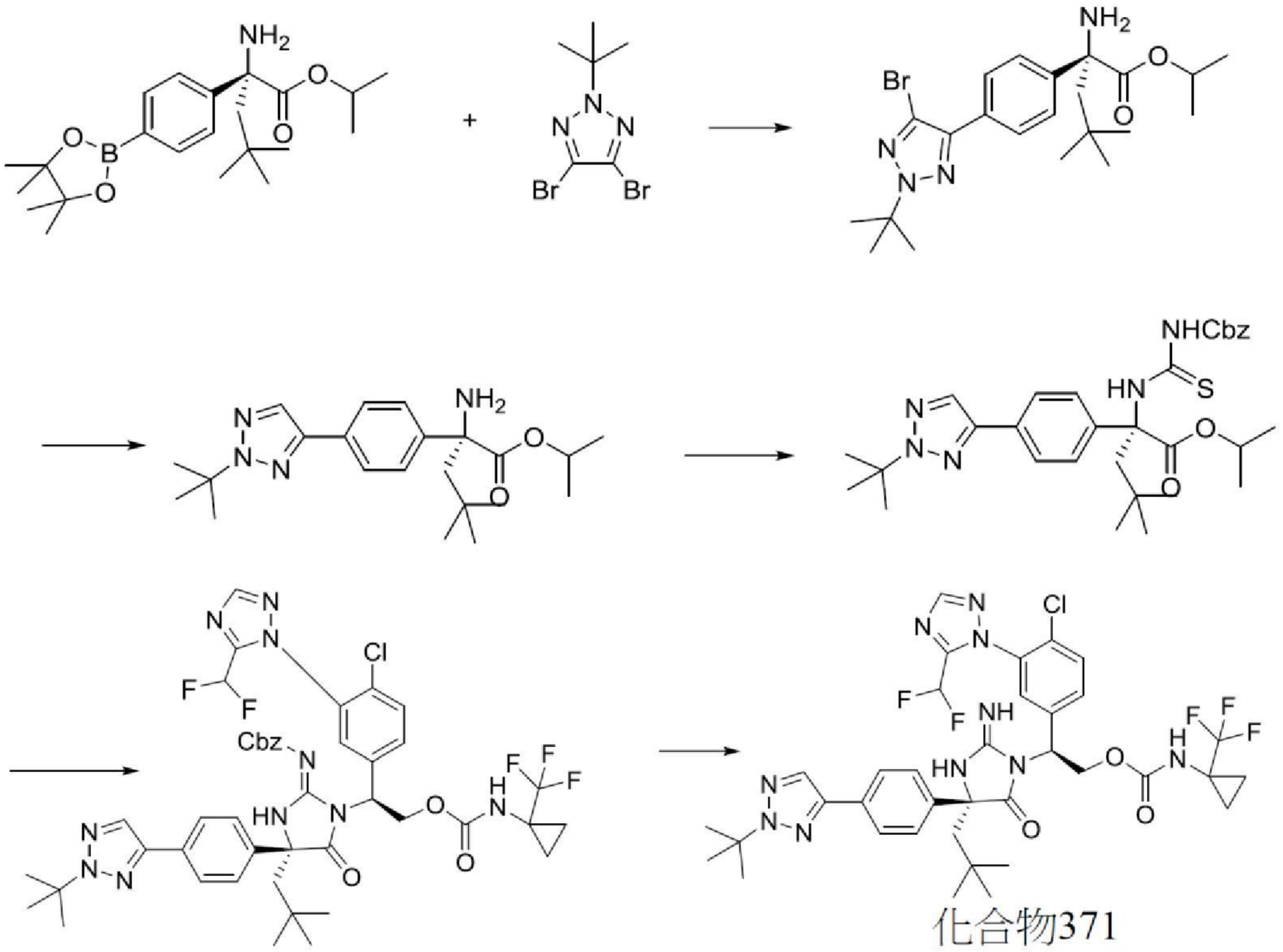


化合物370

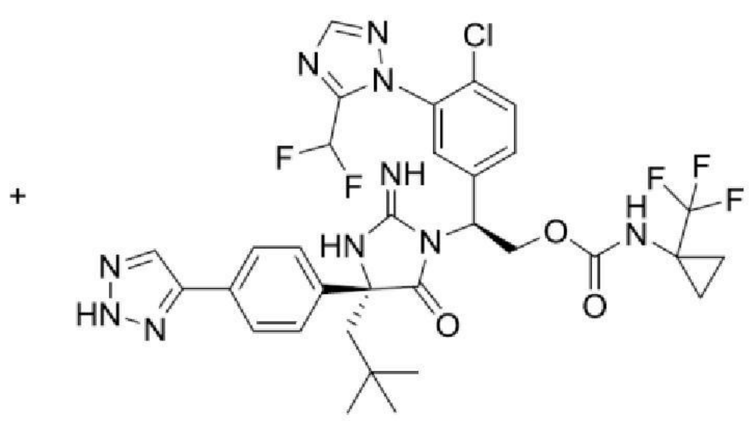
除了使用((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯代替((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯以外，根據用於製備**化合物366**之程序製備**化合物370**。LCMS-ESI+: $C_{31}H_{32}ClF_5N_9O_3$之計算值: 708.2 (M+H+); 實驗值: 708.2 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 9.04 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.01 (s, 9H)。

【0688】

**實例115：製備化合物371及化合物372**



化合物371



化合物372

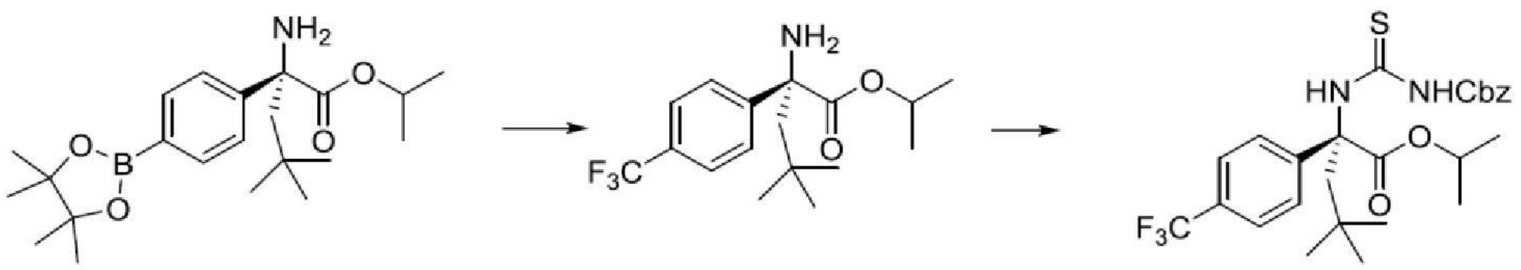
製備**4,5-二溴-2-(第三丁基)-2*H*-1,2,3-三唑**：將4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑(100 mg，0.44 mmol)及硫酸(17.8 M，0.025 mL)於第三丁醇(2.5 mL)中之反應混合物加熱至80℃隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋且小心地用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。分離兩個層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經$Na_2SO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100% EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

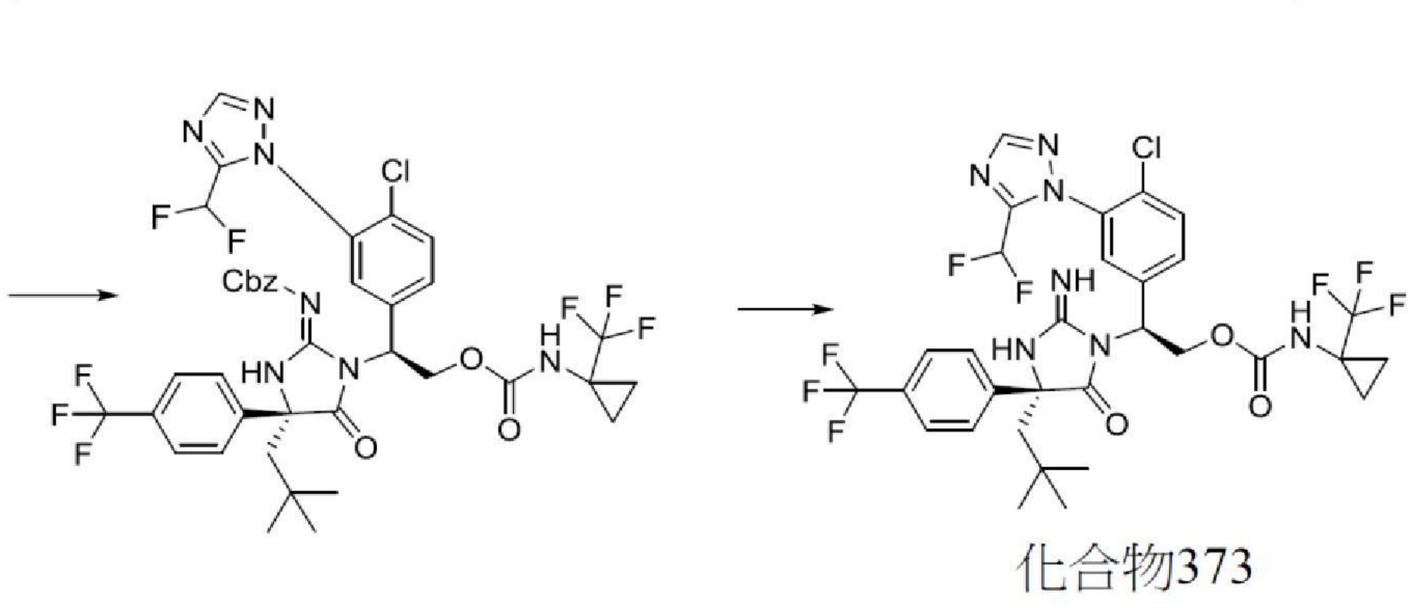
【0689】除了使用4,4,5-二溴-2-(第三丁基)-2*H*-1,2,3-三唑代替4,5-二溴-2-(甲基-d3)-2*H*-1,2,3-三唑以外，根據用於製備**化合物222**之程序製備**化合物371**及**化合物372**。對於**化合物371**：LCMS-ESI+: $C_{36}H_{40}ClF_5N_{10}O_3$之計算值: 791.3 (M+H+); 實驗值: 791.2 (M+H+)。$^1H$

NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.77 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.72 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 3.9 Hz, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。對於**化合物372**：LCMS-ESI+: $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$之計算值: 735.2 (M+H+); 實驗值: 735.2 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.78 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 1.00 (s, 9H).1.13 - 1.05 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。

【0690】

**實例116：製備化合物373**



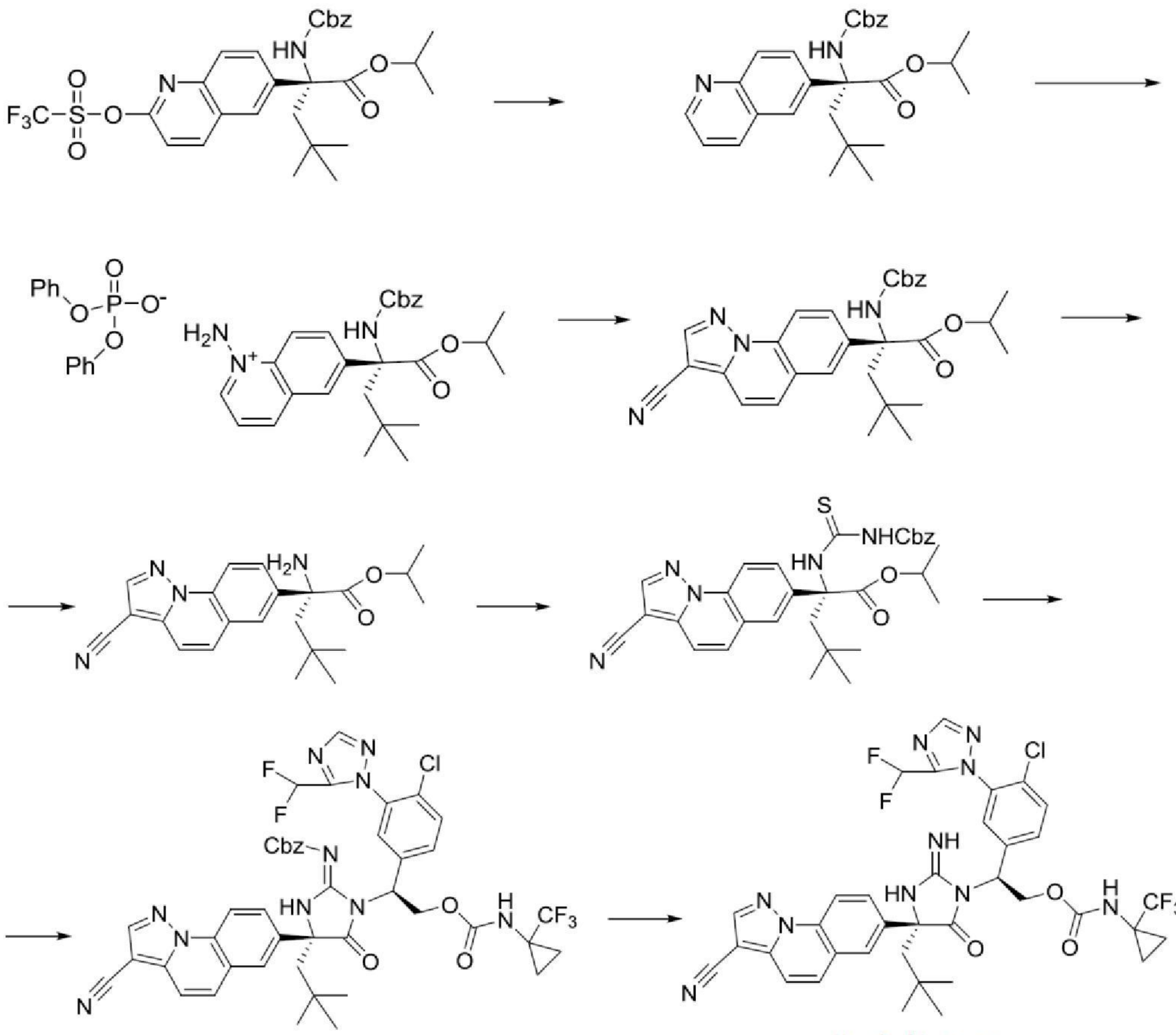

化合物373

製備**(R)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸異丙酯**：在50℃下攪拌(*R*)-2-胺基4,4-二甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)丙酸異丙酯(150 mg，0.39 mmol)、哈特維希試劑(Hartwig reagent)(144 mg，0.46 mmol)及氟化鉀(22 mg，0.39 mmol)於DMF (3.5 mL)中之混合物隔夜。冷卻反應混合物且經矽藻土墊過濾。濾液用10%氯化鋰洗滌且用乙酸乙酯萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0691】接著，根據用於製備**化合物220**之程序製備**化合物373**。LCMS-ESI+: $C_{31}H_{30}ClF_8N_7O_3$之計算值: 736.20 (M+H); 實驗值: 736.71 (M+H)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.22 - 8.17 (m, 2H), 7.71 - 7.53 (m, 6H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 6.80 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 11.5, 9.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 2H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)。

【0692】

**實例117：製備化合物374**



化合物374

製備(***R***)**-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(喹啉-6-基)丙酸異丙酯**：在80℃下加熱(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-6-基)丙酸異丙酯(0.35 g，0.59 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (100 mg，0.086 mmol)、三乙基矽烷(2 mL，12.5 mmol)、TEA (0.5 mL，3.58 mmol)於THF (20 mL)中之混合物16小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0693】製備**磷酸二苯酯，(*R*)-1-胺基6-(2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-異丙氧基-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基)喹啉-1-鎓鹽**：在60℃下加熱(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-4,4-二甲基-2-(喹啉-6-基)丙酸異丙酯(0.22 g，0.49 mmol)、(胺氧基)膦酸二苯酯(0.17 g，0.64 mmol)於1,2-二氯乙烷(5 mL)中之混合物16小時。濃縮反應混合物且直接用於下一反應中。

【0694】製備**(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(3-氰基吡唑并[1,5-a]**

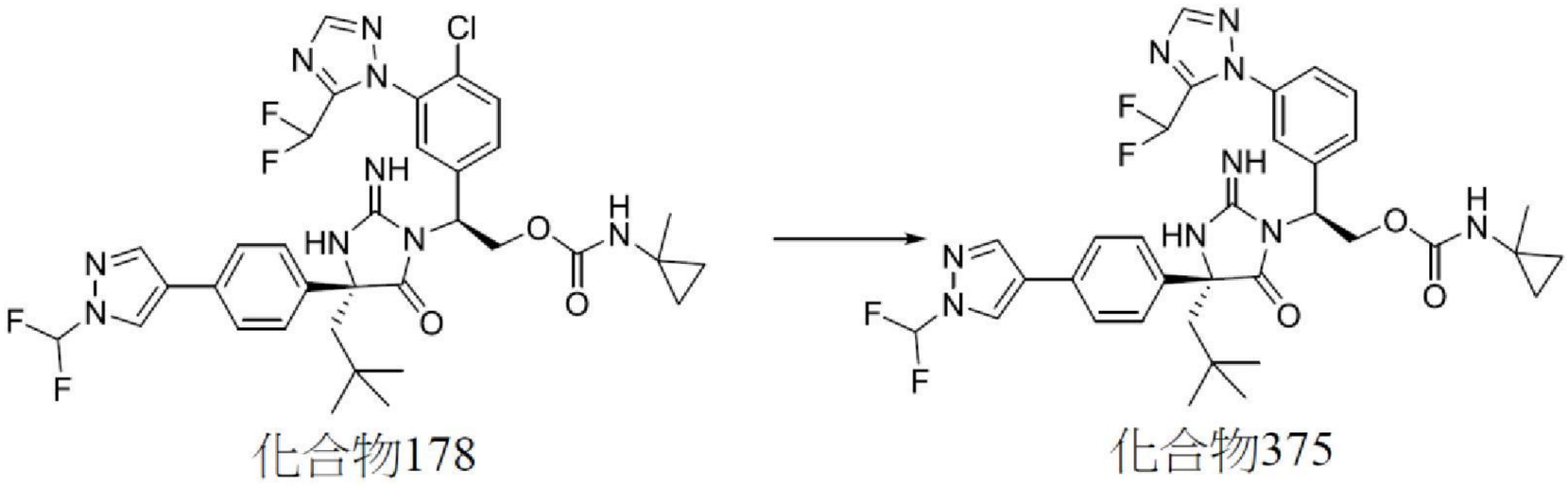
**喹啉-7-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：使磷酸二苯酯、(*R*)-1-胺基6-(2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-1-異丙氧基-4,4-二甲基-1-側氧基戊-2-基)喹啉-1-鎓鹽(0.18 g，0.245 mmol)之混合物溶解於乙醇(5 mL)中。向此混合物中添加三乙胺(0.07 g，0.73 mmol)及3-甲氧基丙烯腈(0.06 g，0.73 mmol)。在60℃下攪拌混合物16小時。濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0695】製備**(*R*)-2-胺基-2-(3-氰基吡唑并[1,5-a]喹啉-7-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯**：在60℃下加熱(*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-(3-氰基吡唑并[1,5-a]喹啉-7-基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(0.096 g，0.19 mmol)及TFA (1 mL)之混合物4小時。濃縮反應混合物且直接用於下一步驟中。

【0696】接著，根據用於製備**化合物220**之程序製備**化合物374**。LCMS-ESI+: $C_{36}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$之計算值: 783. (M+H+); 實驗值: 783.3 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.64 (t, *J* = 52.3 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 5.16 - 5.04 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.09 (s, 2H), 1.03 (s, 9H)。

【0697】

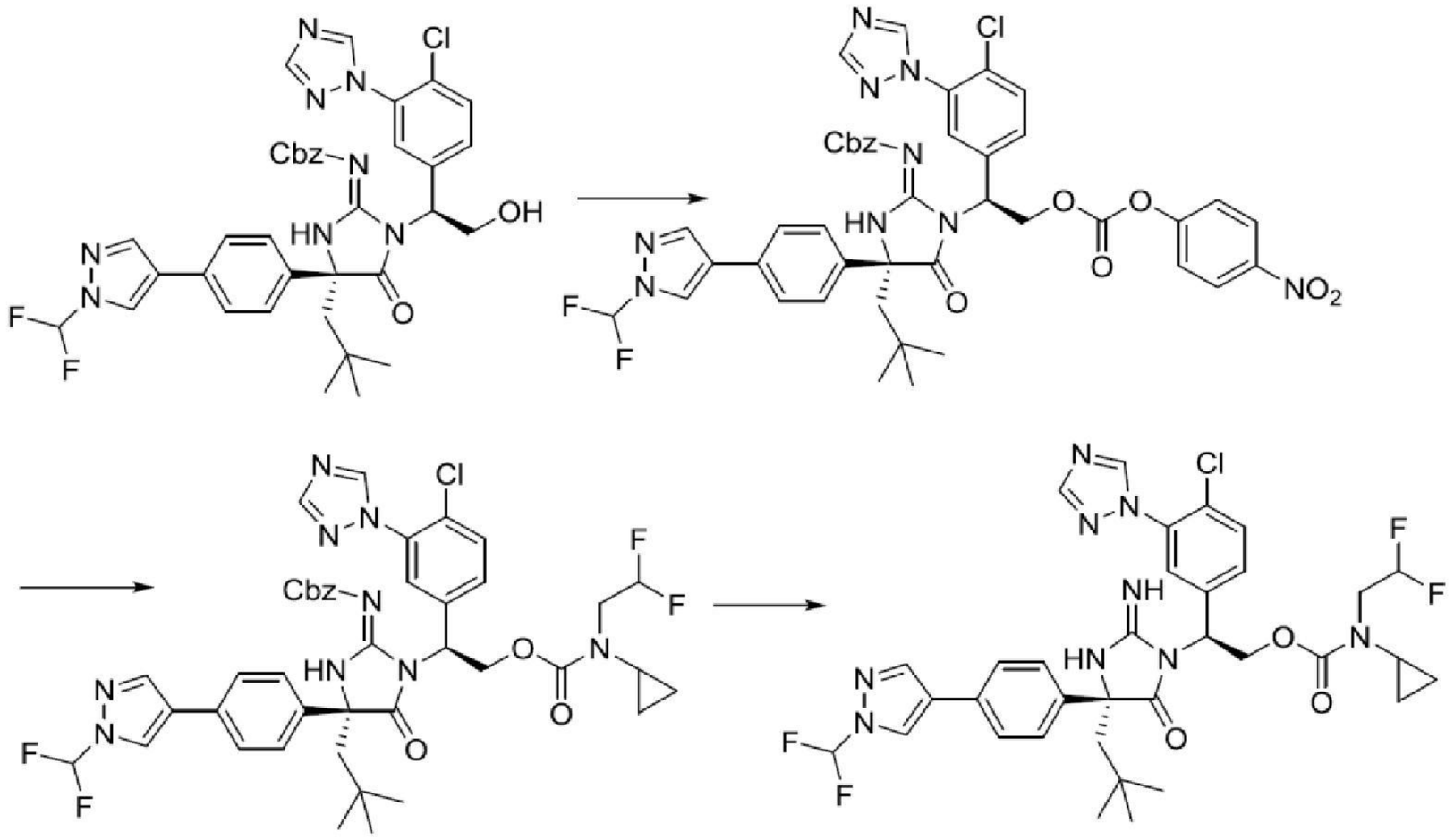
## 實例118：製備化合物375




製備**化合物375**：在氬氣氛圍下，向**化合物178** (9 mg，0.01 mmol)於乙醇(1.0 mL)中之溶液中添加氧化鉑(IV)(4.9 mg，0.02 mmol)。經由若干個吹掃-泵循環用氫氣(氫氣球)置換氬氣且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物經矽藻土墊過濾且藉由逆相HPLC (MeCN/$H_2O$+0.1% TFA)純化，其藉由矽膠管柱層析(MeOH/($CH_2Cl_2$/己烷，3:1))再純化，得到產物。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{37}F_4N_9O_3$之計算值: 696.3 (M+H+); 實驗值: 696.4 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.38 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 - 7.23 (m, 9H), 6.81 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 5.60 - 5.41 (m, 1H), 5.01 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.65 (s, 2H), 0.53 (s, 2H)。

【0698】

**實例119：製備化合物376**



化合物376

製備**((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：相繼向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(130 mg，0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(54.8 mg，0.27 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.22 mL，1.27 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

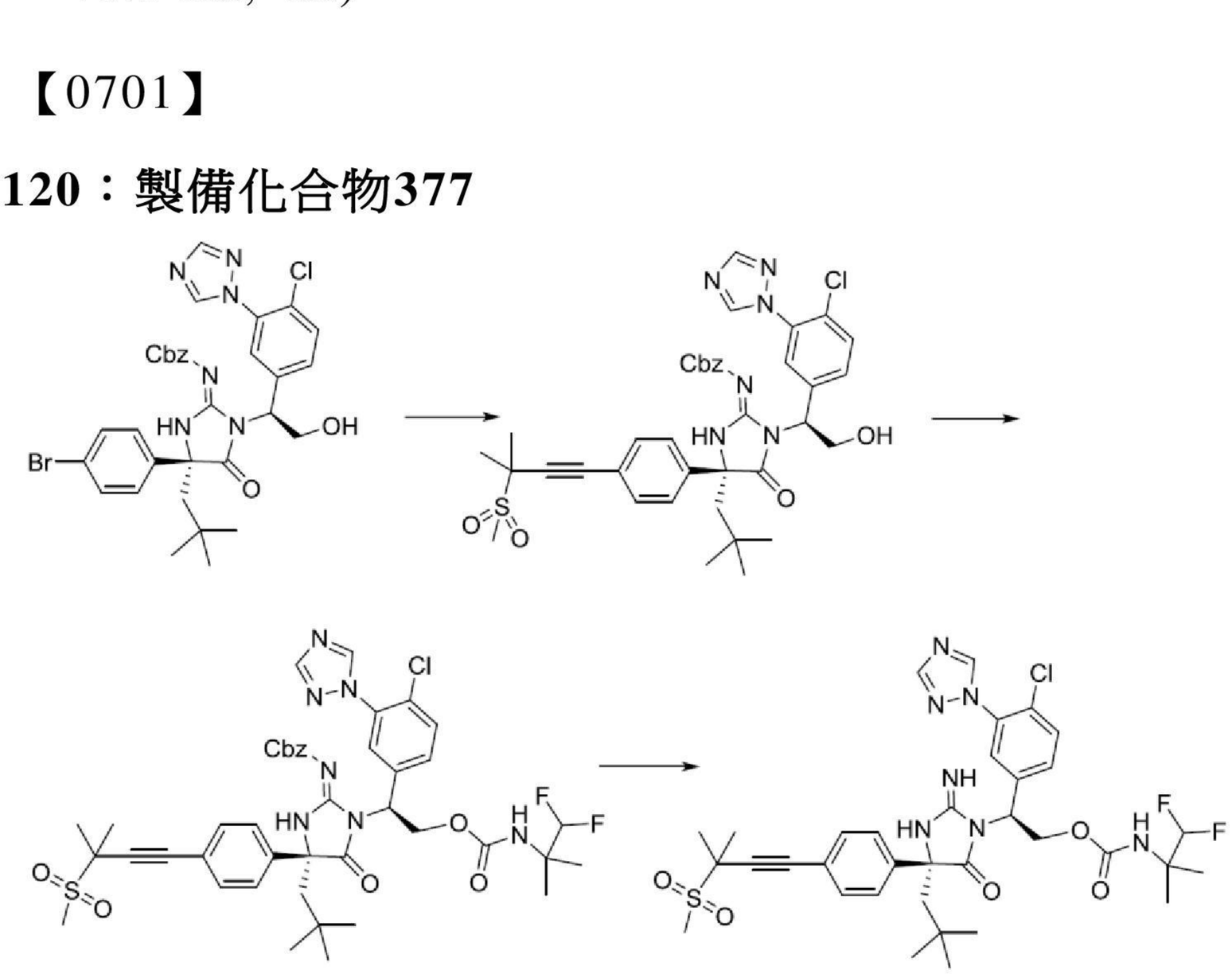
【0699】製備**環丙基(2,2-二氟乙基)胺基甲酸(S)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯**：向((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(22 mg，0.02 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加N-(2,2-二氟乙基)環丙胺鹽酸鹽(39.3 mg，0.25 mmol)及N-乙基二異丙

胺(0.22 mL，1.25 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物24小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析純化，得到產物。

【0700】接著，以環丙基(2,2-二氟乙基)胺基甲酸(*S*)-2-((*R*)-2-(((苯甲氧基)羰基)亞胺基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-1-基)-2-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯為起始物質，根據用於製備**化合物244**之程序製備**化合物376**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$之計算值: 730.3 (M+H+); 實驗值: 730.0 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 22.2 Hz, 2H), 7.80 - 7.23 (m, 7H), 7.37- 7.32 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.28 - 5.05 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.84 - 3.37 (m, 2H), 3.17 - 2.77 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), *J* =1.00 (s, 9H), 0.71 (d, *J* = 40.3 Hz, 4H)。

【0701】

**實例120：製備化合物377**




化合物377

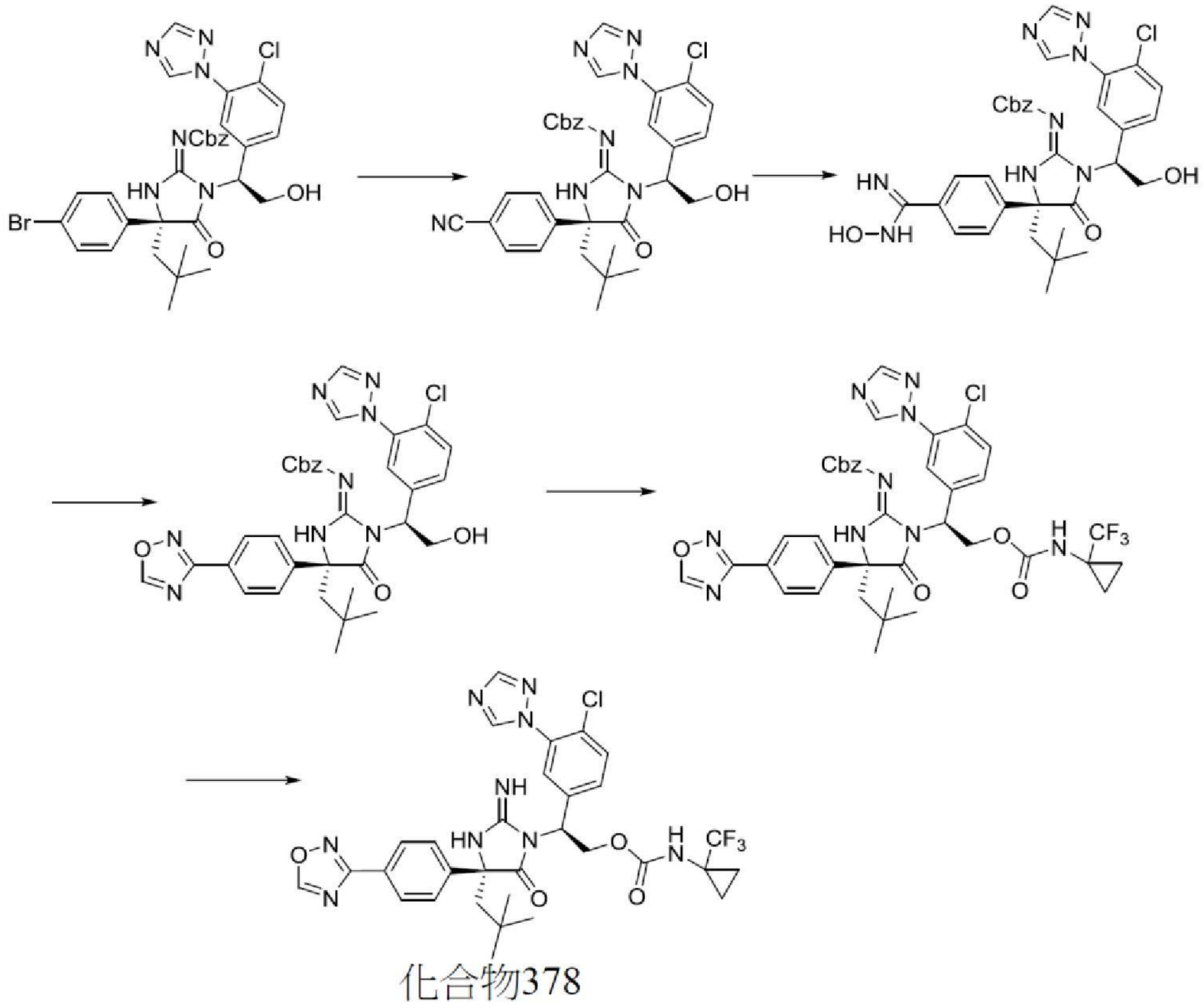
**製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-**

**4-(4-(3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔-1-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：在80℃下攪拌((*R*)-4-(4-溴苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(30 mg，0.04 mmol)、3-甲基-3-(甲基磺醯基)丁-1-炔(45 mg，0.31 mmol)、碘化亞銅(8.4 mg，0.04 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(13 mg，0.088 mmol)及三乙胺(1.5 mL)之混合物17小時。反應混合物用水處理且用EtOAc萃取。有機相用水及鹽水洗滌且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

【0702】接著，除了使用3,3-二氟-2,2-二甲基丙酸代替1-(三氟甲基)環丙烷-1-甲酸以外，根據用於製備**化合物177**之程序製備**化合物377**。LCMS-ESI+: $C_{35}H_{42}ClF_2N_7O_5S$之計算值: 746.3 (M+H+); 實驗值: 747.9 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.71 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.13 (t, *J* = 57.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 11.5, 9.4 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.43 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.42 - 1.21 (m, 6H), 0.98 (s, 9H)。

【0703】

**實例121：製備化合物378**




化合物378

製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-氰基苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：((*R*)-4-(4-溴苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(200 mg，0.32 mmol)、氰化鋅(152 mg，1.29 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(56 mg，0.05 mmol)於DMF (1.6 mL)中之混合物用$N_2$鼓泡5分鐘，接著在100℃下加熱混合物2小時。冷卻反應混合物且濃縮。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物(200 mg，98%)。

製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(*N*-羥基甲脒基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯：在100℃下加熱((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-氰基苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(200 mg，0.32 mmol)、羥胺鹽酸鹽(67 mg，0.96 mmol)及三乙胺

(0.45 mL，3 mmol)於EtOH (4.0 mL)中之混合物4小時。使反應混合物冷卻至室溫且濃縮。殘餘物用鹽水洗滌且用EtOAc萃取。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0704】製備**((*R*)-4-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸乙酯**：在150℃下加熱((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(*N*-羥基甲脒基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯(200 mg，0.3 mmol)及原甲酸三乙酯(45 mg，0.30 mmol)之混合物20小時。接著，冷卻反應混合物且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到產物。

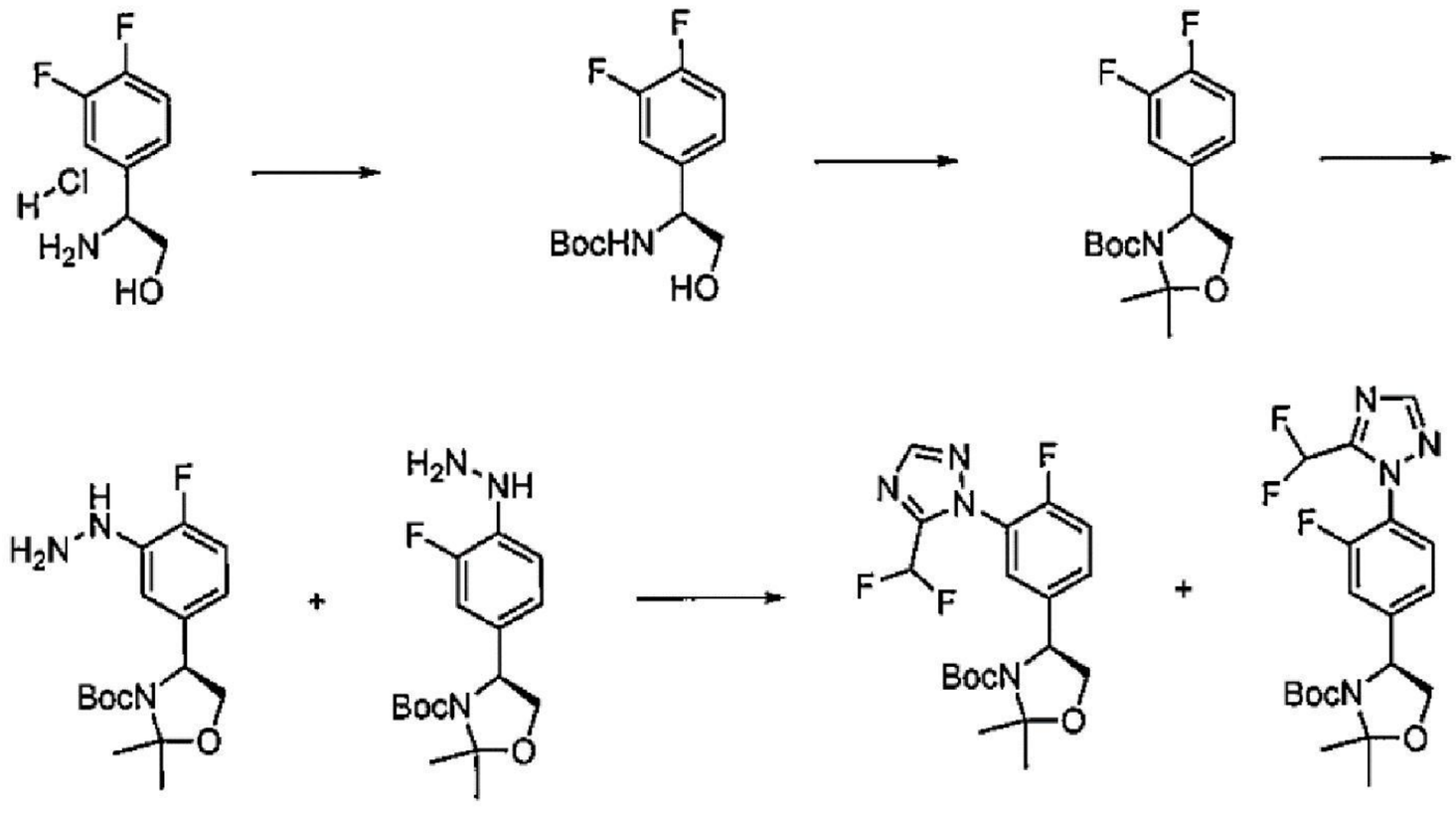
【0705】製備**((*R*)-4-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸乙酯**：以((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)-4-(4-(*N*-羥基甲脒基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯為起始物質，根據**實例65**中描述之用於製備((*R*)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-(4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸酯之程序製備((*R*)-4-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸乙酯。

【0706】製備**化合物378**：使用微波反應器，在120℃下加熱((*R*)-4-

(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1-((*S*)-1-(4-氯-3-(1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(((1-(三氟甲基)環丙基)胺甲醯基)氧基)乙基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸乙酯(120 mg，0.16 mmol)及溴三甲基矽烷(300 μL，2.25 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(2 mL)中之混合物30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，相繼用3%氯化鋰溶液及鹽水洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，濃縮且用含有0.1% TFA之10-90%MeCN/水藉由逆相HPLC純化，得到產物。LCMS-ESI+: $C_{31}H_{31}ClF_3N_9O_4$之計算值: 686.2 (M+H+); 實驗值: 686.2 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 27.6, 15.2 Hz, 4H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 41.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.13 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H)。

【0707】

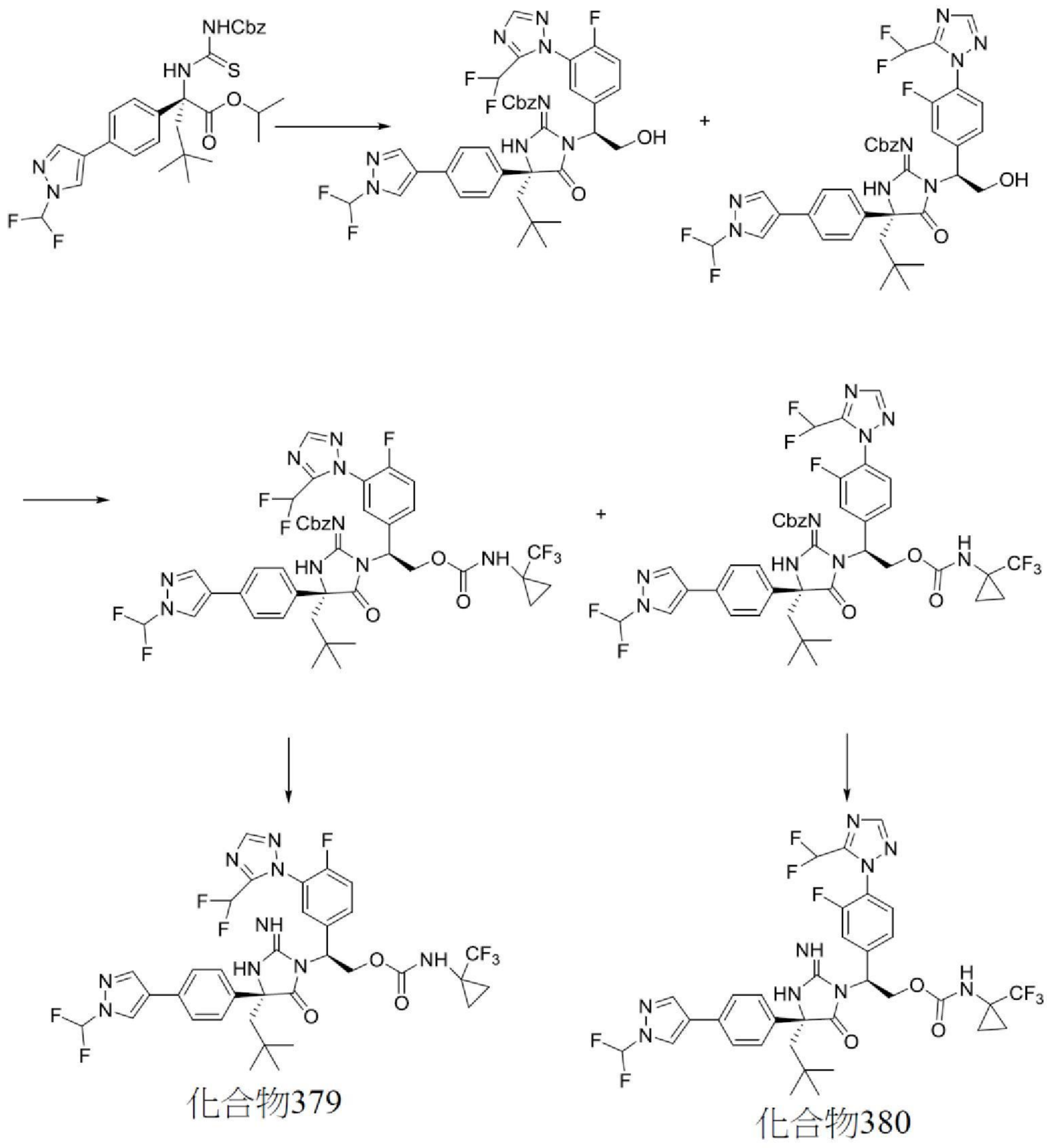
製備**(*S*)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-4-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯及(*S*)-4-(4-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**之混合物



製備**(*S*)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-4-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯及(*S*)-4-(4-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯**之混合物：根據在製備(S)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇時描述之程序製備(*S*)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-4-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯及(*S*)-4-(4-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯之混合物。

【0708】

**實例122：製備化合物379及化合物380**

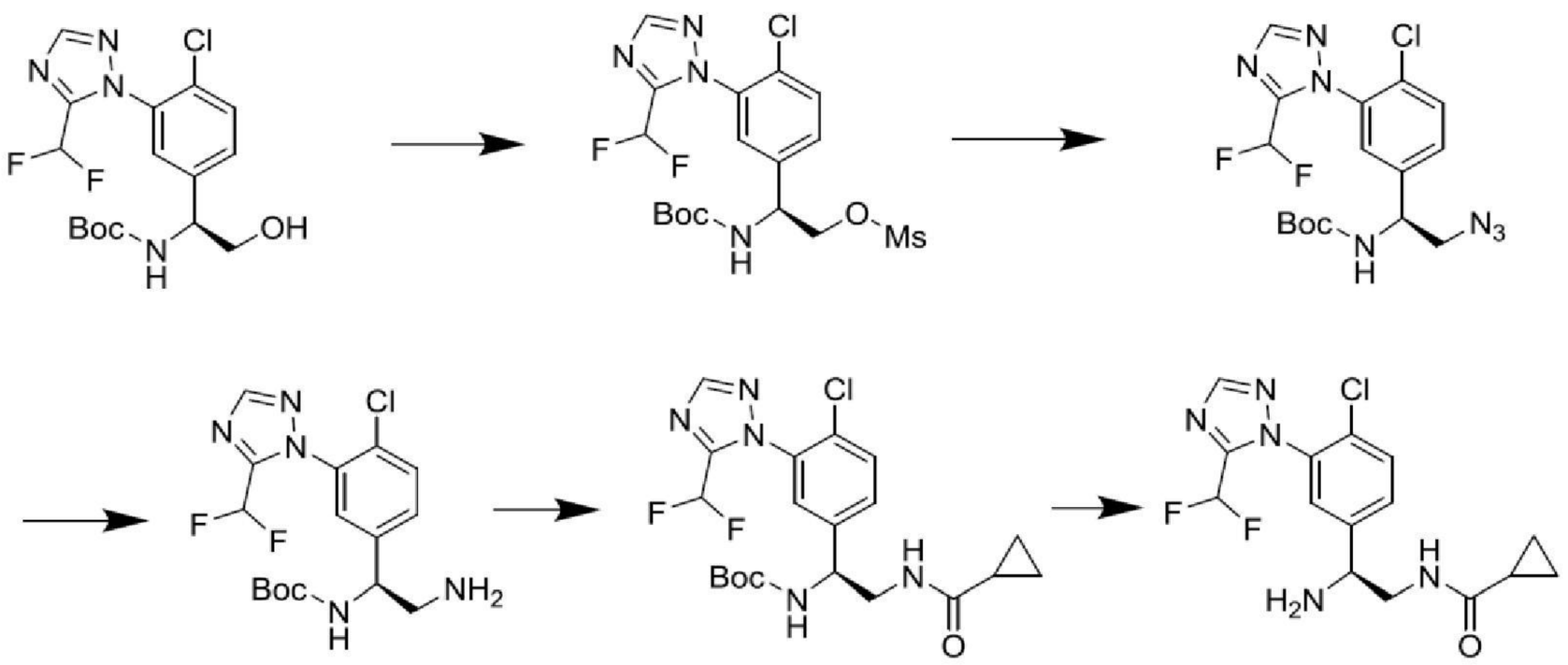


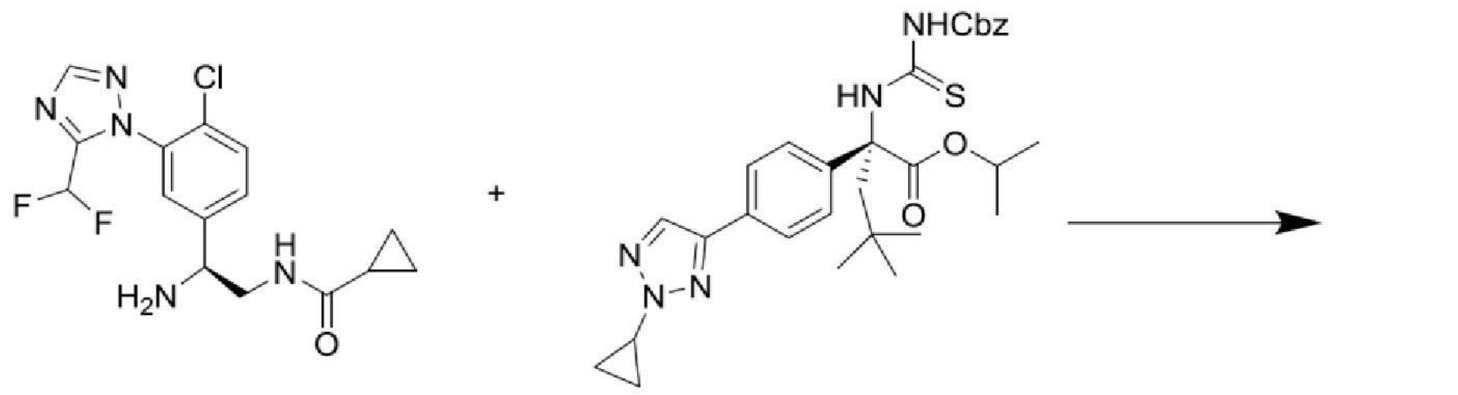

除了使用(*S*)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-4-氟苯基)-

2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯及(*S*)-4-(4-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-3-氟苯基)-2,2-二甲基噁唑啶-3-甲酸第三丁酯之混合物代替(*S*)-2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1-醇以外，以(*R*)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(1-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯為起始物質，以與用於製備**化合物177**類似之方式製備**化合物379**及**化合物380**。在Cbz基團去保護之前，分離兩種異構體。對於**化合物379**：LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}F_8N_9O_3$之計算值: 768.3 (M+H+); 實驗值: 768.4 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 - 7.39 (m, 6H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.61 - 5.37 (m, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.1, 5.9 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.14 - 1.11 (m, 2H) 1.06 - 1.02 (m, 2H), 0.96 (s, *J* =9H)。對於**化合物380**：LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}F_8N_9O_3$之計算值: 768.3 (M+H+); 實驗值: 768.4 (M+H+)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 - 7.33 (m, 6H), 7.29 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.80 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 11.0, 9.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.04 (s, 2H), 0.99 - 0.88 (m, 11H)。

【0709】

## 實例123：製備化合物381





化合物381

製備**甲烷磺酸(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯：**在0℃下，向(S)-(1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(4.5 g，11.6 mmol)、$Et_3N$ (1.75 mL，12.7 mmol)於DCM (35 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(0.90 mL，11.6 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且接著在40℃下加熱。在16小時之後，使反應混合物冷卻至室溫且用飽和$NH_4Cl$及EtOAc處理。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮，得到產物。

**【0710】**製備**(S)-(2-疊氮基-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**：在DMF (30 mL)中組合甲烷磺酸

(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙酯(5.2 g，11.1 mmol)及$NaN_3$ (2.17 g，33.4 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物4小時(注意：使用防爆遮罩以覆蓋反應混合物且使用充分排氣以確保最小壓力積聚)。使反應混合物冷卻至室溫且藉由添加飽和$NH_4Cl$及EtOAc淬滅。分離各層且用EtOAc進一步萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(經硫酸鈉)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(ISCO金，120 g管柱；0-100% EtOAc/己烷)純化粗殘餘物，得到產物(4.0 g，87%)。

【0711】製備**(S)-(2-胺基-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**：在THF (10 mL)及水(2 mL)中混合(S)-(2-疊氮基-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.75 g，1.81 mmol)及$PPh_3$ (0.59 g，2.27 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物17小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用10%檸檬酸水溶液(30 mL)處理。分離水層且接著用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH=8。接著，用MTBE (2×50 mL)萃取混合物。分離有機層且經硫酸鈉乾燥。自有機層蒸發溶劑，得到產物(0.42 g，60%)。

【0712】製備**(S)-(1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(環丙烷甲醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯**：在室溫下攪拌(S)-(2-胺基-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.26 mmol)、環丙烷甲酸(33.3 mg，0.39 mmol)、EDCI (74 mg，0.39 mmol)、DMAP (47 mg，0.39 mmol)於DMF (1 mL)及DCM (1 mL)中之溶液。在3小時之後，反應混合物用EtOAc及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋。收集有機層且用EtOAc萃取水層。合併有機層，用

鹽水洗滌且濃縮。用EtOAc/己烷溶離在矽膠管柱上純化殘餘物，得到產物(95 mg，80%)。

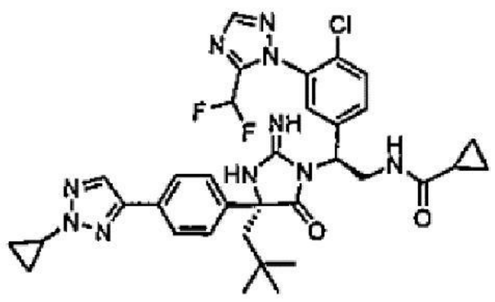
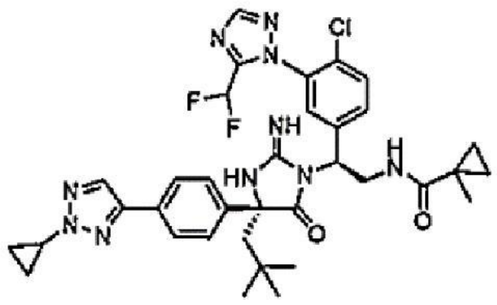
**【0713】**製備**(S)-N-(2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)環丙烷甲醯胺**：向(S)-(1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(環丙烷甲醯胺基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，0.22 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.3 mL)。在1小時之後，將反應混合物濃縮至乾燥。使粗物質與甲苯共沸，得到產物(78 mg，定量產率)。

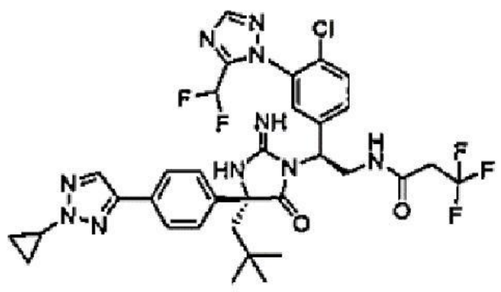
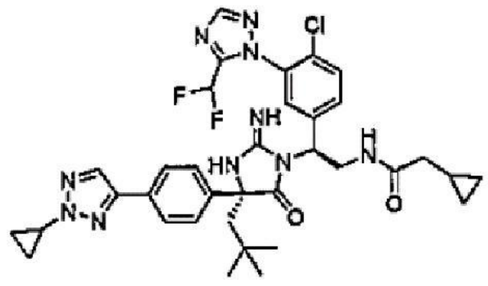
**【0714】**製備**((R)-1-((S)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(環丙烷甲醯胺基)乙基)-4-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯**：向(S)-N-(2-胺基-2-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)環丙烷甲醯胺三氟乙酸鹽(87.5 mg，0.186 mmol)及(R)-2-(3-((苯甲氧基)羰基)硫脲基)-2-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4,4-二甲基戊酸異丙酯(70 mg，0.124 mmol)於DMF (1.5 mL)中之混合物中添加DIEPA (0.11 mL，0.62 mmol)及EDCI (71 mg，0.37 mmol)，且在室溫下攪拌2小時且接著在50℃下加熱17小時。接著，混合物用EtOAc稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液處理。收集有機層且用EtOAc萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌且濃縮。用0-100%梯度EtOAc/己烷溶離，在矽膠管柱上純化殘餘物，得到產物。

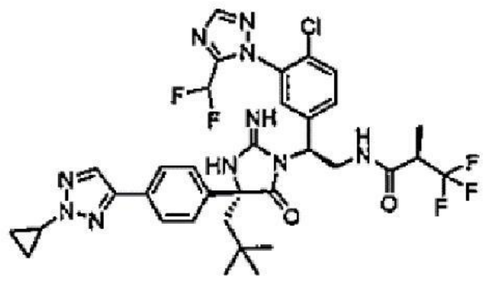
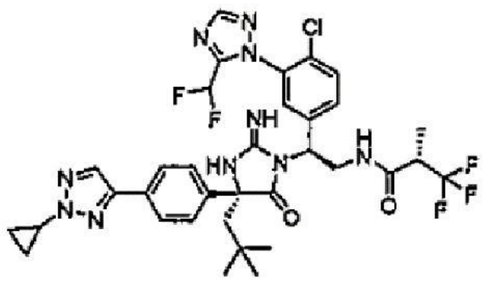
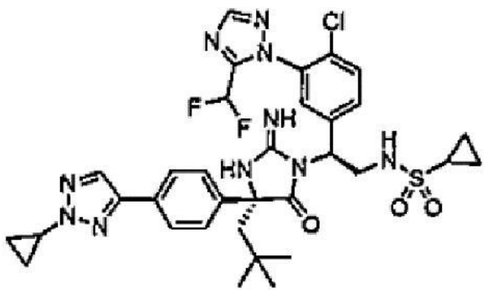
**【0715】**製備**化合物381**：使((R)-1-((S)-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-2-(環丙烷甲醯胺基)乙基)-4-(4-(2-環丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-4-新戊基-5-側氧基咪唑啶-2-亞基)胺基甲酸苯甲酯

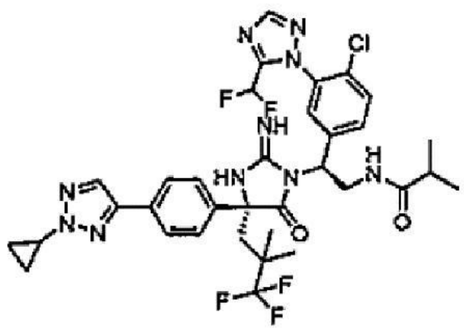
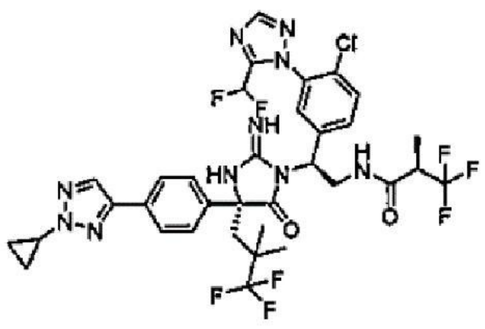
(86 mg，0.10 mmol)溶解於TFA (1 mL)中且在60℃下加熱2小時。濃縮混合物且與甲苯共沸。用含有0.1% TFA之10-90% MeCN/水藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到產物。

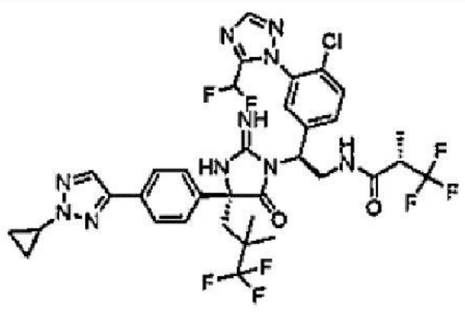
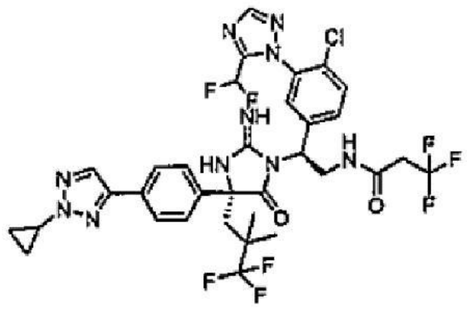
【0716】類似地，製備以下實例。

| 化合物編號 | 結構 | 質譜資料 | NMR 資料 |
|---|---|---|---|
| **381** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{38}ClF_2N_{10}O_2$ 之計算值: 691.3 (M+H); 實驗值: 691.2 (M+H) | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H)*J* =, 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.13 - 6.62 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 4.11 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.99 (dt, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.49 (ddt, *J* = 15.7, 12.4, 3.6 Hz, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.83 - 0.71 (*J* =m, 5H)。 |
| **382** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{40}ClF_2N_{10}O_2$ 之計算值: 705.3 (M+H); 實驗值: 705.4 (M+H) | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.83 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 14.0, 8.5 Hz, 1H), 4.11 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 4H), |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 0.98 (s, 9H), 0.59 - 0.44 (m, 2H)。 |
| **383** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{35}ClF_5N_{10}O_2$ 之計算值: 733.3 (M+H); 實驗值: 733.3 (M+H) | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 1H), 6.80 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 14.0, 8.9 Hz, 1H), 4.11 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 3.05 (dt, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 2H), 2.42 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.35 (qd, *J* = 5.3, 3.8 Hz, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。 |
| **384** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{40}ClF_2N_{10}O_2$ 之計算值: 705.3 (M+H); 實驗值: 705.4 (M+H) | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.84 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 14.0, 8.9 Hz, 1H), 4.11 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.34 (td, *J* = 5.1, 4.4, 3.1 Hz, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.85 - 0.70 (m, 1H), 0.47 - 0.36 (m, 2H), 0.05 - -0.04 (m, 2H)。 |

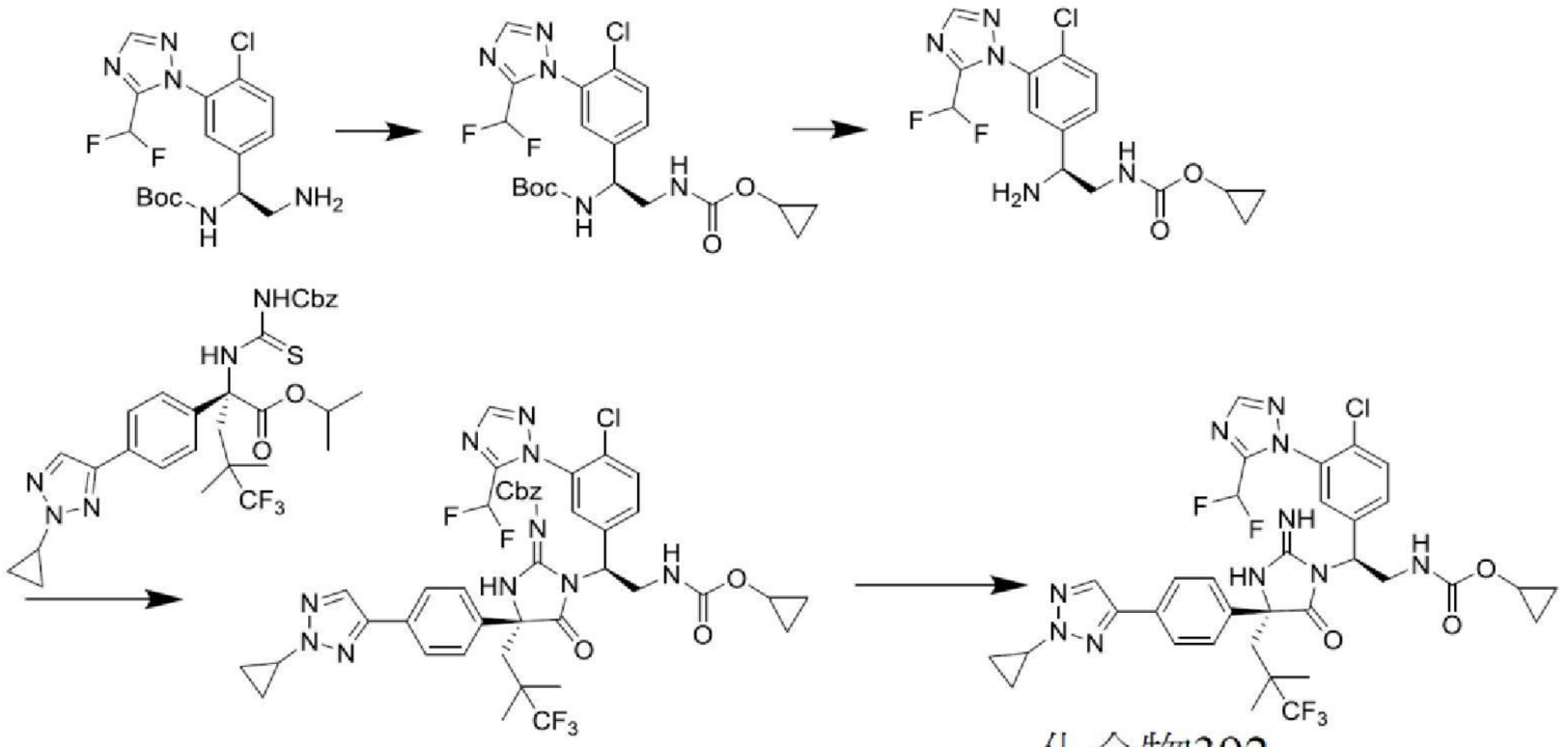
| | | | |
|---|---|---|---|
| **385** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_2$ 之計算值: 747.3 (M+H); 實驗值: 747.4 (M+H) | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 14.0, 9.0 Hz, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 2.39 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。 |
| **386** |  | LCMS-ESI+: $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_2$ 之計算值: 747.3 (M+H); 實驗值: 747.4 (M+H) | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 4.11 (hept, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.03 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。 |
| **387** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{38}ClF_2N_{10}O_3S$ 之計算值: 727.2 (M+H); 實驗值: 727.3 (M+H) | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.5, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 7.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 14.5, 10.1 Hz, 1H), 4.11 (dt, *J* = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 14.5, 5.5 Hz, 1H), 2.63 (tt, *J* = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.18 - 1.00 (m, 6H), 0.98 (s, 9H)。 |
| **388** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{36}ClF_5N_{10}O_2$ 之計算值, 747.3 (M+H); 實驗值 747.3 (M+H) | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.64 - 7.47 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.79 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 4.23 (dd, *J* = 13.9, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.33 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 1.16 (s, 3H) 1.09 (s, 3H), 1.02 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 6H)。 |
| **389** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$ 之計算值, 801.3 (M+H); 實驗值 801.4 (M+H) | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.74 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 4.10 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 3.21 - 3.02 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 1.38 (tdd, *J* = 5.2, 4.3, 2.0 Hz, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2H), 1.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 - 1.07 (m, 6H), 1.02 (s, 3H)。 |
| **390** |  | LCMS-ESI+: $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$ 之計算值, 801.3 (M+H); 實驗值 801.4 (M+H) | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.63 - 7.46 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.75 (t, *J* = 52.1 Hz, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.10 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 13.8, 6.3 Hz, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.27 - 1.07 (m, 8H), 1.04 (s, 3H)。 |
| **391** |  | LCMS-ESI+: $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_2$ 之計算值, 787.2 (M+H); 實驗值 787.3 (M+H) | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.0, 9.0 Hz, 1H), 4.12 (tt, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 14.1, 6.0 Hz, 1H), 3.19 - 2.95 (m, 2H), 2.76 - 2.49 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 6H), 1.07 (s, 3H)。 |

【0717】

## 實例124：製備化合物392




化合物392

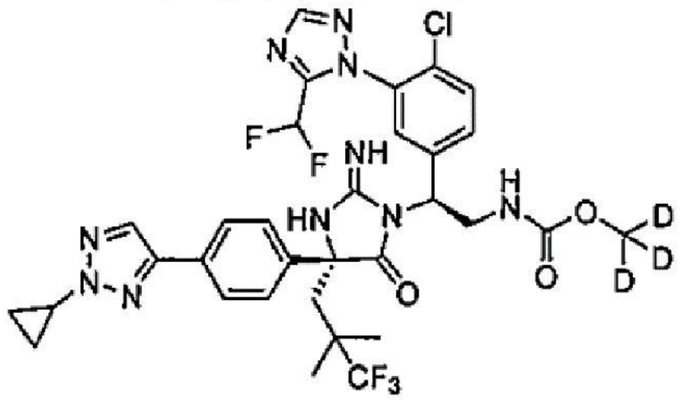
製備**(1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1,2-二基)(S)-二胺基甲酸第三丁酯環丙酯：**在室溫下，使環丙基醇(29.7 mg，0.511 mmol)溶解於DCM (3 mL)中。向此溶液中依序添加DIEA (0.16 mL，0.93 mmol)及CDI (75 mg，0.46 mmol)且攪拌25分鐘。添加(S)-(2-胺基-1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(180 mg，0.46 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液。在一小時之後，添加另一份DIEA (0.16 mL，0.93 mmol)、環丙基醇(60 mg，1.0 mmol)及CDI (75 mg，0.46 mmol)。在17小時之後，濃縮反應混合物且將殘餘物分配於飽和$NaHCO_3$水溶液與EtOAc之間。分離有機相，濃縮且藉由矽膠管柱層析(0-100%梯度EtOAc/己烷)純化，得到產物。

【0718】接著，根據與**實例123**類似之程序製備**化合物392**。LCMS-ESI+: $C_{34}H_{34}ClF_5N_{10}O_3$之計算值, 761.3 (M+H); 實驗值761.4 (M+H)。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.79 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 1H), 3.89 (dt, *J* = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.70 - 0.55

(m, 5H)。

【0719】

**實例125：製備化合物393**



化合物393

除了使用$CD_3OH$製備(甲基-d3)(1-(4-氯-3-(5-(二氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)乙-1,2-二基)(S)-二胺基甲酸第三丁酯以外，根據與用於製備**化合物392**相同的程序製備**化合物393**。LCMS-ESI+: $C_{32}H_{29}D_3ClF_5N_{10}O_3$之計算值, 738.3 ($M+H^+$); 實驗值738.5 ($M+H^+$)。$^1H$ NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.04 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 52.2 Hz, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 14.3, 5.8 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.33 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 3H)。

【0720】

**2. 生物分析法**

**MT-4 HIV分析法**

以高通量384孔分析格式針對化合物抑制MT-4細胞中之HIV-1 (IIIB)複製的能力對該等化合物進行測試。使用Biotek Micro Flow及Agilent ECHO聲學施配器在384孔聚丙烯培養盤上之DMSO中連續稀釋(1:3)化合

物，且進一步在完全RPMI培養基(10% FBS，1% P/S)中稀釋200倍。各盤含有至多8種測試化合物及陰性(無藥物對照)及5 μM AZT陽性對照。用10 μL RPMI (模擬感染)或新鮮的HIV-1 (IIIB)濃縮病毒原液之1:250稀釋液預感染MT-4細胞。在完全RPMI培養基中進一步稀釋經感染及未感染之MT-4細胞，且使用Micro Flow施配器添加至各盤中。在潮濕且經溫度控制之培育箱(37℃)中培育5天之後，將Cell Titer Glo (Promega)添加至分析盤中以定量螢光素酶之量。$EC_{50}$及$CC_{50}$值定義為引起螢光信號減少50%之化合物濃度，且使用S形劑量反應模型計算以產生曲線擬合。某些化合物之資料報導於以下表1中。

【0721】

**MT-4 HIV高解析度抗病毒分析法**

分析方案與關於MT-4抗病毒分析法所描述之分析方案相同，具有以下變化：各藥物以2個系列，一式四份(各系列具有不同起始濃度)操作，且在盤中進行19次1.5倍稀釋。此產生各化合物之具有40個資料點之抑制曲線。分析資料且在Graph Pad Prism (San Diego，CA)中測定希爾係數(Hill coefficients)。藉由式$EC_{95}=(19)^{1/希爾係數}\times EC_{50}$測定$EC_{95}$。作為說明性實例，測定某些化合物之HD值且報導於以下表1中。

【0722】

**肝微粒體穩定性方案**

在3種不同物種中以雙份組形式測試測試化合物及一種對照化合物(維拉帕米(verapamil))。

【0723】

一般條件：

測試化合物濃度:1 μM；蛋白質濃度：0.5 mg/mL (針對狗、大鼠及人類肝微粒體)；輔因子：NADPH再生系統(NRS)溶液；時間點：2、12、25、45及65分鐘。

【0724】反應組合物(在各培育孔中)含有：

5 μL化合物(50 μM儲備溶液，50:50 ACN:$H_2O$)

25 μL NRS溶液

6.25 μL 20 mg/mL之肝微粒體

213.75 μL 100 mM $KPO_4$，pH 7.4

---

250 μL總體積

【0725】在37℃之培育溫度下，藉由添加NADPH再生系統開始反應，在各時間點時，移除25 μL反應混合物且添加至具有225 μL淬滅溶液(50% MeOH、25% ACN、25% $H_2O$及200 nM拉貝洛爾(labetalol)作為內標物)之盤中。渦旋各盤之後，將其離心30分鐘以移除蛋白質。將約100 μL上清液移至新的盤中且用150 μL水稀釋。將約20 μL混合物注射至LC/MS/MS系統中以監測化合物之反應。使用活體外量測之t1/2計算Clint值。

【0726】使用人類肝微粒體，在此分析法中量測之阿紮那韋及地瑞那韋之半衰期分別為26-107分鐘及16-32分鐘。以下化合物≥395分鐘：化合物17、20、34、72、78、89、91、97、105、110、129、131、134、135、146、152、153、154、155、160、163、179、182、194、195、217、223、224、236、242、270、278、289、290、291、295、303、308、311、312、317、331、336、339、344、345、350、351、352、359、360、361、363、372、380、387、389、391及392。

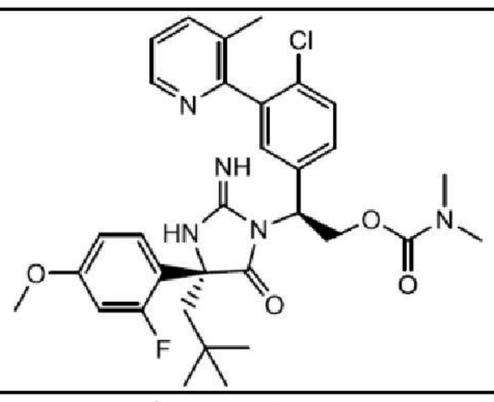
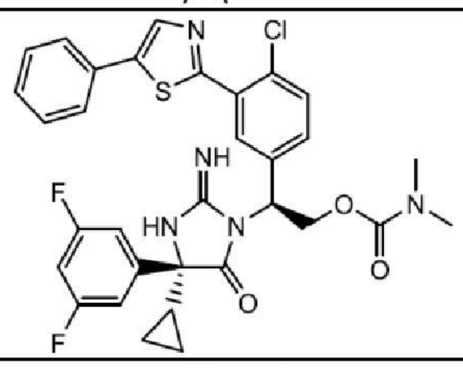
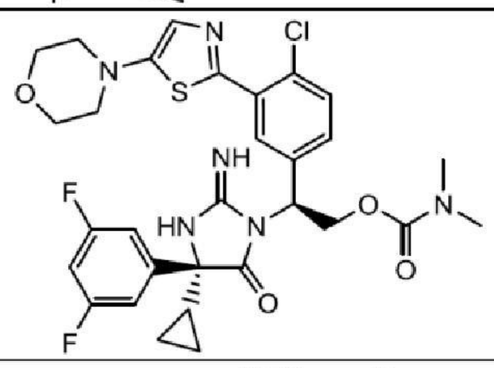
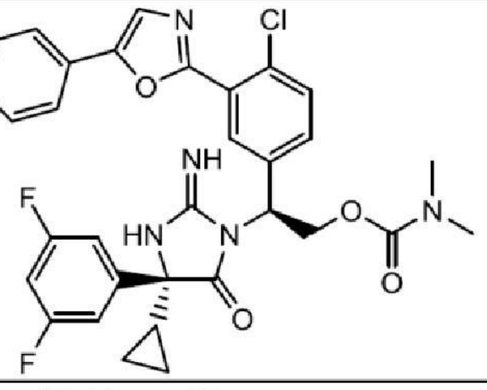
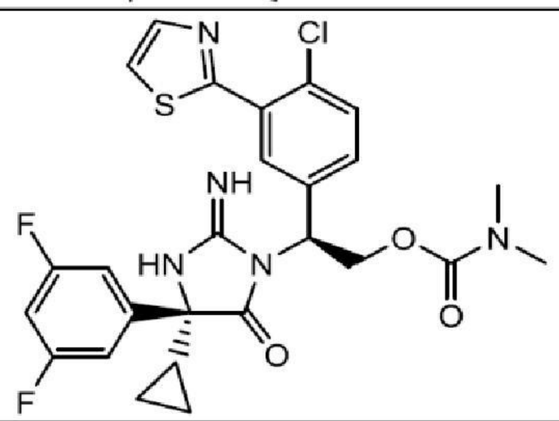
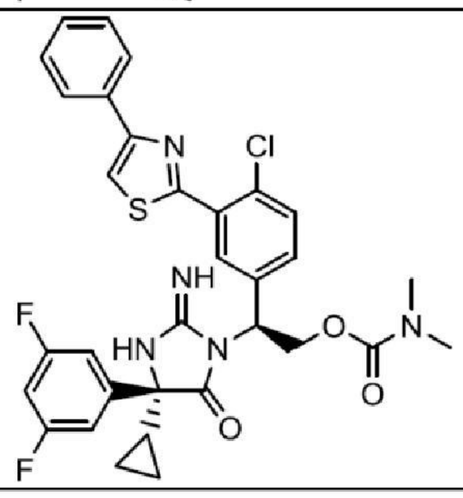
【0727】

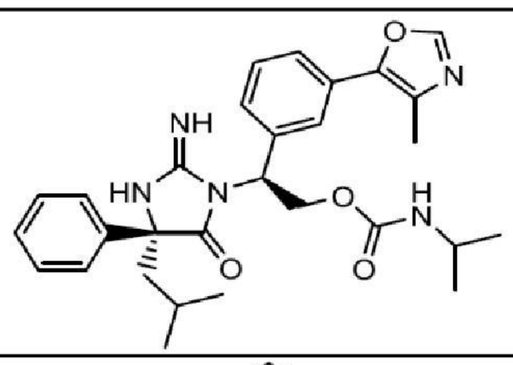
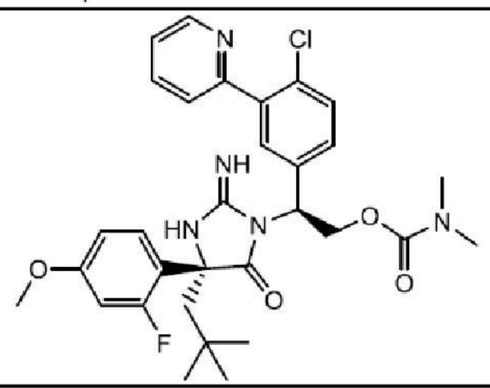
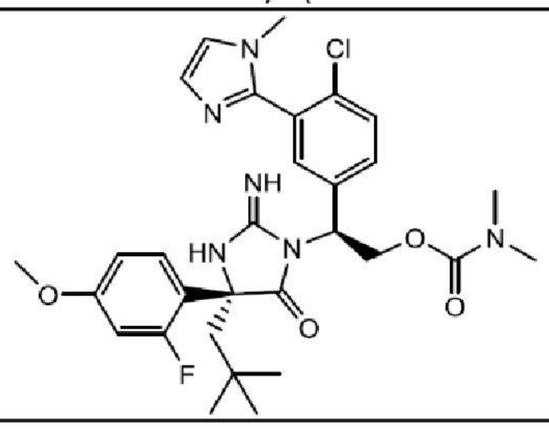
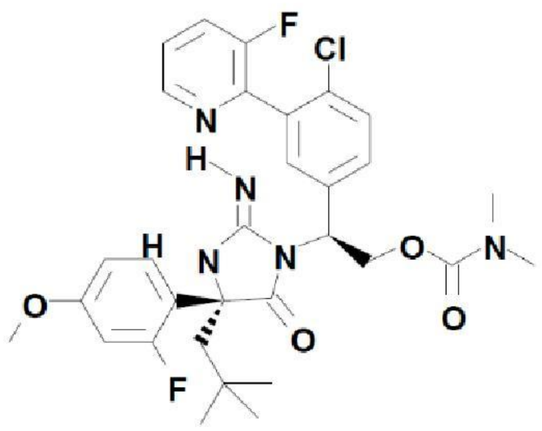
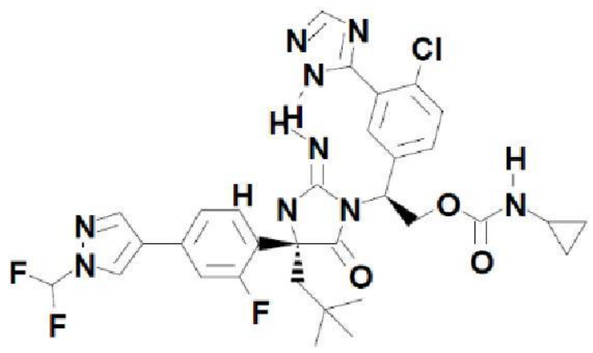
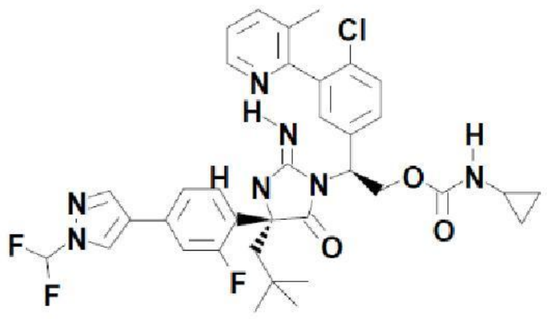
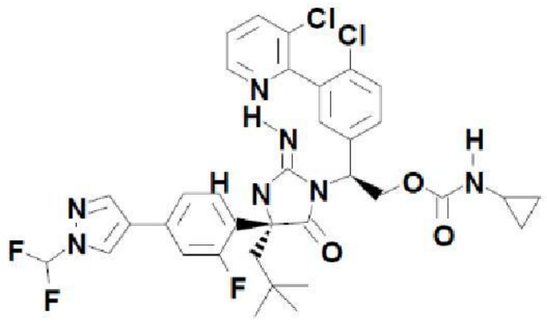
**HIV蛋白酶抑制(PI)活性**

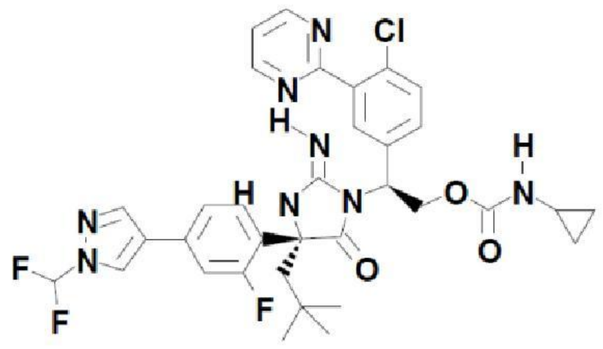
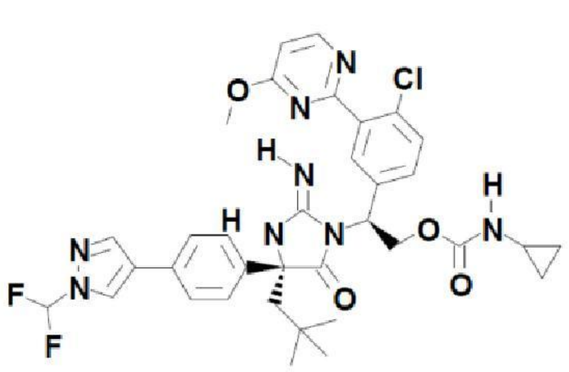
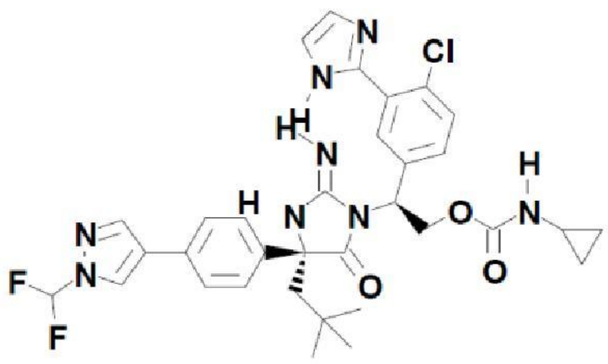
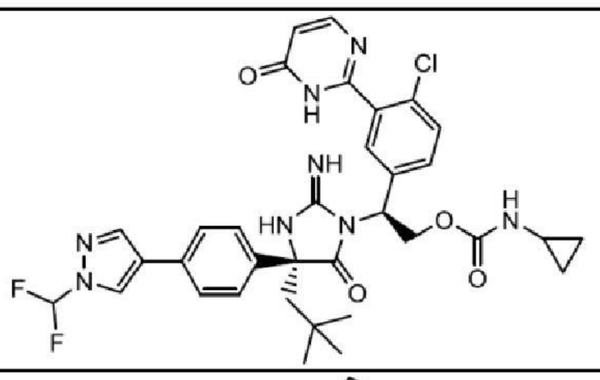
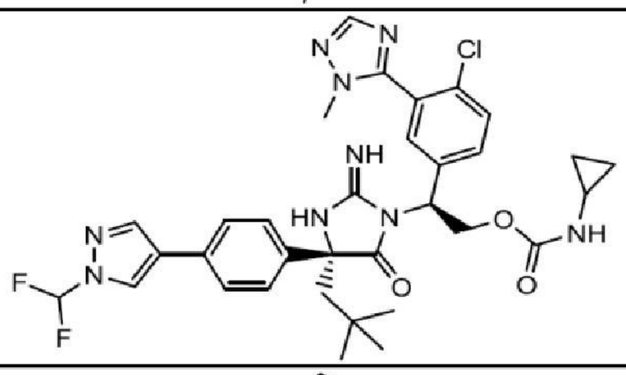
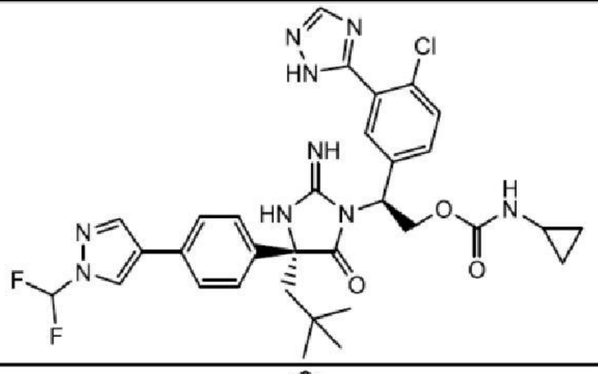
藉由具有螢光讀取器，使用酶分析法量測針對HIV蛋白酶之抑制劑效能。向含有100 mM乙酸銨(pH 5.3)、100 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM DTT、0.25 mg/mL BSA及1% DMSO之反應緩衝液中添加10 nM重組型HIV蛋白酶(基於蛋白質單體之濃度)及各種濃度中之一種之測試化合物。在10分鐘預培育之後，藉由添加螢光受質(2-胺基苯甲醯基)Thr-Ile-Nle-(對硝基)Phe-Gln-Arg (Bachem)(SEQ ID NO:1)達到40 μM之最終濃度來起始酶促反應。分析溶液之總體積為100 μL。經10分鐘使用320 nm之激發波長及420 nm之偵測波長在Tecan Infinite M1000盤讀取器上量測反應。進展曲線之斜率為反應速率之量度。以抑制劑濃度之函數形式標繪反應速率，且使用Graphpad PRISM軟體藉由四參數對數擬合來擬合資料，得到$IC_{50}$值。某些化合物之資料報導於以下表1中。

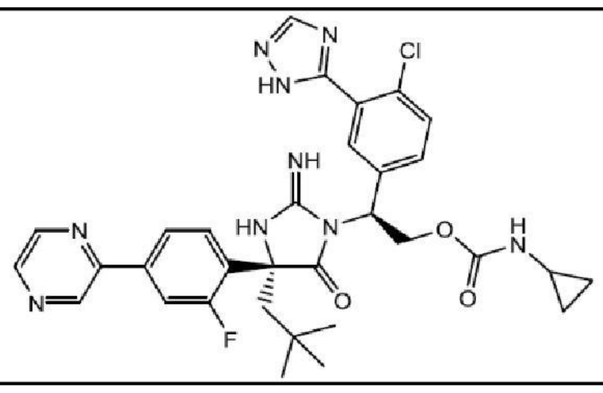
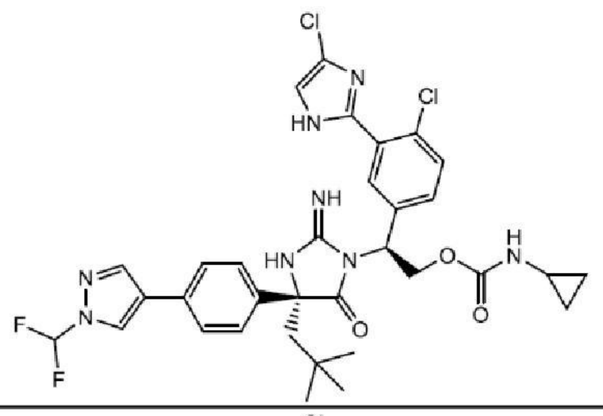
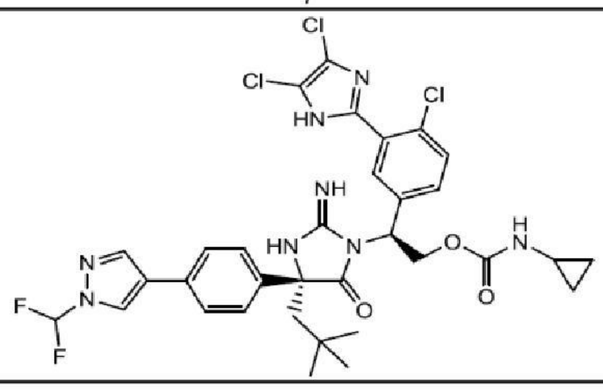
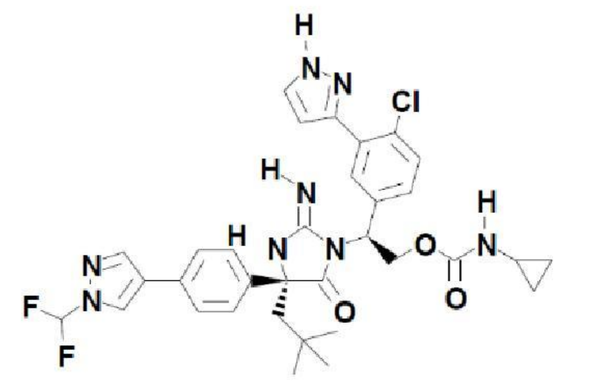
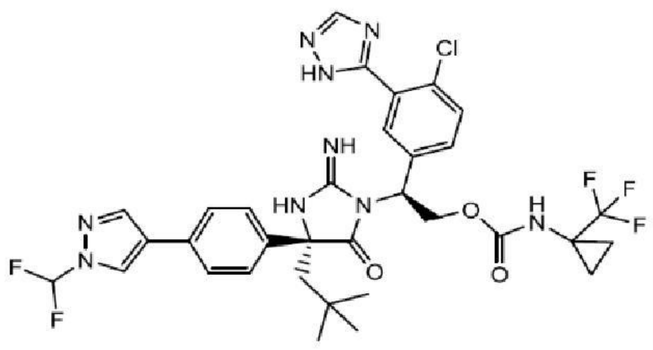
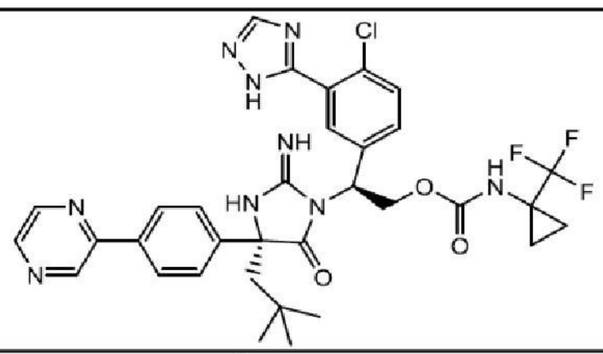
【0728】根據生物分析法篩檢化合物。活性列舉於表1中。

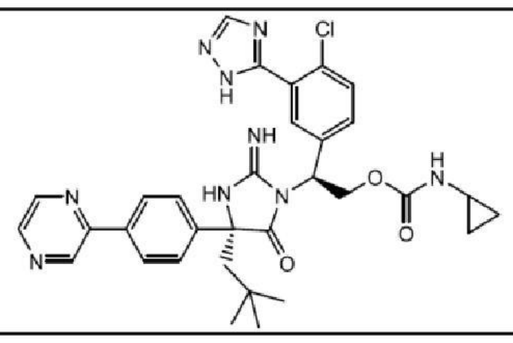
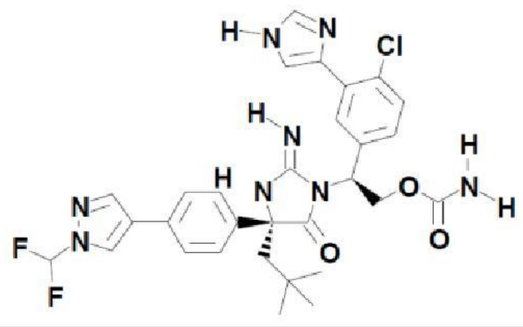
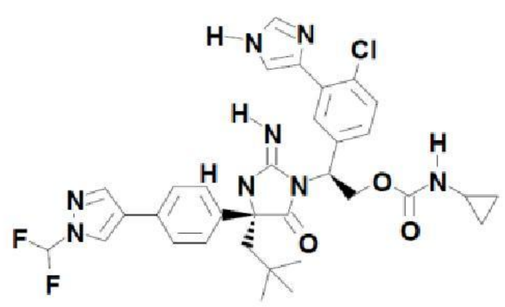
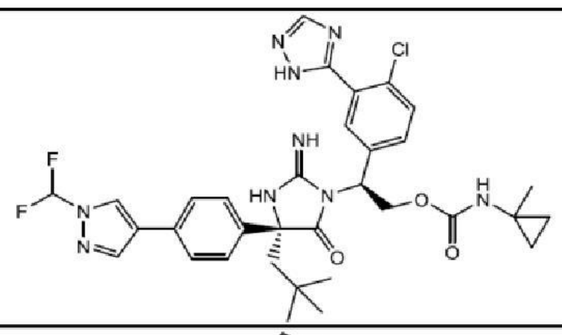
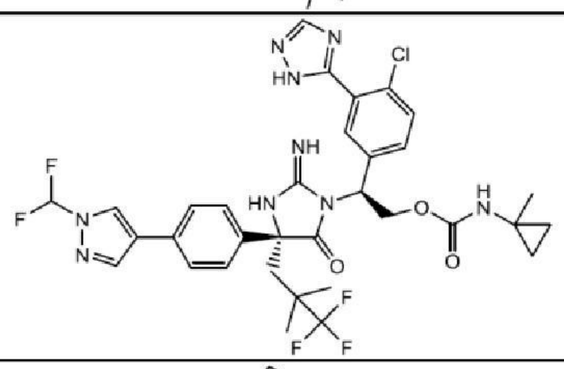
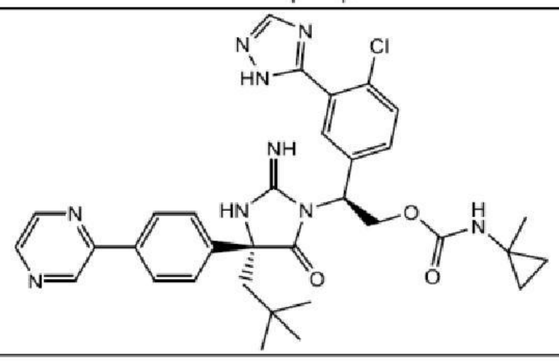
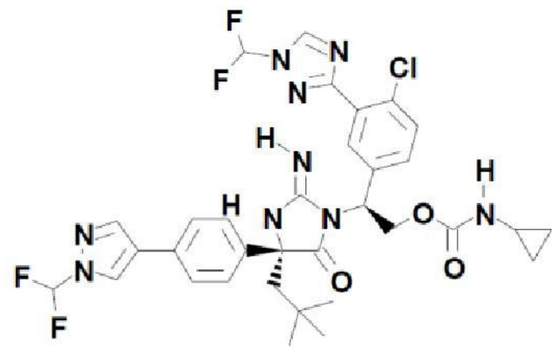
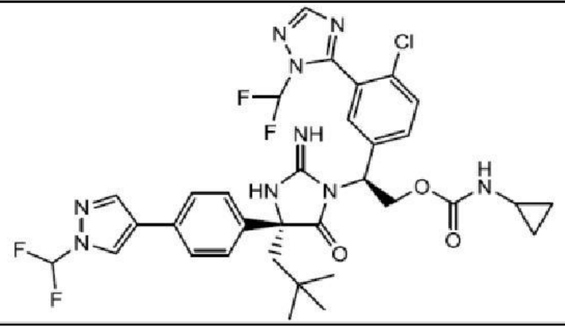
**表1：**

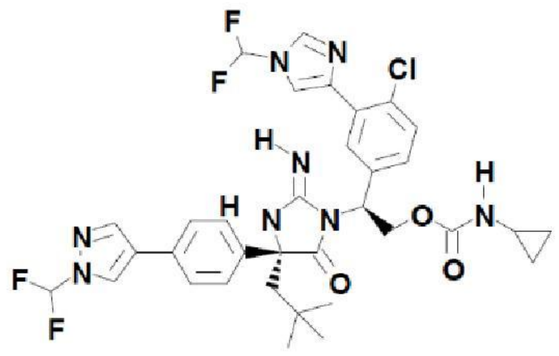
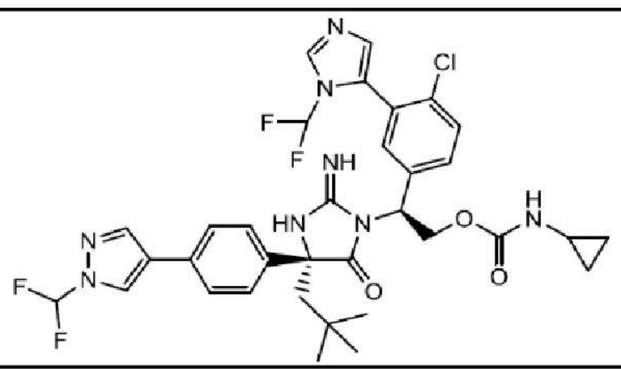
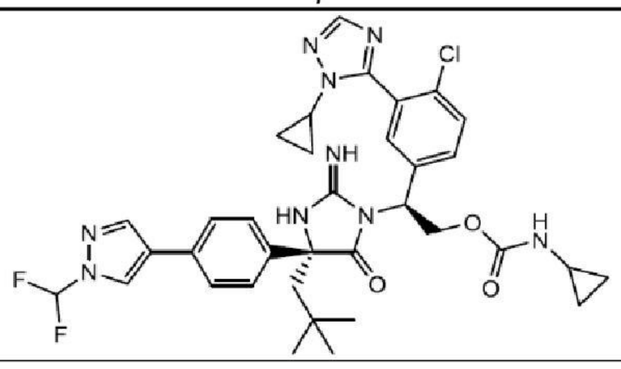
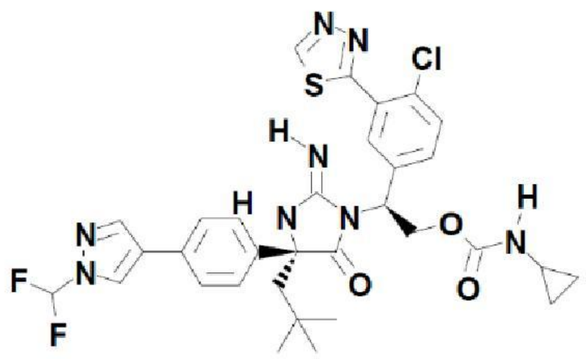
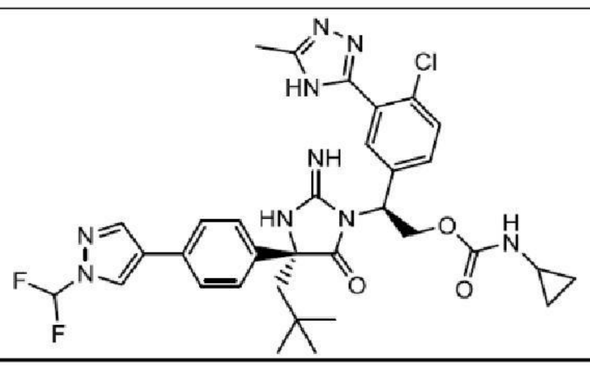
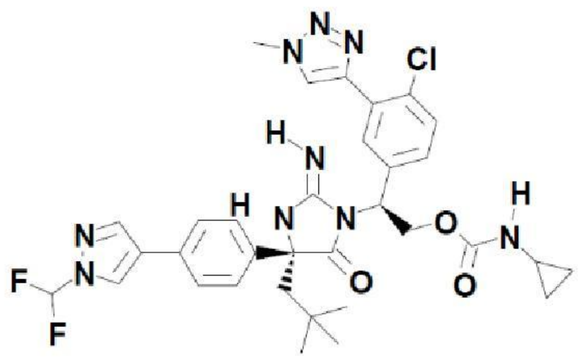
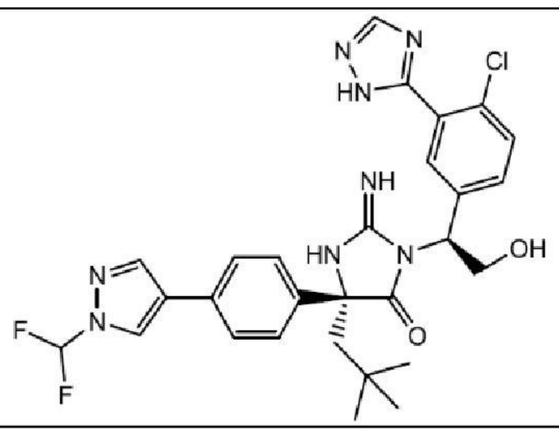
| 化合物編號 | 結構 | HIV PI $IC_{50}$ (nM) | MT4 $EC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|
| **1** |  | 2.8 | 64.573 |
| **2** |  | 276.5 | 3004.3 |
| **3** |  | 640.9 | 5714.3 |
| **4** |  | 436.5 | 3620.3 |
| **5** |  | 2139.4 | 5714.3 |
| **6** |  | 8971.1 | 5714.3 |

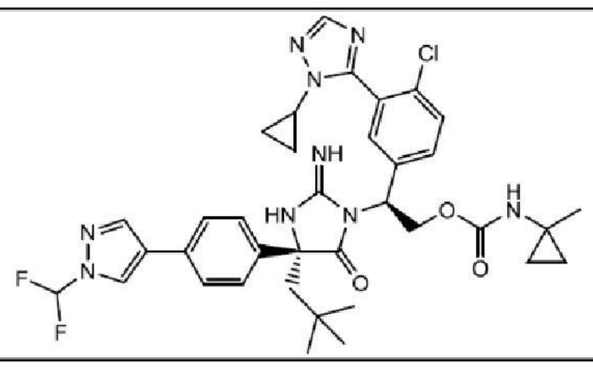
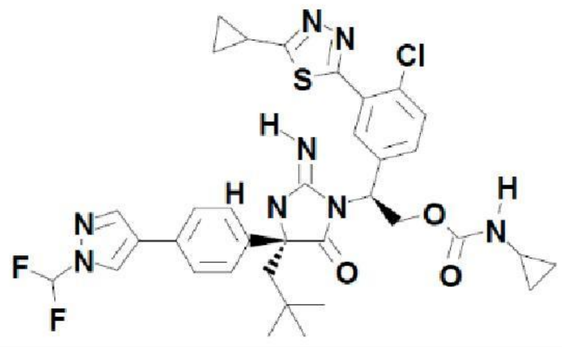
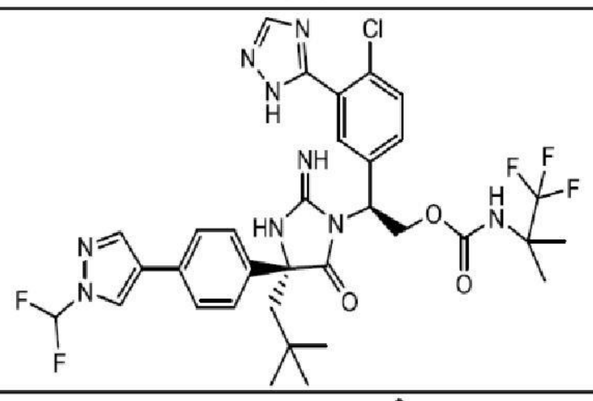
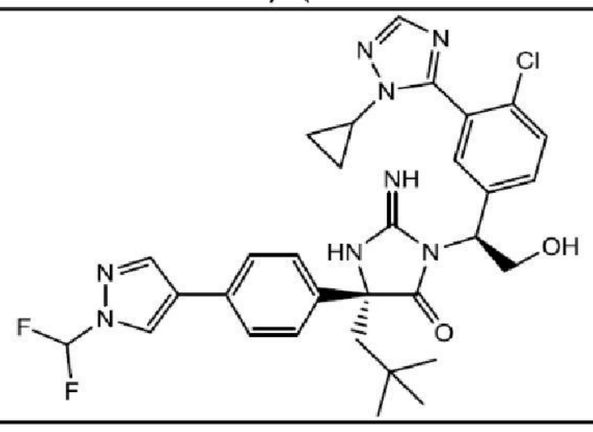
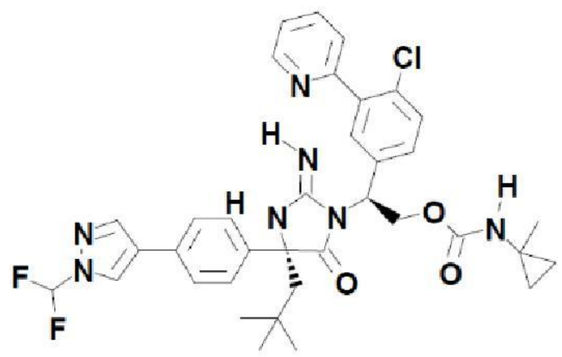
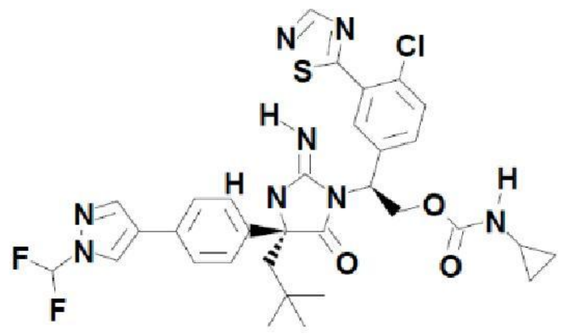
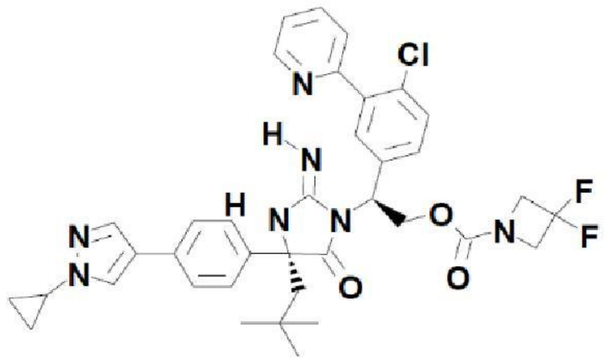
| | | | |
|---|---|---|---|
| **7** |  | 894.4 | 57143 |
| **8** |  | 3.6 | 277.33 |
| **9** |  | 226.6 | 1690.4 |
| **10** |  | 1.7 | 91.926 |
| **11** |  | 2.3 | 35.514 |
| **12** |  | 1.7 | 22.227 |
| **13** |  | 11.8 | 310.07 |

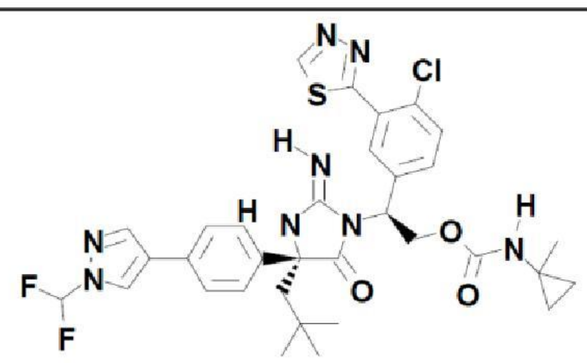
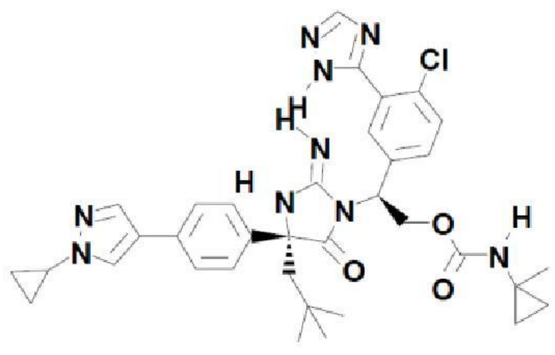
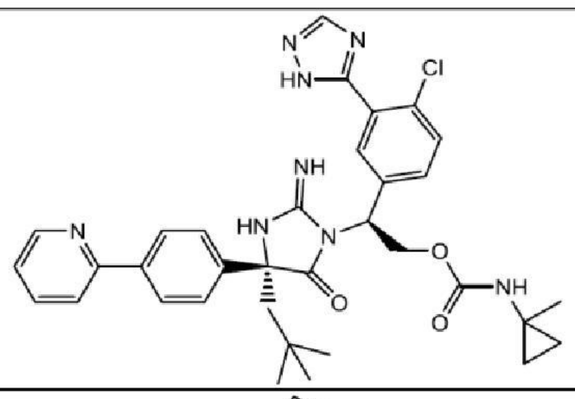
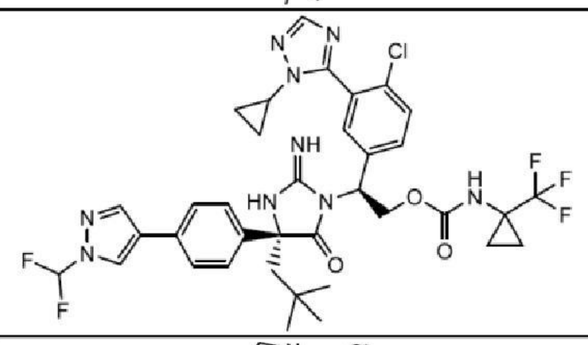
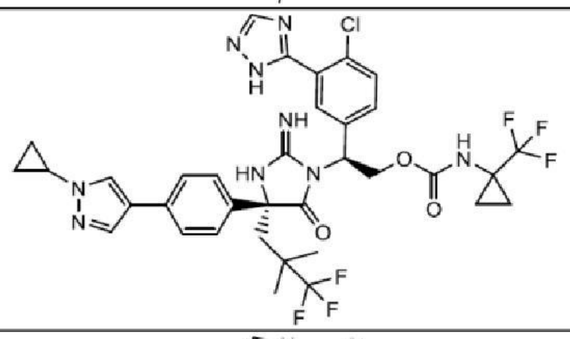
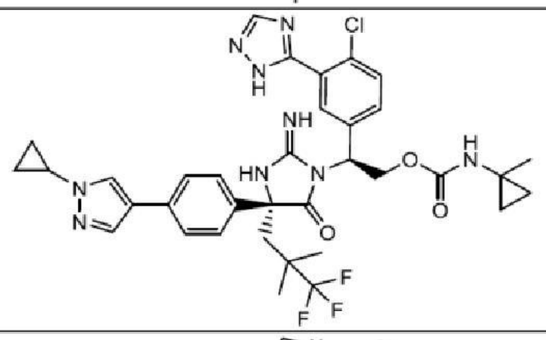
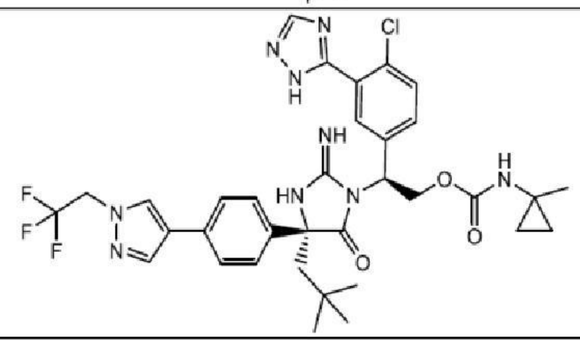
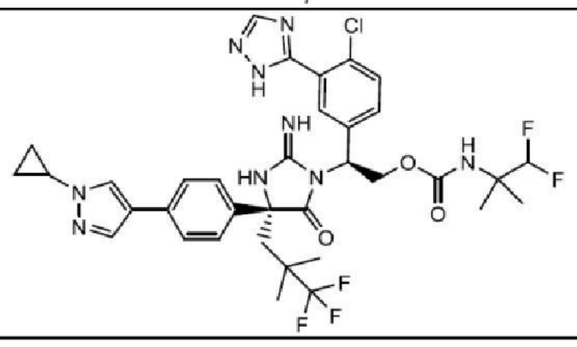
| | | | |
|---|---|---|---|
| **14** |  | 3.1 | 68.587 |
| **15** |  | 4.3 | 229.6 |
| **16** |  | 2.1 | 11.411 |
| **17** |  | 1.7 | 556.33 |
| **18** |  | 1.7 | 9.56 |
| **19** |  | 1.8 | 49.945 |
| **20** |  | 3.4 | 76.709 |

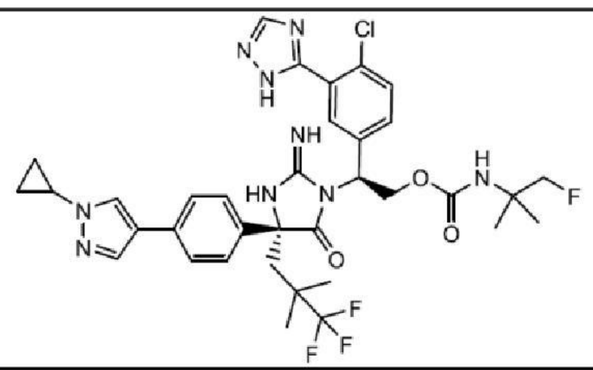
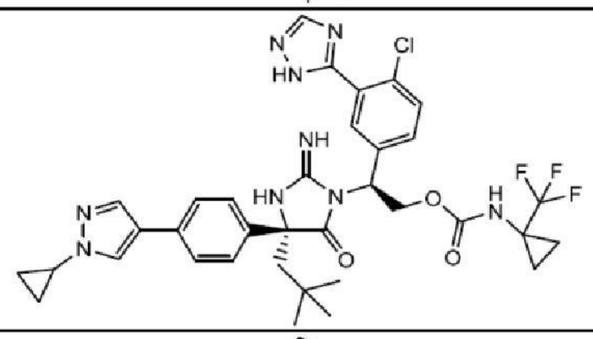
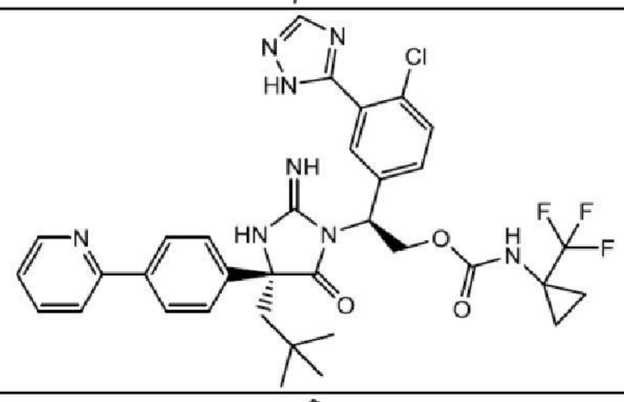
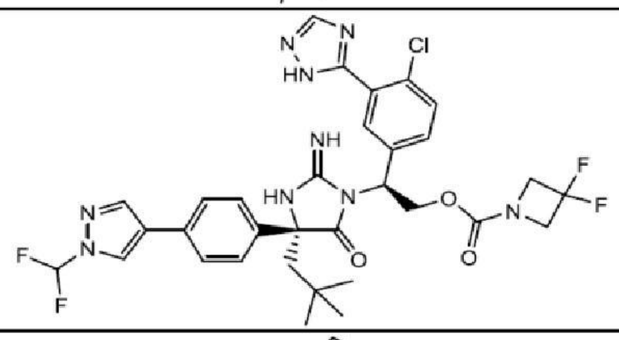
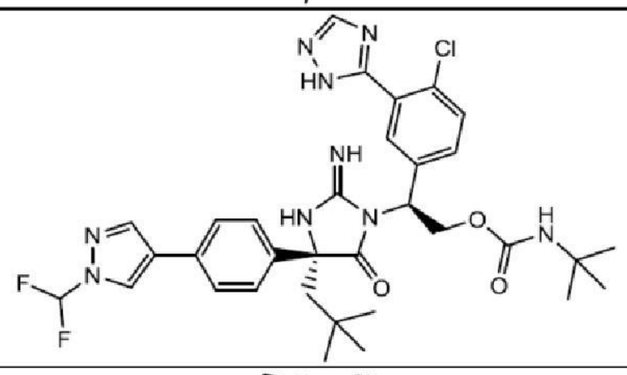
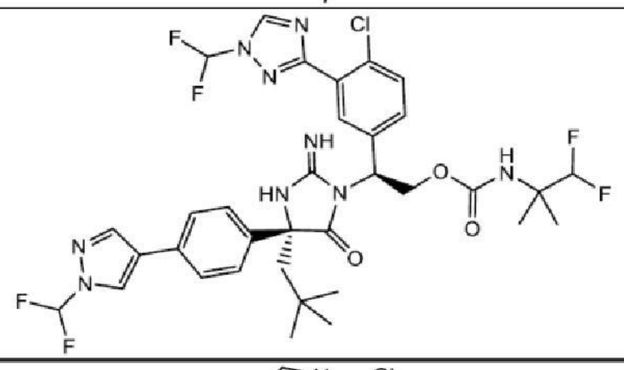
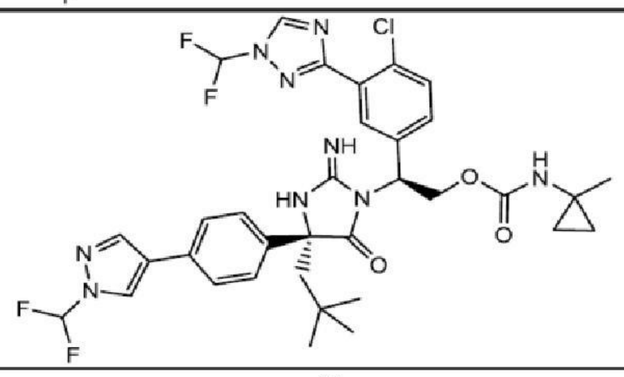
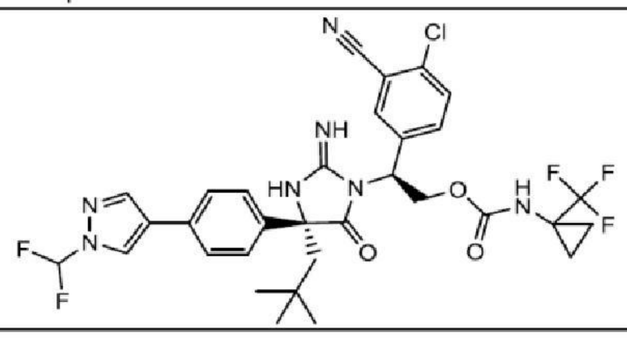
| | | | |
|---|---|---|---|
| **21** |  | 2.2 | 63.756 |
| **22** |  | 4.6 | |
| **23** |  | 7.4 | 70.351 |
| **24** |  | 1.7 | 68.172 |
| **25** |  | 2.0 | 52.704 |
| **26** |  | 3.1 | 101.5 |
| **27** |  | 1.8 | 80.431 |

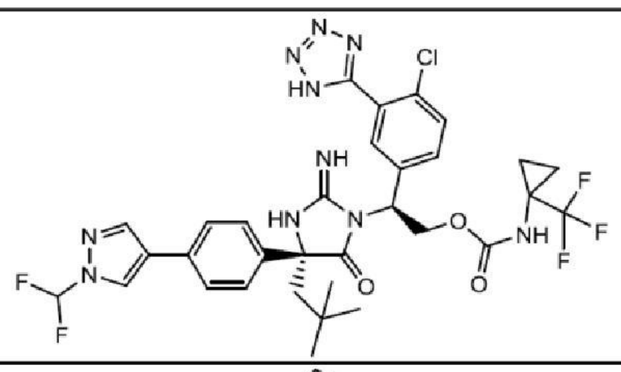
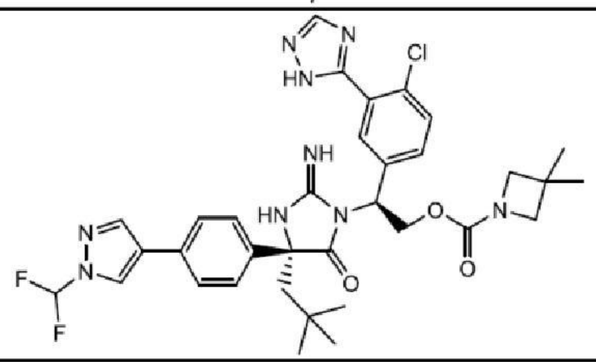
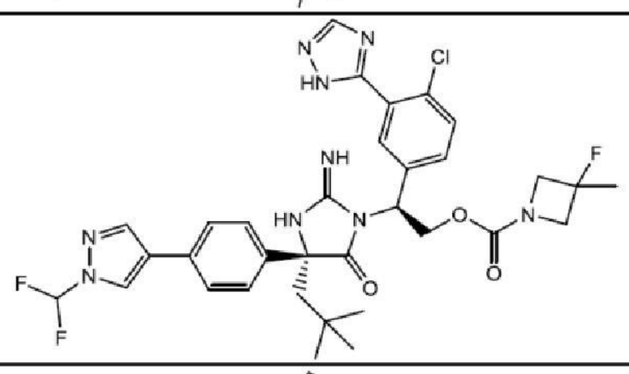
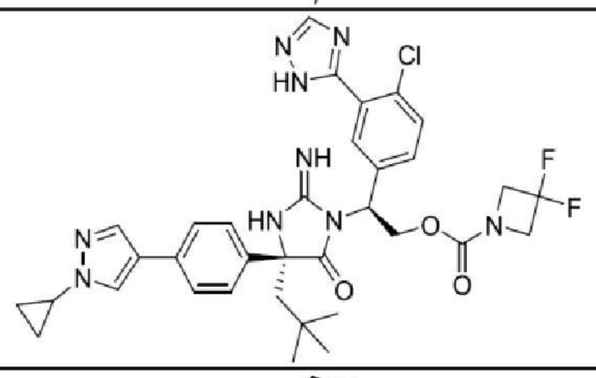
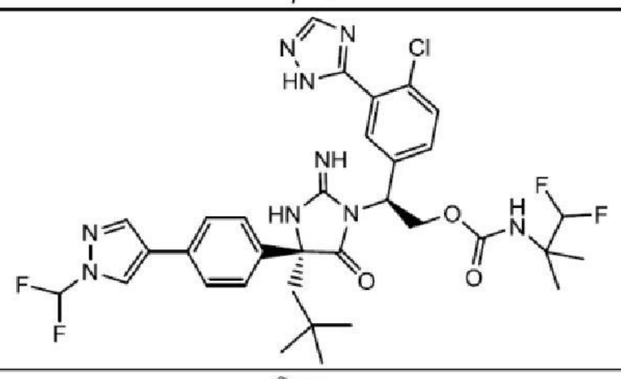
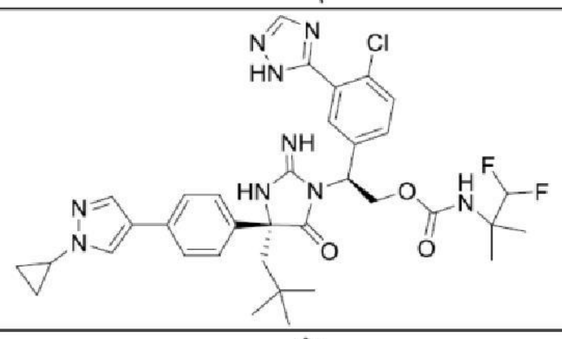
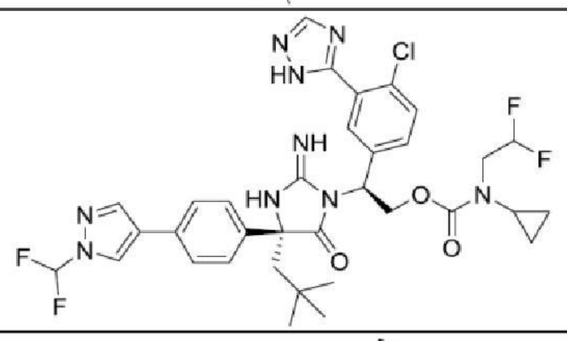
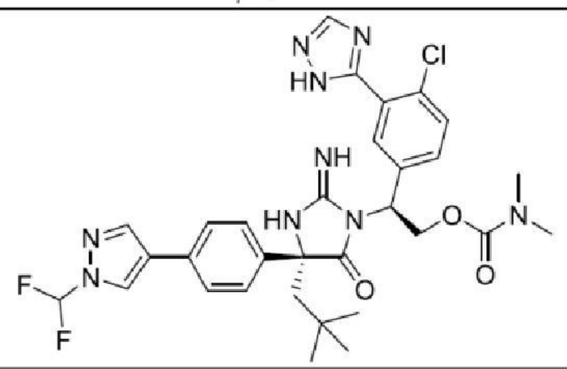
| | | | |
|---|---|---|---|
| **28** |  | 1.7 | 91.697 |
| **29** |  | 6.4 | 228.46 |
| **30** |  | 3.3 | 120.2 |
| **31** |  | 1.7 | 50.96 |
| **32** |  | 1.7 | 69.177 |
| **33** |  | 1.8 | 37.162 |
| **34** |  | 3.4 | 38.727 |
| **35** |  | 4.1 | 98.1 |

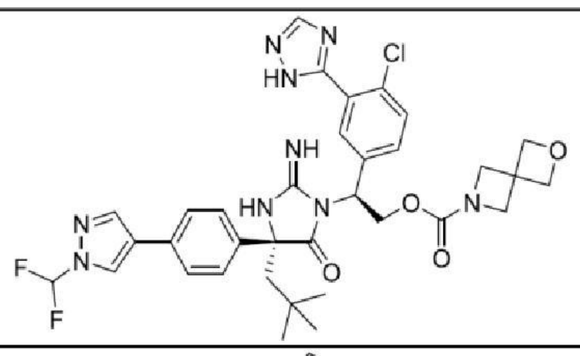
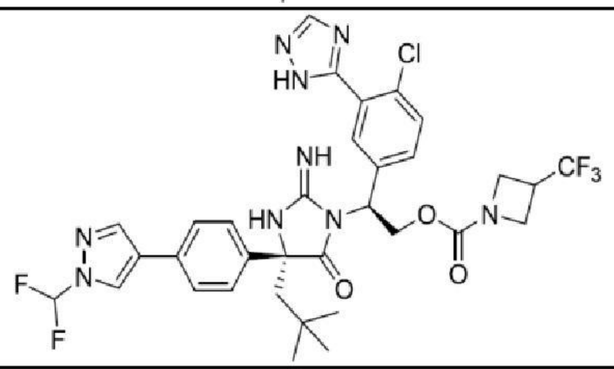
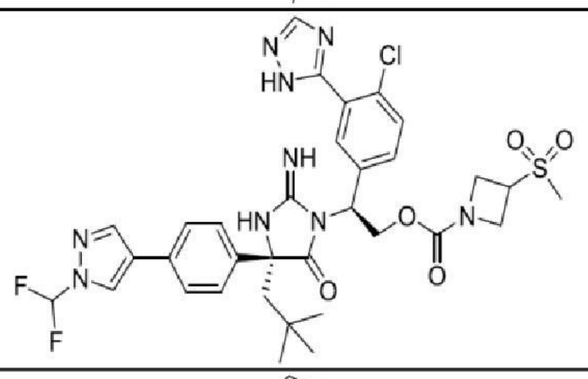
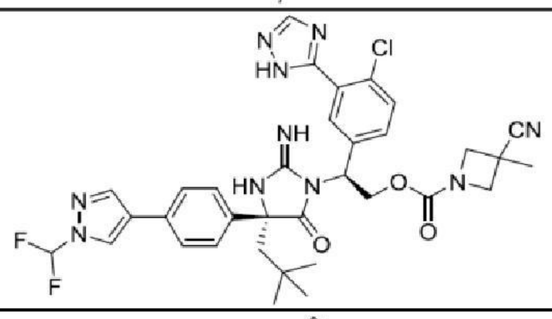
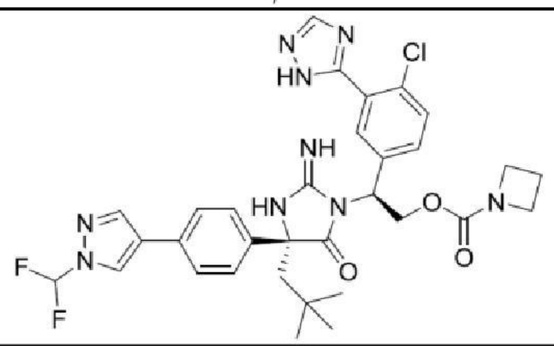
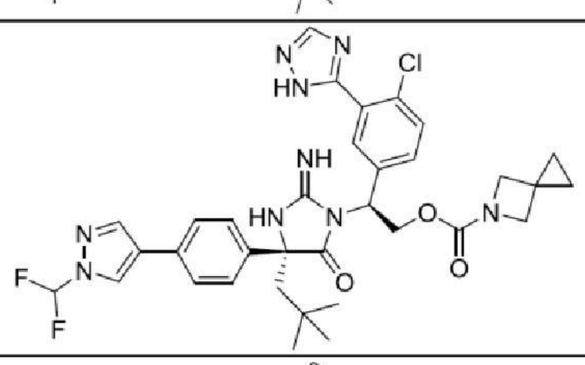
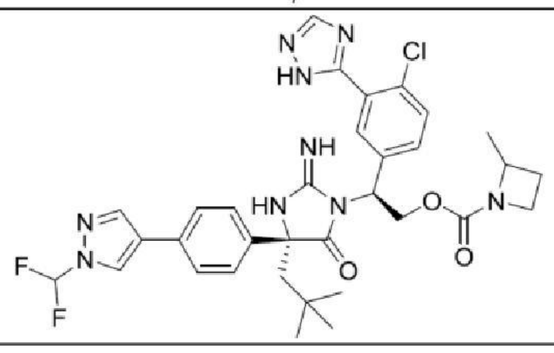
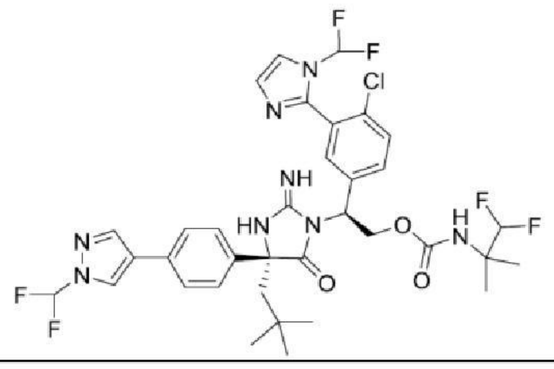
| | | | |
|---|---|---|---|
| **36** |  | 1.7 | 89.3 |
| **37** |  | 15.3 | 218.97 |
| **38** |  | 1.7 | 9.829 |
| **39** |  | 1.7 | 29.779 |
| **40** |  | 2.3 | 84.148 |
| **41** |  | 1.8 | 18.075 |
| **42** |  | 3.5 | 102.68 |

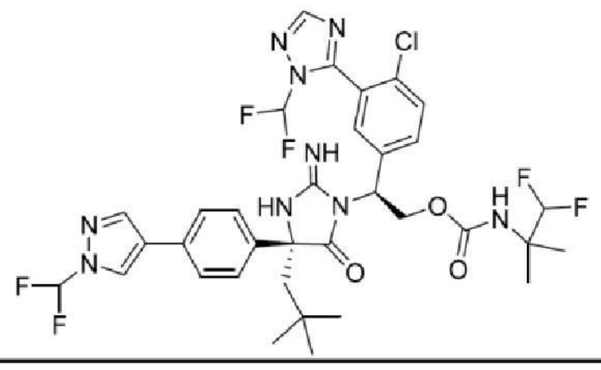
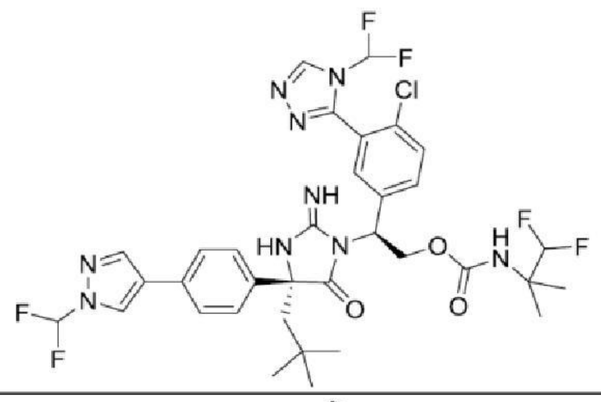
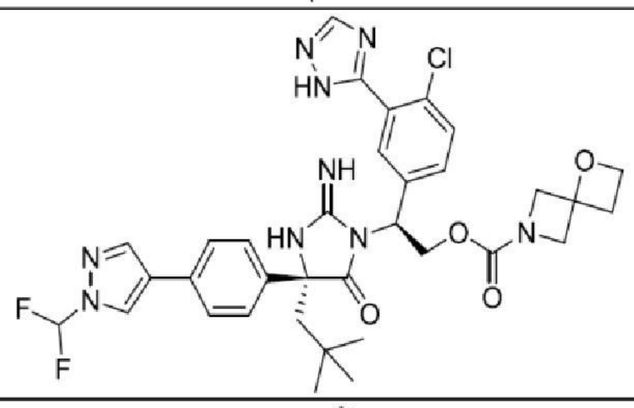
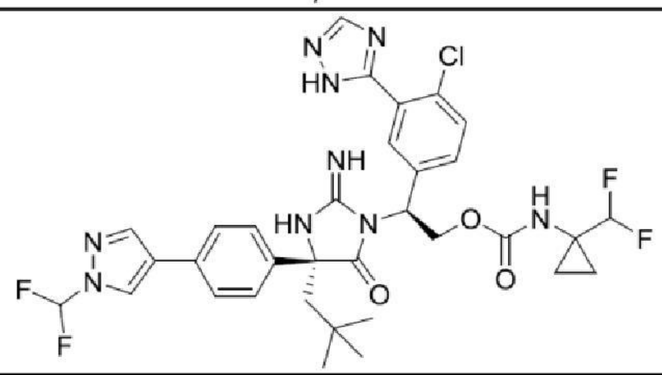
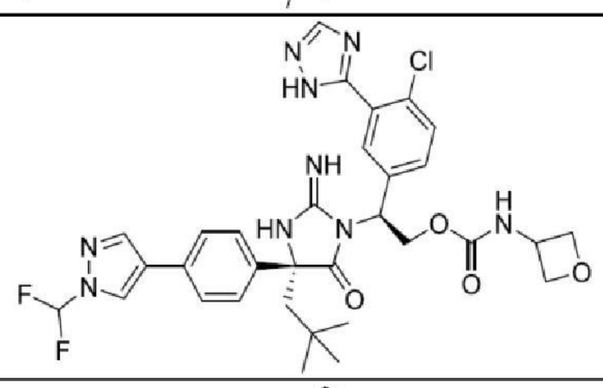
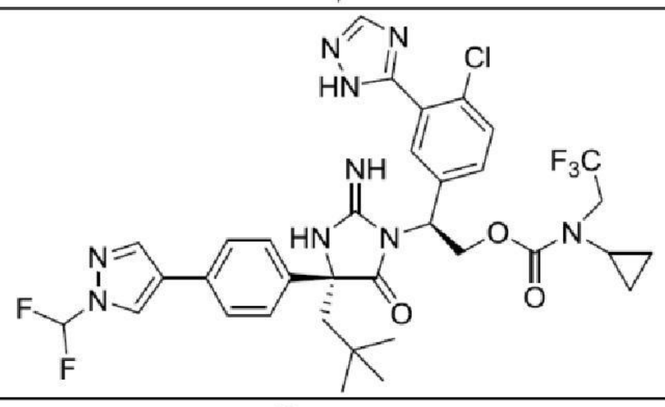
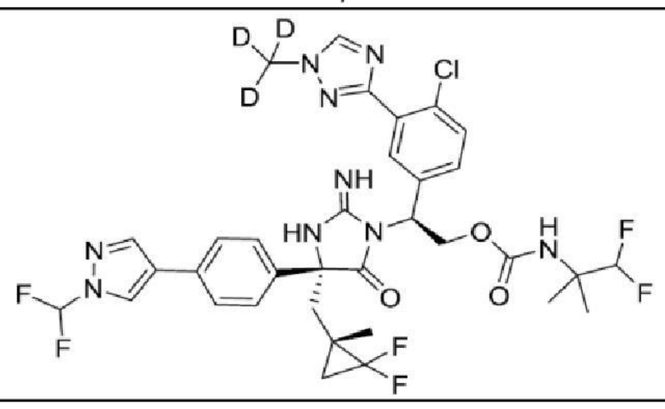
| | | | |
|---|---|---|---|
| **43** |  | 1.7 | 8.178 |
| **44** |  | 2.9 | 246.47 |
| **45** |  | 1.7 | 31.722 |
| **46** |  | 10.7 | 37.627 |
| **47** |  | 3.5 | 60.914 |
| **48** |  | 10.5 | 80.001 |
| **49** |  | 1.7 | 68.123 |

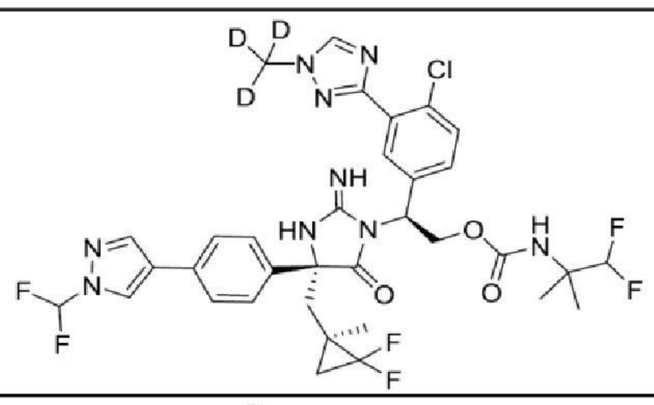
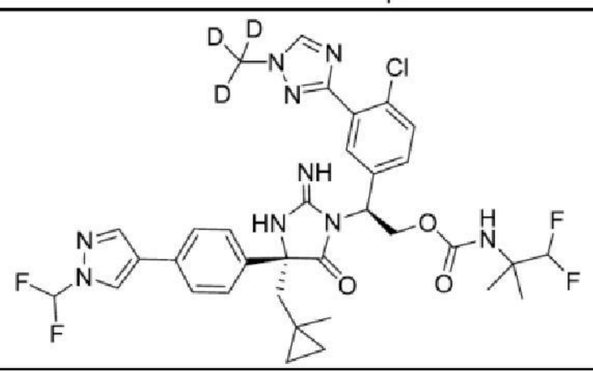
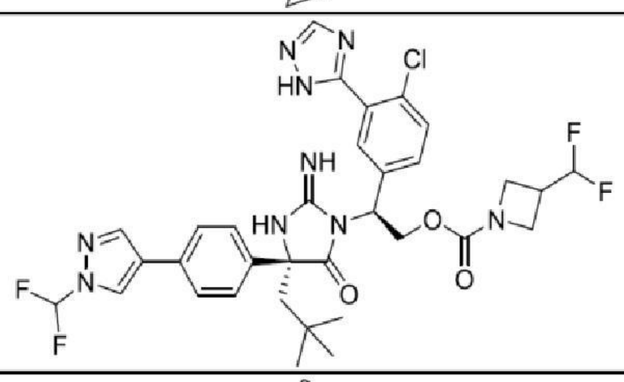
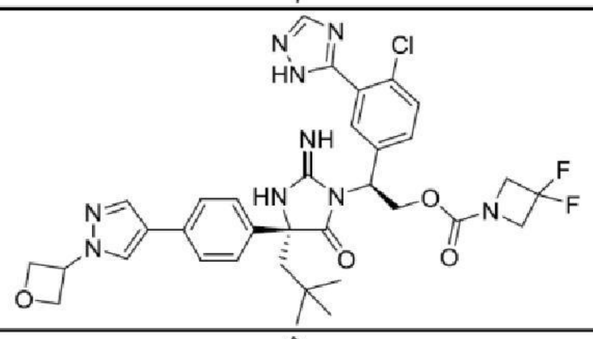
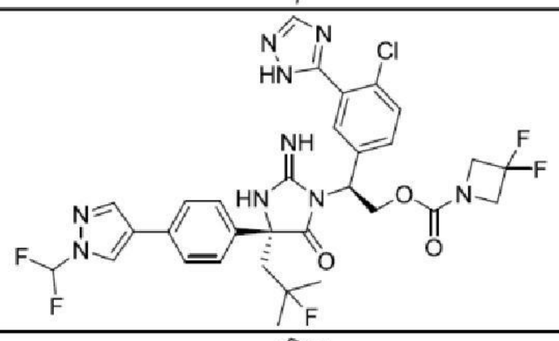
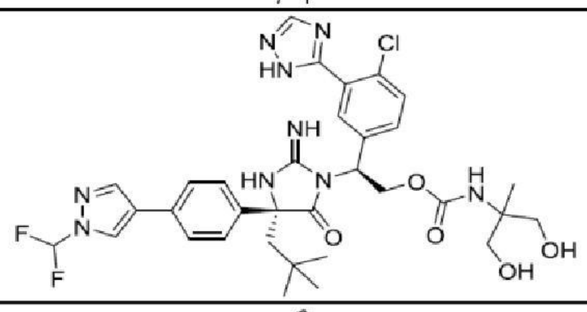
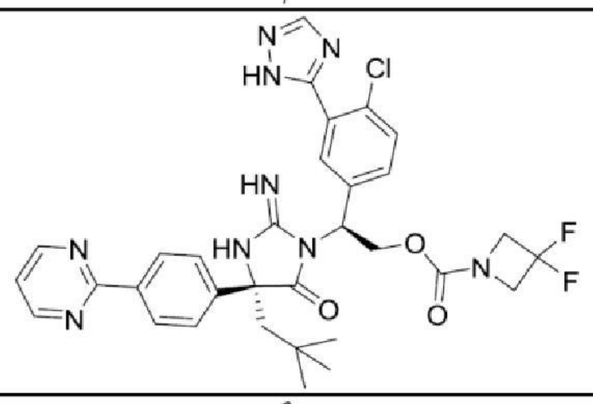
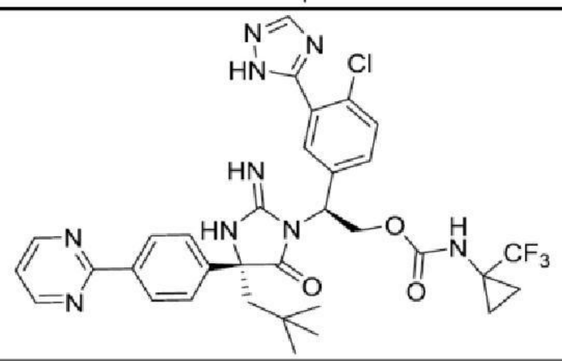
| | | | |
|---|---|---|---|
| **50** |  | 27.7 | 27.652 |
| **51** |  | 33.6 | 33.594 |
| **52** |  | 41.9 | 41.931 |
| **53** |  | 16.2 | 16.222 |
| **54** |  | 83.2 | 83.226 |
| **55** |  | 50.4 | 50.4 |
| **56** |  | 62.9 | 62.919 |
| **57** |  | 37.2 | 37.237 |

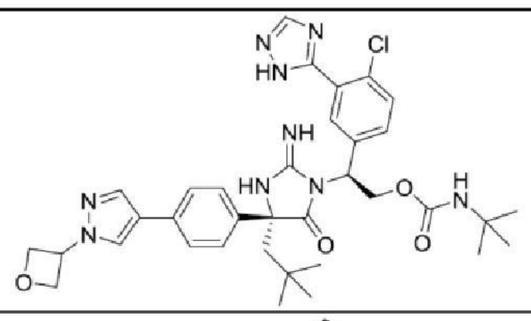
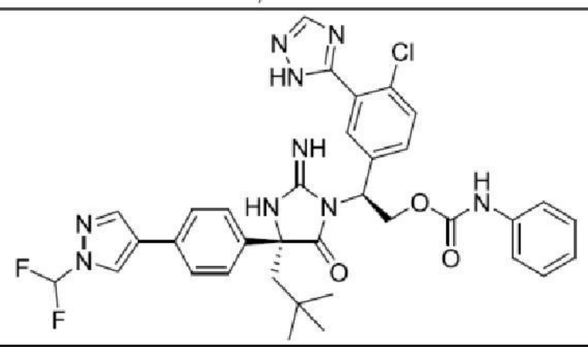
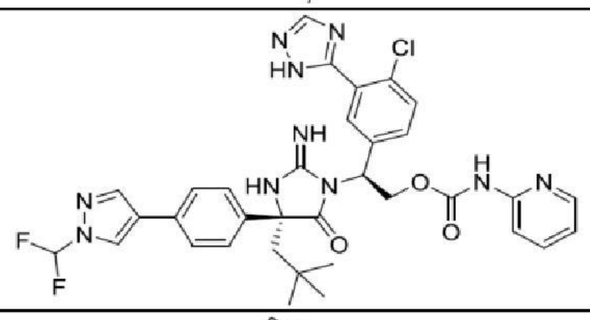
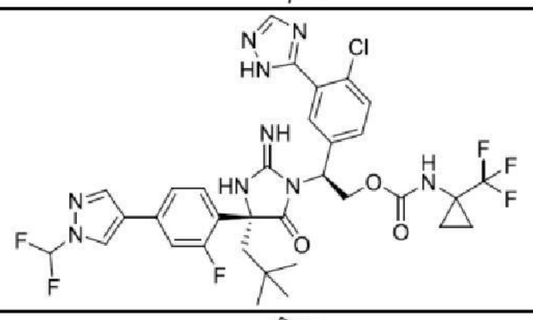
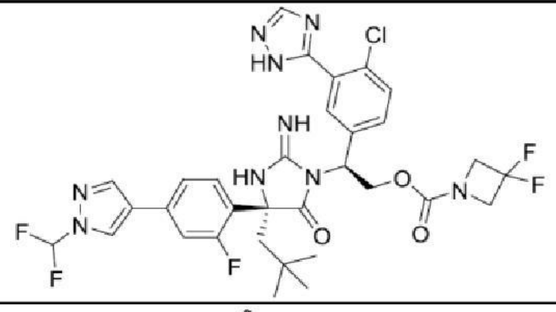
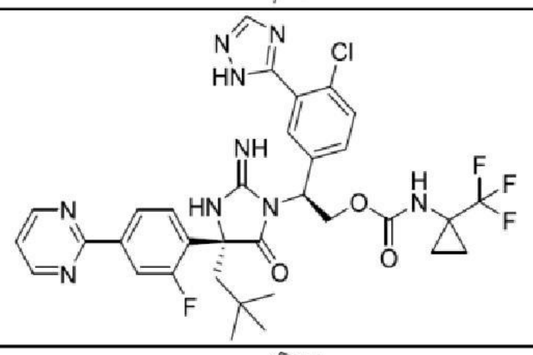
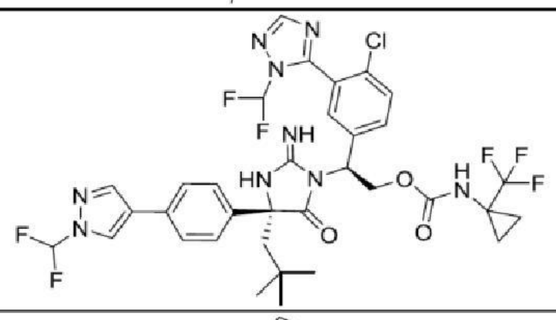
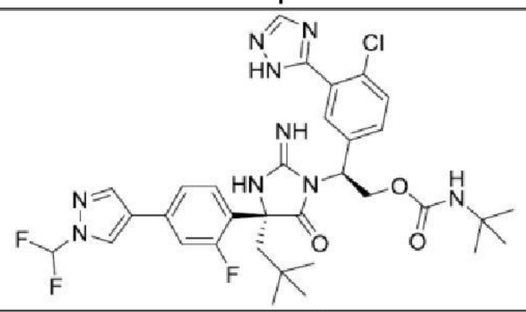
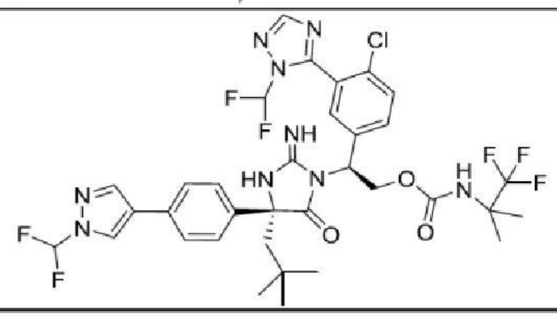
| | | | |
|---|---|---|---|
| **58** |  | 35.4 | 35.376 |
| **59** |  | 31.6 | 31.554 |
| **60** |  | 2.8 | 28.497 |
| **67** |  | 2.0 | 20.825 |
| **68** |  | 2.2 | 21.609 |
| **69** |  | 2.6 | 32.568 |
| **70** |  | 5.1 | 29.399 |
| **71** |  | 40.4 | 323.93 |

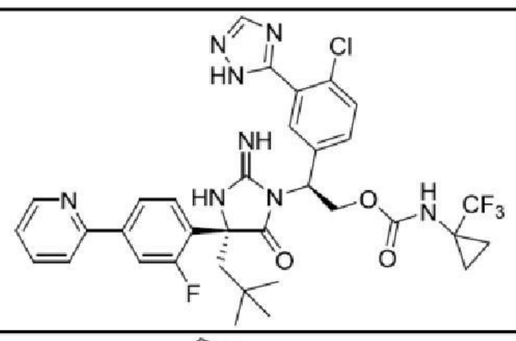
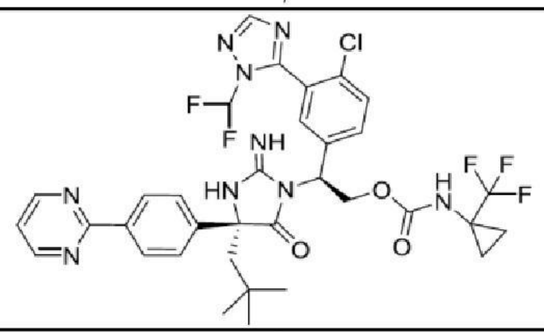
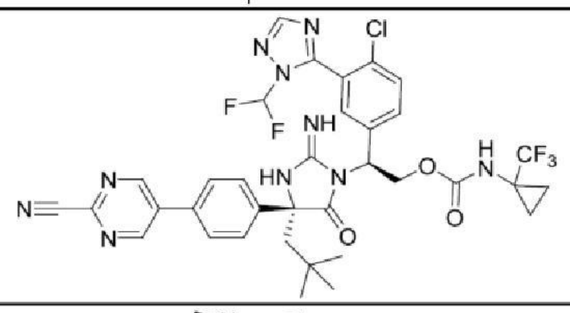
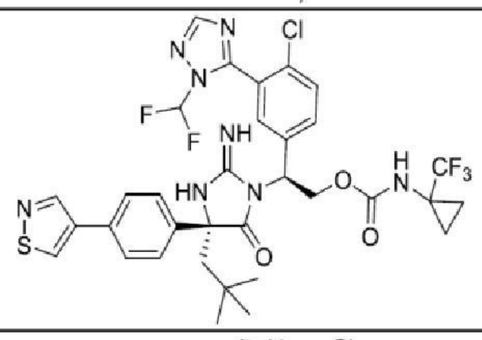
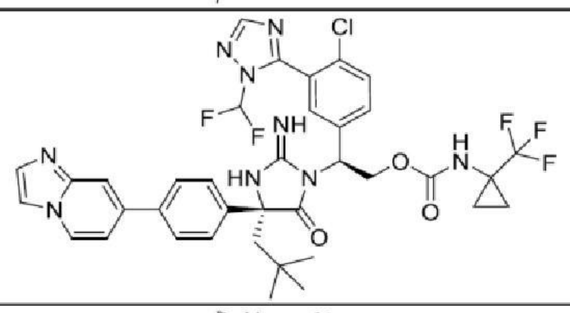
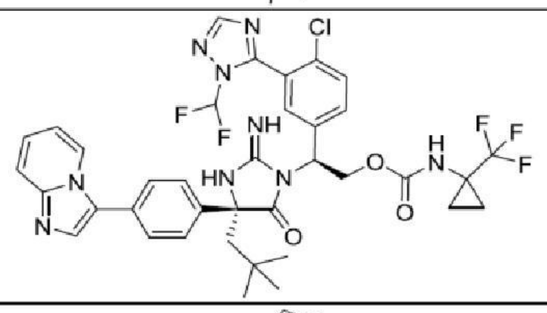
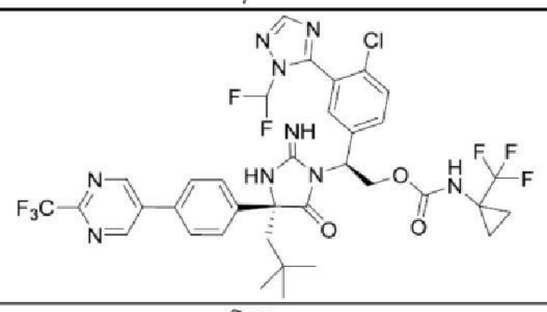
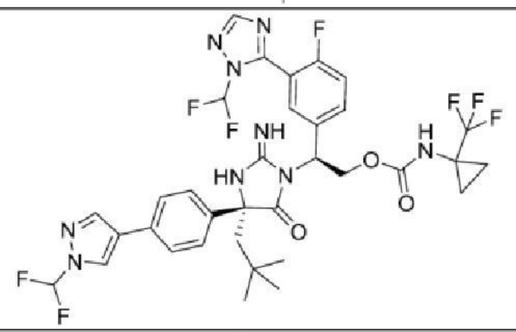
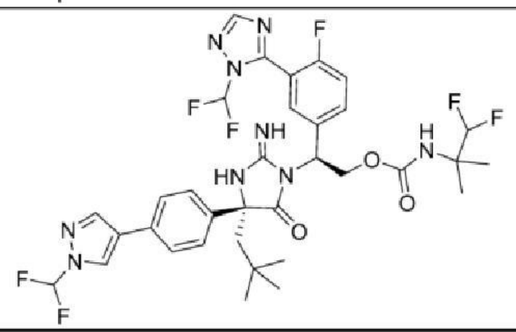
| | | | |
|---|---|---|---|
| **72** |  | 59.2 | 5714.3 |
| **75** |  | 2.0 | 30.478 |
| **76** |  | 2.2 | 34.827 |
| **77** |  | 2.2 | 38.942 |
| **78** |  | 3.1 | 74.865 |
| **79** |  | 3.2 | 64.485 |
| **80** |  | 3.2 | 28.822 |
| **81** |  | 1.8 | 31.554 |

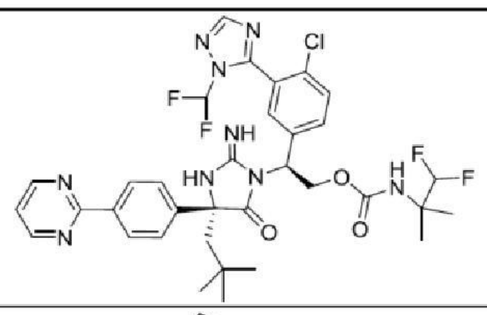
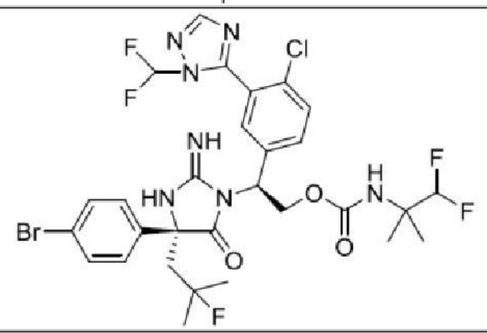
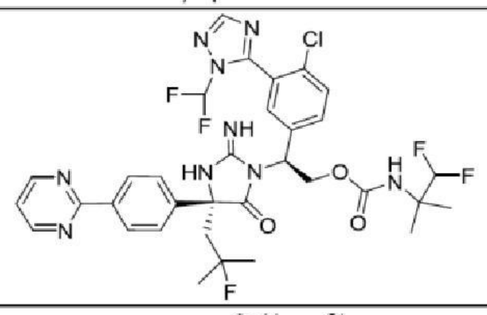
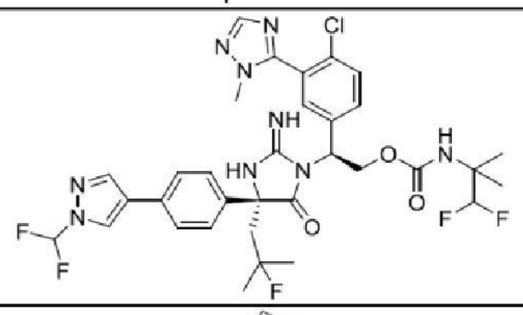
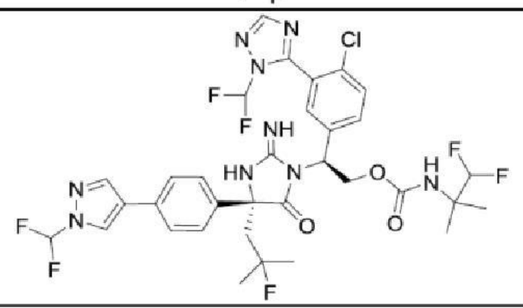
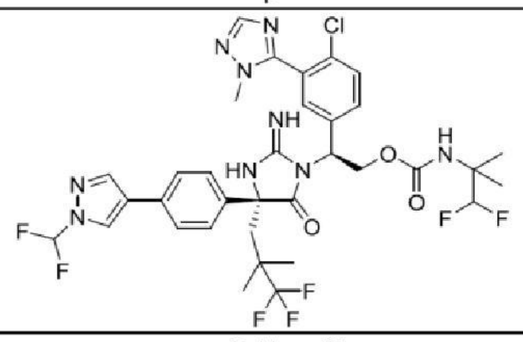
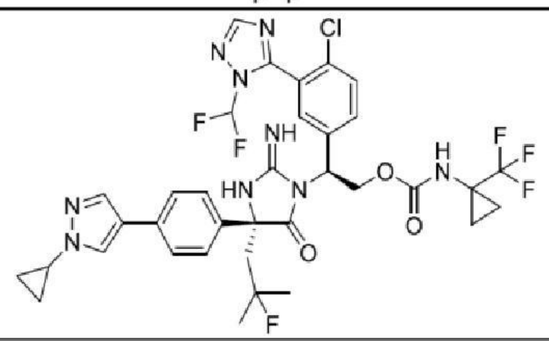
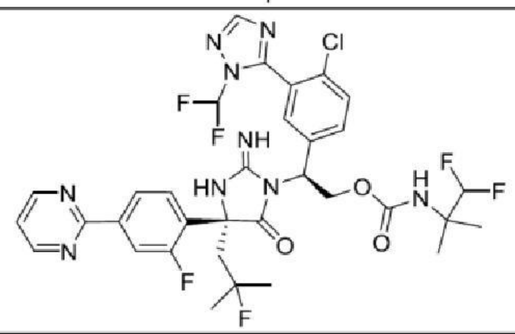
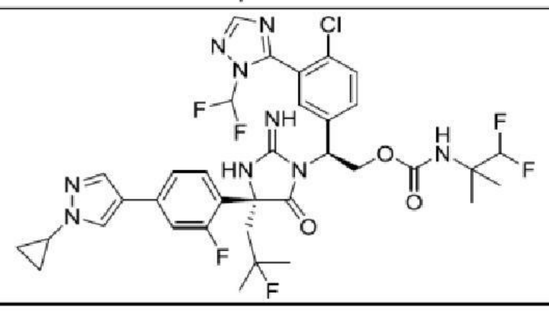
| | | | |
|---|---|---|---|
| **82** |  | 2.2 | 180.16 |
| **83** |  | 2.2 | 33.356 |
| **84** |  | 2.0 | 1053 |
| **85** |  | 1.7 | 112.2 |
| **86** |  | 2.0 | 35.407 |
| **87** |  | 1.8 | 38.484 |
| **88** |  | 2.0 | 24.265 |
| **89** |  | 3.0 | 34.369 |

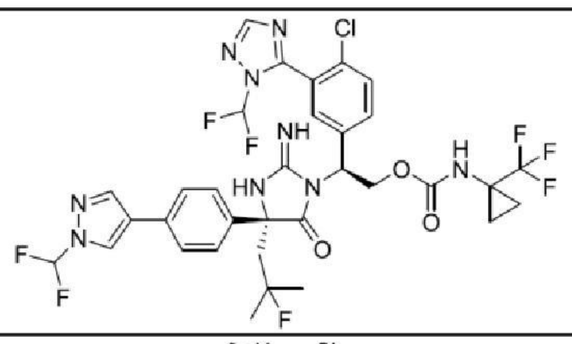
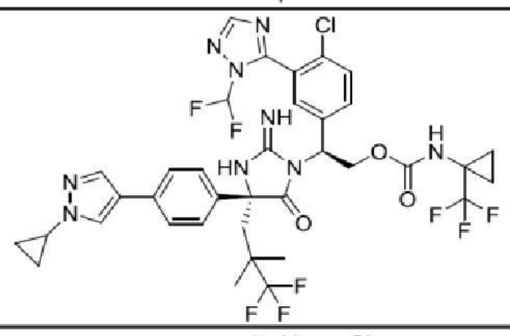
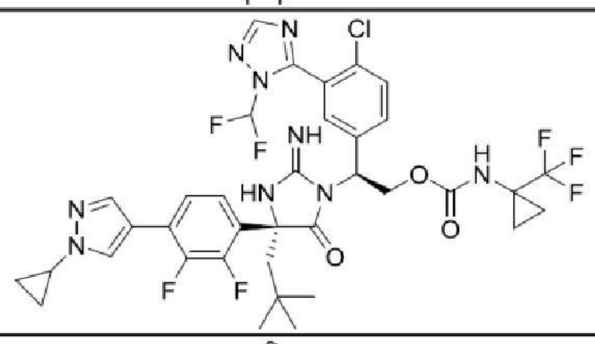
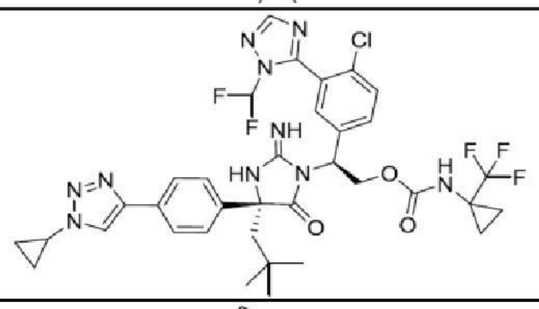
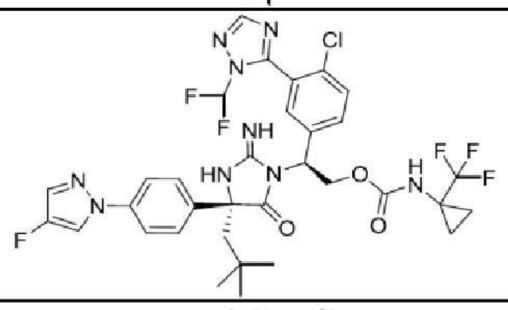
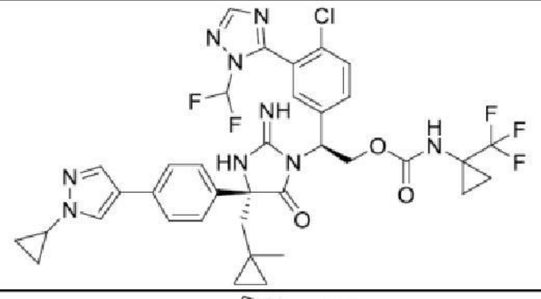
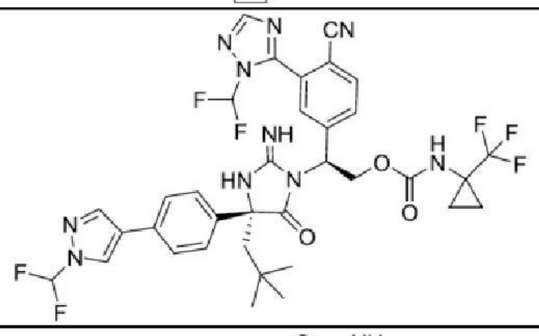
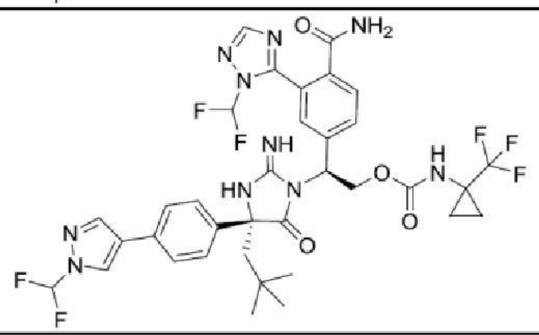
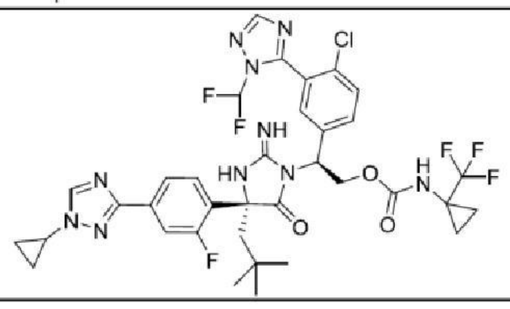
| | | | |
|---|---|---|---|
| **90** |  | 2.0 | 12.208 |
| **91** |  | 23.8 | 200.45 |
| **92** |  | 1.9 | 112.63 |
| **93** |  | 3.0 | 104.73 |
| **94** |  | 1.8 | 341.45 |
| **95** |  | 2.8 | 30.408 |
| **96** |  | | 83.674 |

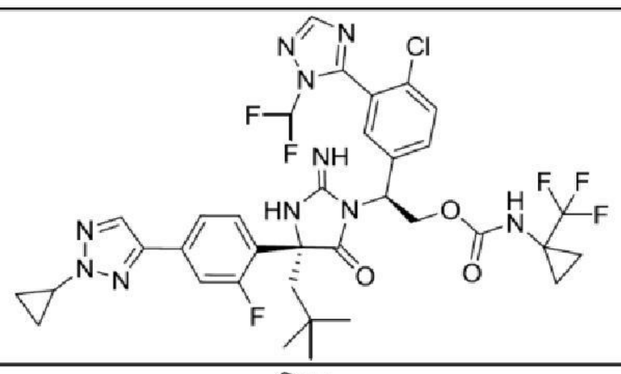
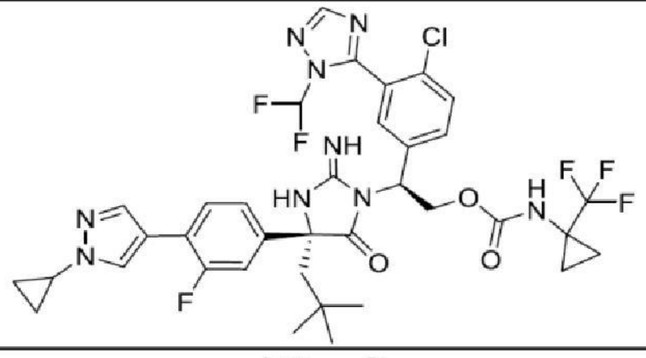
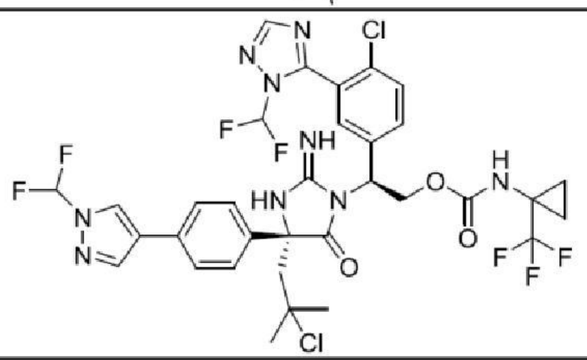
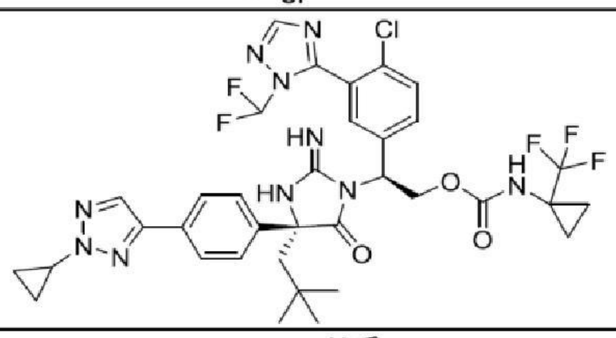
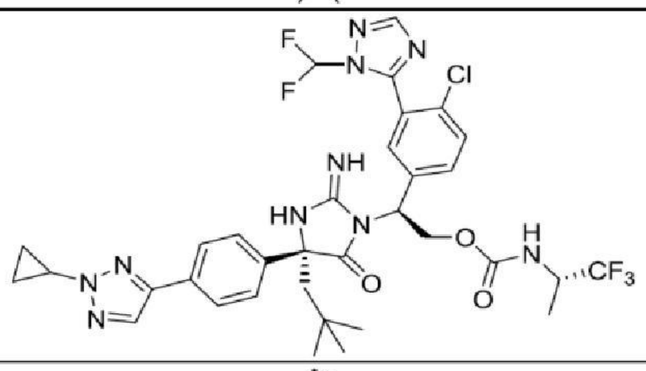
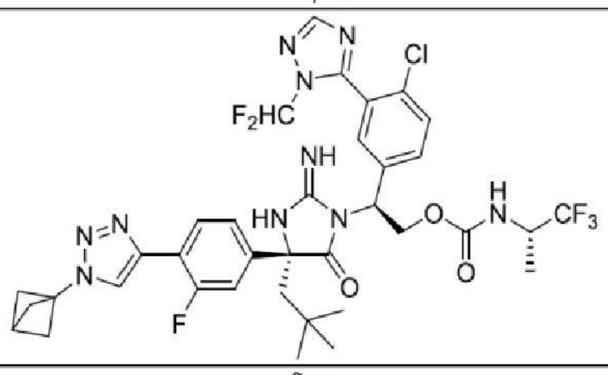
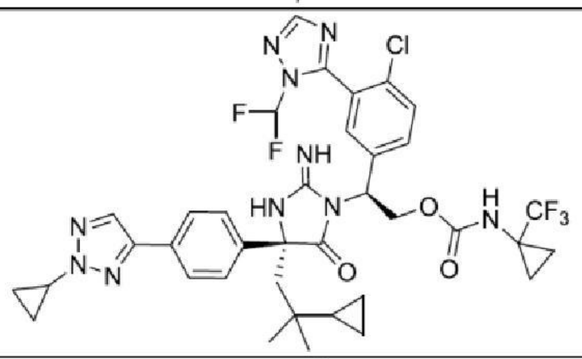
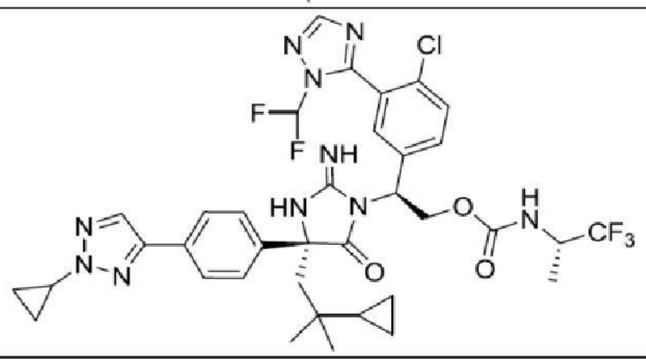
| | | | |
|---|---|---|---|
| **97** |  | | 18.897 |
| **98** |  | | 51.971 |
| **99** |  | 2.0 | 65.662 |
| **100** |  | 2.5 | 170.91 |
| **101** |  | 2.8 | 65.927 |
| **102** |  | 14.3 | 196.01 |
| **104** |  | 2.5 | 33.528 |
| **105** |  | 2.0 | 36.676 |

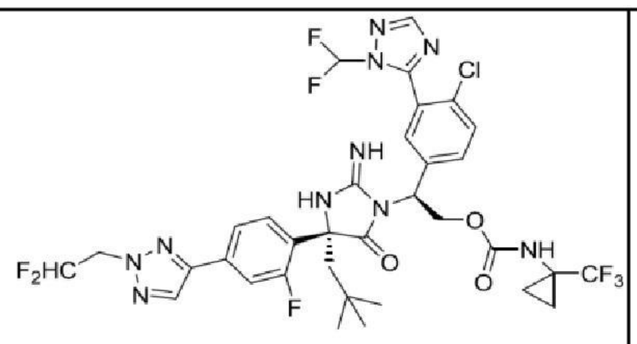
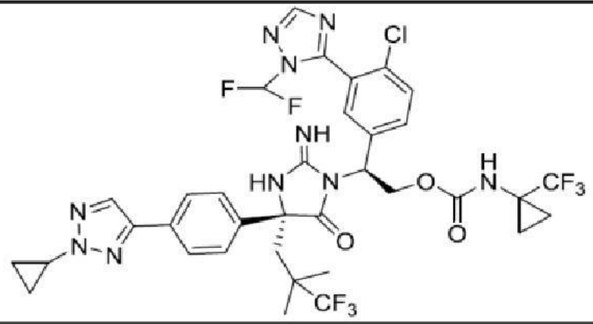
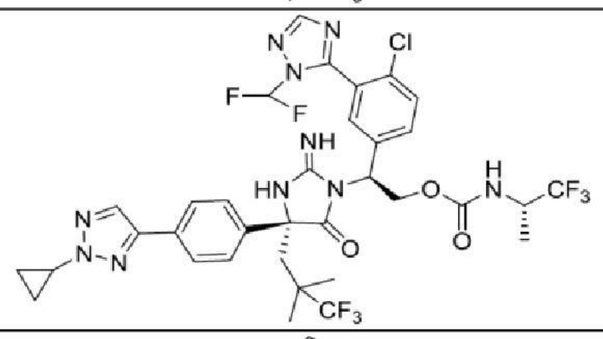
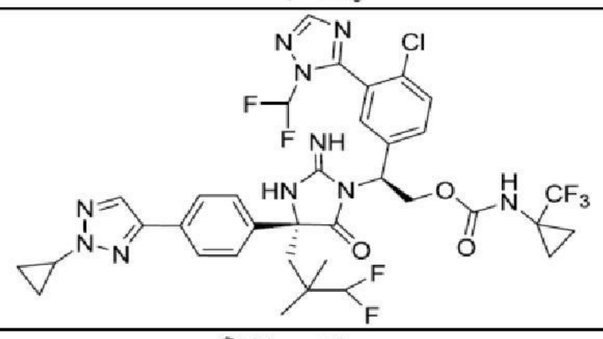
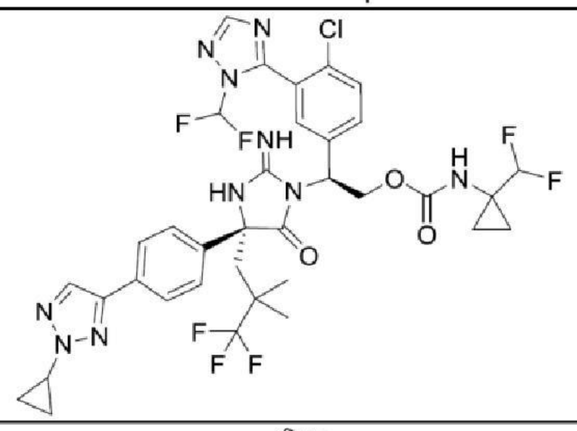
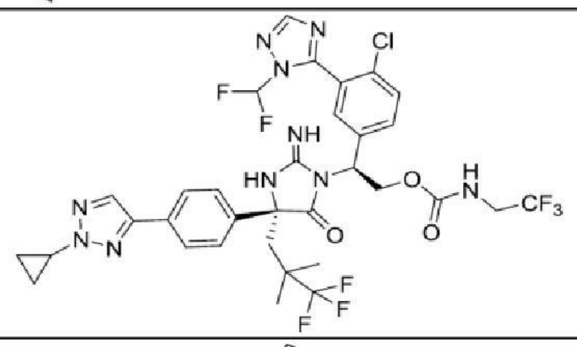
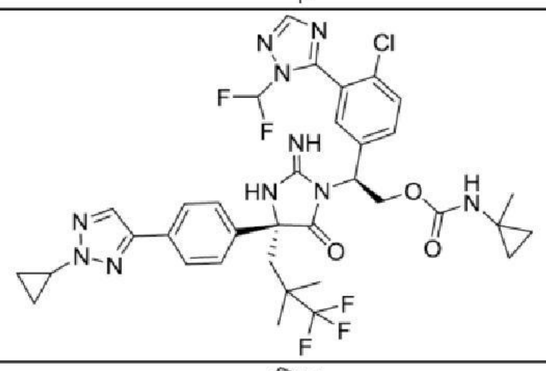
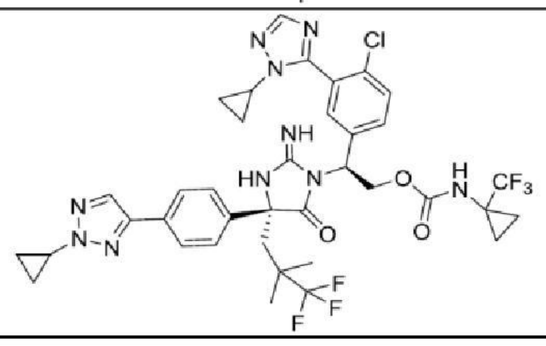
| | | | |
|---|---|---|---|
| **106** |  | 2.3 | 100.91 |
| **107** |  | 2.9 | 49.098 |
| **108** |  | 3.5 | 85.78 |
| **110** |  | 2.8 | 96.036 |
| **111** |  | 2.0 | 40.397 |
| **112** |  | 3.4 | 40.401 |
| **113** |  | 2.1 | 7.751 |
| **114** |  | 2.5 | 40.582 |
| **115** |  | 2.4 | 11.729 |

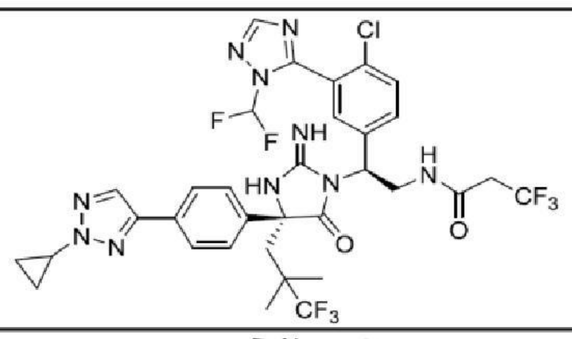
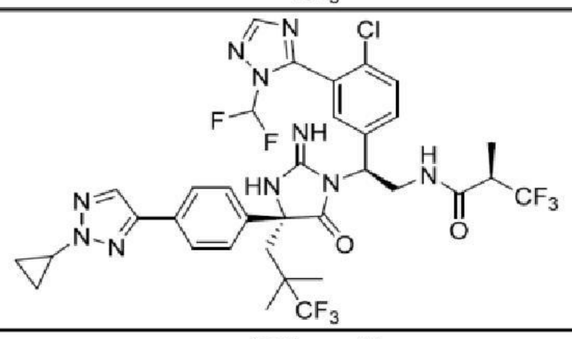
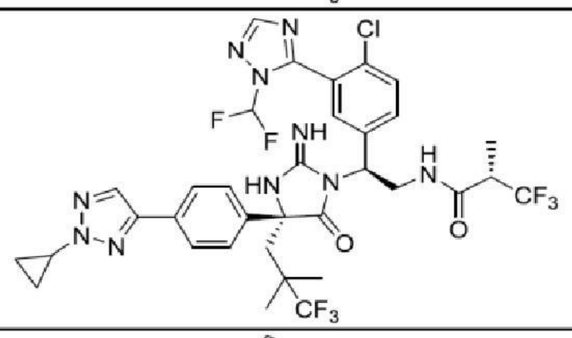
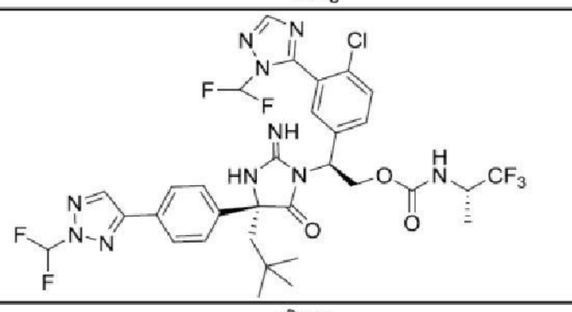
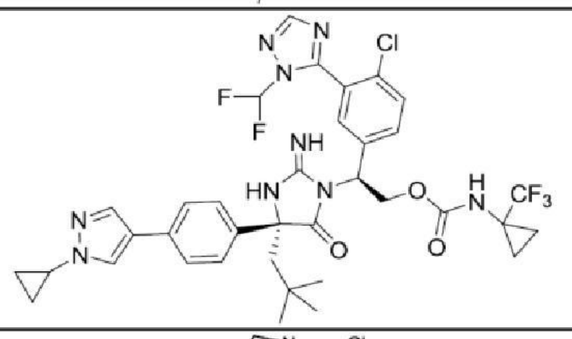
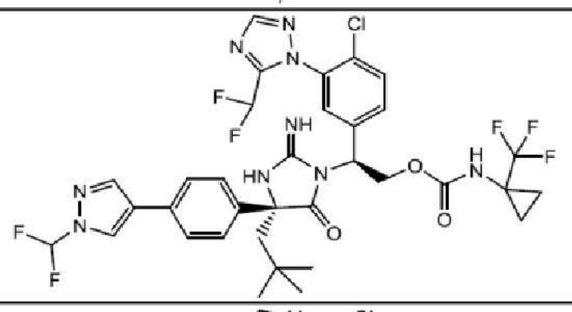
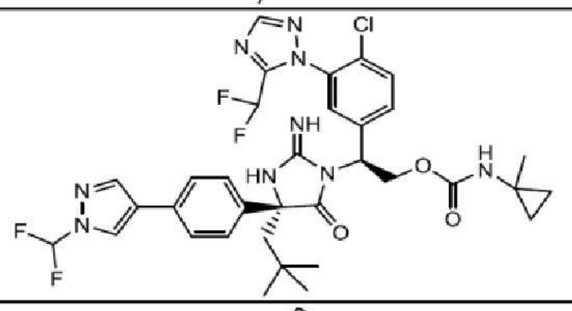
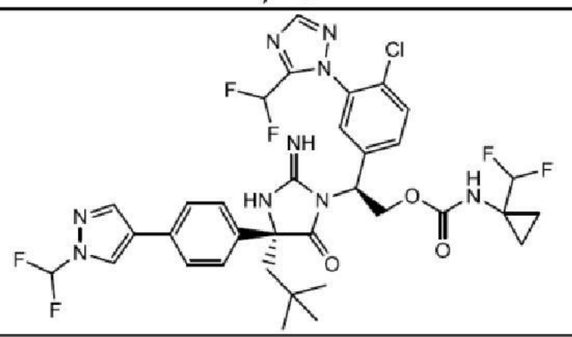
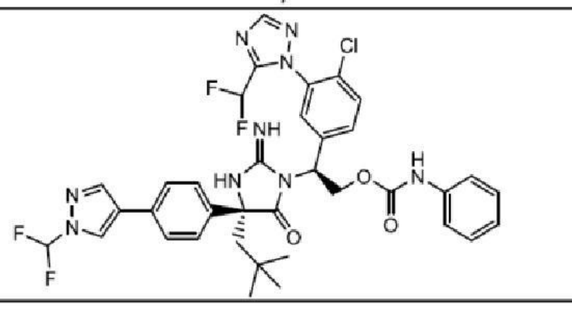
| | | | |
|---|---|---|---|
| **116** |  | 2.7 | 42.627 |
| **117** |  | 2.1 | 6.812 |
| **118** |  | 3.1 | 16.367 |
| **119** |  | 2.4 | 10.311 |
| **120** |  | 2.9 | 27.759 |
| **121** |  | 2.7 | 21.045 |
| **122** |  | 3.5 | 25.405 |
| **123** |  | 5.9 | 28.13 |
| **124** |  | 6.9 | 65.302 |

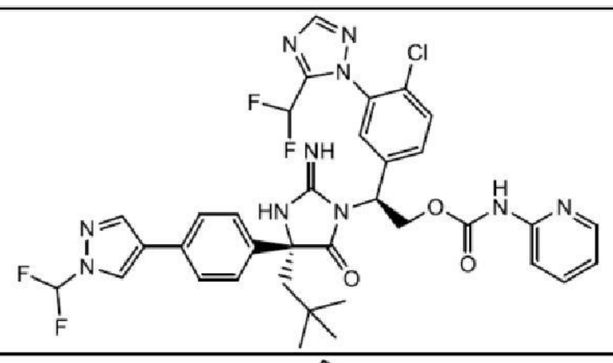
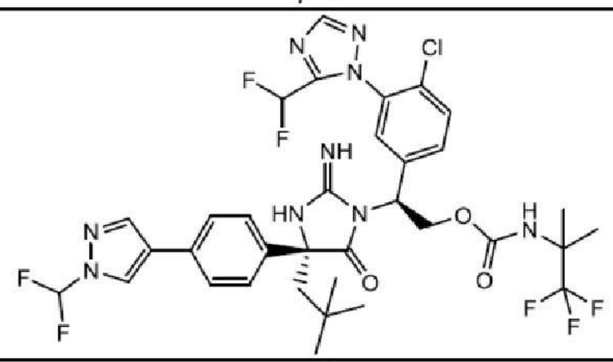
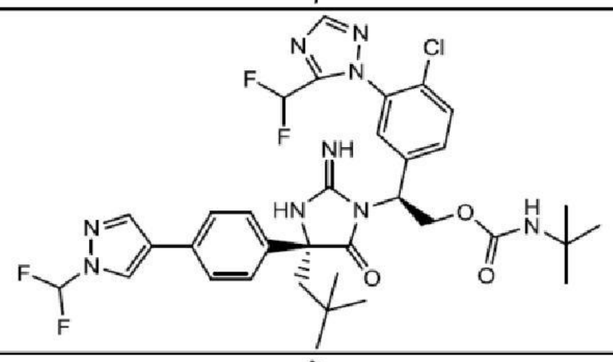
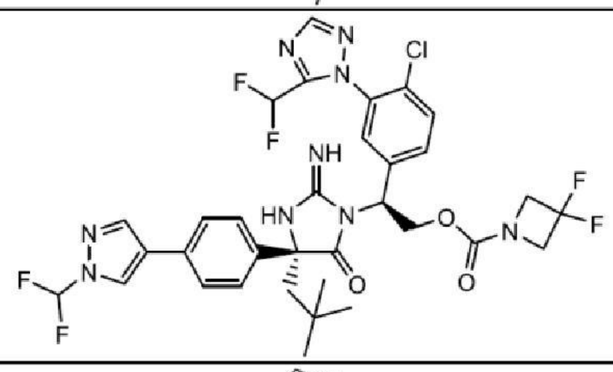
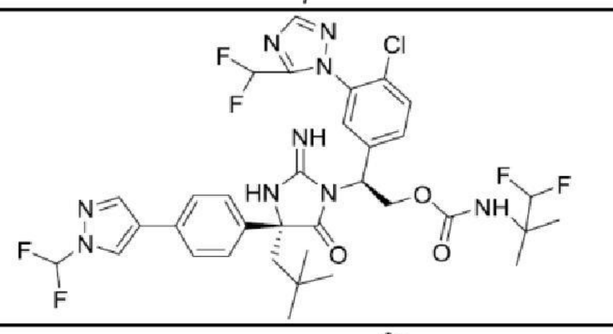
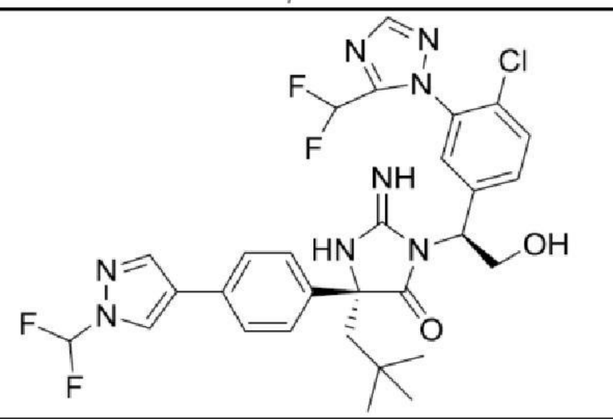
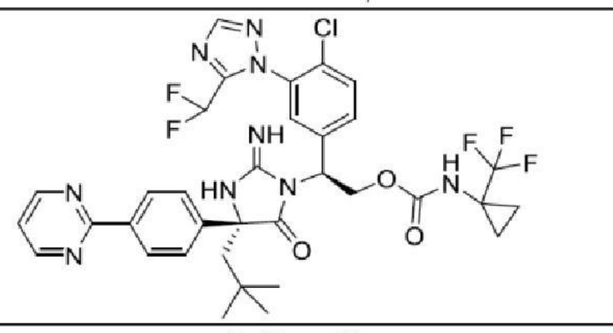
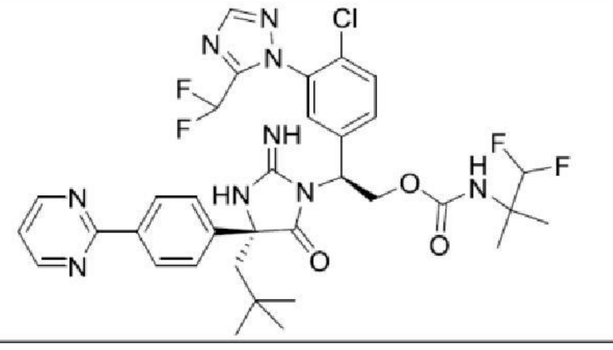
| | | | |
|---|---|---|---|
| **125** |  | 2.8 | 12.012 |
| **126** |  | 11.6 | 242.17 |
| **127** |  | 3.7 | 27.544 |
| **128** |  | 13.7 | 85.01 |
| **129** |  | 4.8 | 27.31 |
| **130** |  | 5.4 | 18.656 |
| **131** |  | 2.8 | 20.8 |
| **132** |  | 3.2 | 48.038 |
| **133** |  | 3.6 | 35.051 |

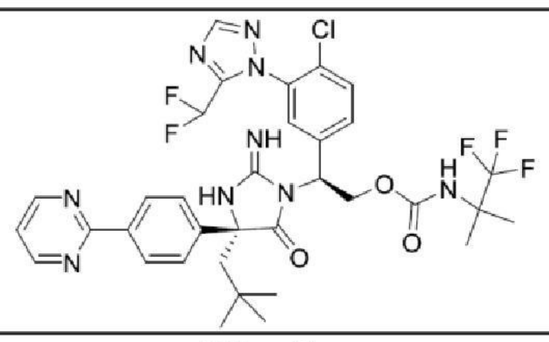
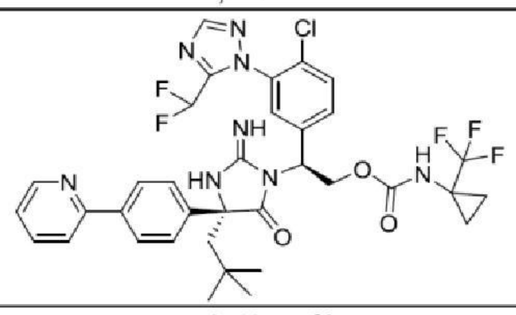
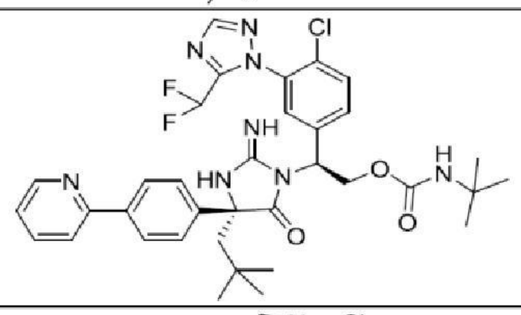
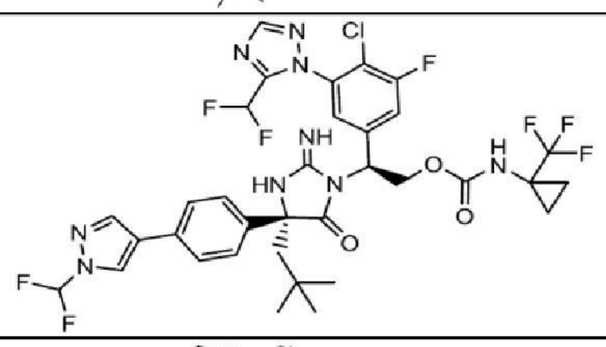
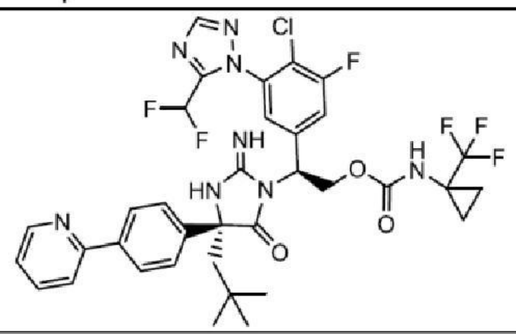
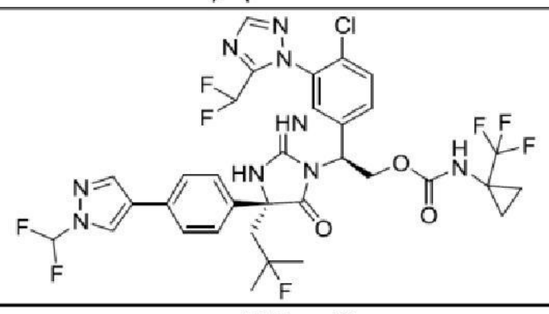
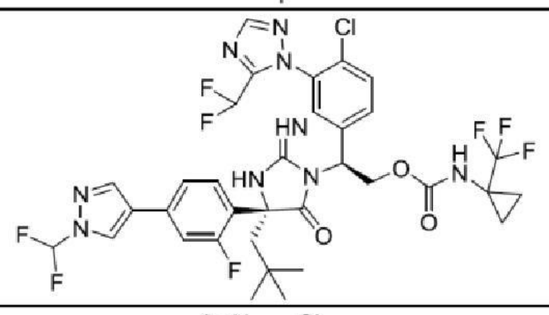
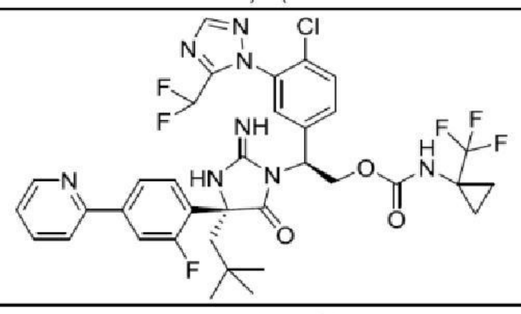
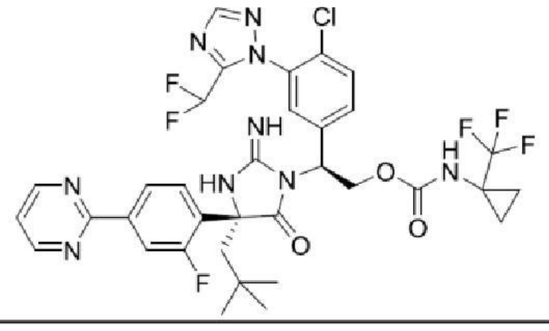
| | | | |
|---|---|---|---|
| **134** |  | 3.5 | 18.503 |
| **135** |  | 2.8 | 13.593 |
| **136** |  | 2.7 | 7.906 |
| **137** |  | 2.3 | 19.533 |
| **138** |  | 2.5 | 11.528 |
| **139** |  | 3.6 | 28.073 |
| **140** |  | 3.2 | 265.53 |
| **141** |  | 3.7 | 1023.1 |
| **142** |  | 2.1 | 10.102 |

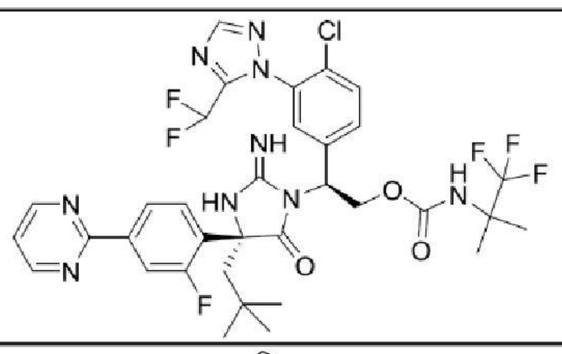
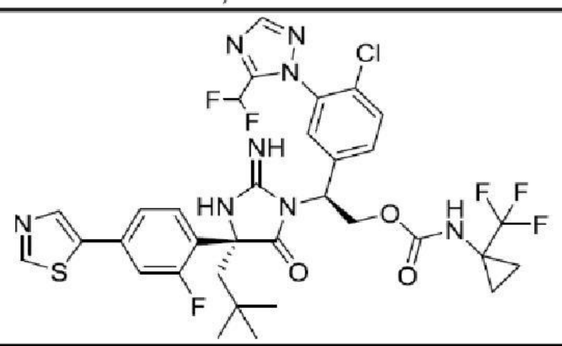
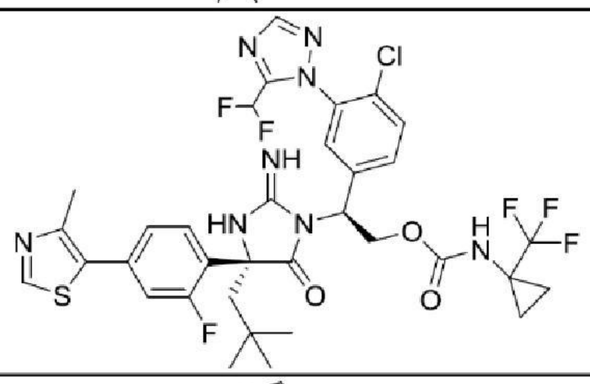
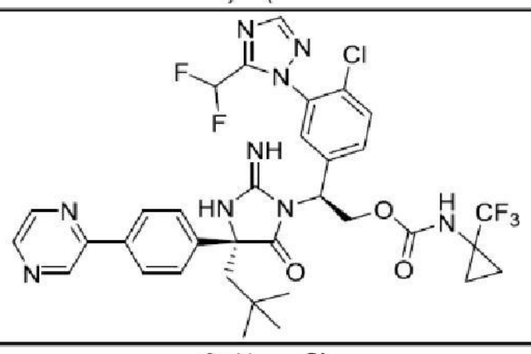
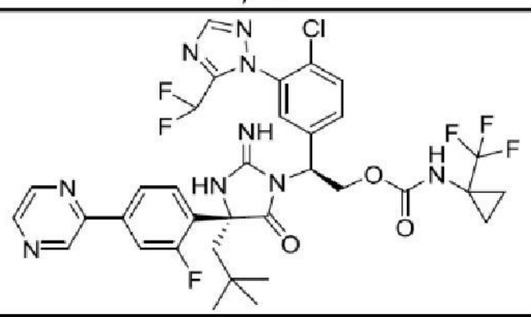
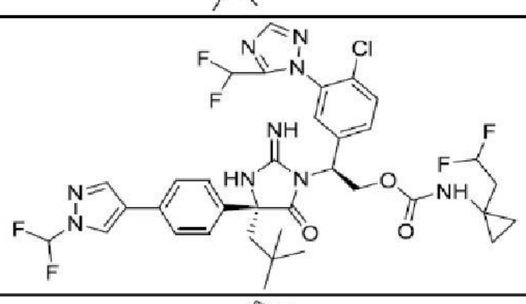
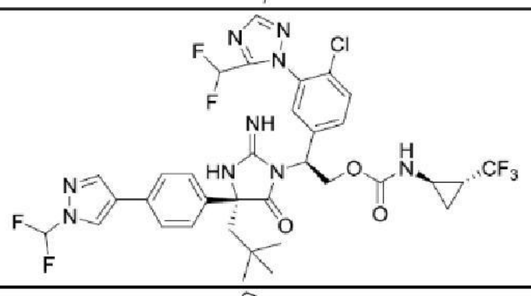
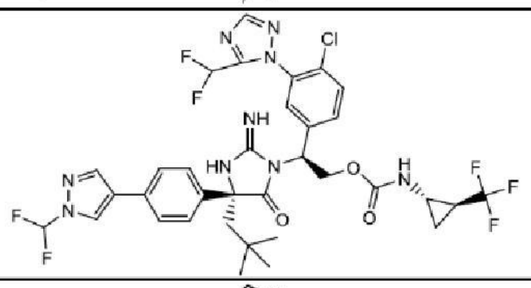
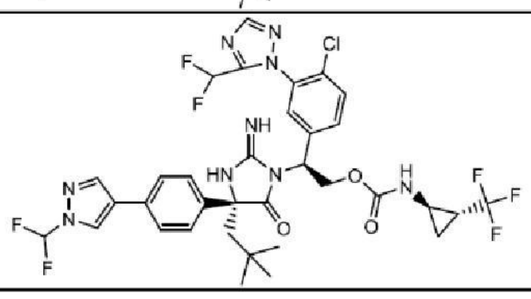
| | | | |
|---|---|---|---|
| **143** |  | 2.3 | 9.593 |
| **144** |  | 2.1 | 7.924 |
| **145** |  | 7.9 | 228.1 |
| **146** |  | 3.5 | 10.319 |
| **147** |  | 2.3 | 7.929 |
| **148** |  | 1.7 | 13.832 |
| **149** |  | 2.6 | 11.936 |
| **150** |  | 2.7 | 9.92 |

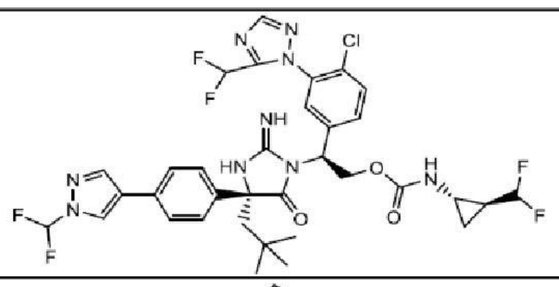
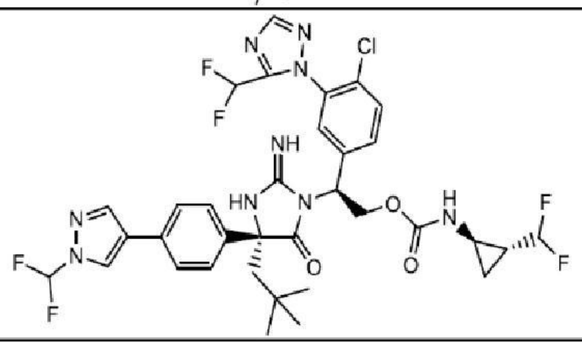
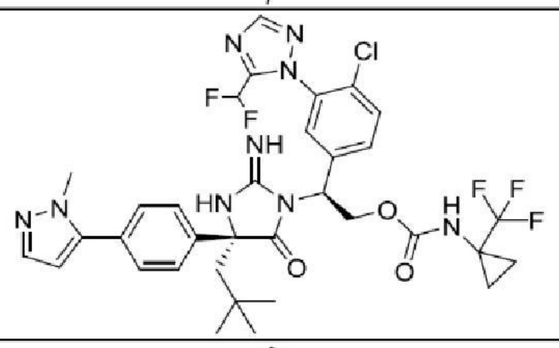
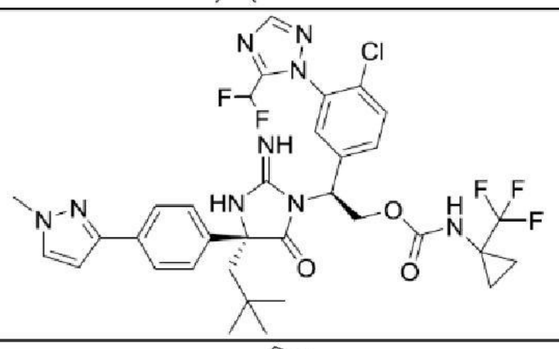
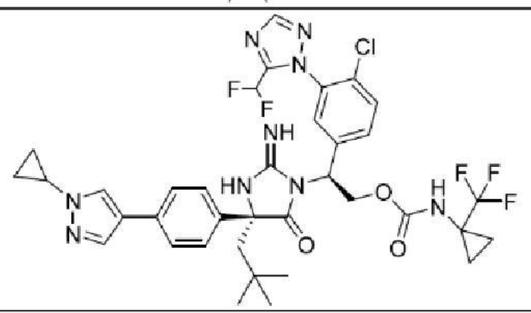
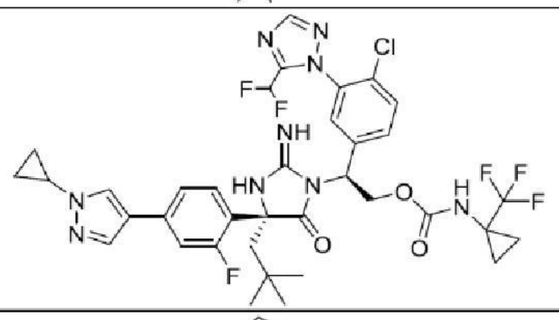
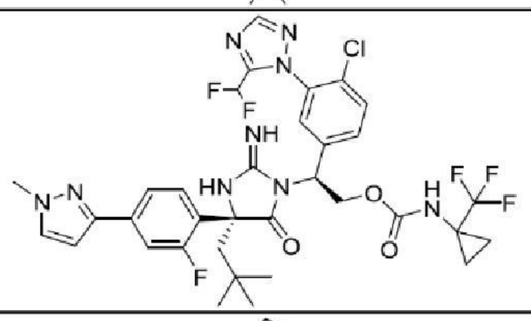
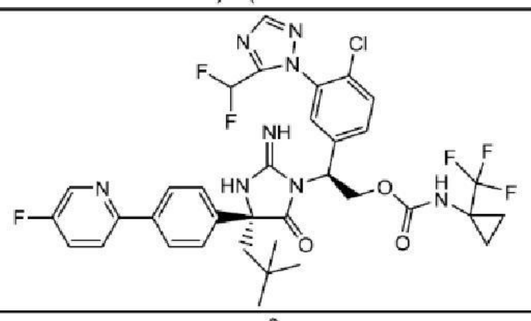
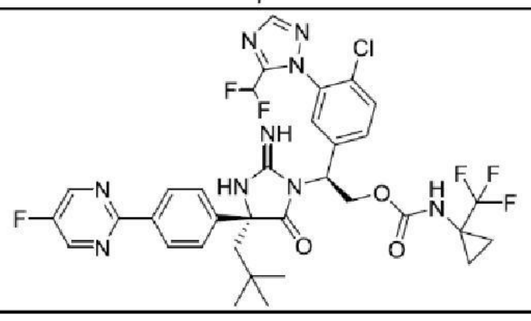
| | | | |
|---|---|---|---|
| **151** |  | 1.8 | 7.552 |
| **152** |  | 2.4 | 12.976 |
| **153** |  | 2.1 | 14.014 |
| **154** |  | 3.9 | 19.732 |
| **155** |  | 2.0 | 9.87 |
| **156** |  | 2.7 | 11.051 |
| **157** |  | 2.4 | 7.641 |
| **159** |  | 2.8 | 10.926 |

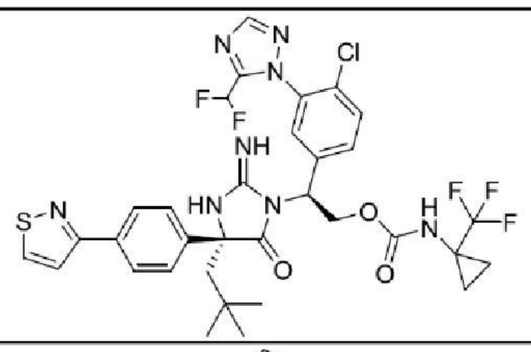
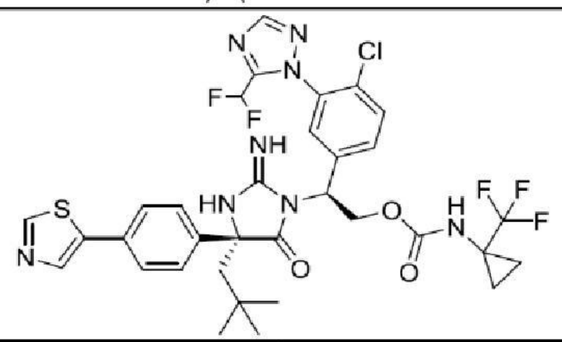
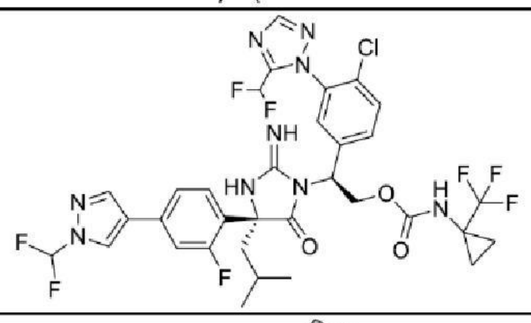
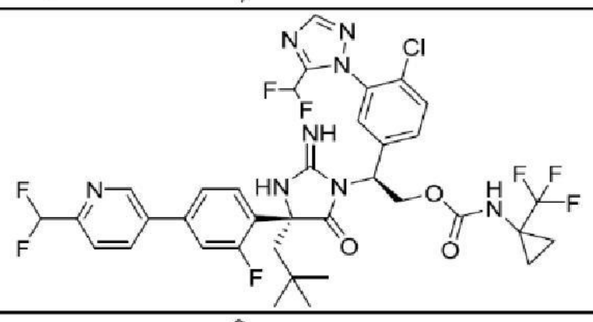
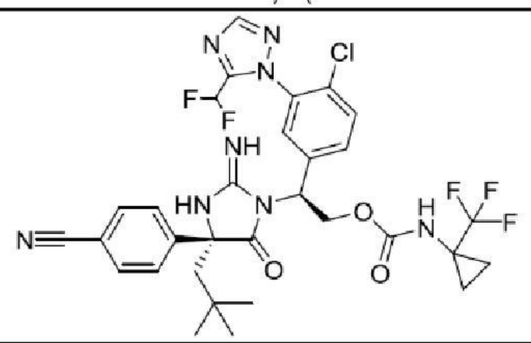
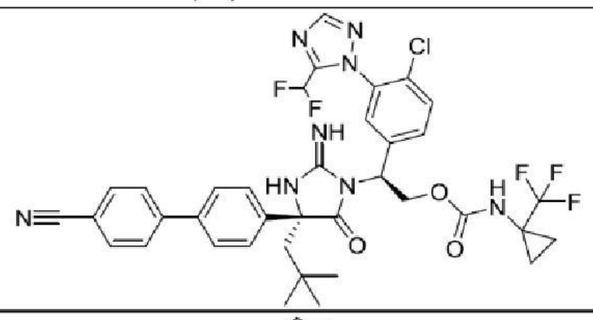
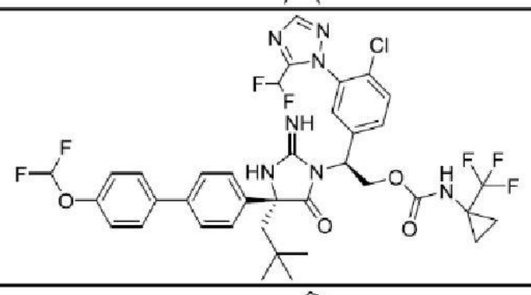
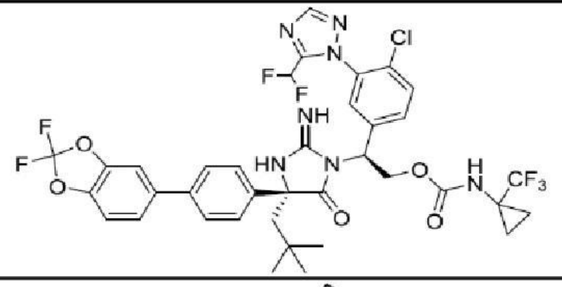
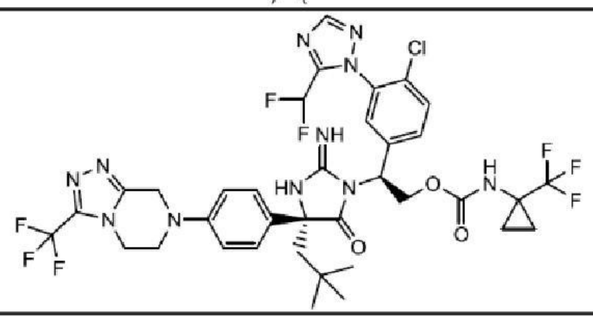
| | | | |
|---|---|---|---|
| **160** |  | 3.4 | 12.575 |
| **161** |  | 4.4 | 14.272 |
| **162** |  | 4.4 | 20.977 |
| **163** |  | 2.5 | 9.061 |
| **164** |  | 2.6 | 16.521 |
| **177** |  | 1.9 | 9.813 |
| **178** |  | 1.9 | 9.995 |
| **179** |  | 2.3 | 9.367 |
| **180** |  | 2.6 | 23.665 |

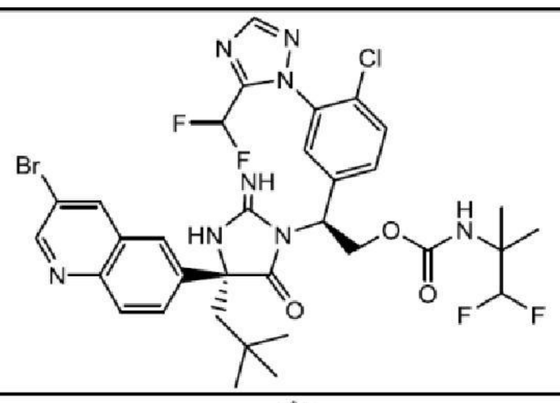
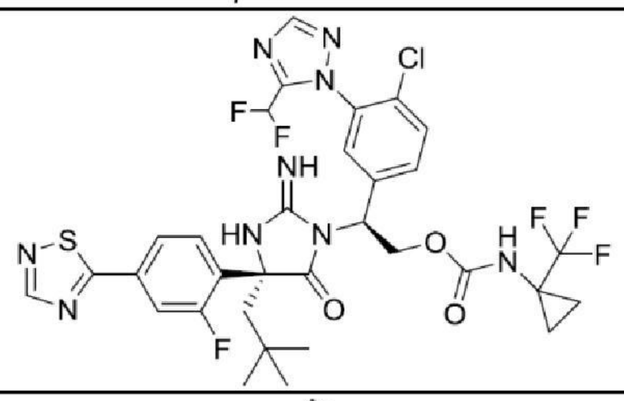
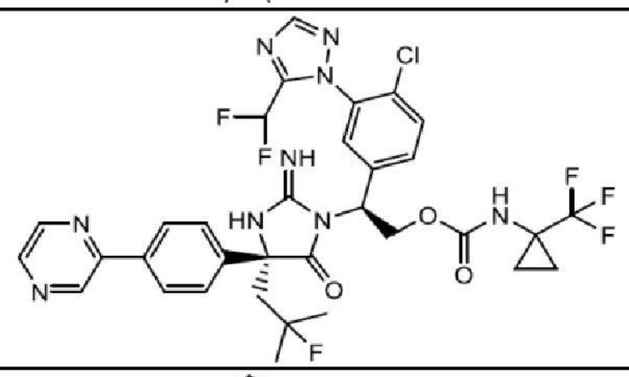
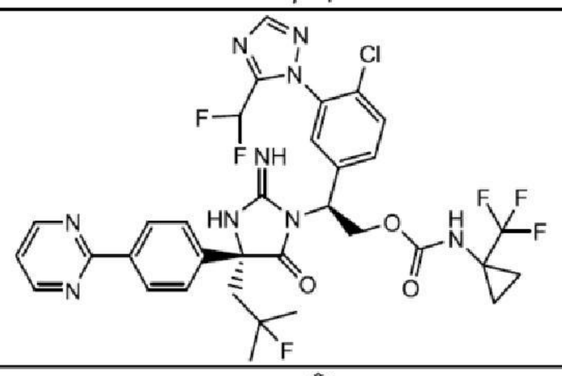
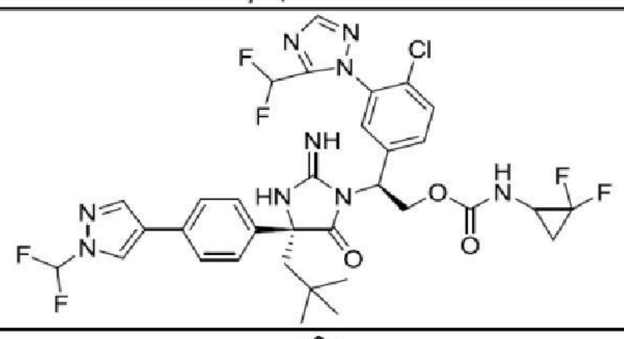
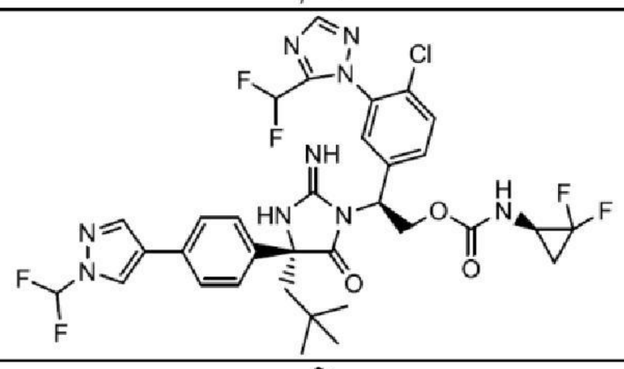
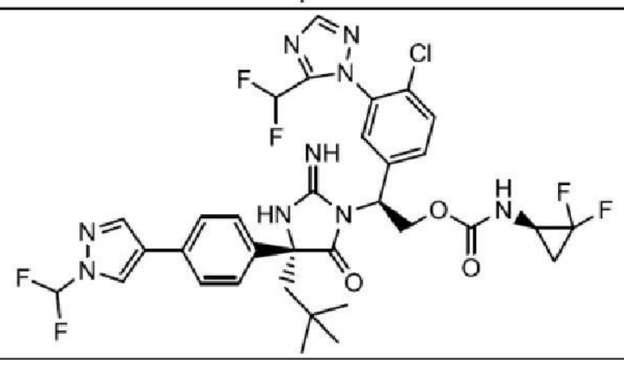
| | | | |
|---|---|---|---|
| **181** |  | 3.2 | 28.956 |
| **182** |  | 2.0 | 12.044 |
| **183** |  | 2.0 | 12.002 |
| **184** |  | 2.0 | 9.928 |
| **185** |  | 1.8 | 12.64 |
| **186** |  | 10.2 | 80.195 |
| **187** |  | 2.2 | 11.591 |
| **188** |  | 2.2 | 9.904 |

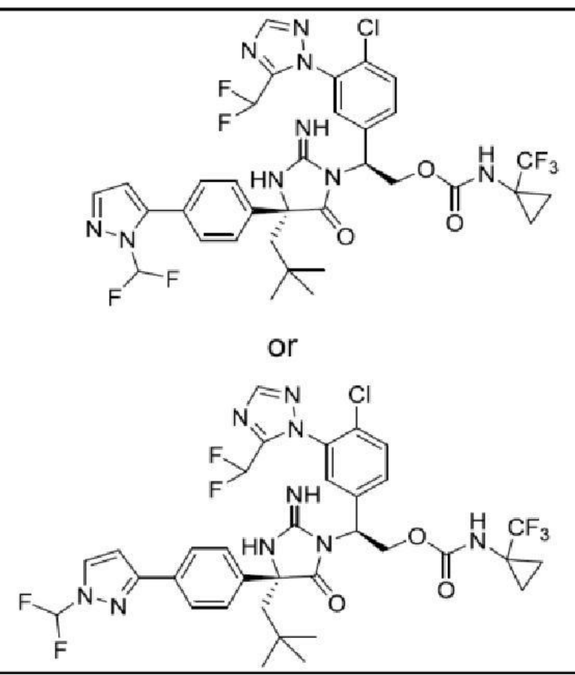
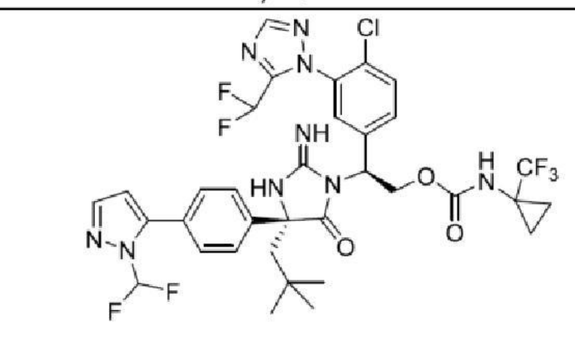
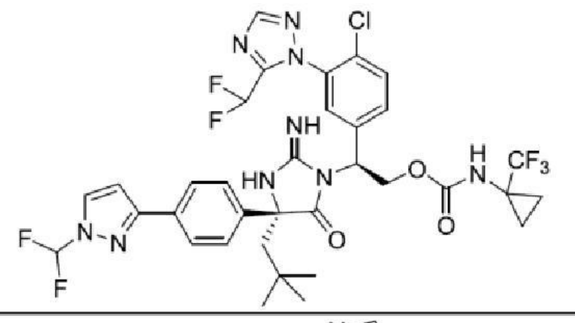
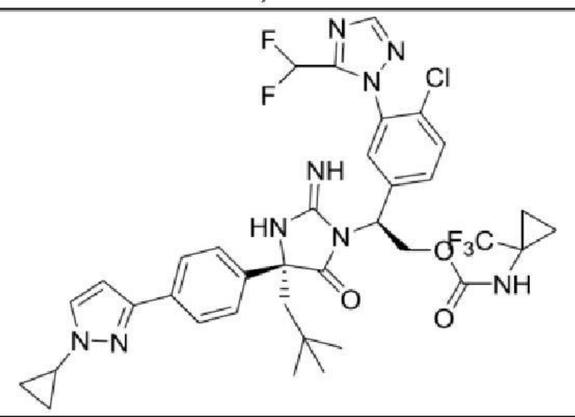
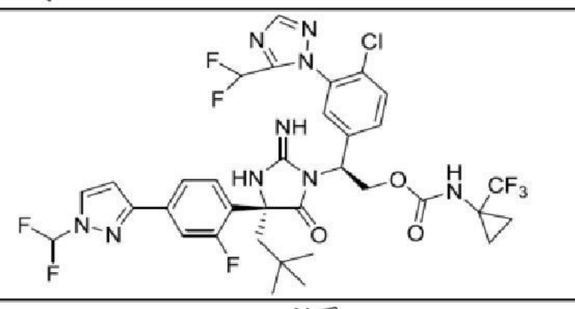
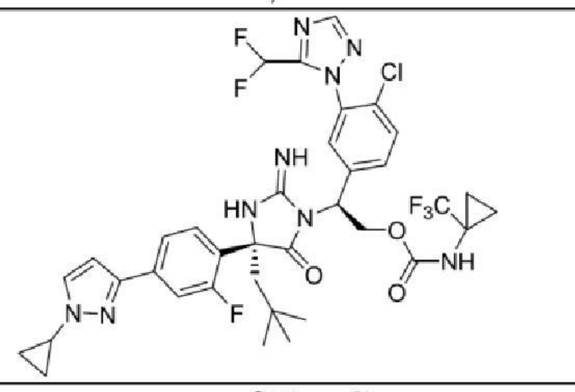
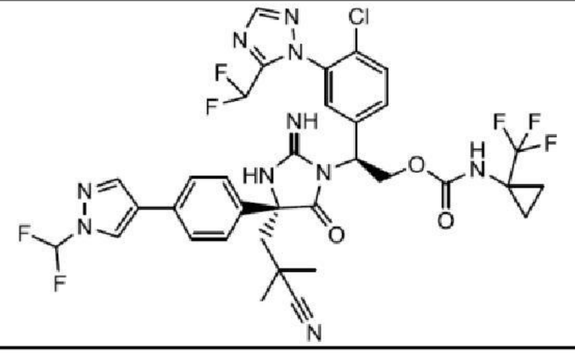
| | | | |
|---|---|---|---|
| **189** |  | 2.0 | 9.12 |
| **190** |  | 2.6 | 22.568 |
| **191** |  | 2.3 | 9.69 |
| **192** |  | 3.4 | 61.926 |
| **193** |  | 4.5 | 88.272 |
| **194** |  | 2.3 | 14.819 |
| **195** |  | 2.5 | 10.503 |
| **196** |  | 2.5 | 12.708 |
| **197** |  | 2.3 | 11.166 |

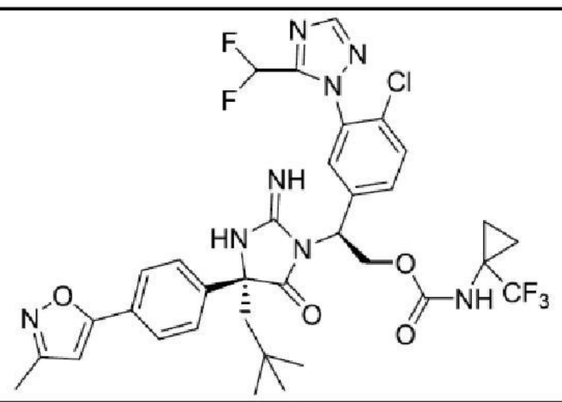
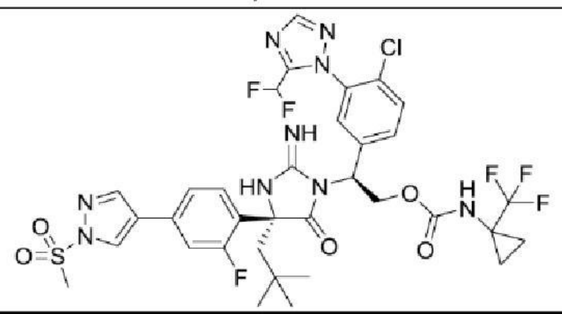
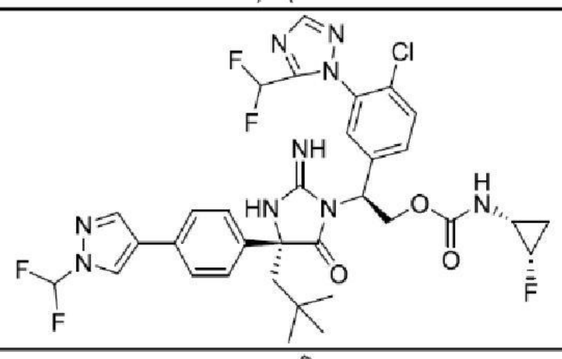
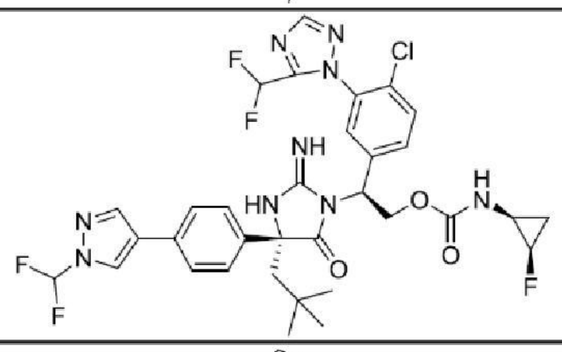
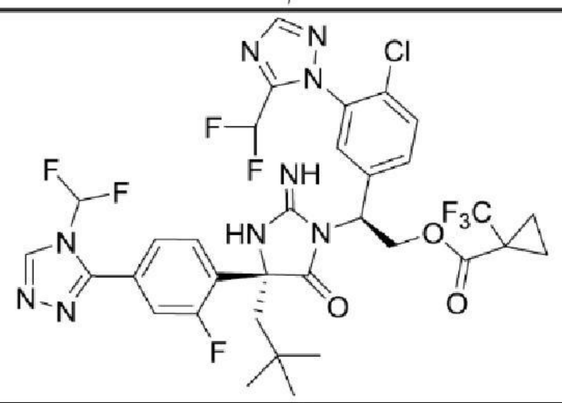
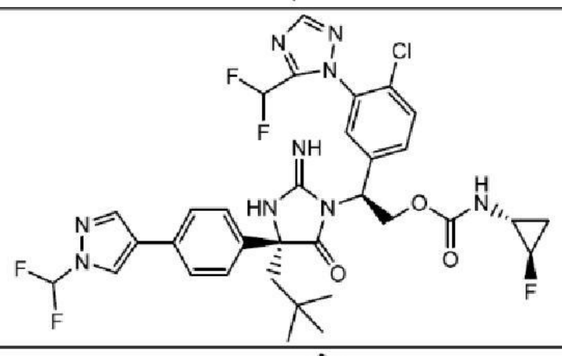
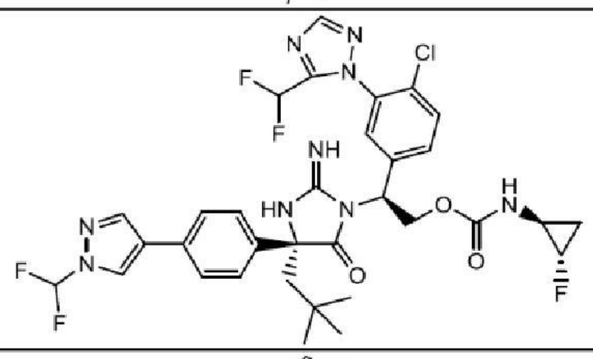
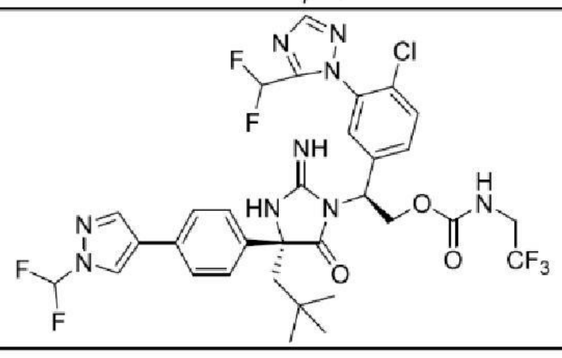
| | | | |
|---|---|---|---|
| **198** |  | 2.1 | 11.529 |
| **199** |  | 2.2 | 7.596 |
| **200** |  | 2.8 | 26.166 |
| **201** |  | 9.3 | 9.263 |
| **202** |  | 8.7 | 8.67 |
| **203** |  | 8.8 | 8.786 |
| **204** |  | 9.3 | 9.261 |
| **330** |  | 22.2 | 22.182 |
| **331** |  | 2.7 | 16.447 |

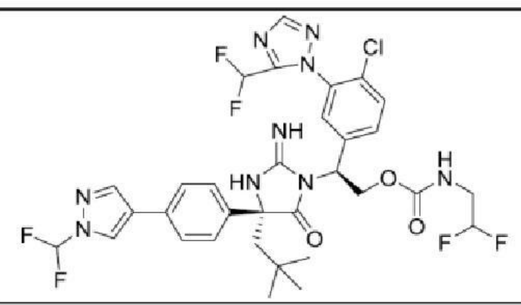
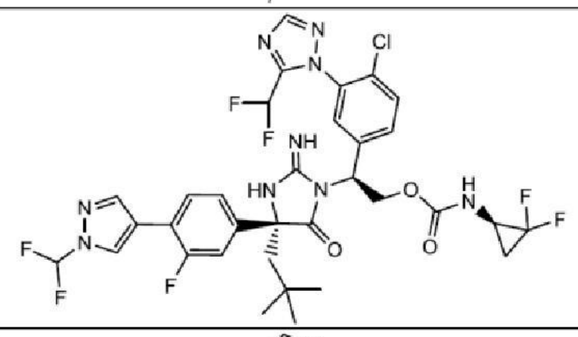
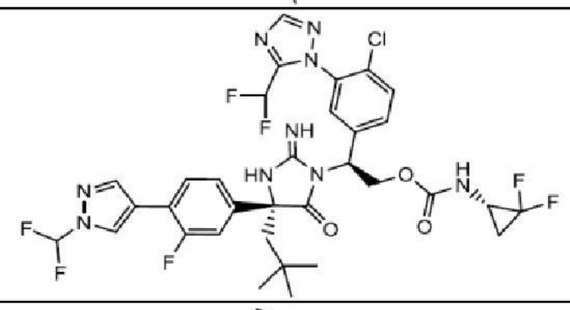
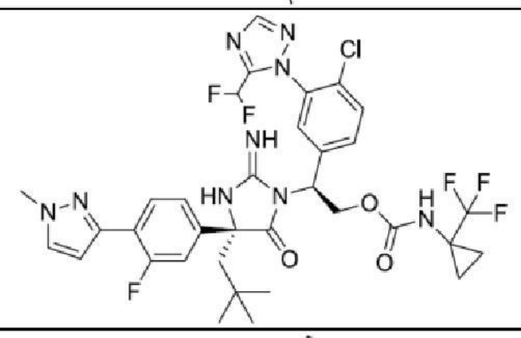
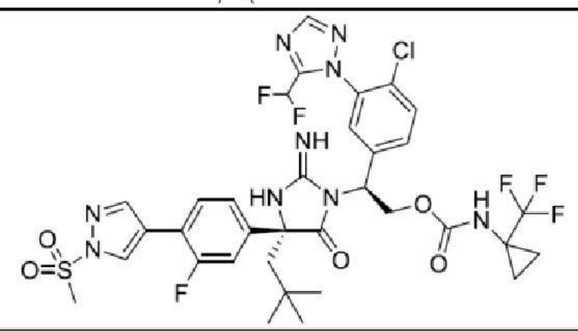
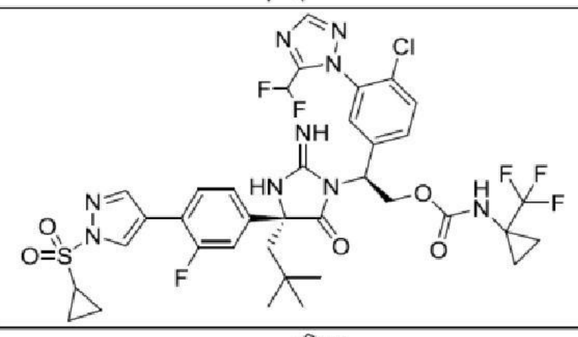
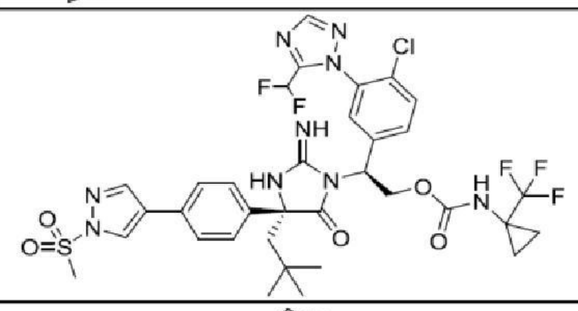
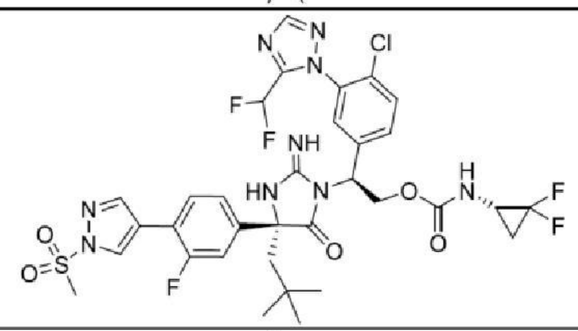
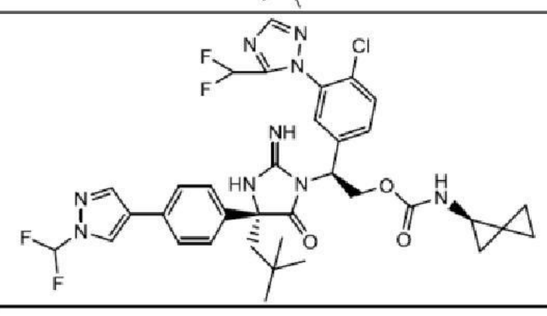
| | | | |
|---|---|---|---|
| **332** |  | 3.6 | 12.255 |
| **333** |  | 2.7 | 10.507 |
| **205** |  | 2.5 | 20.179 |
| **206** |  | 2.1 | 6.737 |
| **207** |  | 2.2 | 13.931 |
| **209** |  | 2.6 | 14.716 |
| **210** |  | 2.5 | 6.941 |
| **274** |  | 2.9 | 11.125 |
| **275** |  | 2.0 | 12.839 |

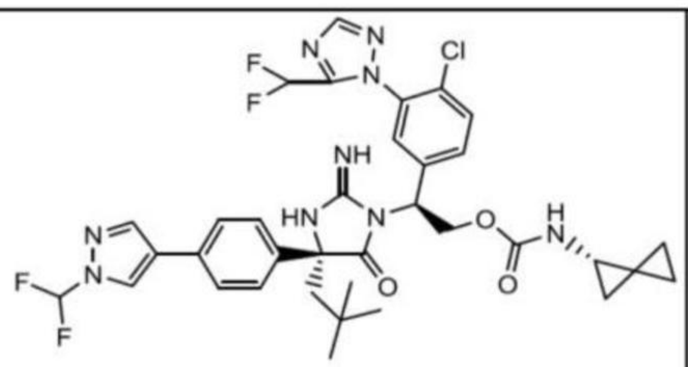
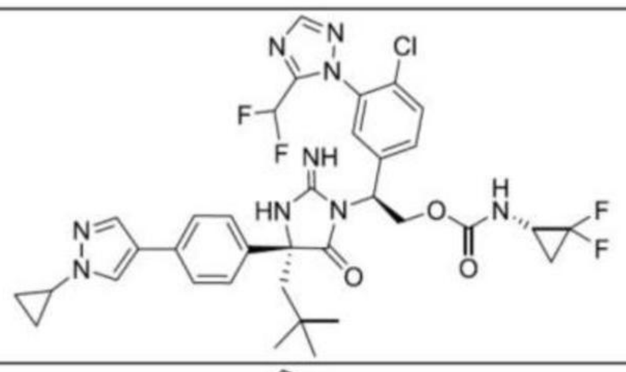
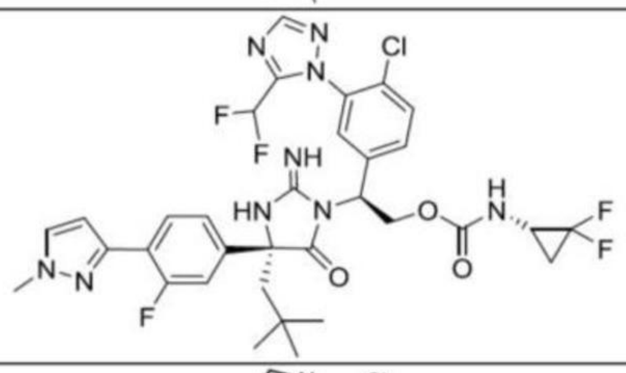
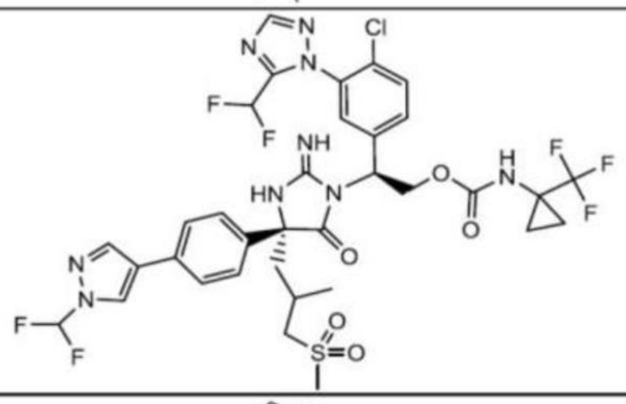
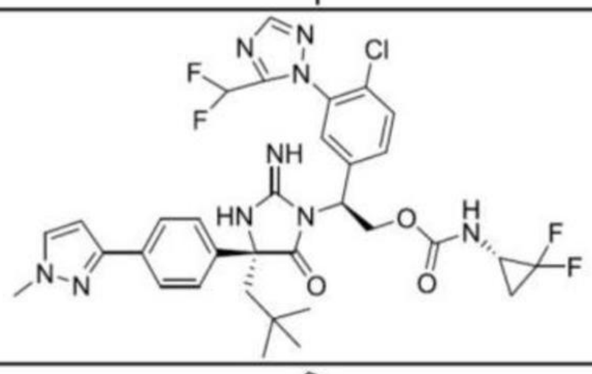
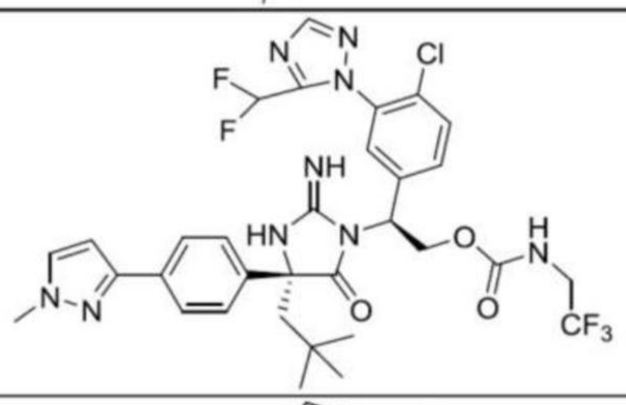
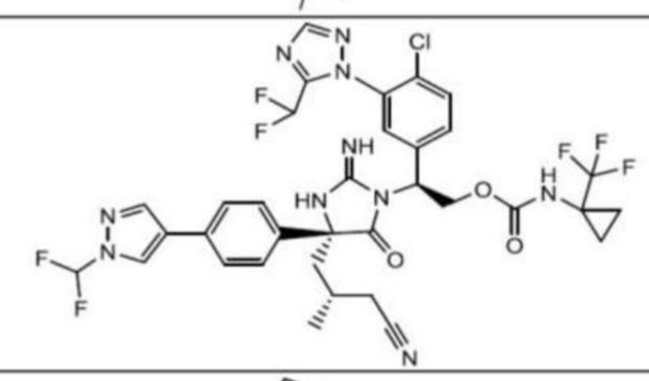
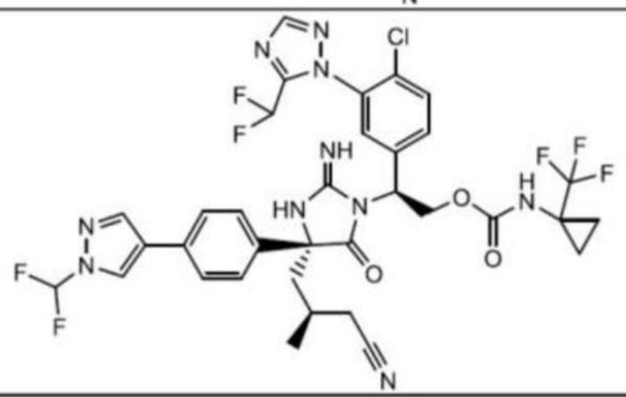
| | | | |
|---|---|---|---|
| **276** |  | 4.9 | 12.503 |
| **277** |  | 3.0 | 6.991 |
| **278** |  | 2.5 | 23.618 |
| **279** |  | 3.4 | 23.544 |
| **280** |  | 3.3 | 20.68 |
| **281** |  | 1.7 | 22.22 |
| **282** |  | 3.7 | 62.021 |
| **283** |  | 5.8 | 113.43 |
| **326** |  | 2.8 | 52.935 |

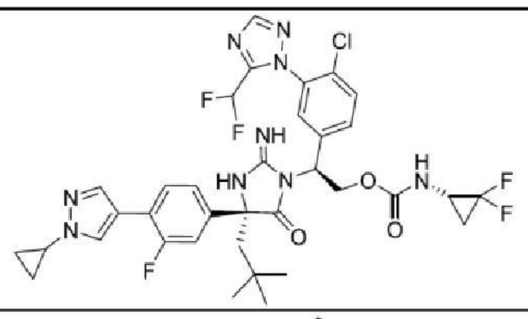
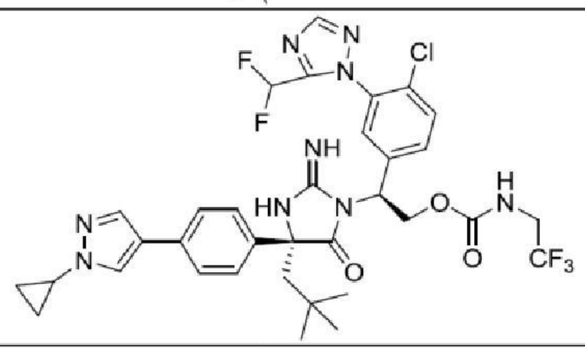
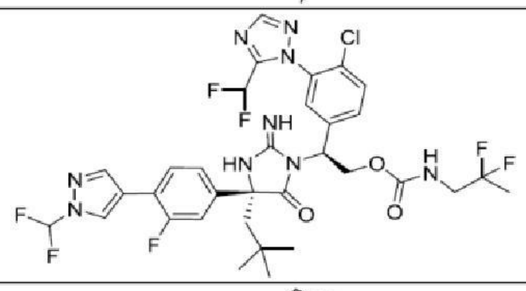
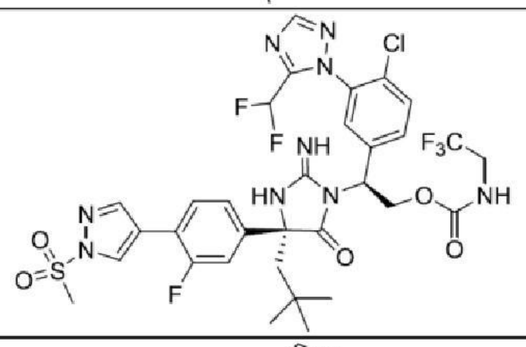
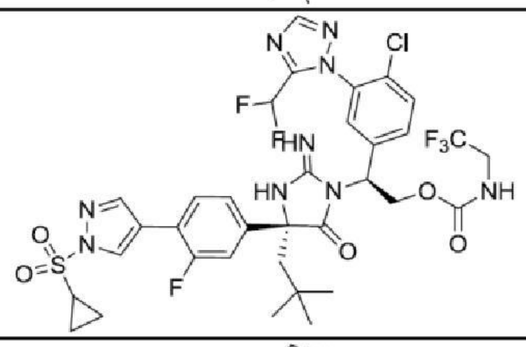
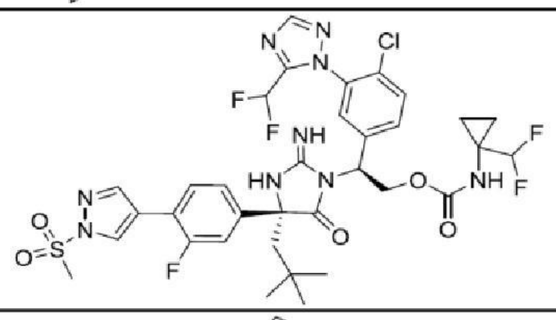
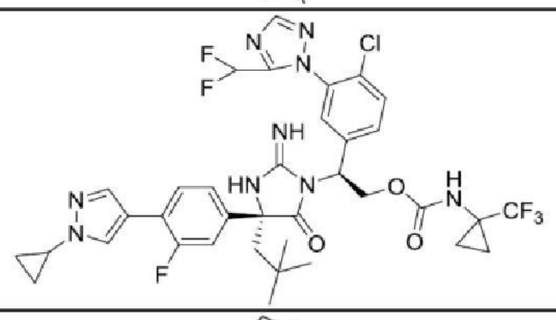
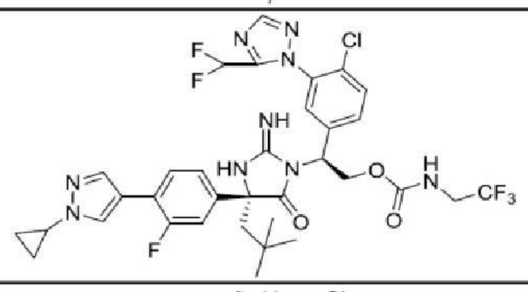
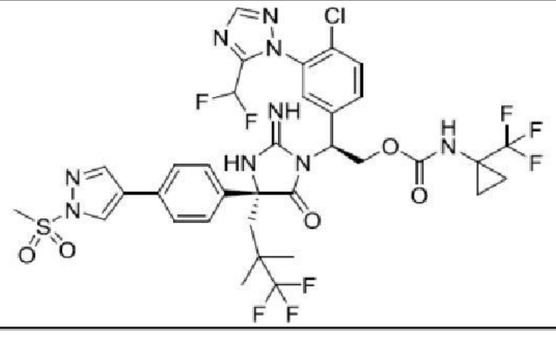
| | | | |
|---|---|---|---|
| **327** |  | 3.8 | 30.749 |
| **284** |  | 4.2 | 11.366 |
| **328** |  | 3.1 | 22.435 |
| **329** |  | 2.9 | 23.02 |
| **211** |  | 2.5 | 10.822 |
| **334** |  | 2.4 | 8.978 |
| **335** |  | 2.1 | 5.594 |

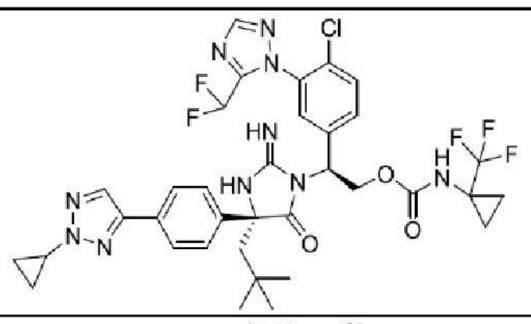
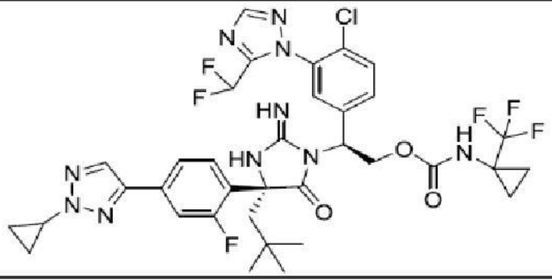
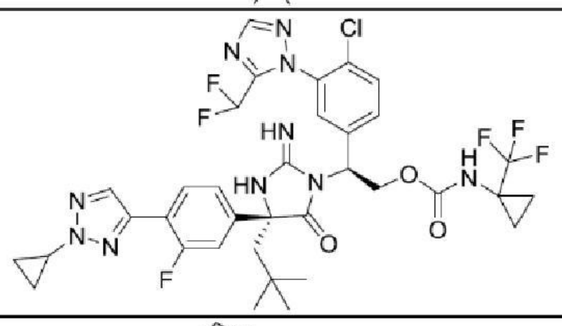
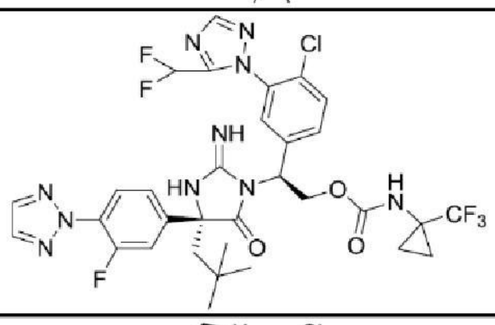
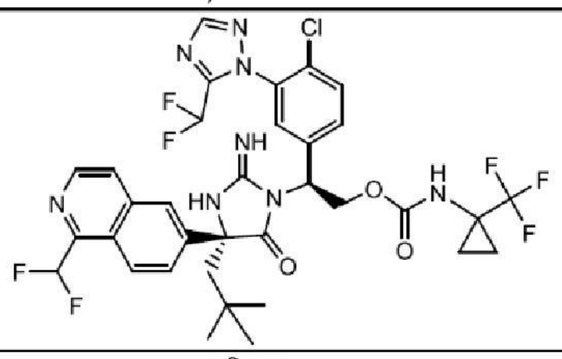
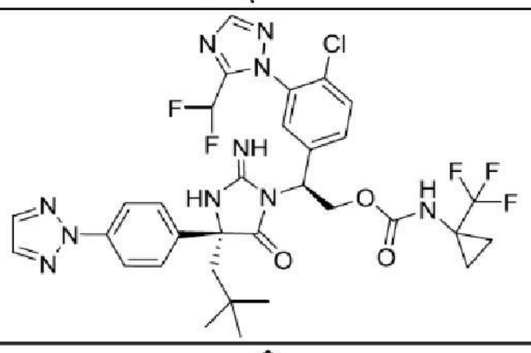
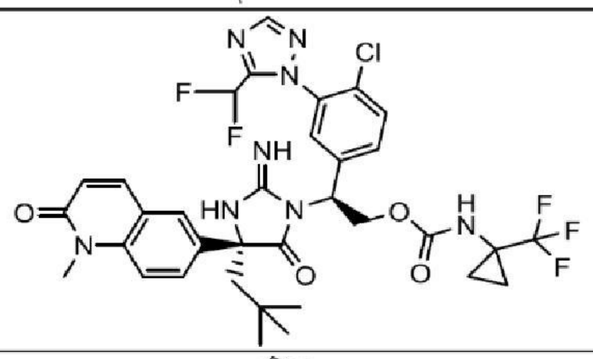
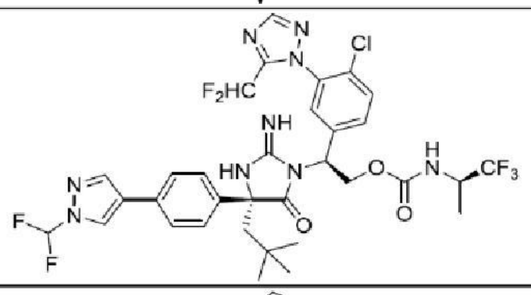
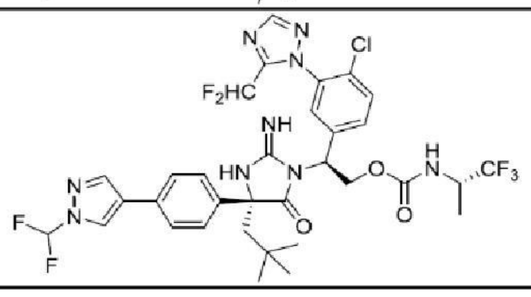
| | | | |
|---|---|---|---|
| **212** |  or  | 2.8 | 11.884 |
| **213** |  or  | 3.0 | 25.525 |
| **214** |  | 3.0 | 11.482 |
| **285** |  | 5.3 | 16.751 |
| **215** |  | 3.3 | 18.454 |
| **336** |  | 3.1 | 74.7 |

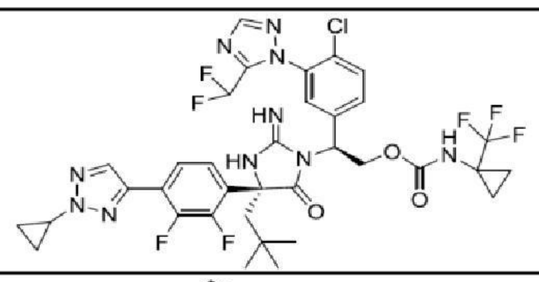
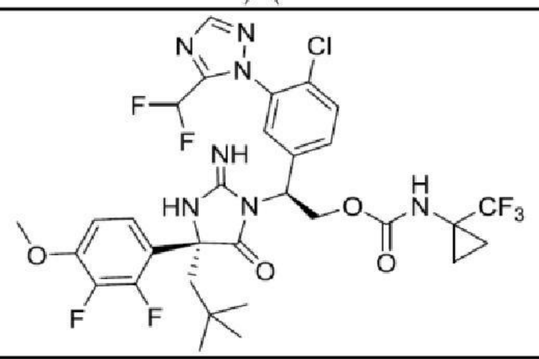
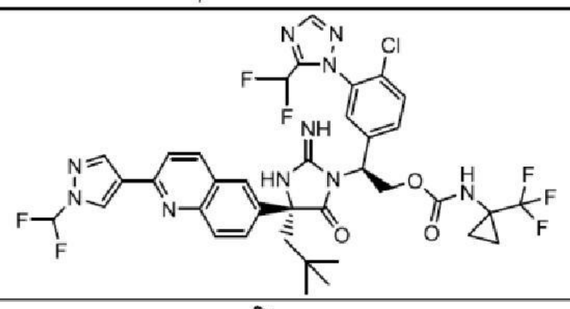
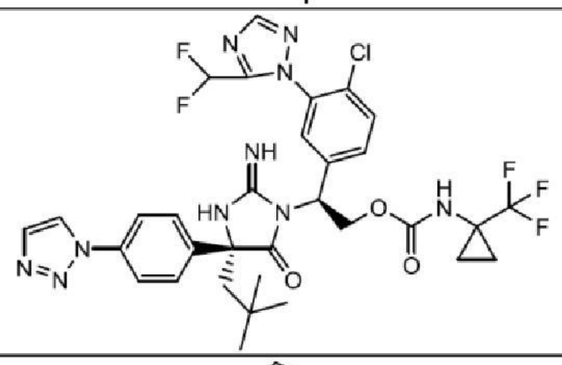
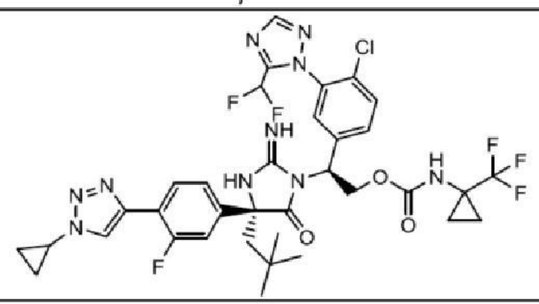
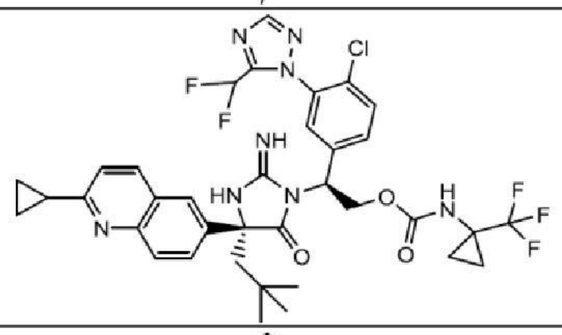
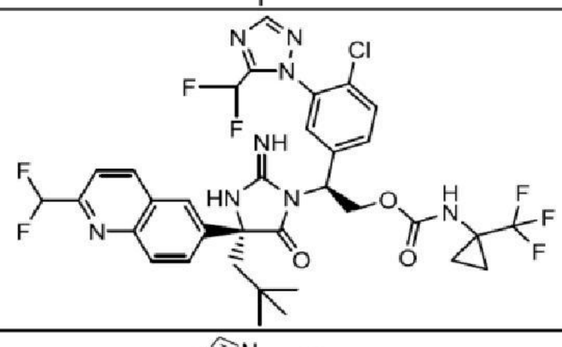
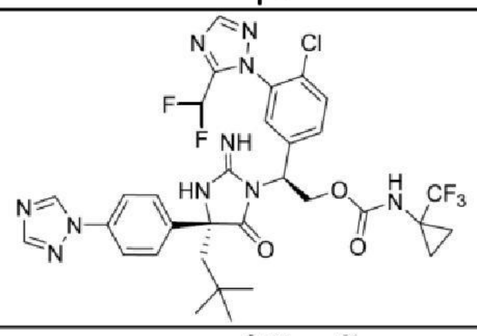
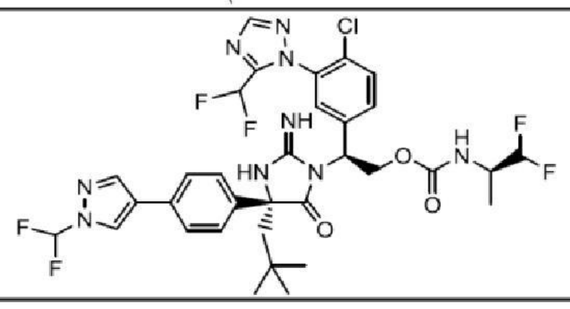
| | | | |
|---|---|---|---|
| **216** |  | 2.9 | 9.74 |
| **286** |  | 2.4 | 9.611 |
| **287** |  | 2.1 | 7.548 |
| **288** |  | 2.0 | 6.069 |
| **217** |  | 5.0 | 76.711 |
| **337** |  | 2.1 | 9.751 |
| **338** |  | 2.0 | 9.941 |
| **218** |  | 2.3 | 9.886 |

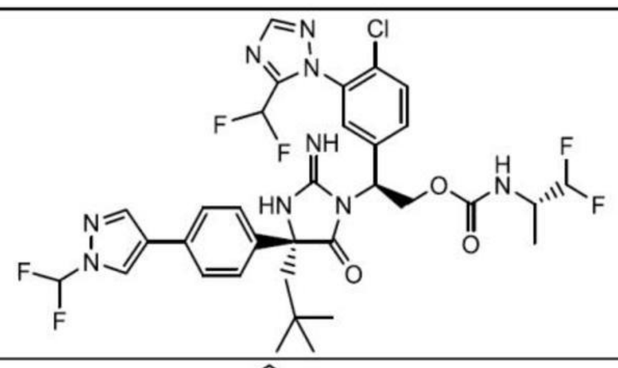
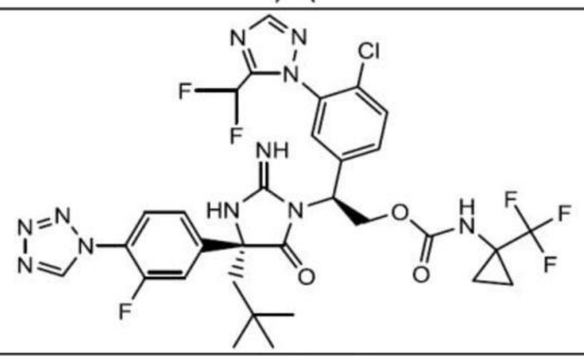
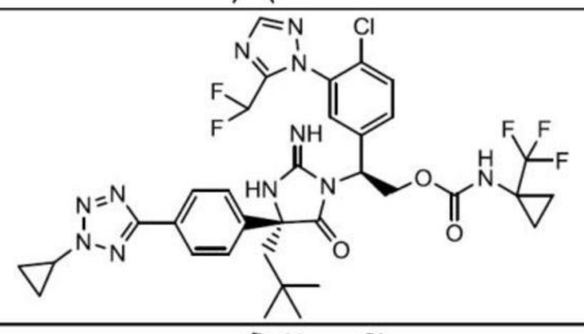
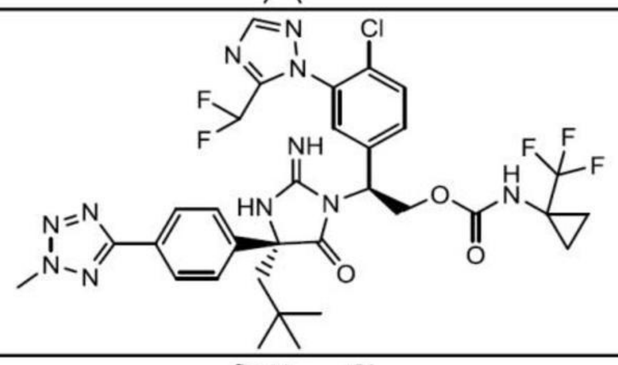
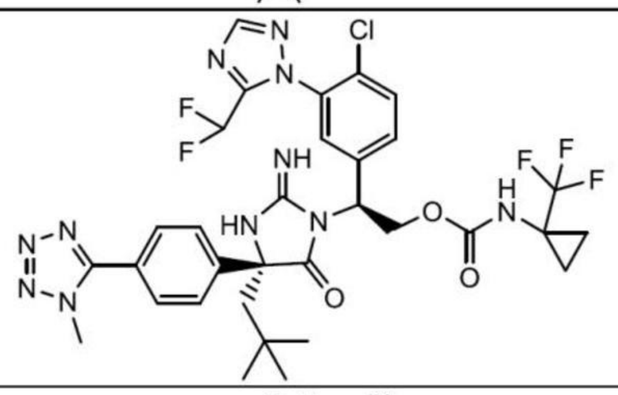
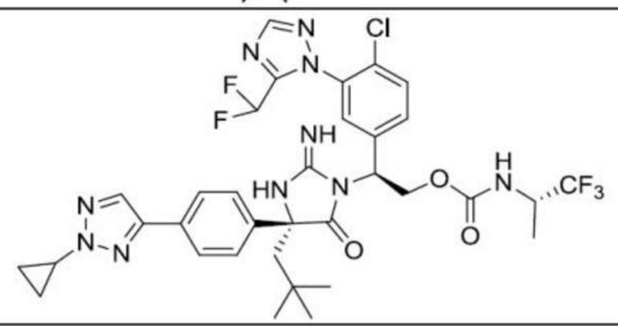
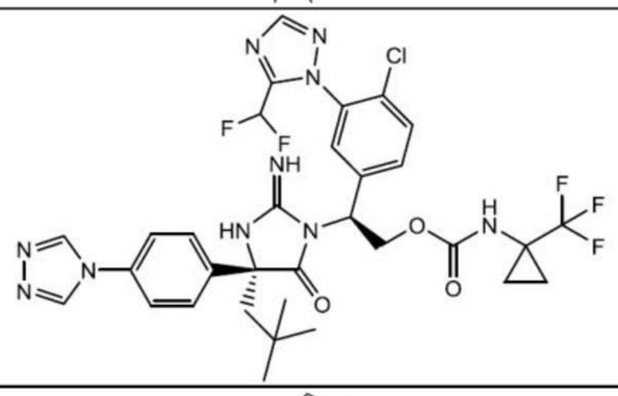
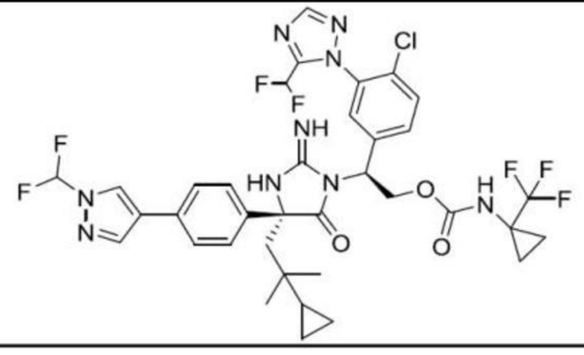
| | | | |
|---|---|---|---|
| **219** |  | 2.2 | 8.801 |
| **339** |  | 1.8 | 9.092 |
| **340** |  | 1.7 | 6.674 |
| **289** |  | 1.7 | 8.255 |
| **290** |  | 3.2 | 11.647 |
| **291** |  | 3.2 | 11.751 |
| **292** |  | 2.0 | 14.223 |
| **293** |  | 3.4 | 10.5 |
| **341** |  | 3.2 | 8.538 |

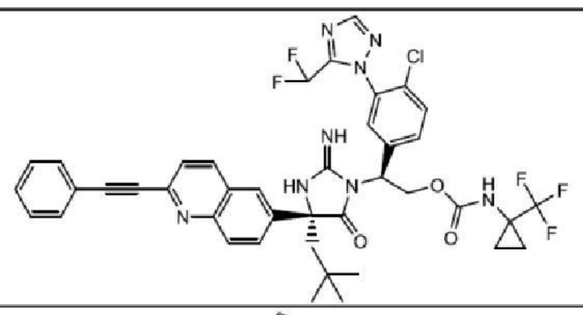
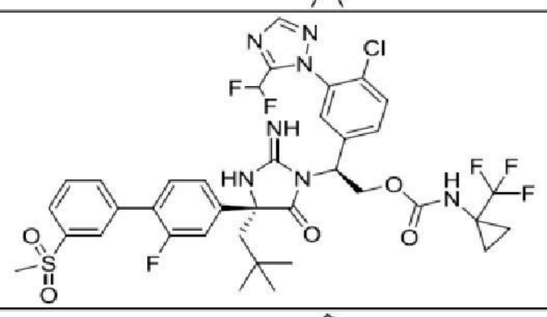
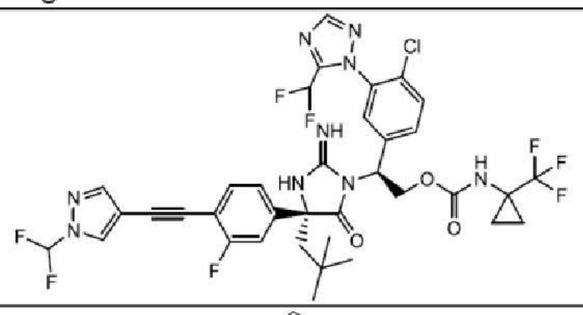
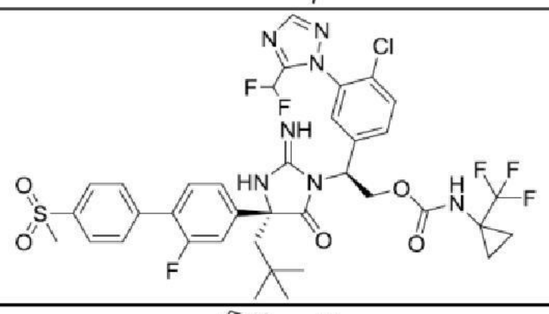
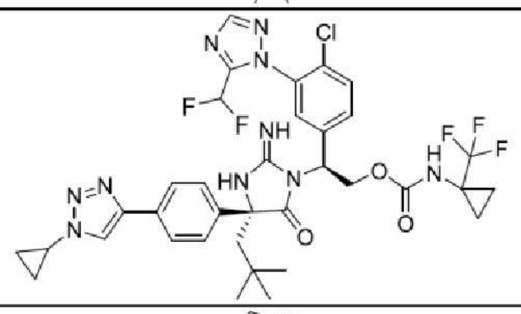
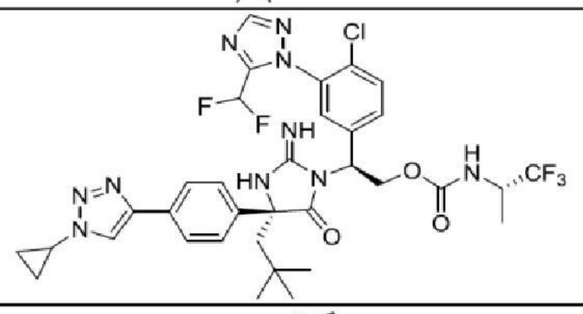
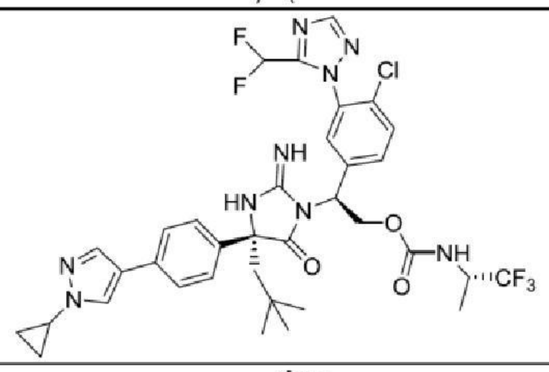
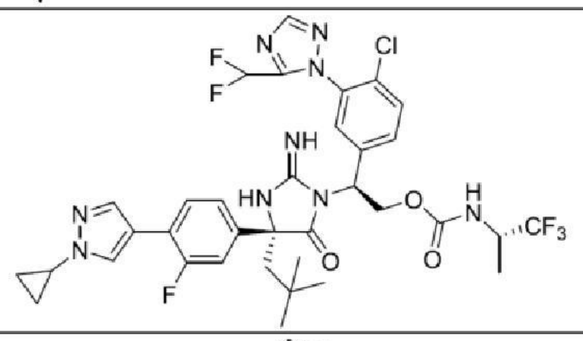
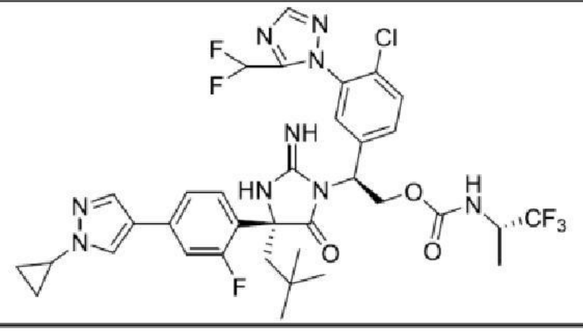
| | | | |
|---|---|---|---|
| **342** |  | 3.0 | 8.921 |
| **294** |  | 2.8 | 8.739 |
| **295** |  | 2.8 | 7.33 |
| **345** |  | 13.2 | 133.96 |
| **296** |  | 2.3 | 8.575 |
| **297** |  | 2.7 | 10.338 |
| **346** |  | 4.7 | 31.866 |
| **347** |  | 4.3 | 31.975 |

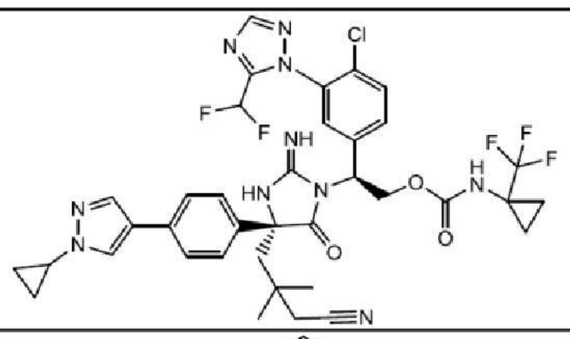
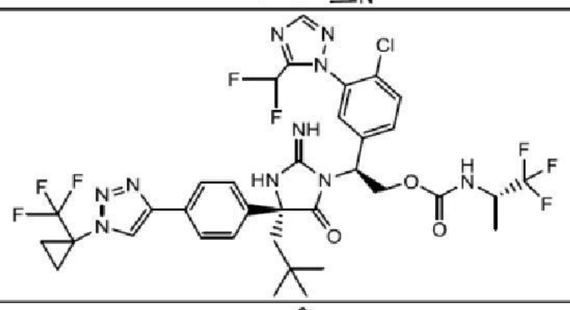
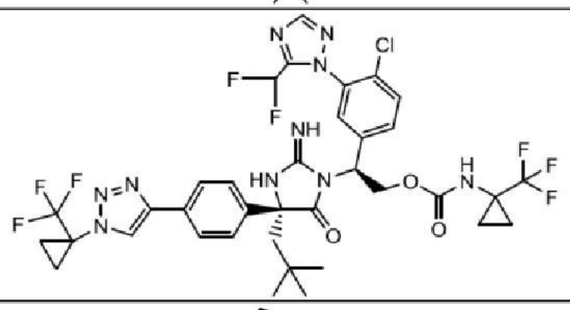
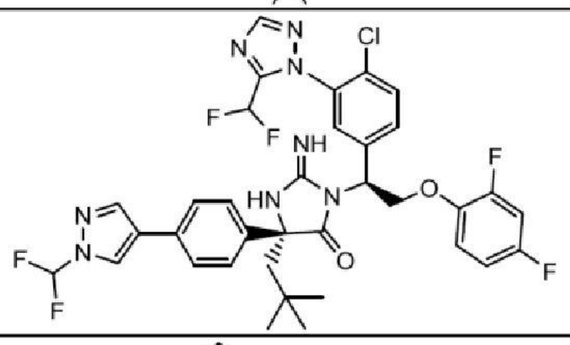
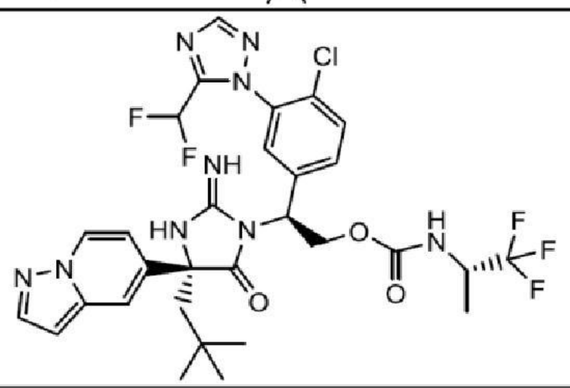
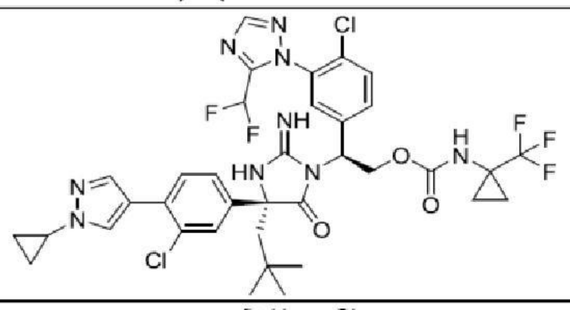
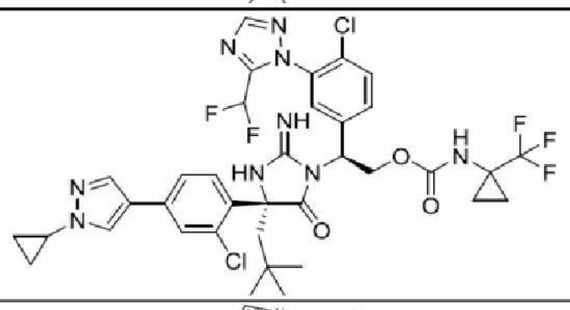
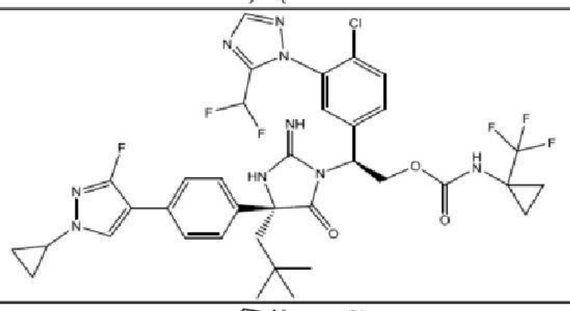
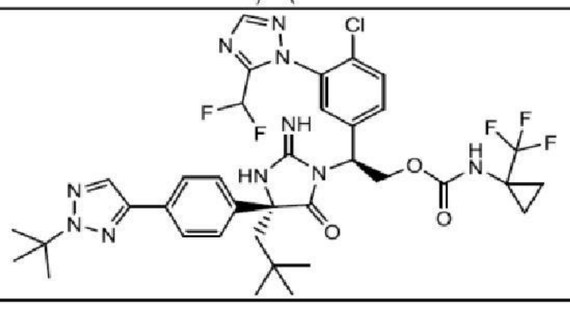
| | | | |
|---|---|---|---|
| **298** |  | 2.9 | 7.83 |
| **221** |  | 3.6 | 15.45 |
| **299** |  | 3.4 | 13.03 |
| **300** |  | 2.9 | 12.52 |
| **302** |  | 2.8 | 18.137 |
| **303** |  | | 11.173 |
| **306** |  | | 10.915 |
| **307** |  | 3.2 | 12.65 |
| **308** |  | 3.2 | 16.344 |

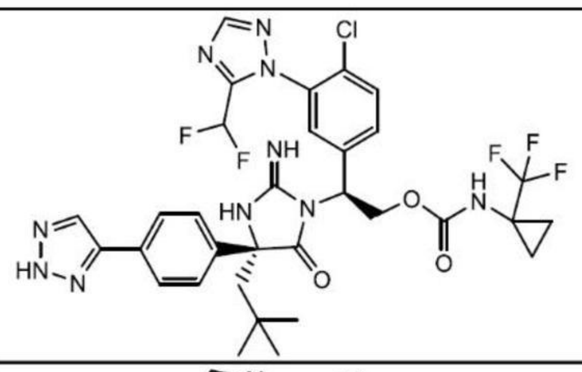
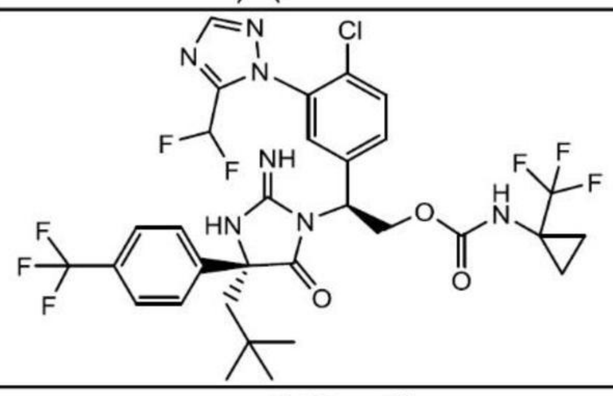
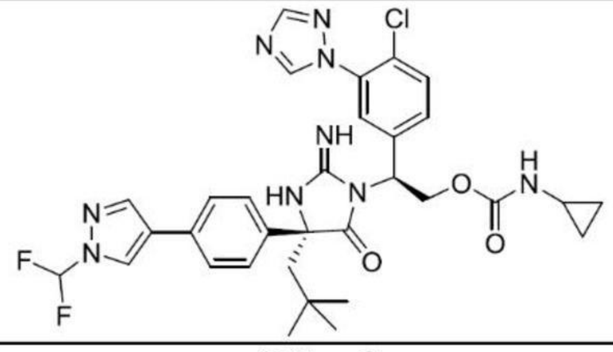
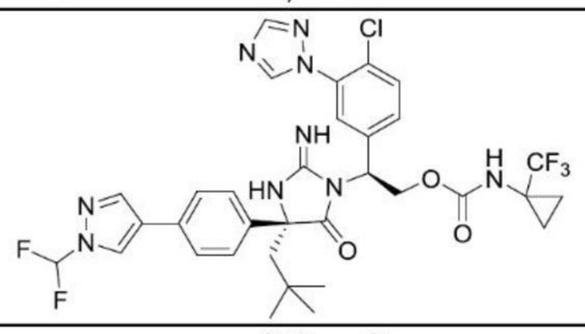
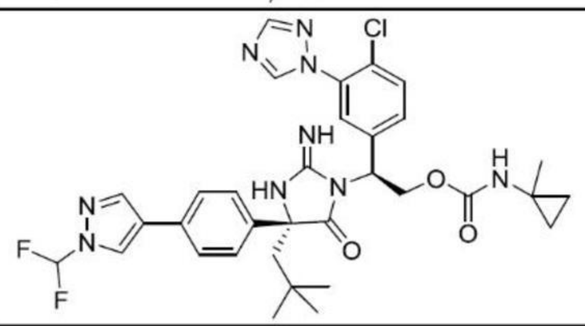
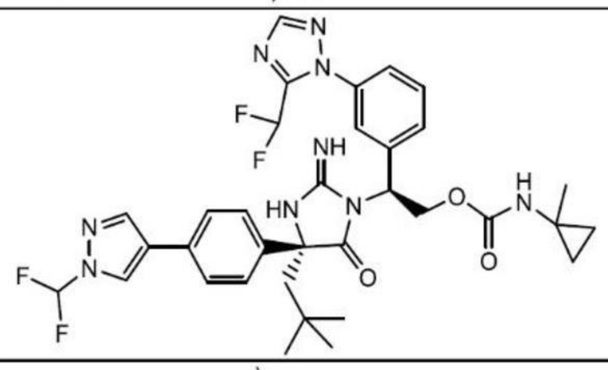
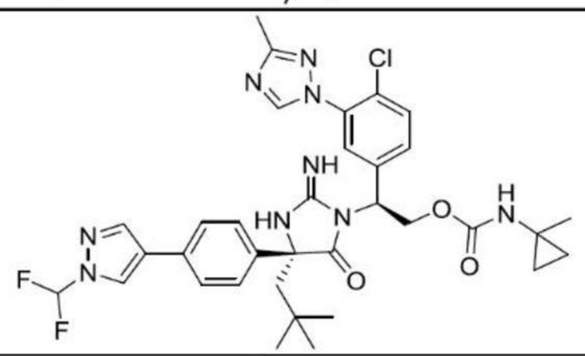
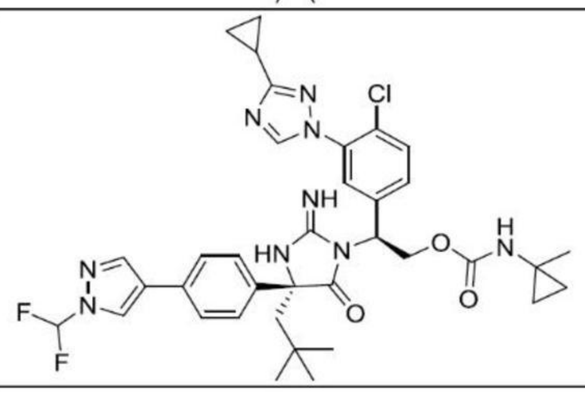
| | | | |
|---|---|---|---|
| **223** |  | 3.3 | 13.13 |
| **224** |  | 3.9 | 19.538 |
| **225** |  | 2.8 | 17.417 |
| **309** |  | 3.4 | 13.367 |
| **348** |  | 4.7 | 7.458 |
| **226** |  | 4.4 | 10.558 |
| **349** |  | 3.2 | 36.043 |
| **310** |  | 3.9 | 20.251 |
| **311** |  | 3.3 | 7.013 |

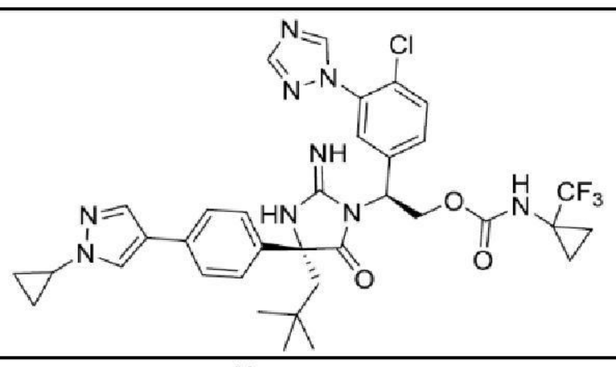
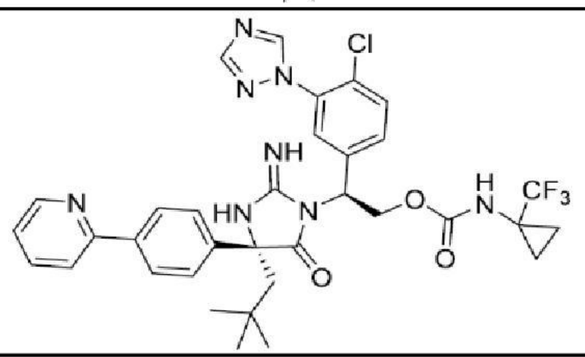
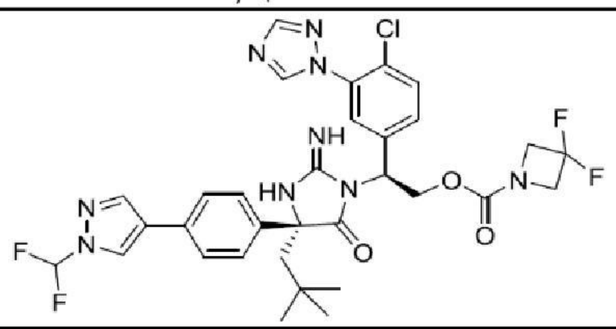
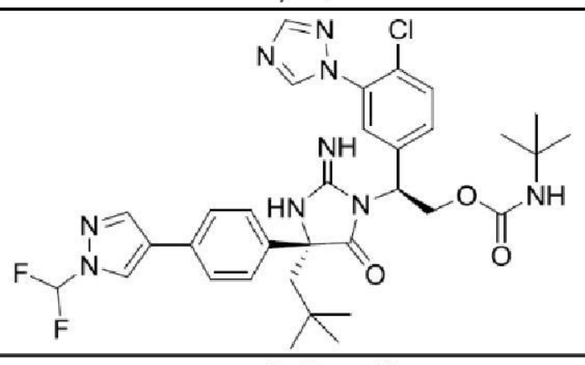
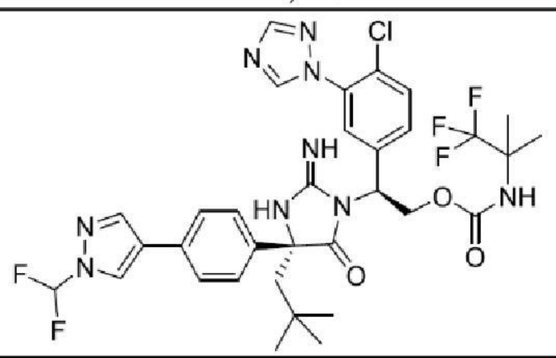
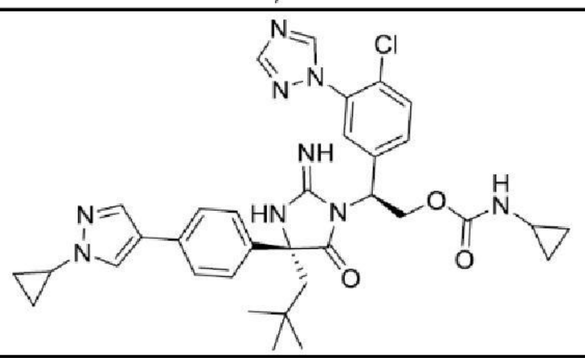
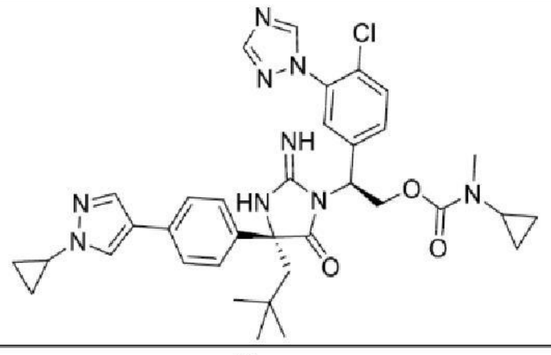
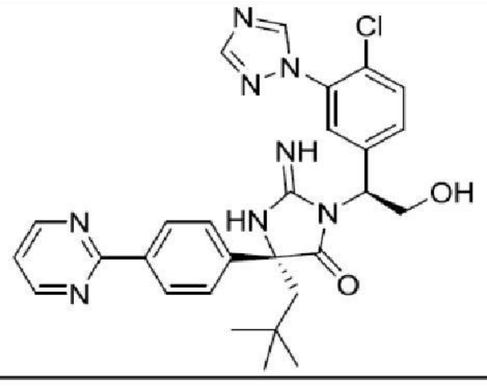
| | | | |
|---|---|---|---|
| **227** |  | 4.2 | 25.408 |
| **228** |  | 4.8 | 14.313 |
| **350** |  | 3.2 | 8.902 |
| **351** |  | 2.4 | 17.867 |
| **352** |  | 2.8 | 10.911 |
| **353** |  | 2.4 | 8.594 |
| **354** |  | 2.4 | 5.057 |
| **229** |  | 3.5 | 27.626 |
| **343** |  | 3.3 | 17.022 |

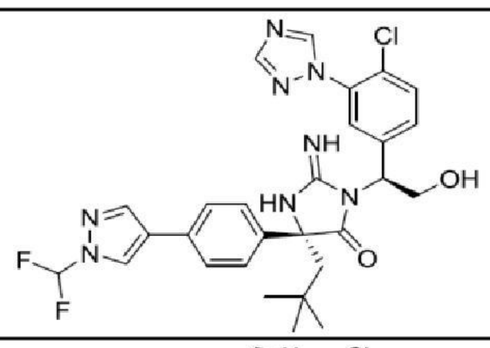
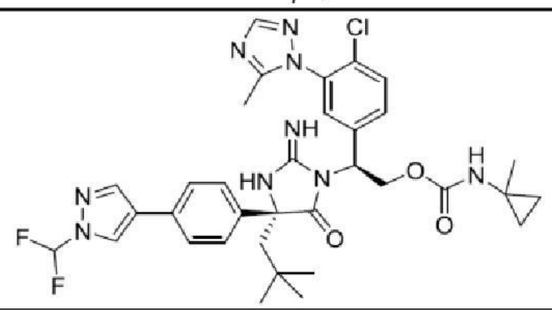
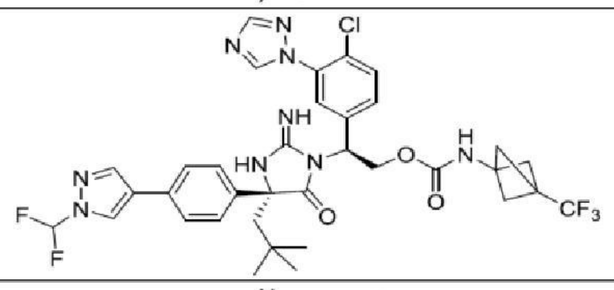
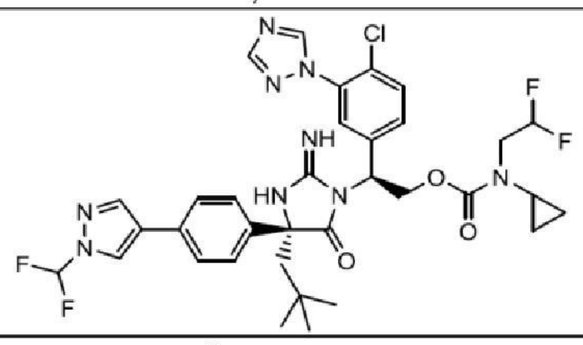
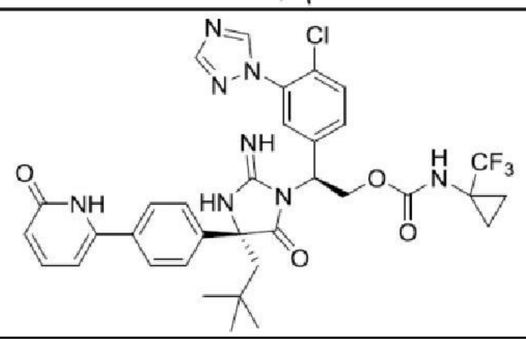
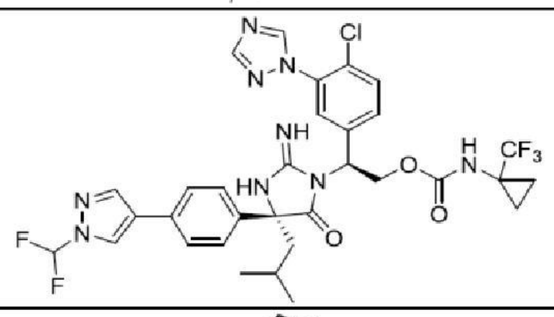
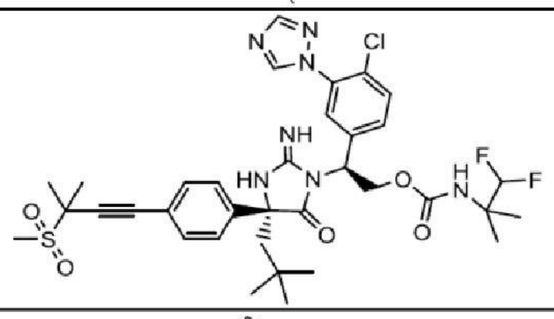
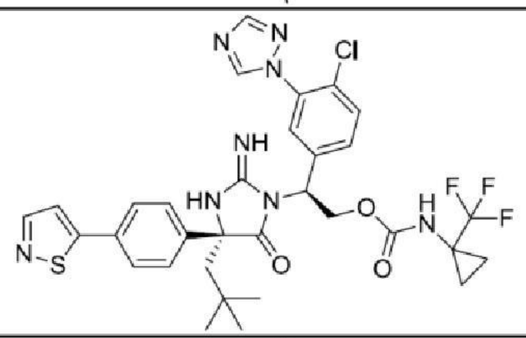
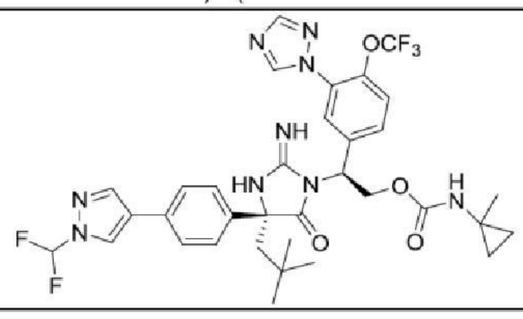
| | | | |
|---|---|---|---|
| **344** |  | 2.9 | 12.061 |
| **355** |  | 3.2 | 24.641 |
| **356** |  | 2.5 | 19.493 |
| **357** |  | 2.5 | 10.575 |
| **358** |  | 4.4 | 76.2 |
| **230** |  | 2.1 | 7.623 |
| **359** |  | 3.1 | 424.08 |
| **231** |  | 2.2 | 12.197 |

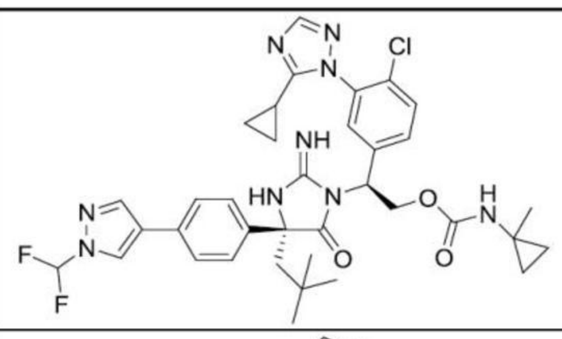
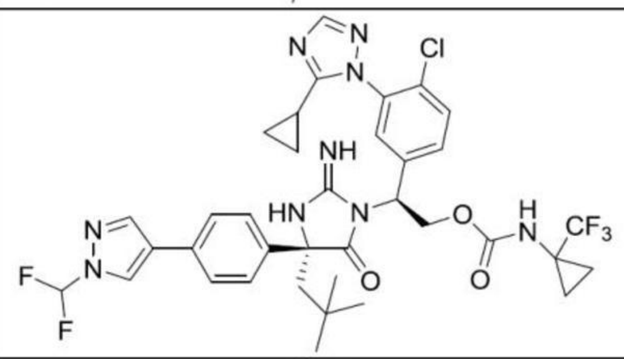
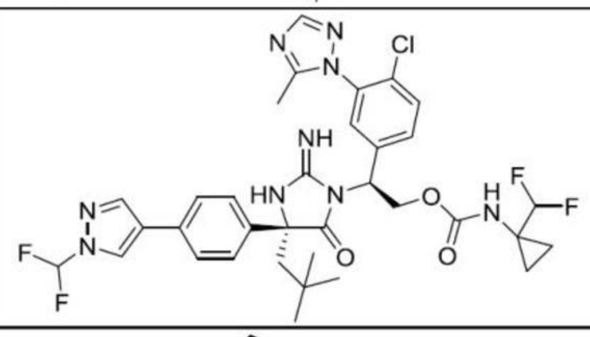
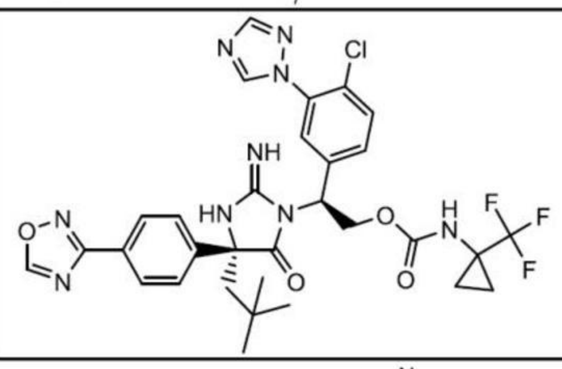
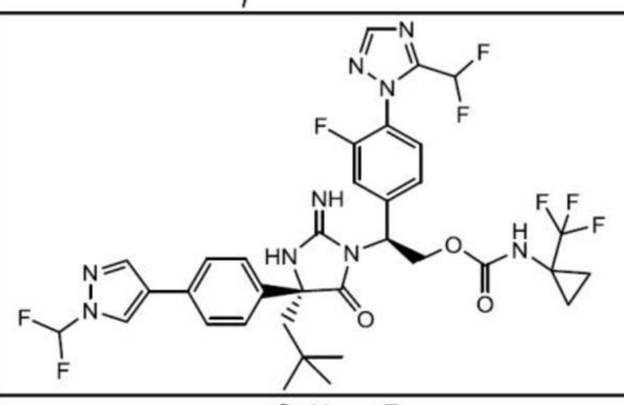
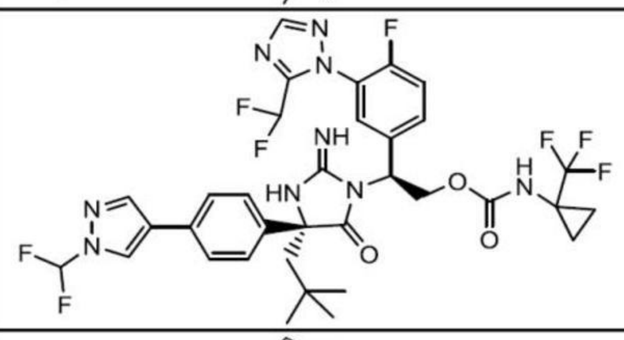
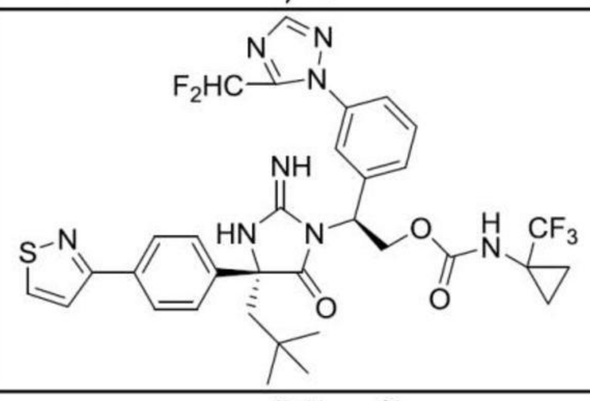
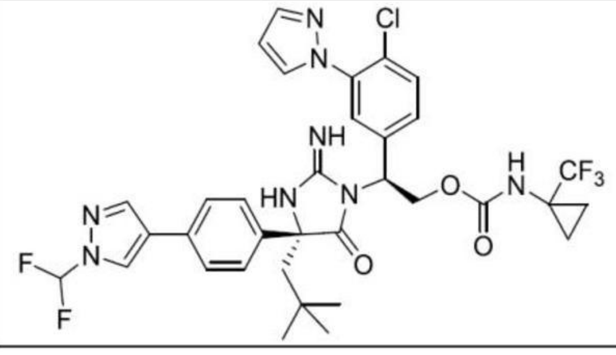
| | | | |
|---|---|---|---|
| **360** |  | 3.6 | 79.869 |
| **312** |  | 2.7 | 27.755 |
| **361** |  | 6.4 | 81.987 |
| **313** |  | 2.5 | 19.502 |
| **232** |  | 2.9 | 18.175 |
| **233** |  | 2.6 | 13.617 |
| **234** |  | 2.2 | 9.276 |
| **314** |  | 2.5 | 8.191 |
| **315** |  | 2.8 | 9.966 |

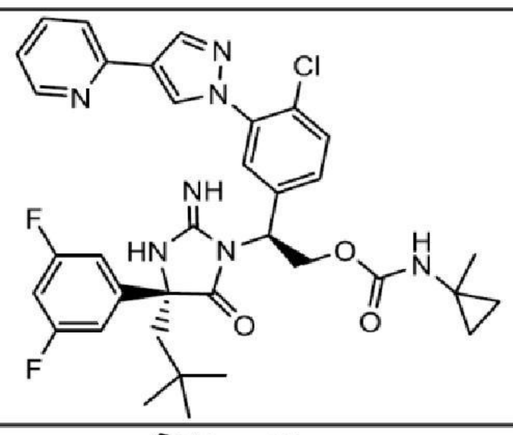
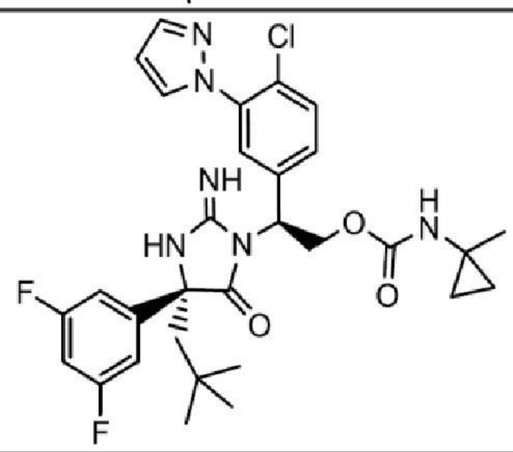
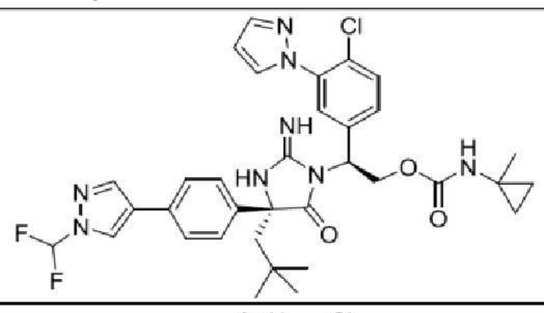
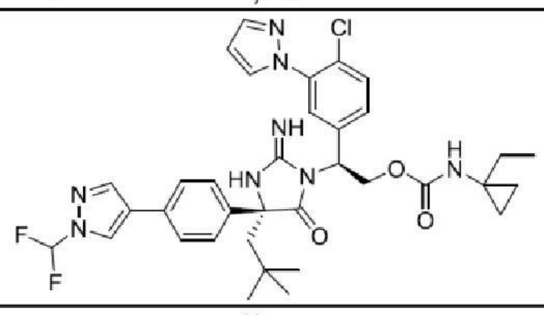
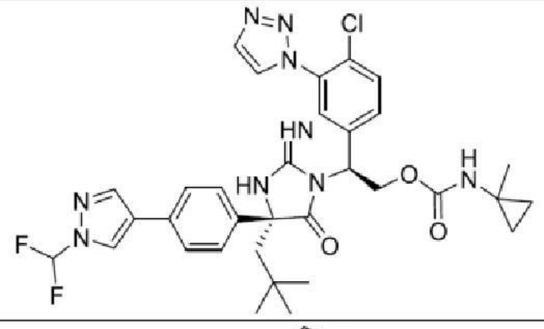
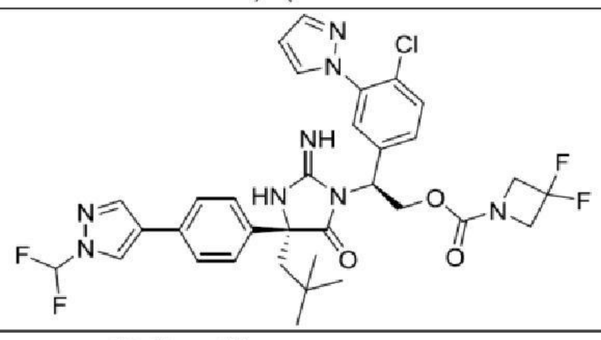
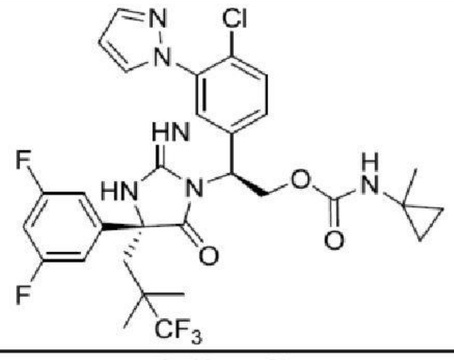
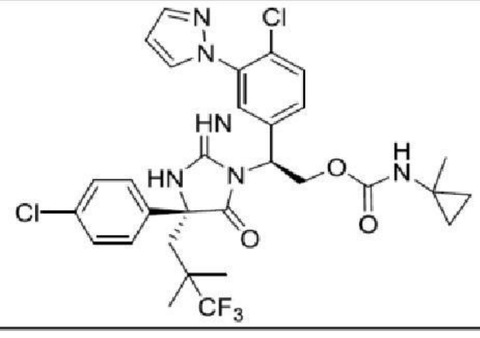
| | | | |
|---|---|---|---|
| **362** |  | 3.0 | 36.359 |
| **363** |  | 2.2 | 11.69 |
| **364** |  | 2.8 | 21.588 |
| **365** |  | 6.5 | 142.87 |
| **367** |  | 2.5 | 18.967 |
| **316** |  | 2.4 | 13.335 |
| **317** |  | 5.8 | 99.058 |
| **318** |  | 2.4 | 13.225 |
| **371** |  | 2.8 | 26.671 |

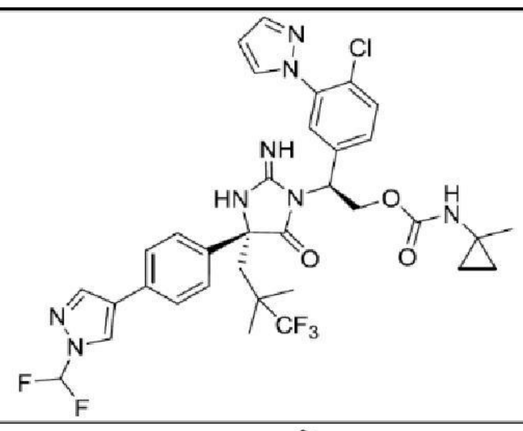
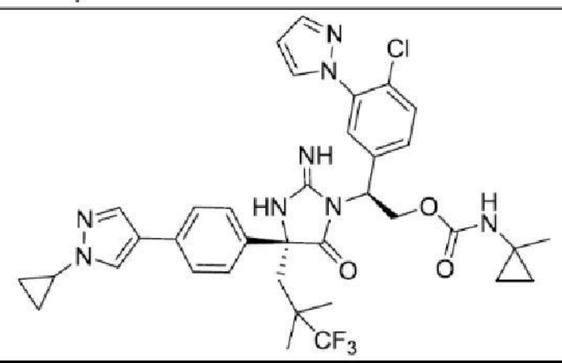
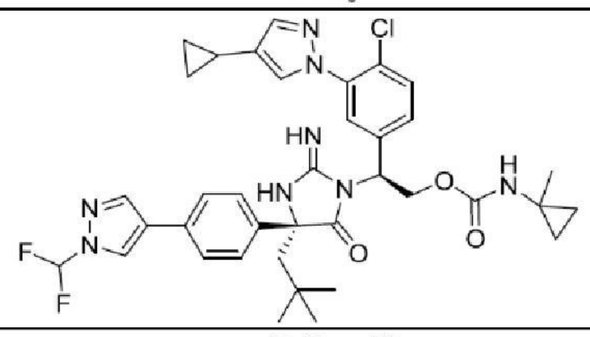
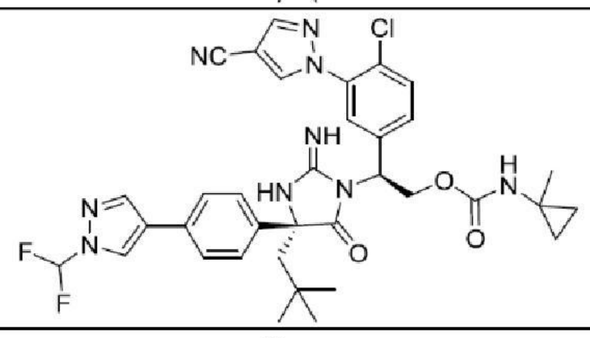
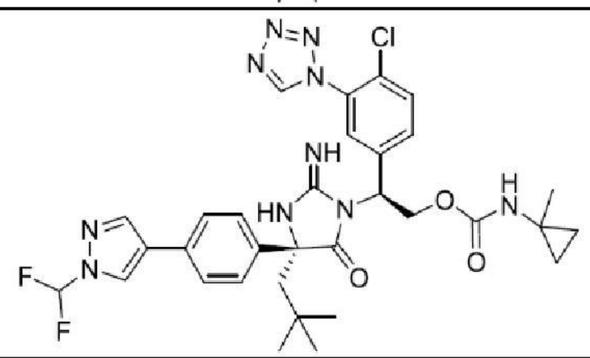
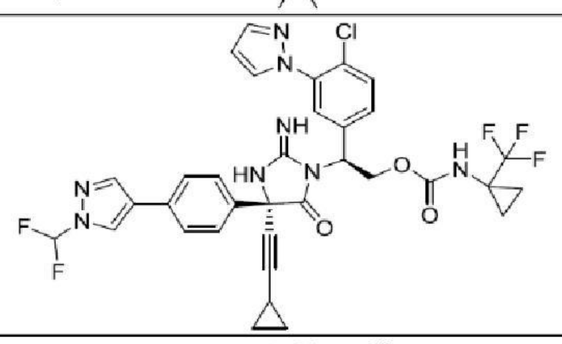
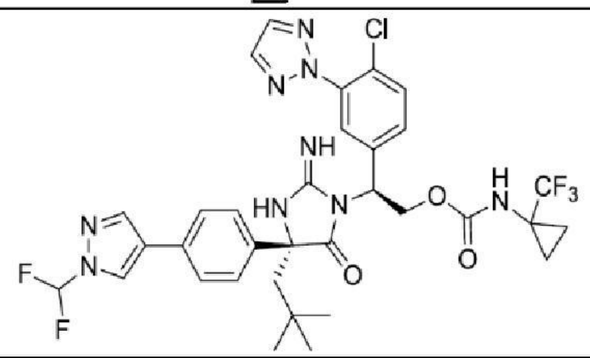
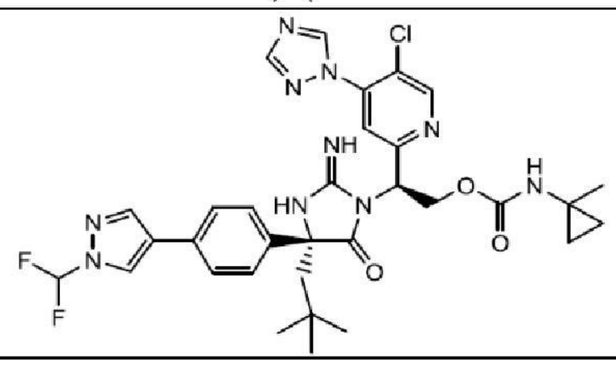
| | | | |
|---|---|---|---|
| **372** |  | 2.6 | 47.302 |
| **373** |  | 5.9 | 49.748 |
| **235** |  | 1.7 | 9.611 |
| **236** |  | 1.9 | 10.558 |
| **237** |  | 2.1 | 8.793 |
| **375** |  | 7.5 | 30.773 |
| **238** |  | 15.7 | 156.23 |
| **239** |  | 48.0 | 604.2 |

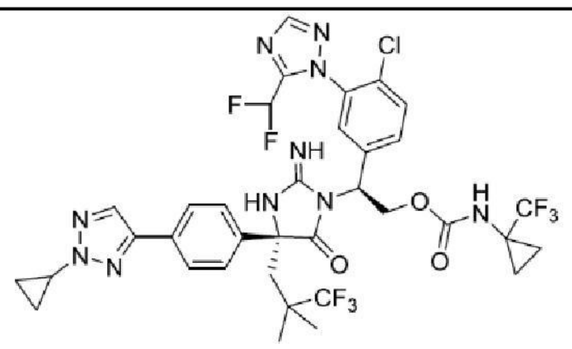
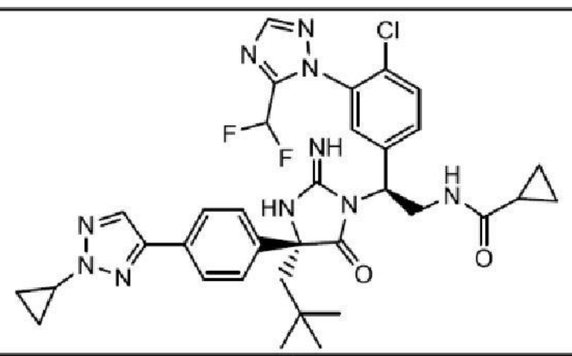
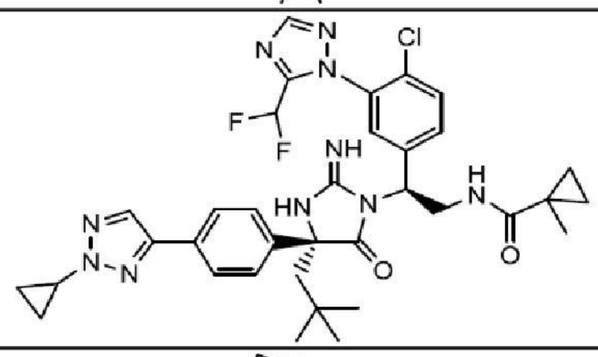
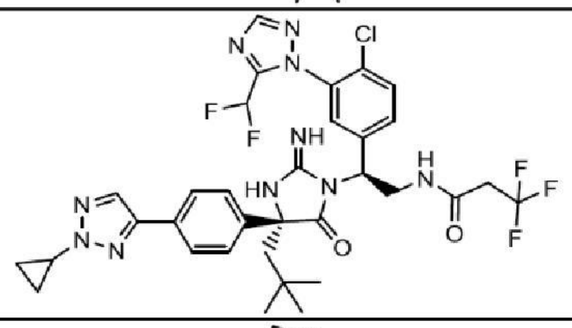
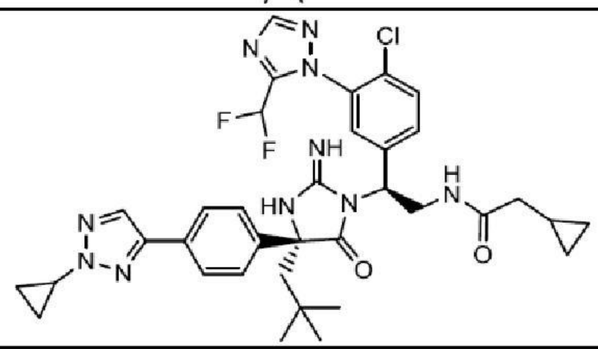
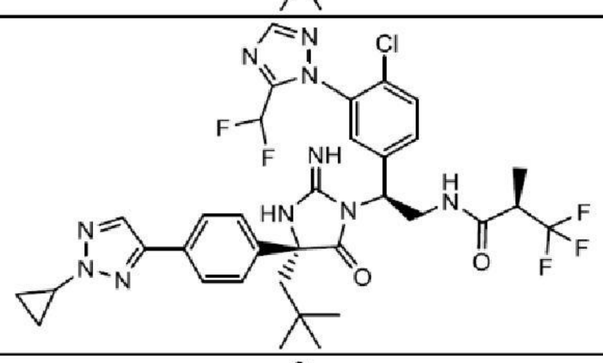
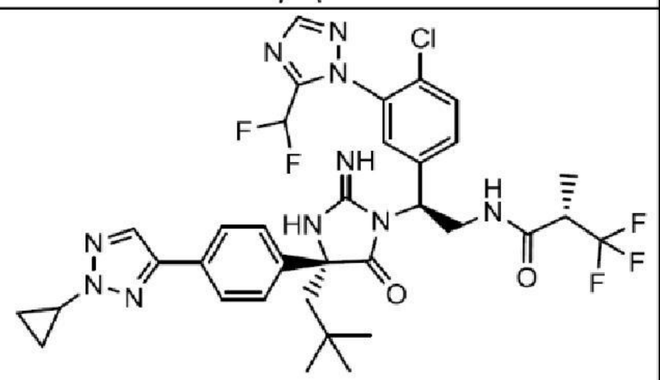
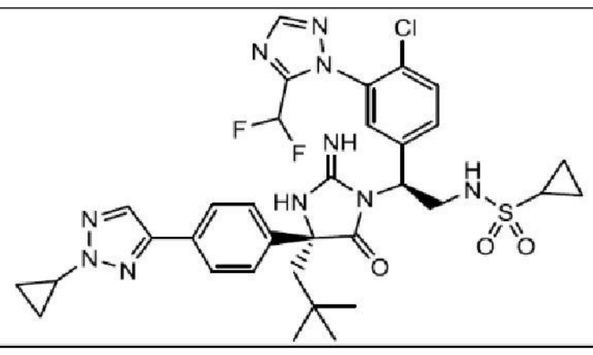
| | | | |
|---|---|---|---|
| **319** |  | 2.7 | 17.78 |
| **320** |  | 5.4 | 22.538 |
| **240** |  | 1.7 | 5.058 |
| **241** |  | 1.7 | 8.362 |
| **242** |  | 1.9 | 6.832 |
| **243** |  | 2.1 | 9.109 |
| **244** |  | 2.6 | 7.656 |
| **245** |  | 23.5 | 239.46 |

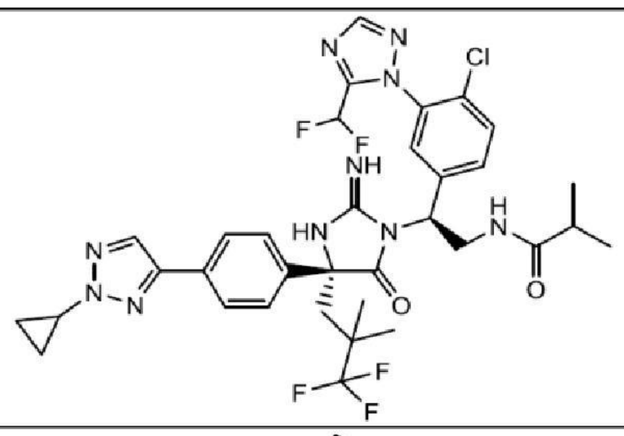
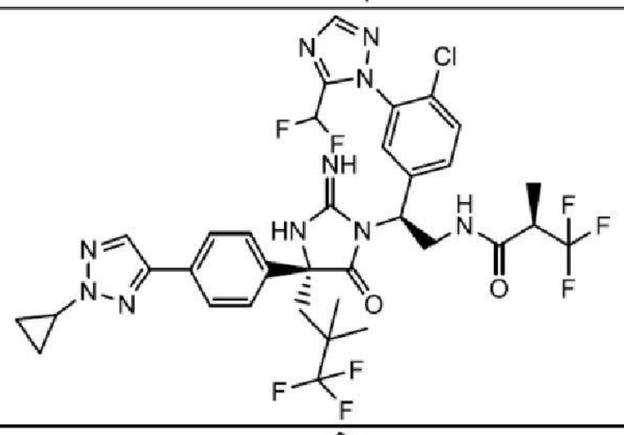
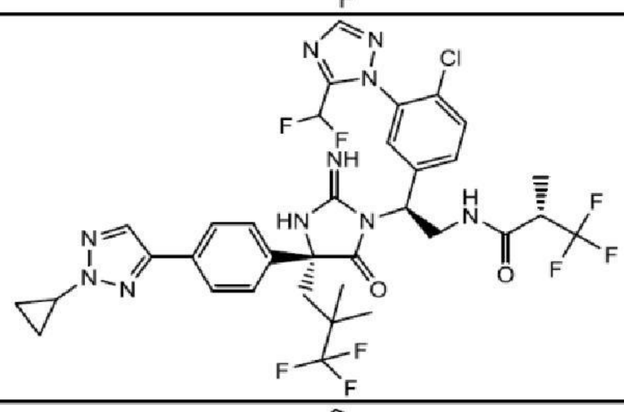
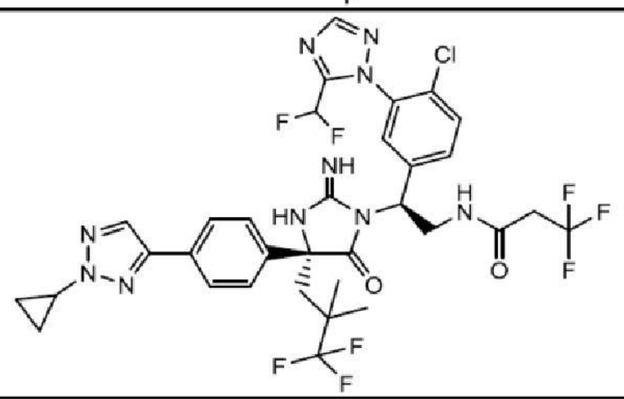
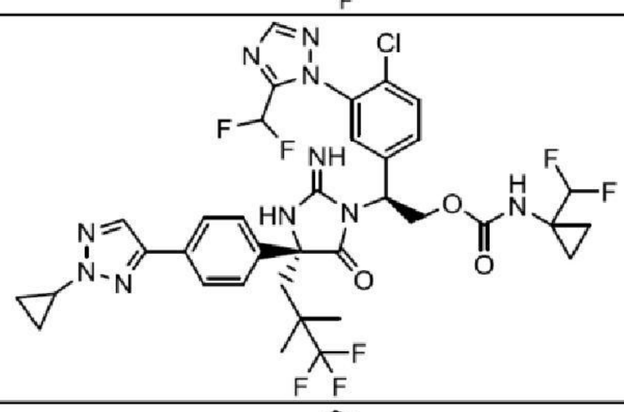
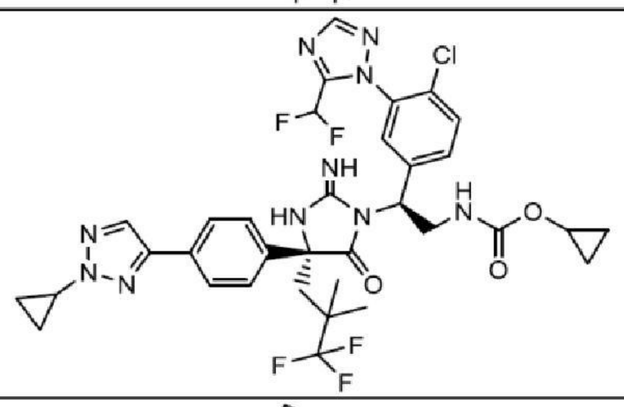
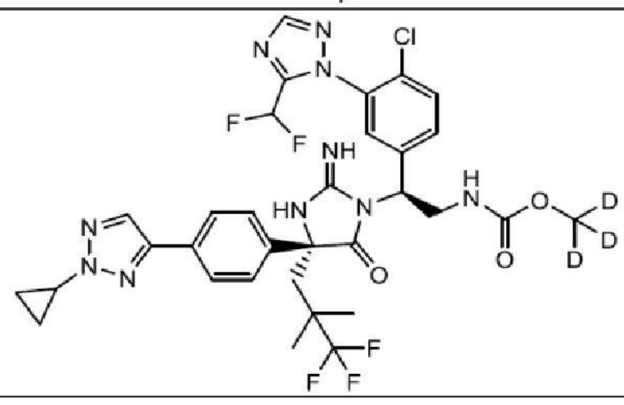
| | | | |
|---|---|---|---|
| **246** |  | 16.4 | 84.263 |
| **247** |  | 2.3 | 7.514 |
| **248** |  | 7.0 | 70.254 |
| **376** |  | 2.3 | 11.991 |
| **249** |  | 3.8 | 325.01 |
| **250** |  | 3.0 | 29.8 |
| **377** |  | 4.7 | 90.729 |
| **321** |  | 2.6 | 20.804 |
| **251** |  | 3.2 | 85.707 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **252** |  | 1.7 | 20.703 |
| **253** |  | 2.4 | 28.115 |
| **254** |  | 2.6 | 17.993 |
| **378** |  | 3.0 | 35.608 |
| **379** |  | 22.8 | 133.84 |
| **380** |  | 3.5 | 29.232 |
| **322** |  | 7.3 | 38.993 |
| **255** |  | 2.1 | 22.693 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **256** |  | 2.0 | 553.88 |
| **257** |  | 4.0 | 4175.2 |
| **258** |  | 2.6 | 28.503 |
| **259** |  | 2.7 | 65.443 |
| **260** |  | 2.8 | 32.413 |
| **261** |  | 2.1 | 29.036 |
| **262** |  | 2.9 | 1802.7 |
| **263** |  | 2.8 | 747.62 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **323** |  | 3.1 | 50.67 |
| **324** |  | 2.3 | 27.768 |
| **264** |  | 3.9 | 227.58 |
| **265** |  | 1.7 | 17.873 |
| **266** |  | 3.7 | 57.446 |
| **267** |  | 9.1 | 243.03 |
| **268** |  | 5.2 | 37.751 |
| **269** |  | 3.4 | 62.351 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **270** |  | 2.9 | 19.136 |
| **381** |  | 2.8 | 24.755 |
| **382** |  | 3.4 | 36.506 |
| **383** |  | 2.4 | 9.699 |
| **384** |  | 2.6 | 18.024 |
| **385** |  | 2.6 | 12.776 |
| **386** |  | 2.8 | 23.421 |
| **387** |  | 3.7 | 47.9 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **388** |  | 2.8 | 16.879 |
| **389** |  | 2.8 | 12.163 |
| **390** |  | 3.4 | 20.922 |
| **391** |  | 3.3 | 12.477 |
| **271** |  | 2.5 | 12.613 |
| **392** |  | 3.7 | 24.289 |
| **393** |  | 2.5 | 27.039 |

【0729】

**β-分泌酶(BACE)抑制分析法**

藉由螢光讀取器，使用酶分析法量測針對β-分泌酶(BACE)之抑制性效能。將50 nM重組型人類BACE-1 (R&D Systems)及各種濃度中之一種之測試化合物添加至含有20 mM乙酸鈉(pH 4.8，具有0.06% Triton X-100)及1% DMSO之反應緩衝液中。在15分鐘預培育之後，藉由添加螢光受質Mca-SEVNLDAEFRK(Dnp)RR-NH2 (R&D Systems)(SEQ ID NO:2)達到1.0 μM之最終濃度來起始酶促反應。分析溶液之總體積為100 μL。經10分鐘使用320 nm之激發波長及405 nm之偵測波長在Tecan Infinite M1000盤讀取器上量測反應。進展曲線之斜率為反應速率之量度。以抑制劑濃度之函數形式標繪反應速率，且使用Graphpad PRISM軟體藉由四參數對數擬合來擬合資料，得到$IC_{50}$值。此分析法中使用之陽性對照化合物為β-分泌酶抑制劑IV (可商購，CAS編號797035-11-1)，其在J Med Chem 2004, 47(26), 6447-6450中描述為化合物3，展示37 nM之平均$IC_{50}$。

【0730】對於本文所揭示之化合物之子集，測定BACE抑制活性。對於化合物32、90、113、131、146、152、155、177、185、194、195、212、218、223、236、242、244、270、271、286、311、335、348、349及389，相應BACE $IC_{50}$值皆大於100,000 nM。因此，化合物在BACE中無活性且證實HIV蛋白酶之選擇性抑制劑。

【0731】

**抗性分析**

藉由Monogram Biosciences使用其專有PhenoSense HIV分析法進行抗性測試。此分析法使用單複製週期重組型病毒評估藥物敏感性，該病毒含有來自患者血液樣品之HIV-1之蛋白酶(胺基酸1-99加p7/p1/p6 gag裂解

位點)及逆轉錄酶(胺基酸1-304)編碼區。$EC_{50}$之倍數變化報導於表2中。

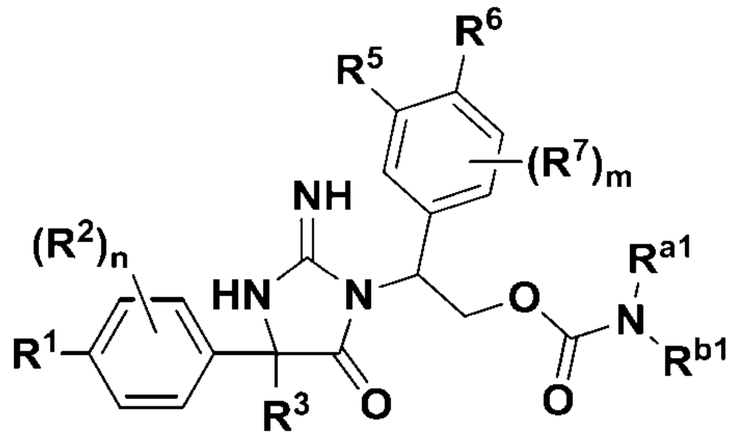
**表2**

| | $EC_{50}$之倍數變化 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗性突變 | 阿紮那韋 | 地瑞那韋 | 化合物155 | 化合物307 | 化合物146 |
| L10F M46I I47V I50V I54V G73S I84V L90M | 30.0 | >615 | 4.59 | 3.4 | 10 |
| L10I V32I L33F M46L I54L I84V L89V | 97.0 | >615 | 0.74 | 0.96 | 0.98 |
| L10I V32I M46I I47V I50V I54L L90M | 36.0 | >615 | 4.45 | 4.47 | 4.31 |
| L10F V32I M46I I47V I50V I54L I84V | 5.67 | 383 | 1.11 | 0.86 | 1.83 |
| L33F M46I I50V L76V | 1.91 | 37.0 | 1.52 | 2.1 | 1.49 |
| L10I M46I I50V | 1.99 | 11.0 | 1.79 | 3.39 | 3.05 |
| L10F M46L I54V V82A I84V | >101 | 9.02 | 1.11 | 1.4 | 1.8 |
| L10I V32I M46I I47V G48V I54M V82T L90M | 11.0 | 6.92 | 3.15 | 1.65 | 2.75 |
| L10I L33F/L G48V G73S V82A | >101 | 2.28 | 2.57 | 2.87 | 2.37 |
| L10V/L M46I I50L V82A | >101 | 1.96 | 8.43 | 6.4 | 6.47 |
| L10I L33F G48V I50L I54V/I V82A | 87.0 | 1.13 | 0.70 | 0.73 | 0.66 |
| D30N L33F N88D L90M | 5.27 | 0.87 | 6.74 | 3.8 | 5.88 |

# 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

一種式($I_b$)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



$I_b$

其中，

n為0-2；

m為0-1；

$R^1$係選自由以下組成之群：氫、鹵素、氰基、$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、5-10員雜芳基、3-12員雜環基、5-10員芳基及3-10員環烷基，其中各5-10員雜芳基、3-12員雜環基、5-10員芳基及3-10員環烷基係未經取代或經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^2$係獨立地選自由以下組成之群：氫、氰基、$C_{1-6}$烷基、-$NR^aR^b$、鹵素或-$OR^a$，其中該$C_{1-6}$烷基係未經取代或經1-5個$R^{20}$基團取代；或其中$R^1$及$R^2$與其所連接之原子共同形成雜芳基，其係未經取代或經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^3$為$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$炔基或3-10員環烷基，各自係未經取代或經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^5$係選自由以下組成之群：氰基、鹵基及5-10員雜芳基，其中該5-10員雜芳基係未經取代或經1-5個$R^{20}$基團取代；

$R^6$為氫、鹵素、-CN、$C_{1-3}$鹵烷氧基、-$C(O)NR^aR^b$或5-10員雜芳

基，其係未經取代或經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^7$係獨立地選自由以下組成之群：氰基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、-$NR^aR^b$、鹵素、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基，其中各$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、5-10員芳基、3-6員環烷基、5-10員雜芳基及3-12員雜環基係未經取代或經1-5個$R^{20}$基團取代；

各$R^a$及$R^b$係獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、3-12員雜環基、5-10員芳基、5-10員雜芳基，其各自係未經取代或經一至五個$R^{21}$基團取代；或$R^a$及$R^b$與其所連接之原子共同形成3-12員雜環基，其係未經取代或經一至五個$R^{21}$基團取代；

各$R^{20}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、5-10員芳基、5-10員雜芳基、鹵素、側氧基、-$OR^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^b$、-$NR^aC(O)OR^b$、-$S(O)_{0-2}R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$N_3$、-CN或-$NO_2$，或兩個附接至同一個基團之$R^{20}$基團可結合在一起以形成稠合、螺環或橋聯$C_{3-10}$環烷基或3-12員雜環基環，其中各$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、5-10員芳基、5-10員雜芳基係未經取代或經一至五個鹵素、側氧基、-$OR^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^b$、-$NR^aC(O)OR^b$、-$S(O)_{0-2}R^a$、-$S(O)_2NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^b$、-$N_3$、-CN、3-12員雜環基或-$NO_2$取代；

$R^{a1}$及$R^{b1}$各自獨立地選自由以下組成之群：氫、$C_{1-6}$烷基、3-10員環烷基、-$S(O)_2R^{21}$，其各自係未經取代或經一至五個$R^{21}$基團取代；或其中$R^{a1}$及$R^{b1}$附接至同一個基團以形成3-12員雜環基，其係未經取代或經

一至五個$R^{21}$基團取代；及

各$R^{21}$係獨立地選自由以下組成之群：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、3-10員環烷基、$C_{1-6}$烷氧基、3-12員雜環基、5-10員芳基、5-10員雜芳基、羥基、胺基、$-S(O)_2-CH_3$、$C_{1-6}$烷基胺基、-CN或鹵素。

【第2項】

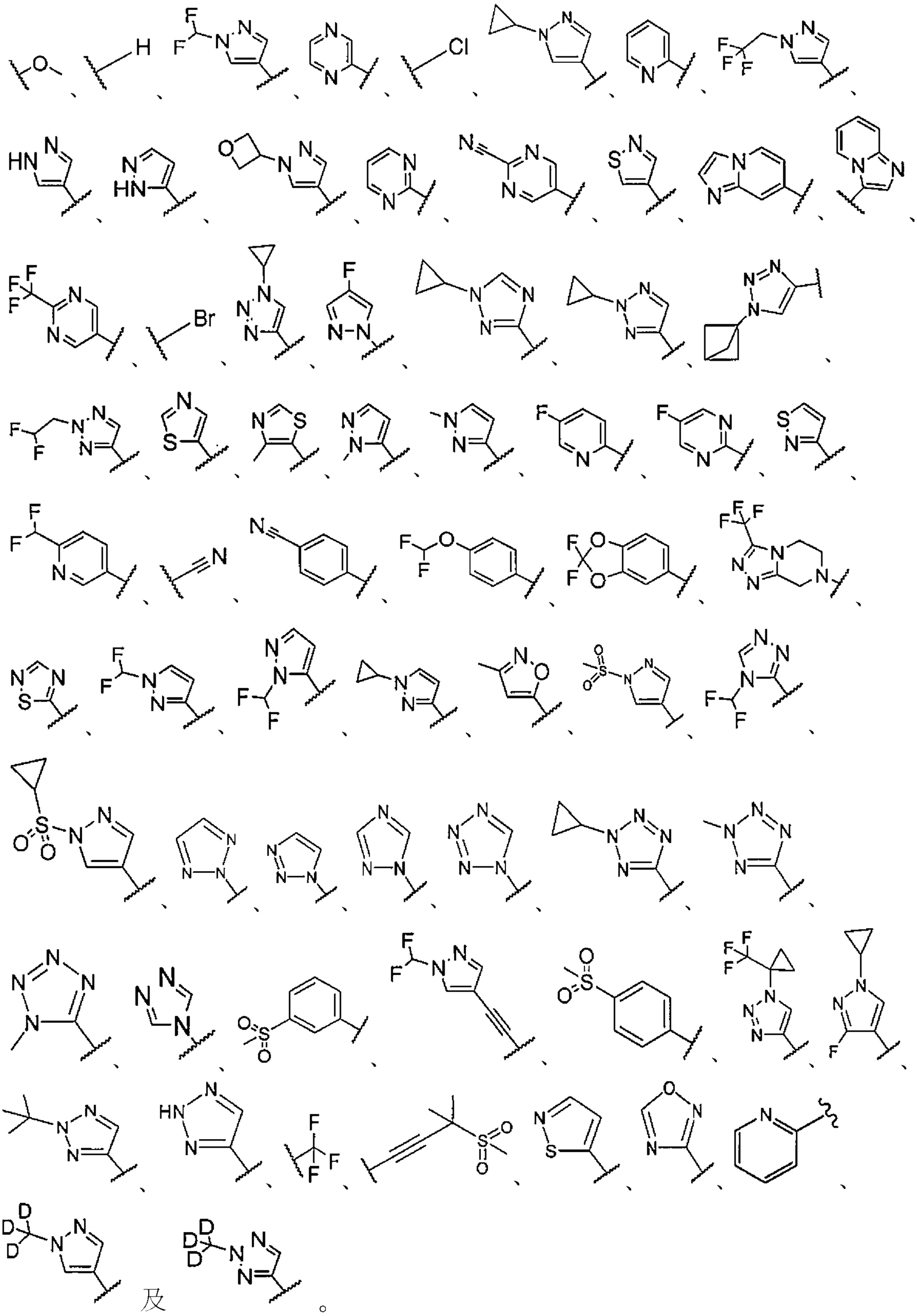
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{a1}$及$R^{b1}$係各自獨立地選自氫或環丙基，其中該環丙基係未經取代或經$C_{1-6}$鹵烷基取代。

【第3項】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該$C_{1-6}$鹵烷基為$CF_3$或$CHF_2$。

【第4項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$係選自由以下組成之群：



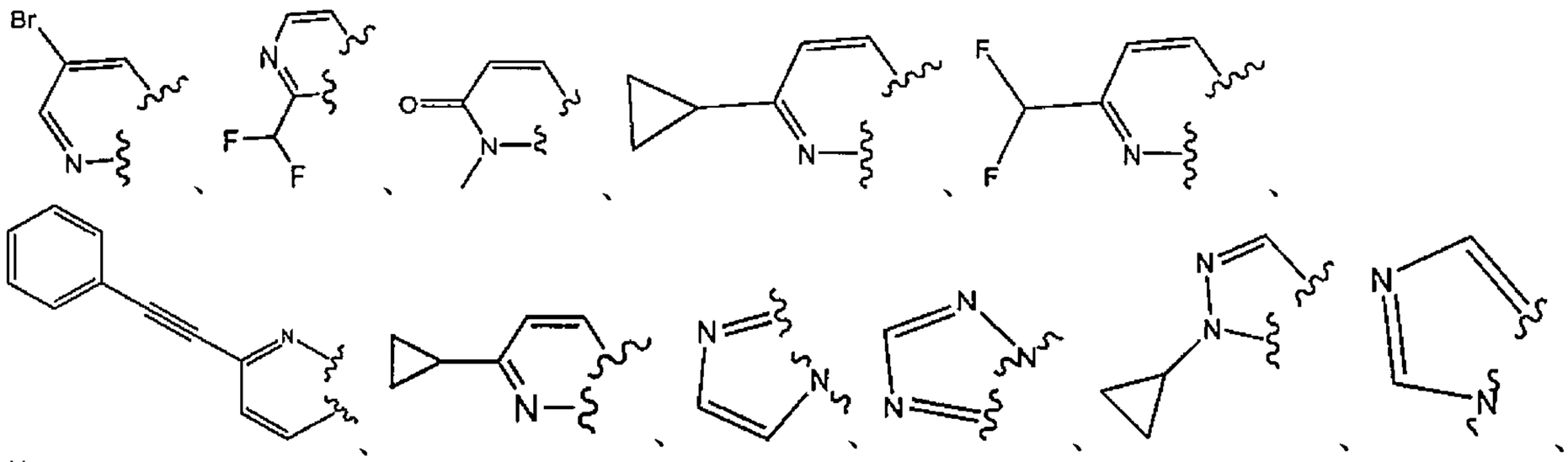
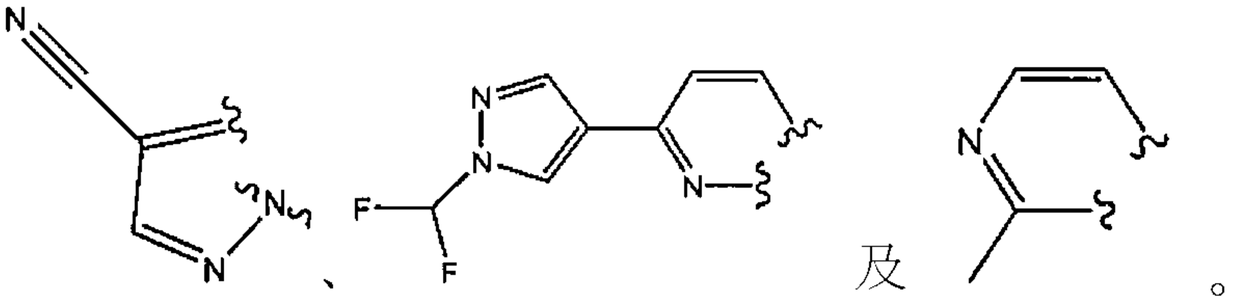


及

。

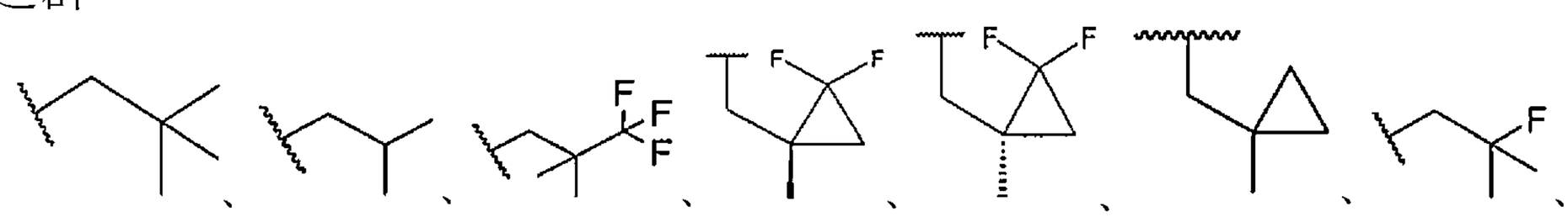
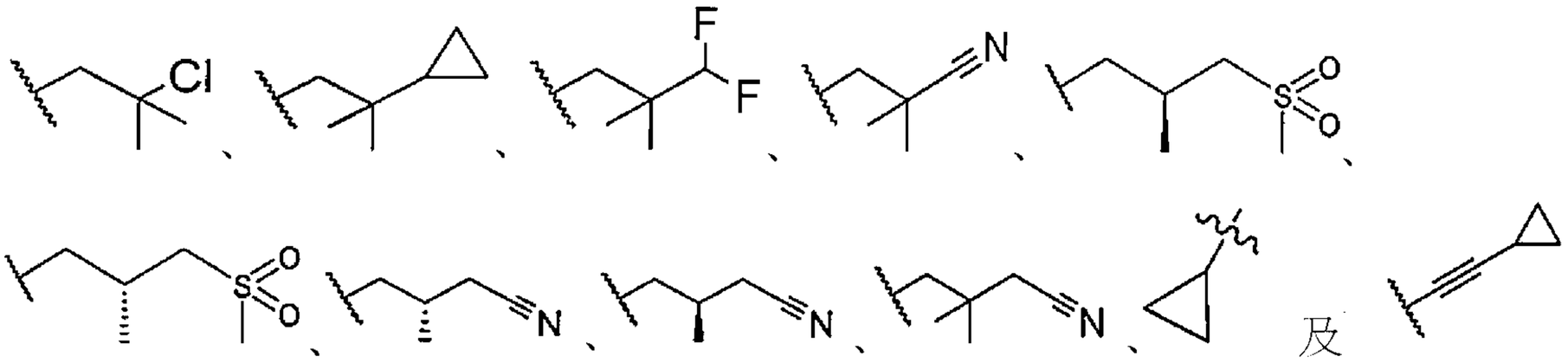
【第5項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$及$R^2$與其所連接之碳及/或雜原子一起形成由以下組成之基團：

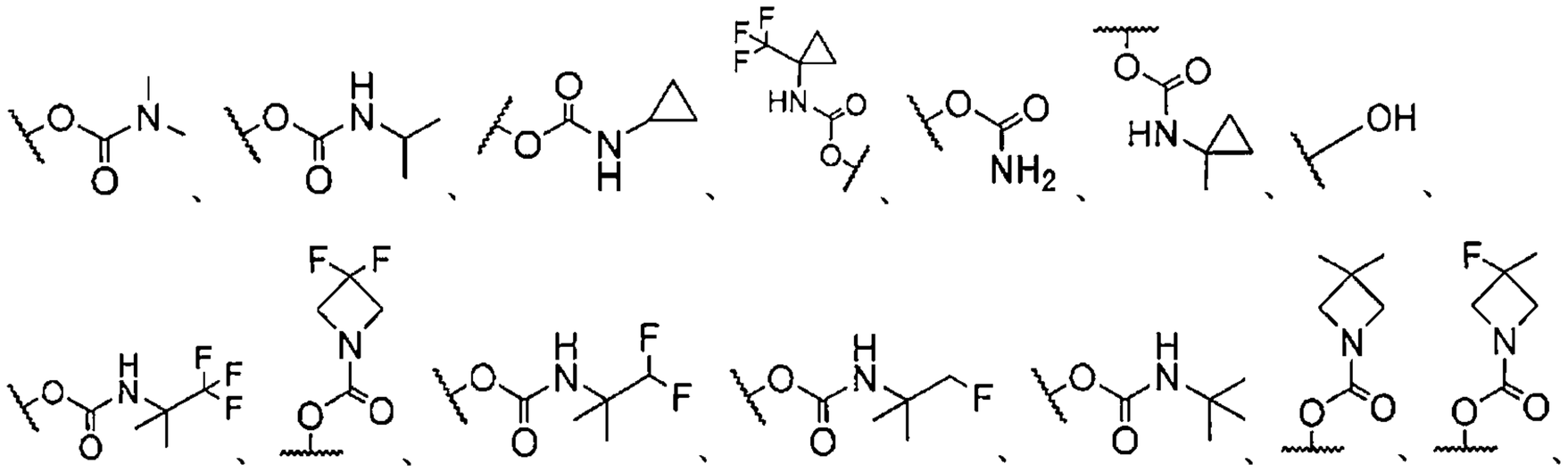
【第6項】

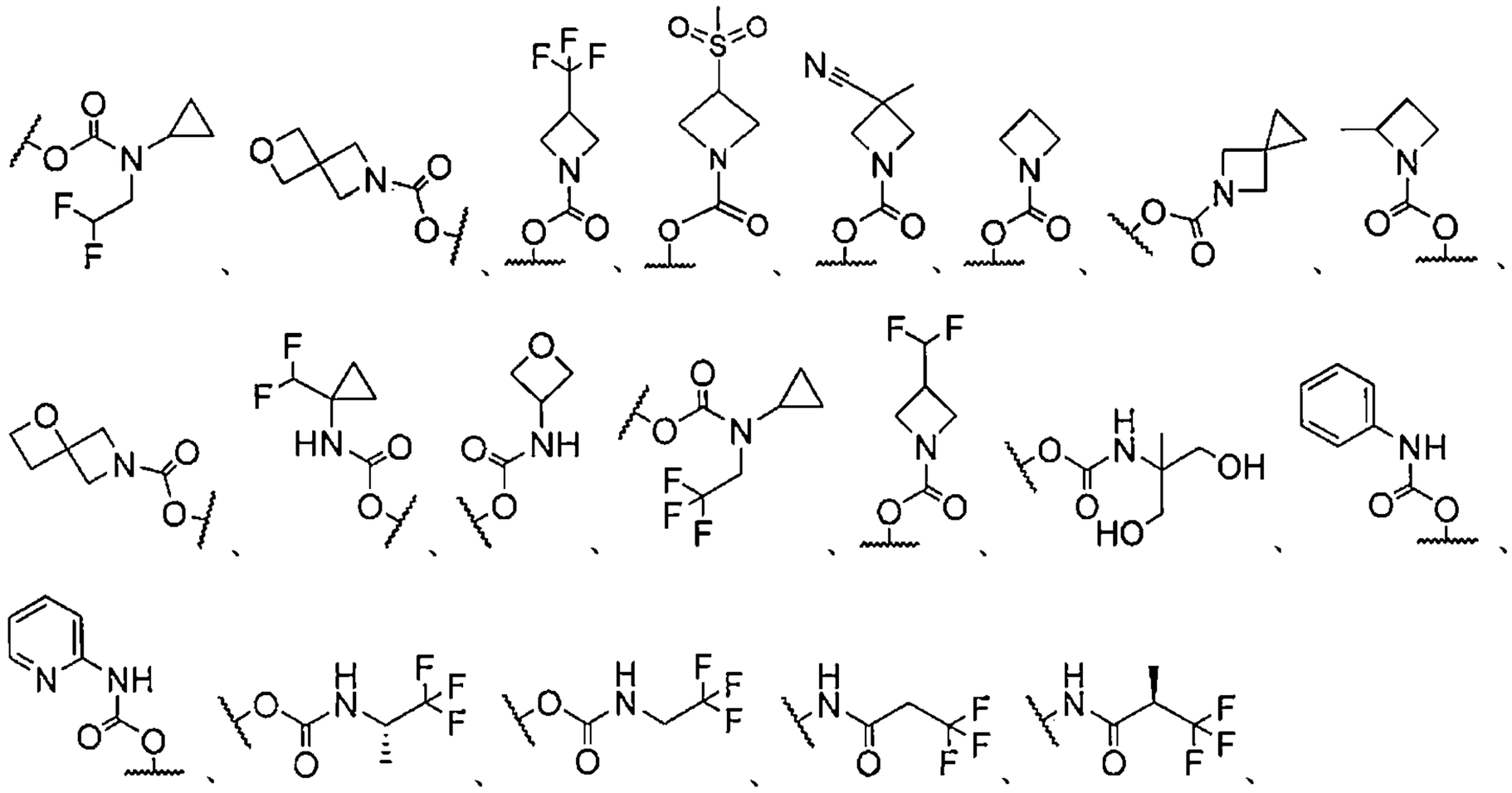
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$係選自由以下組成之群：

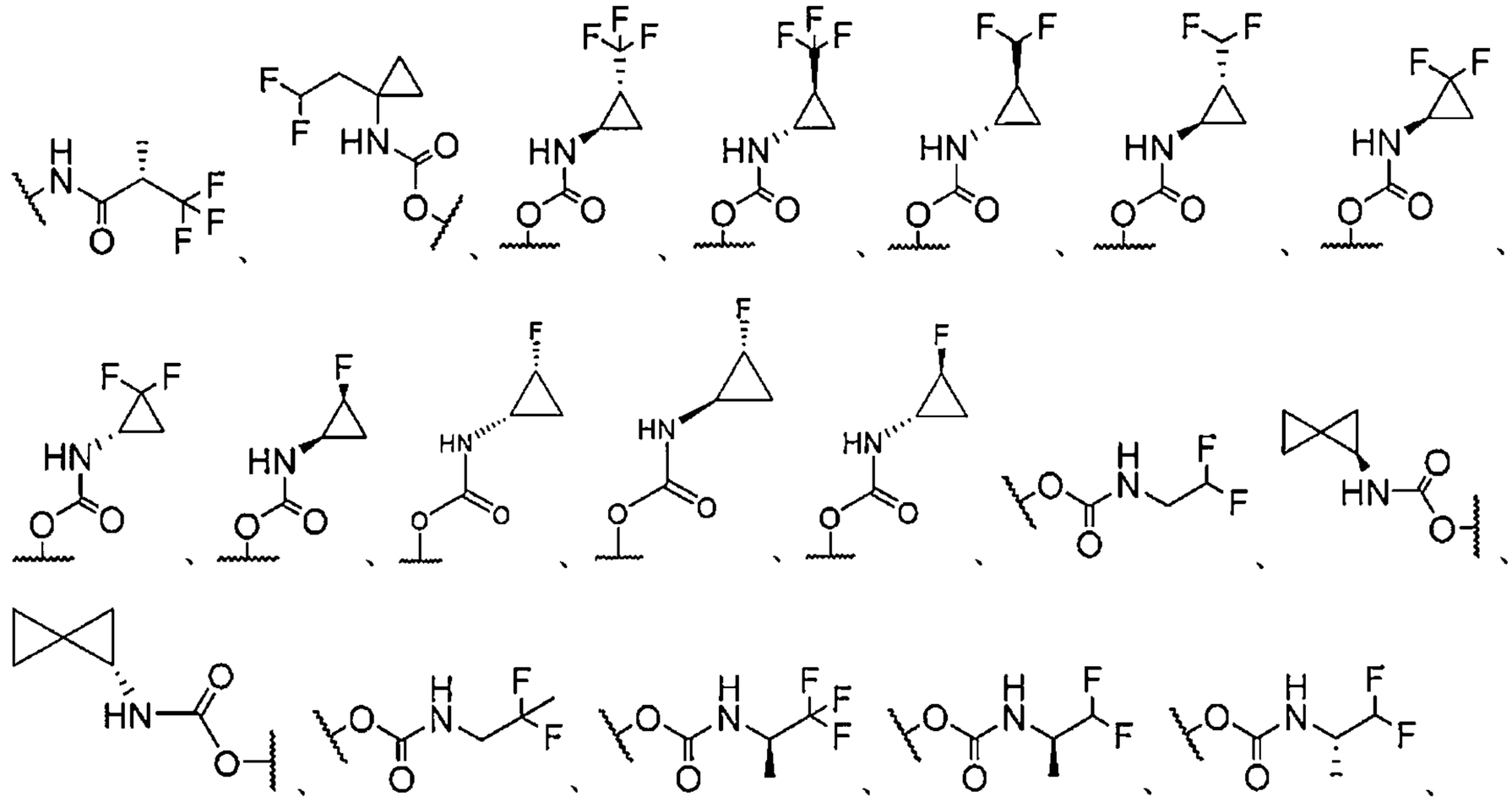



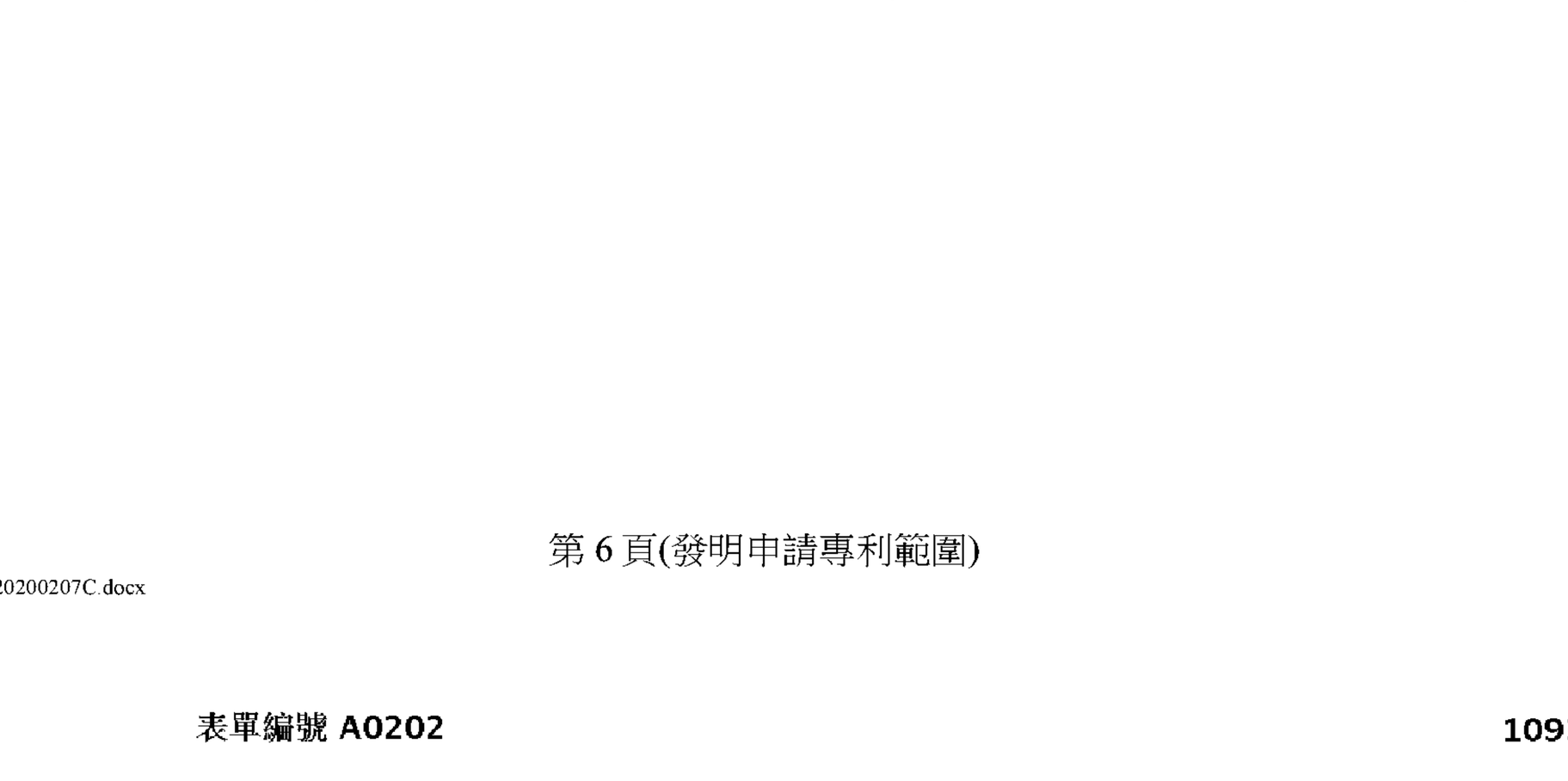
【第7項】

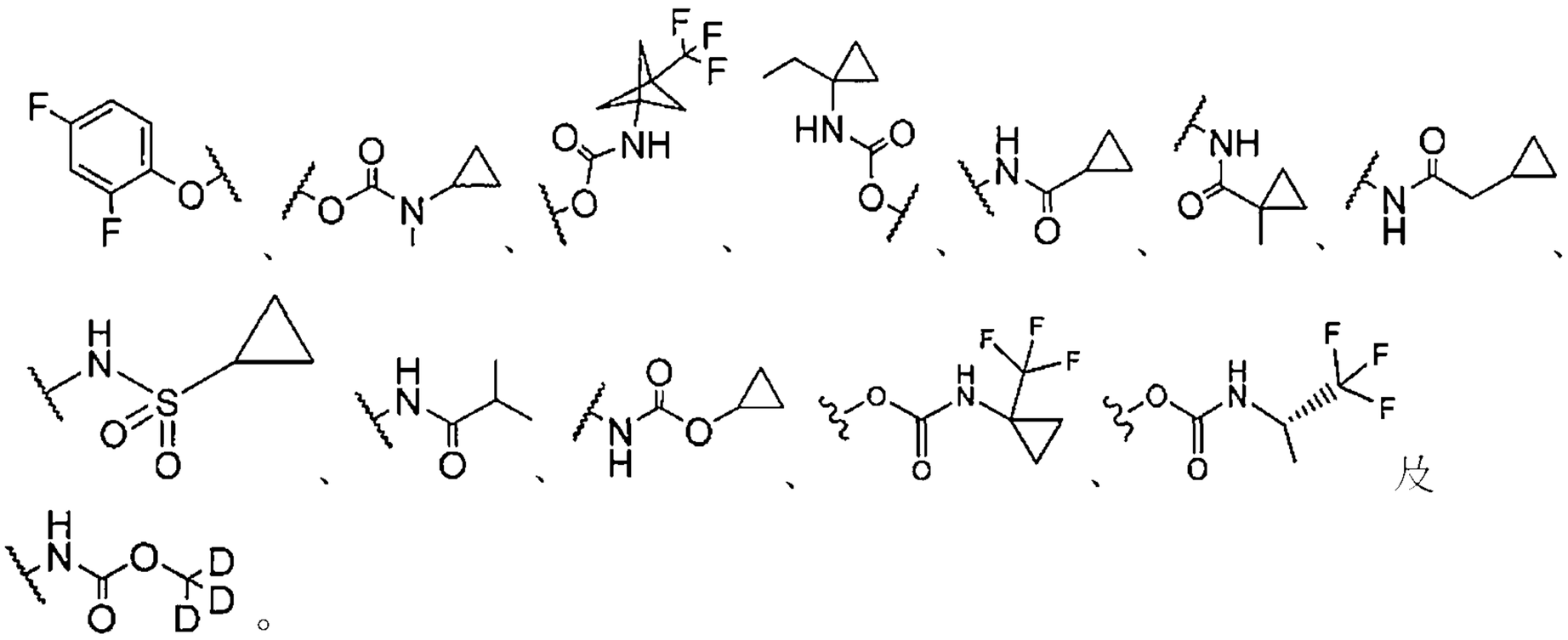
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^4$係選自由以下組成之群：







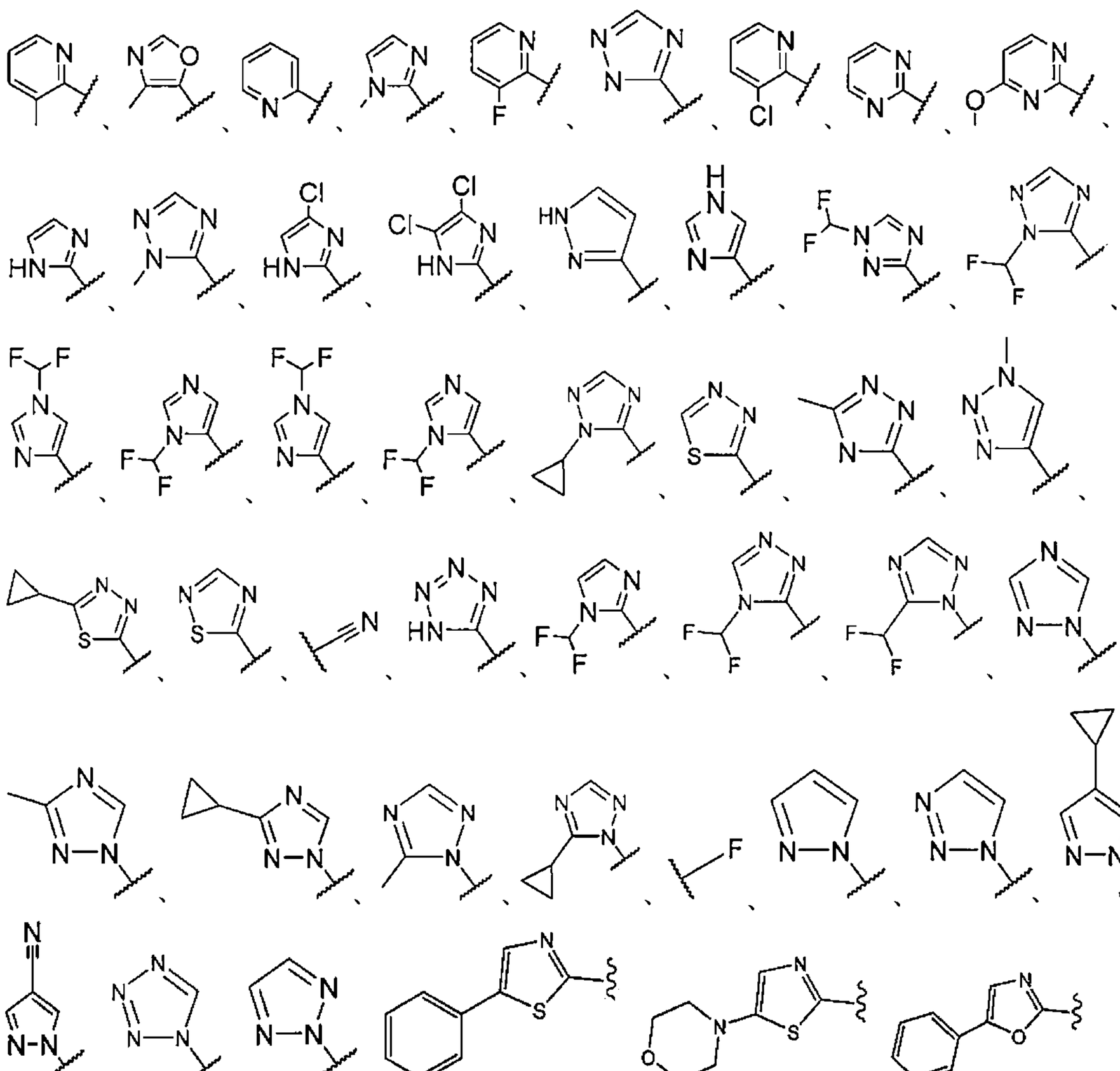


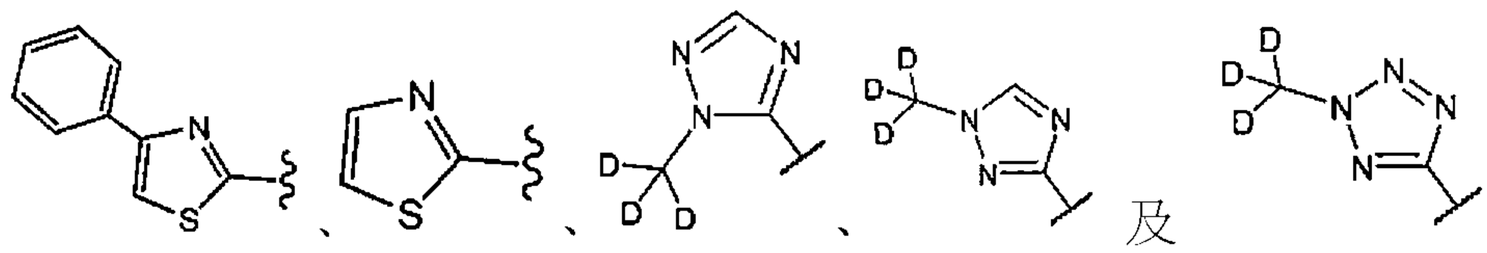


及

【第8項】

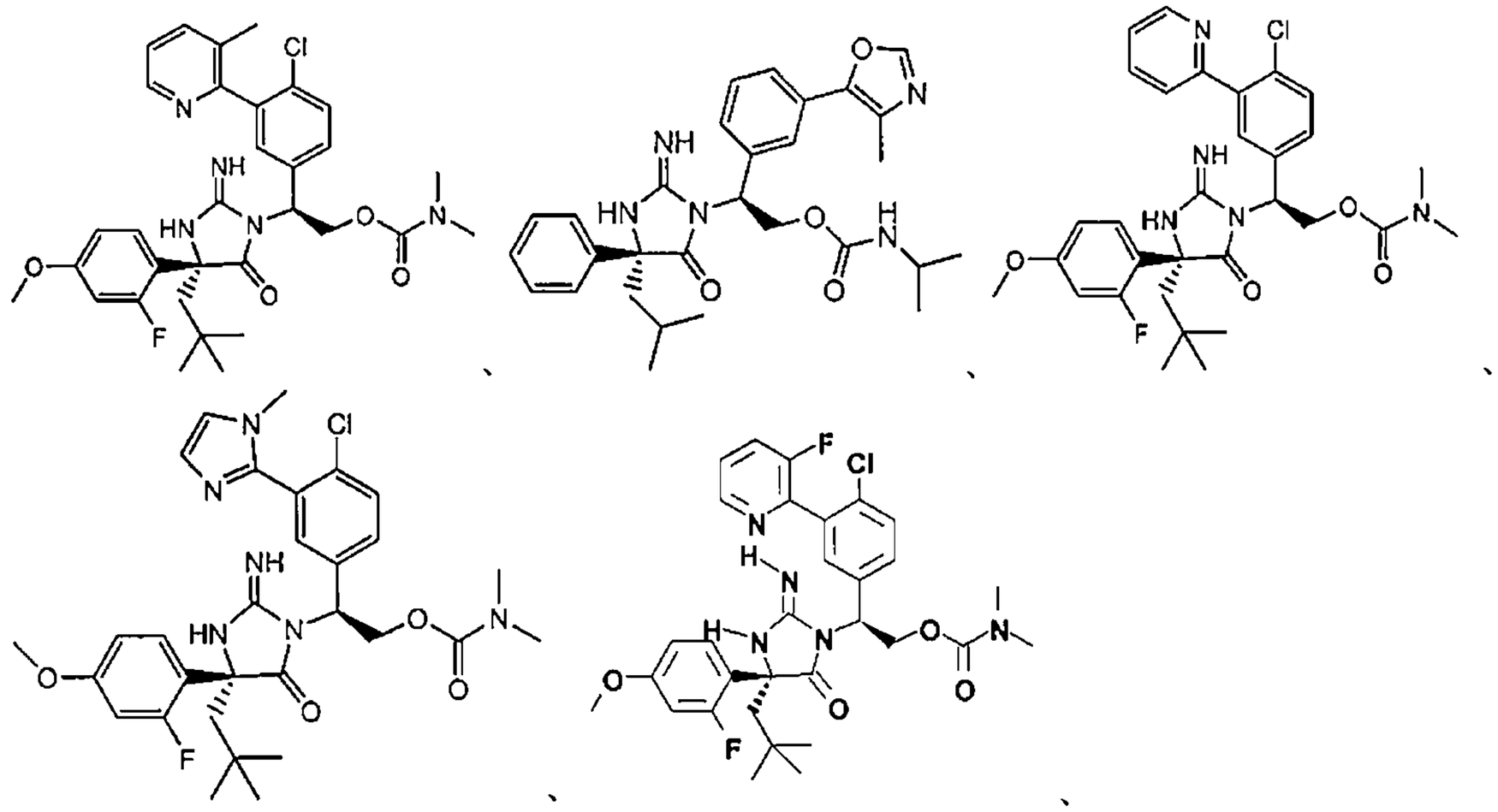
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^5$係選自由以下組成之群：

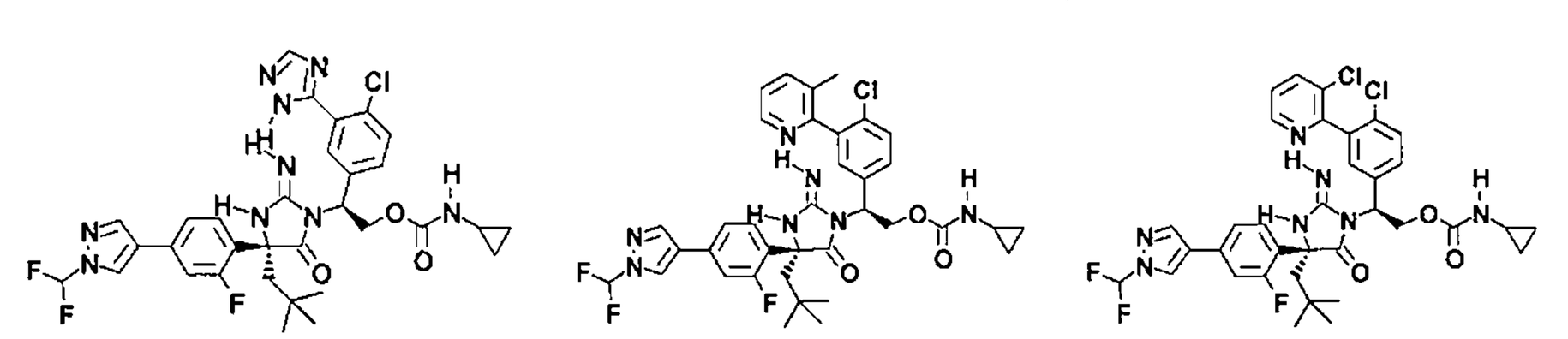


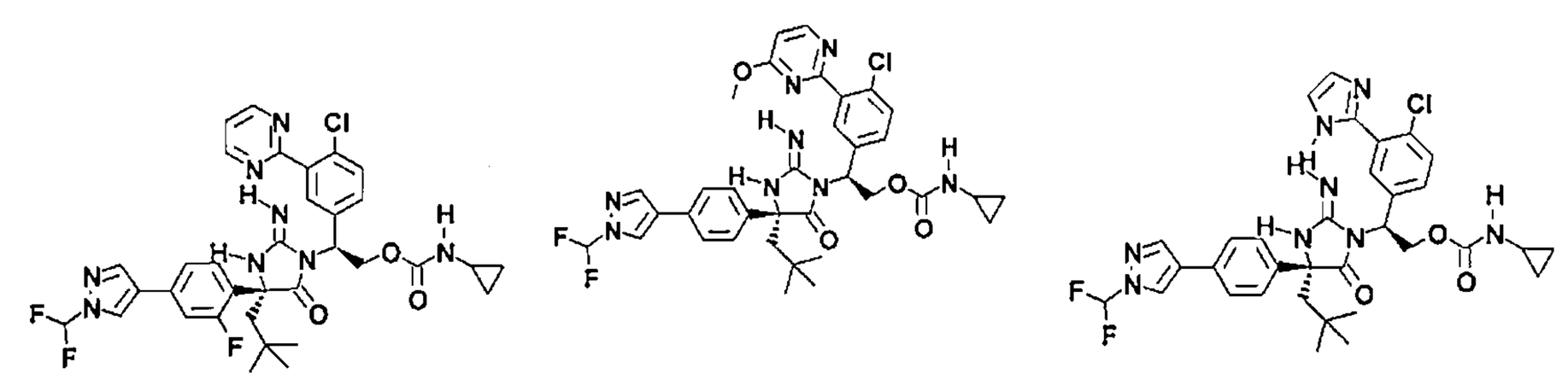


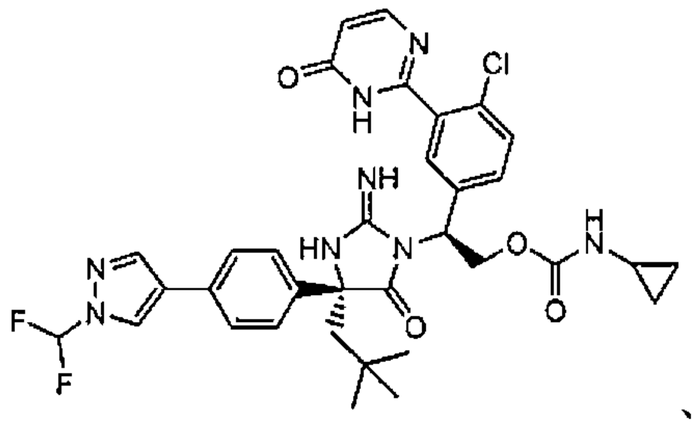
【第9項】

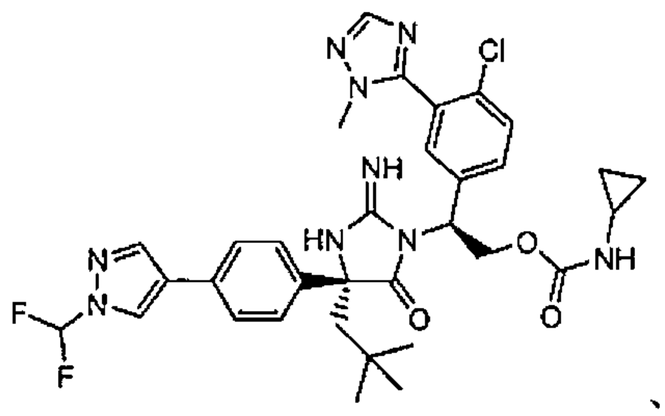
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由以下組成之群：

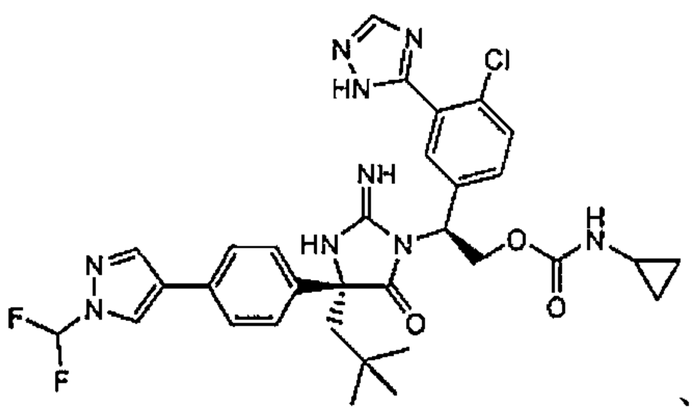


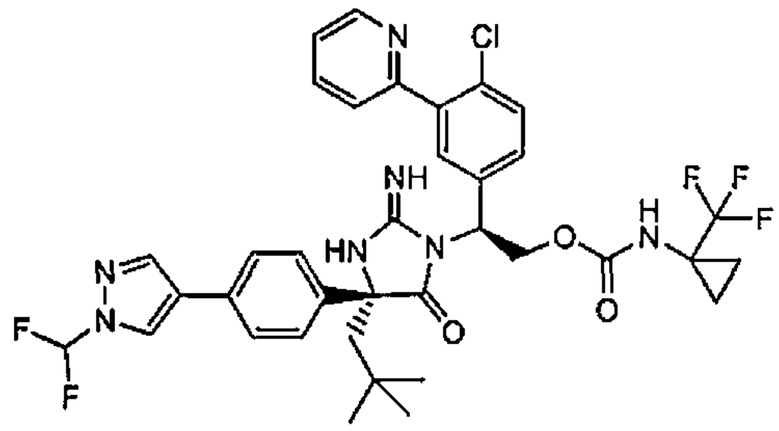


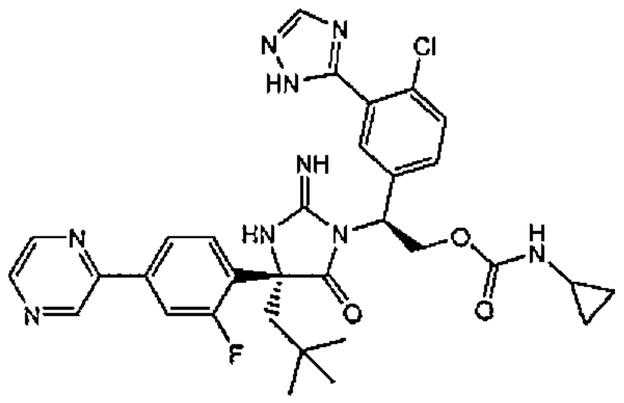


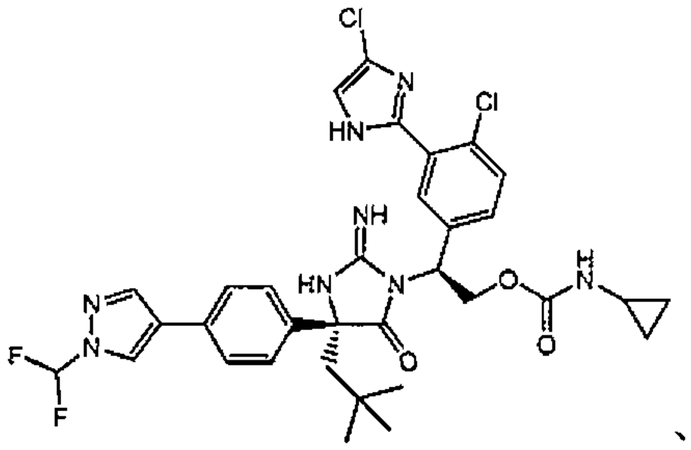


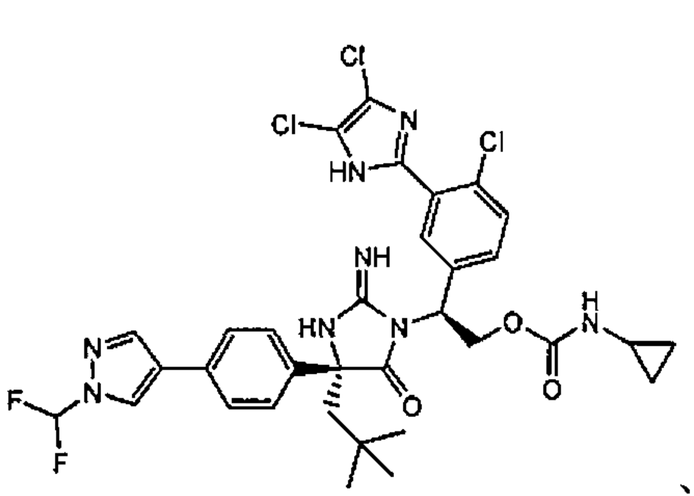


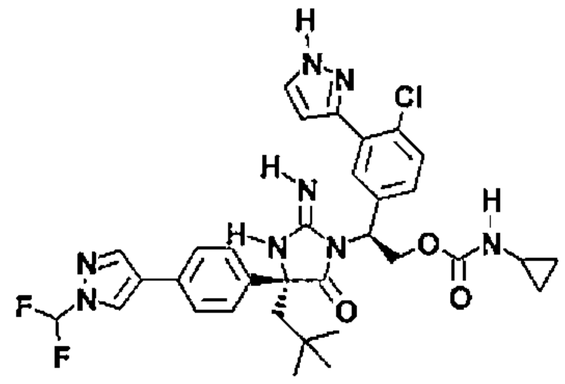


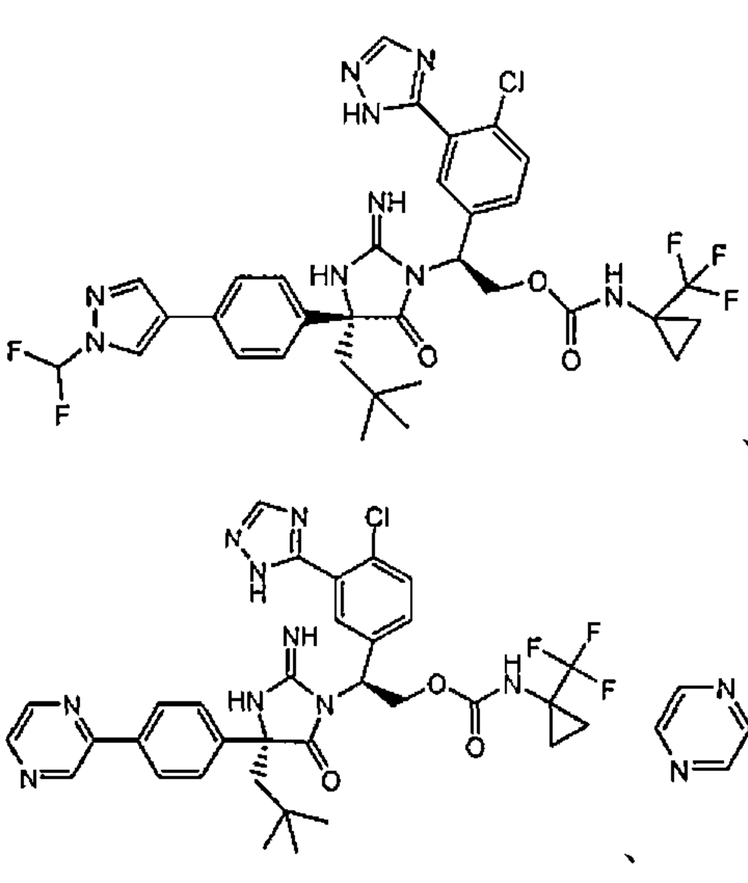


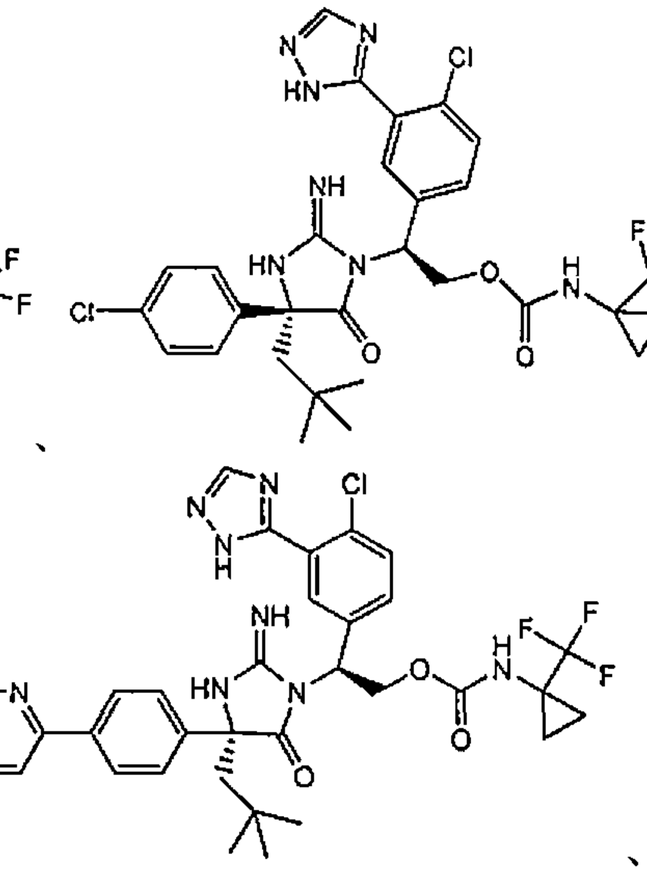


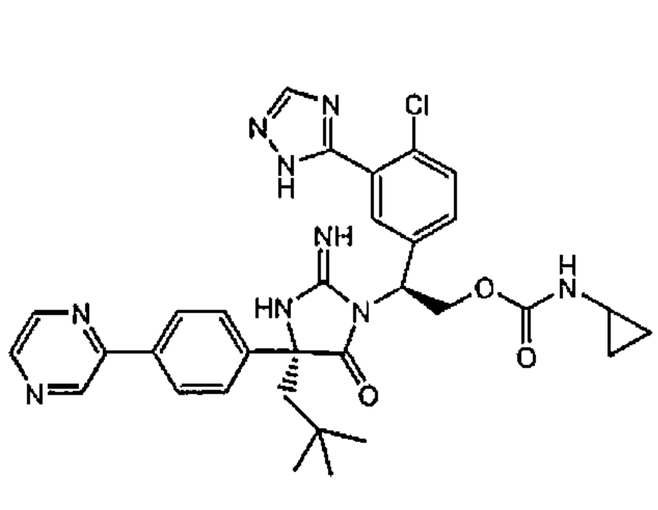


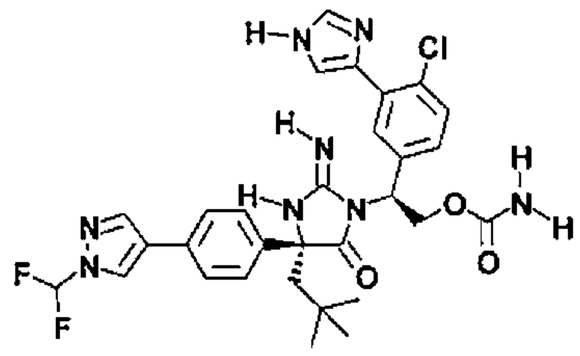


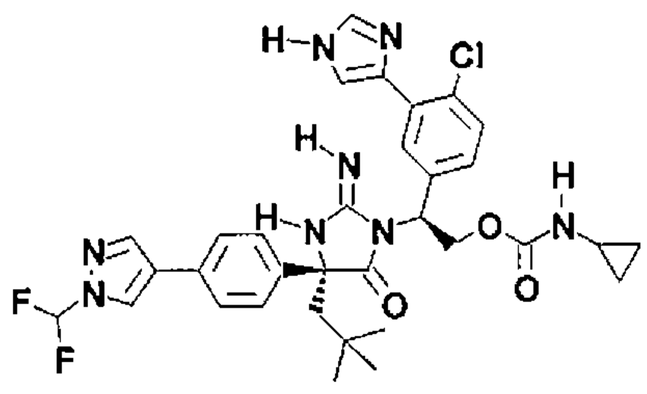


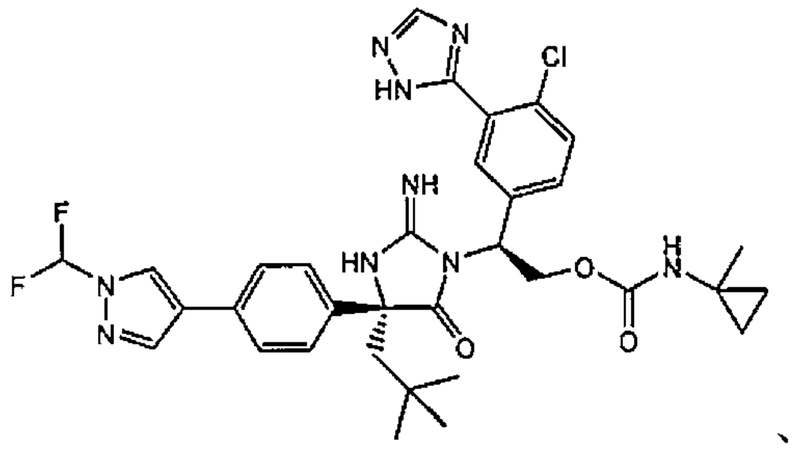


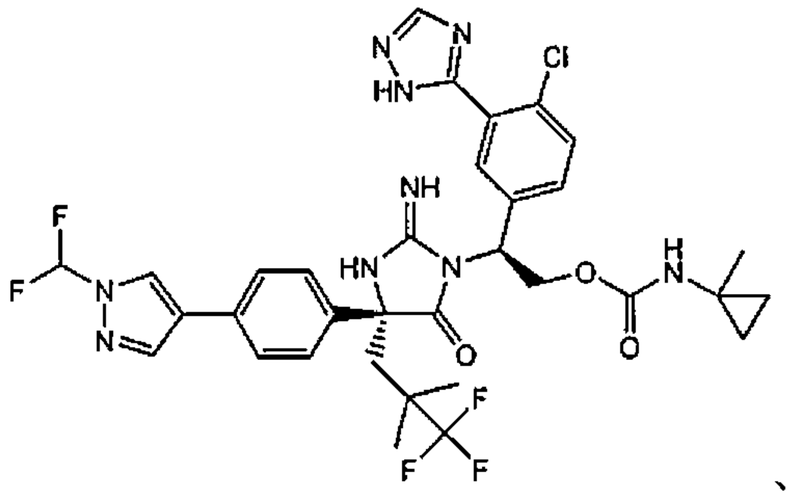


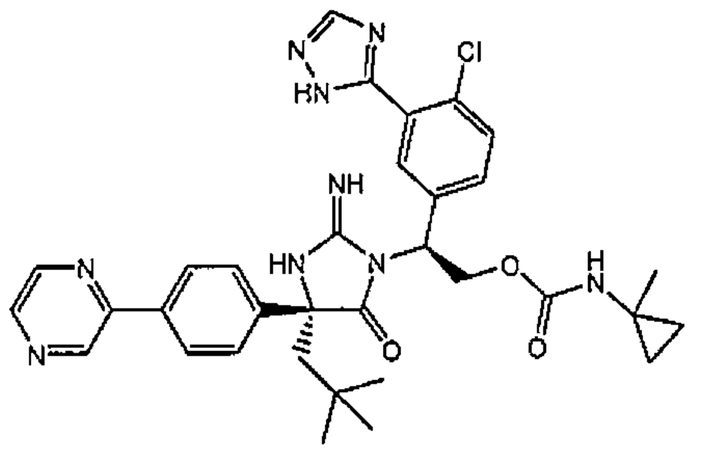


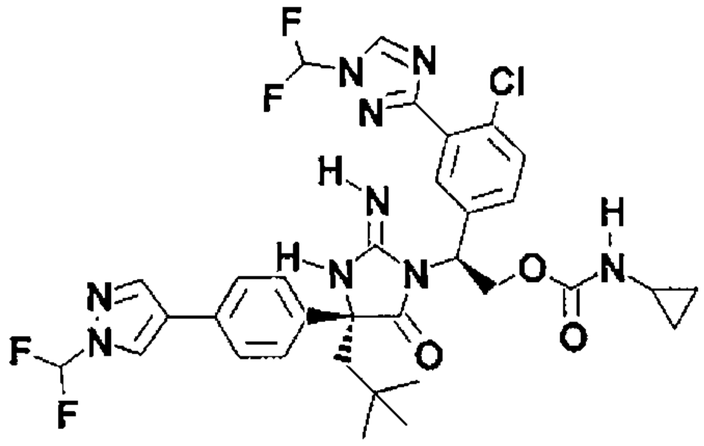


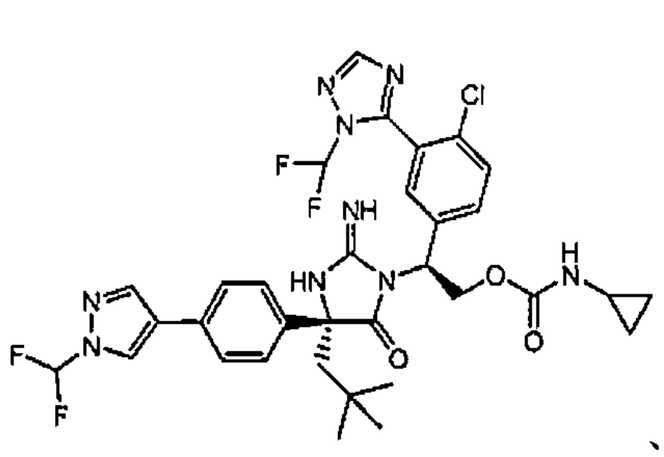


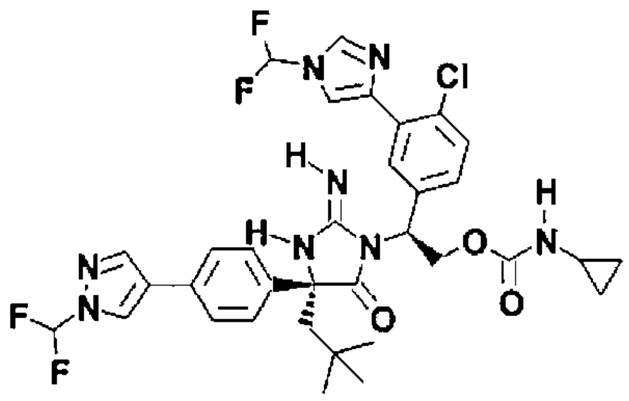


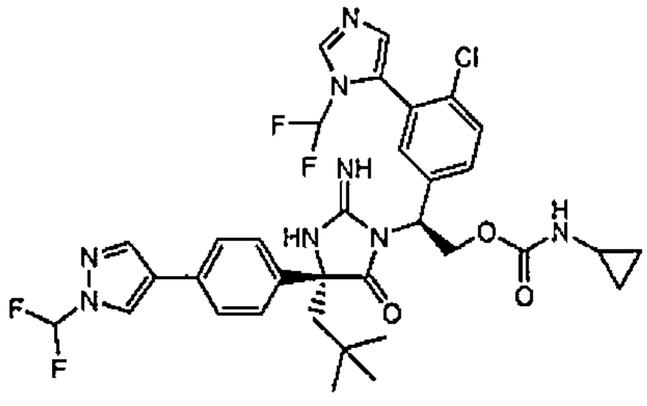


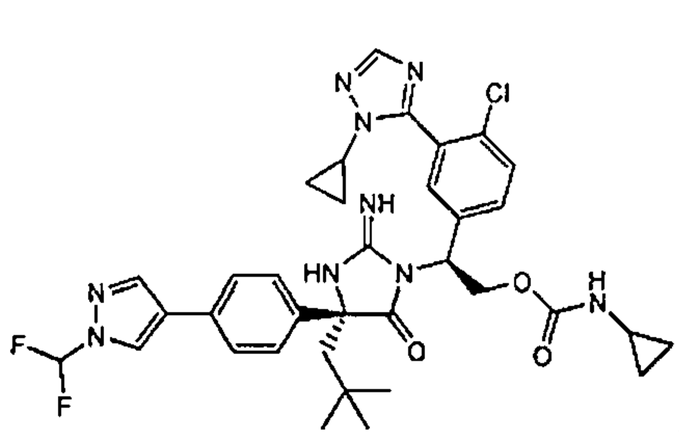


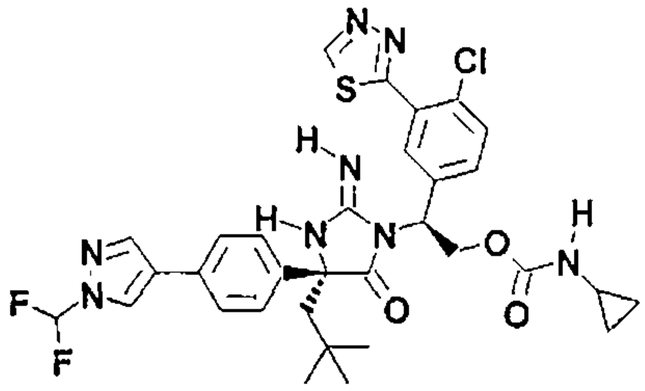


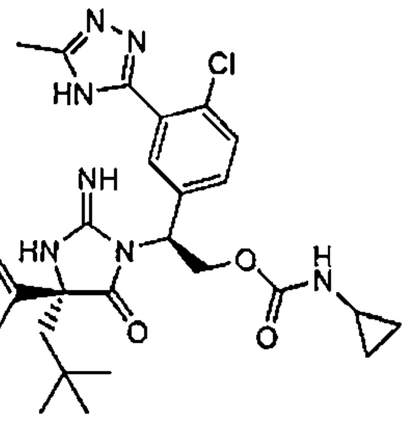


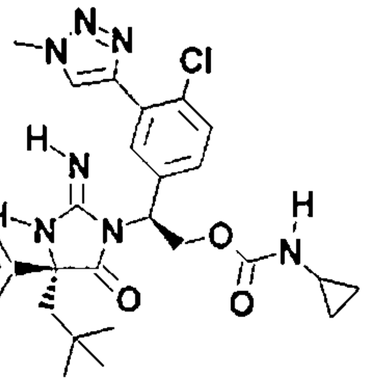


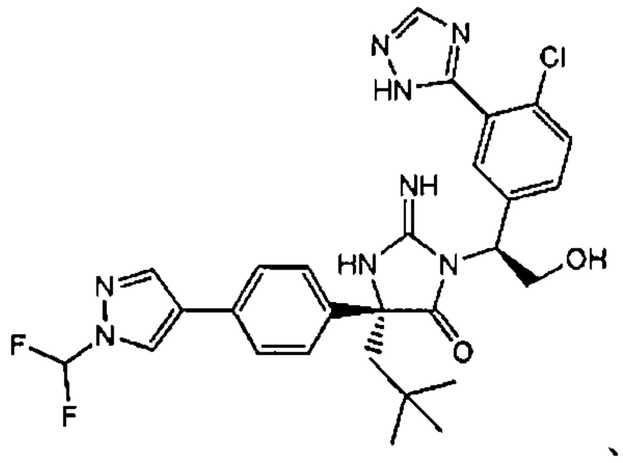


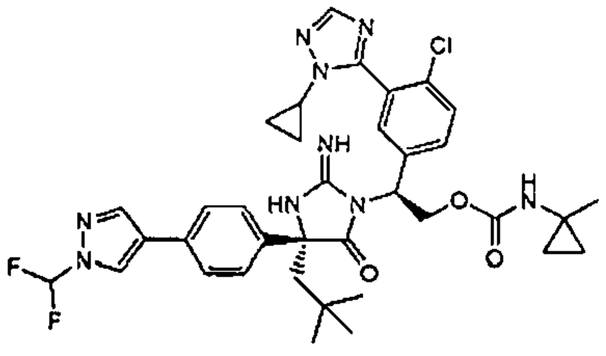


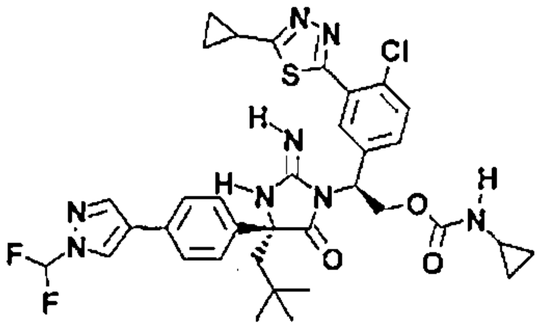


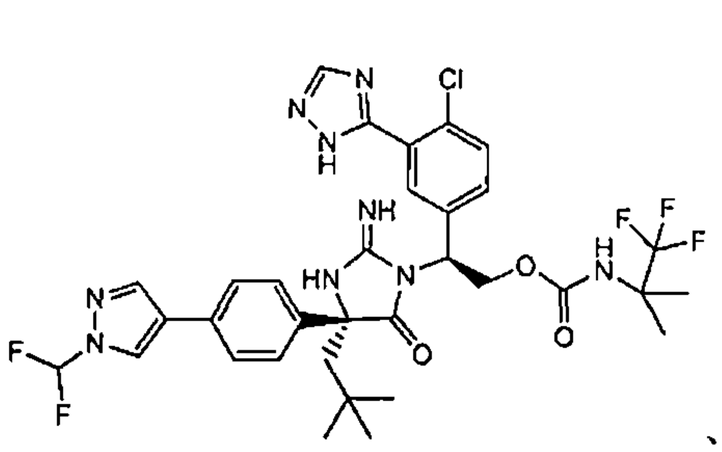


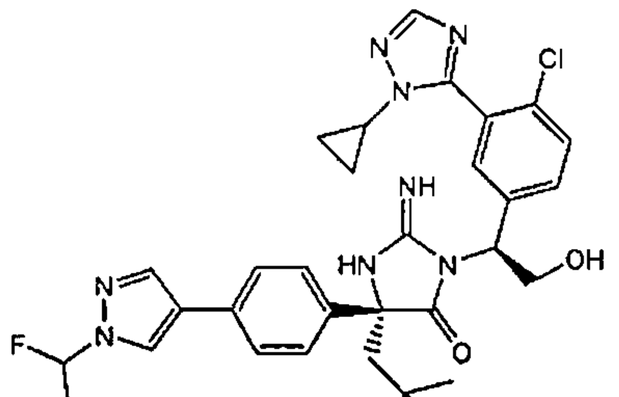


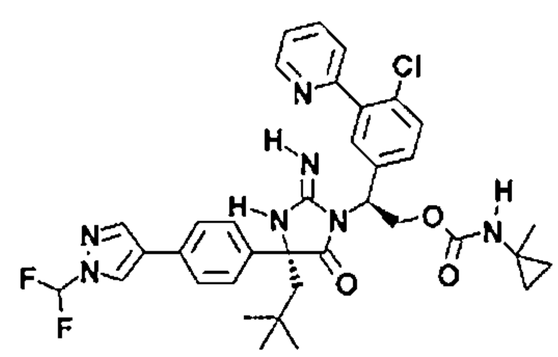


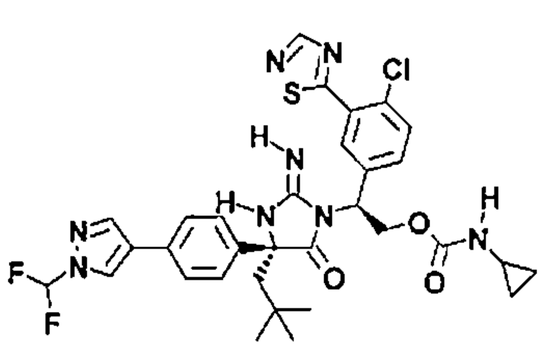


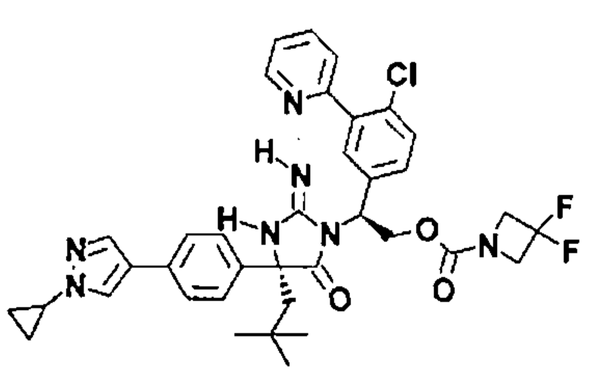


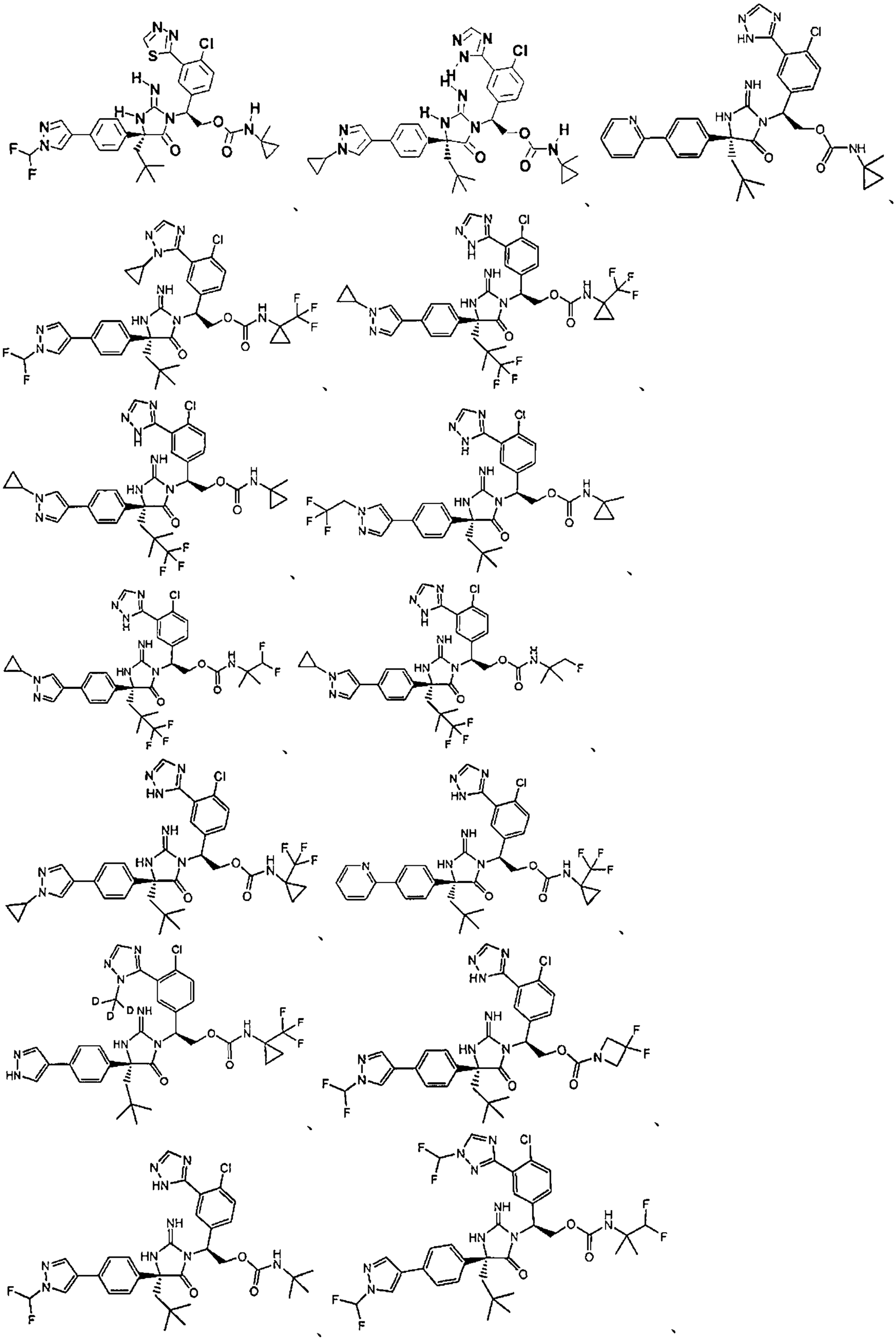


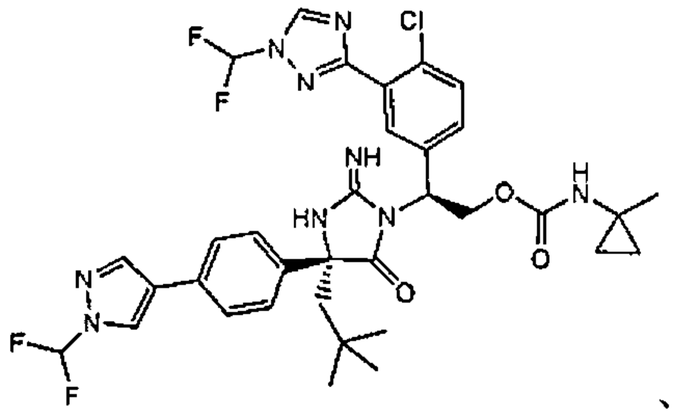


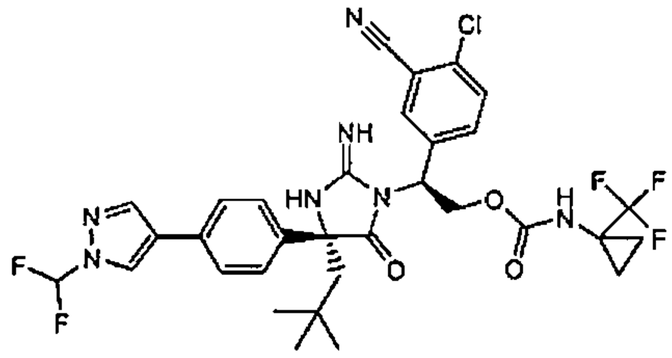


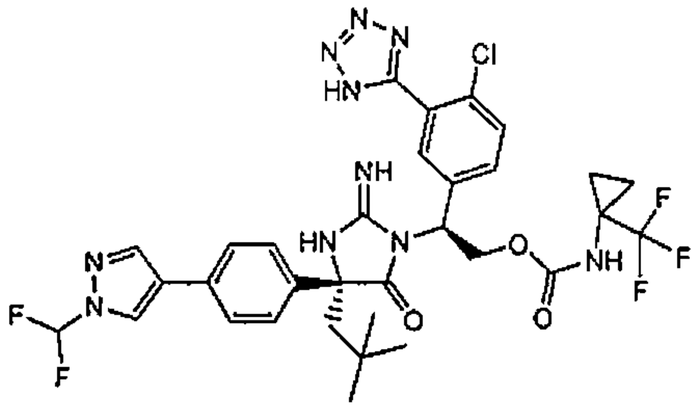


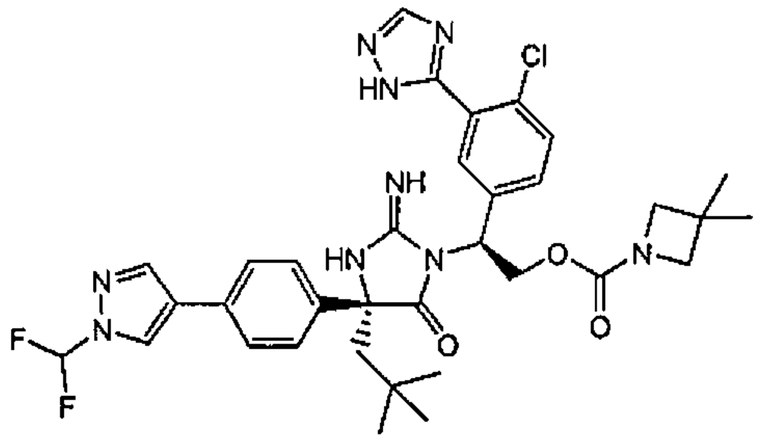


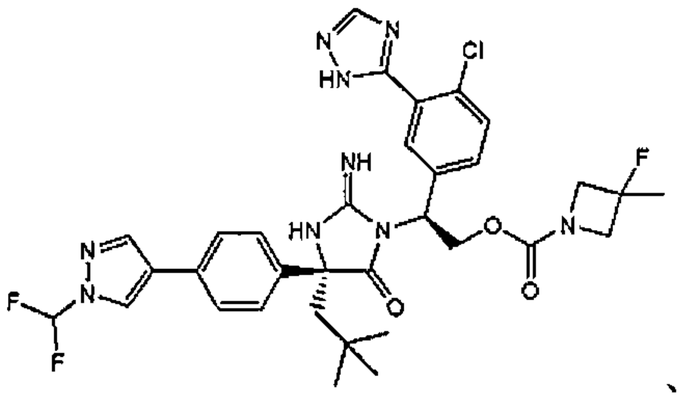


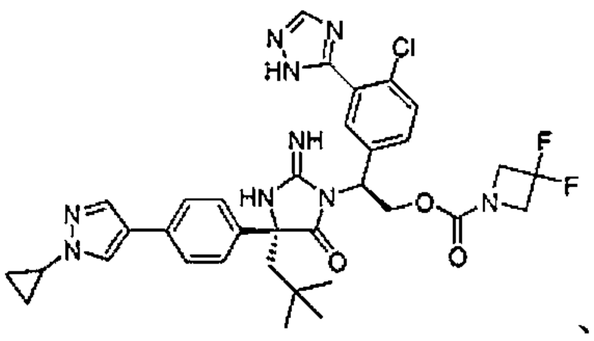


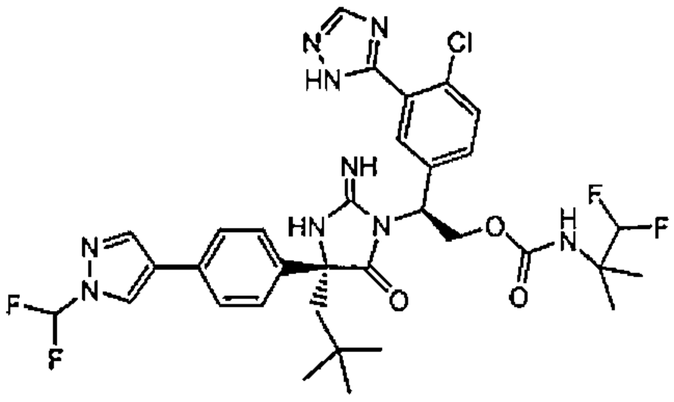


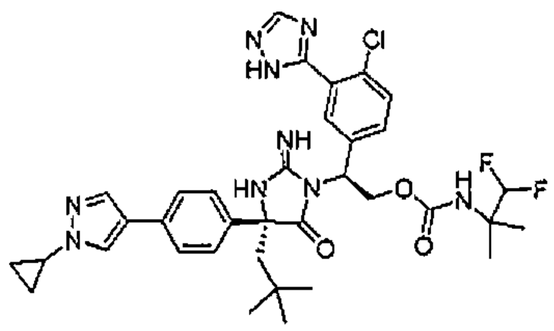


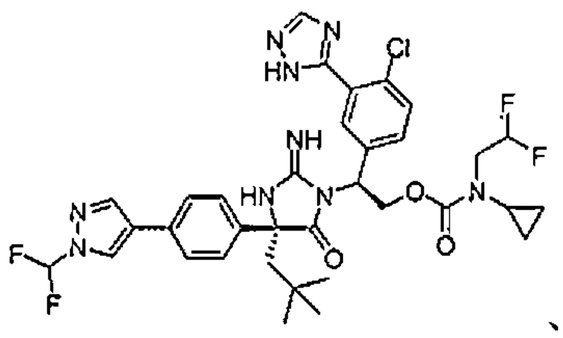


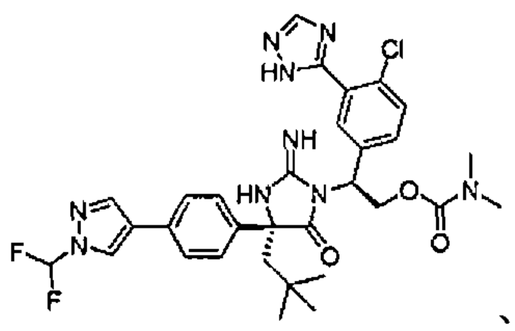


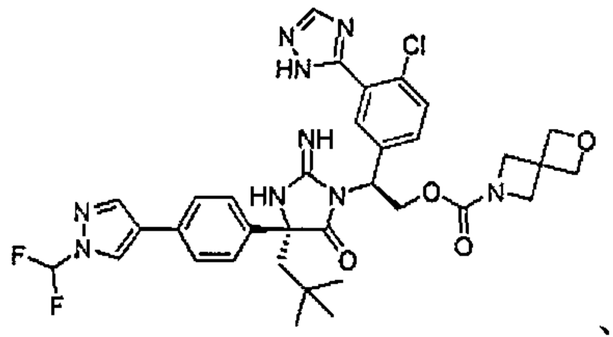


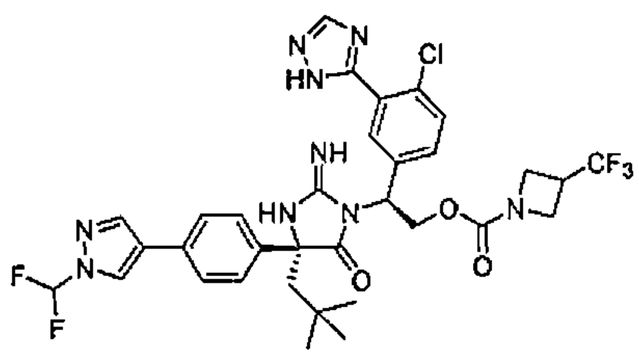


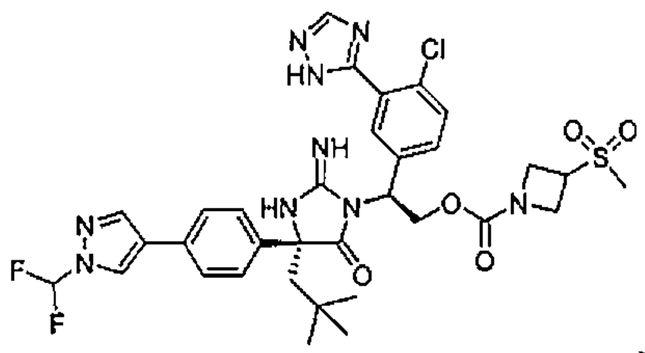


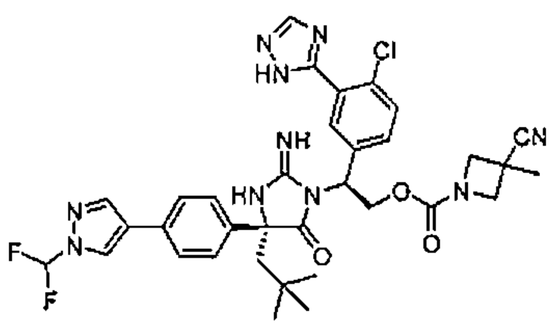


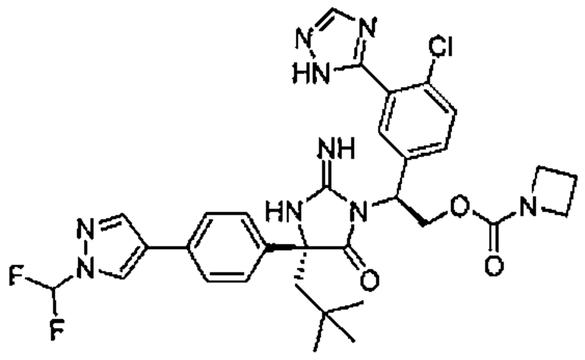


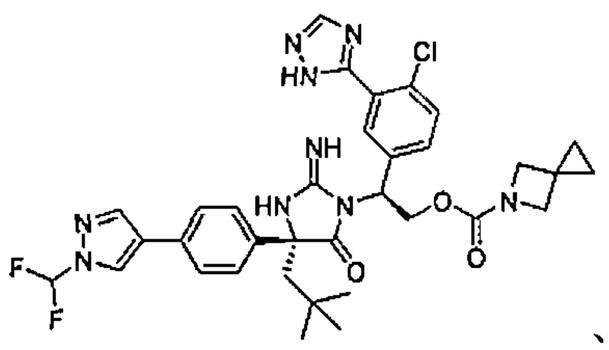


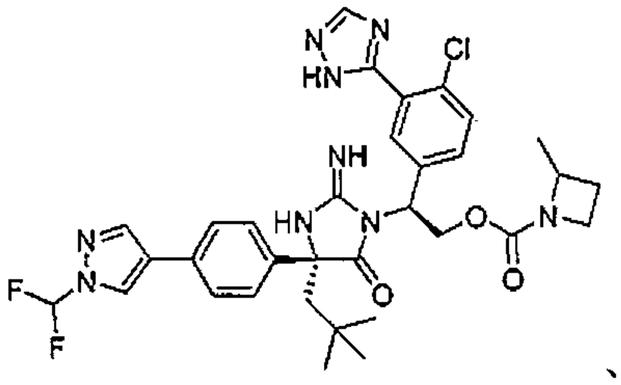


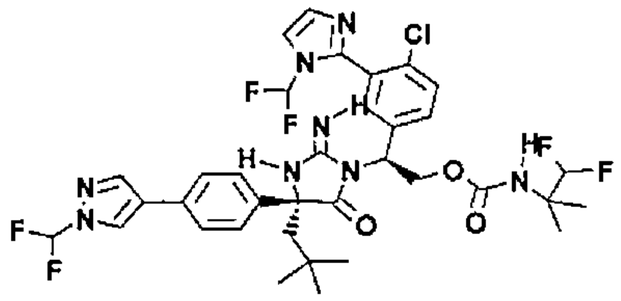
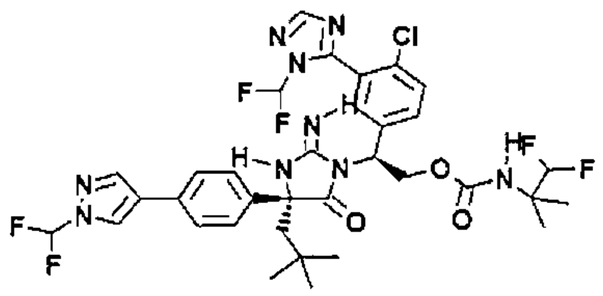
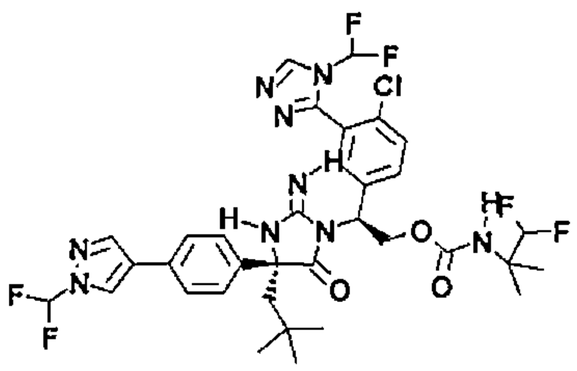
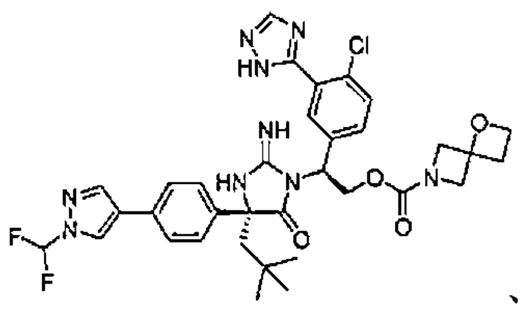
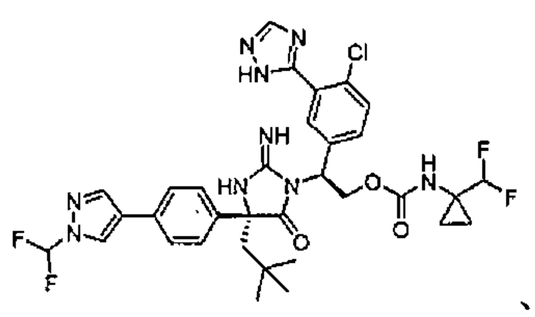
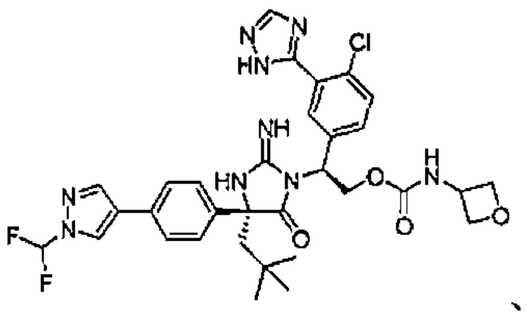
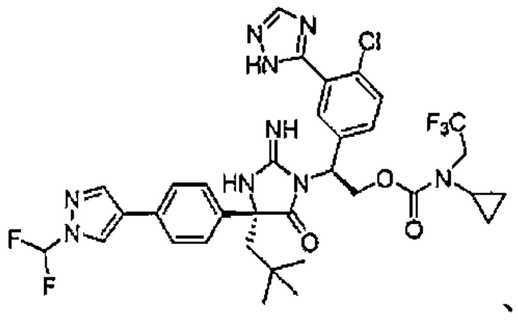
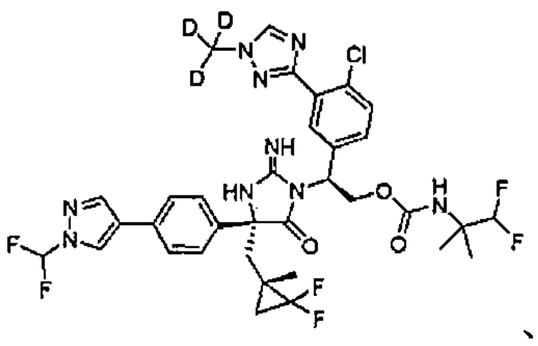
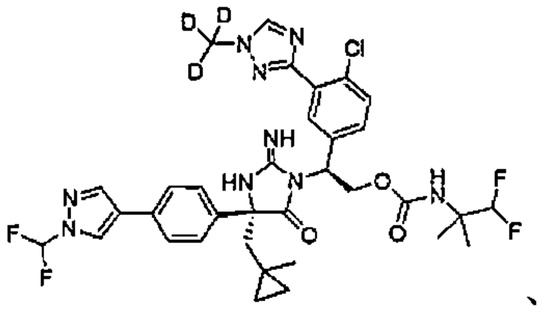
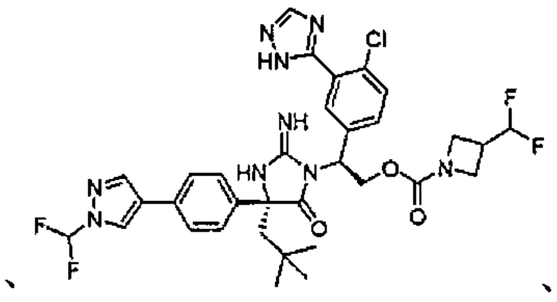
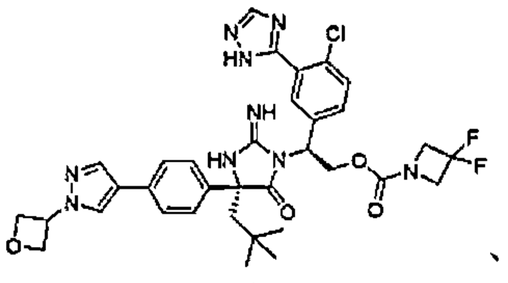
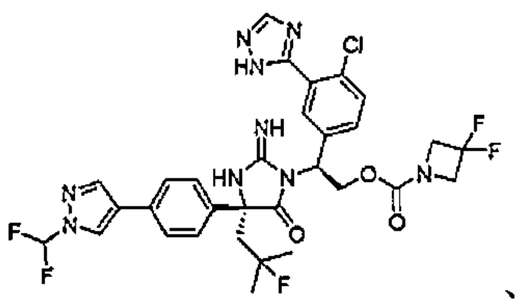
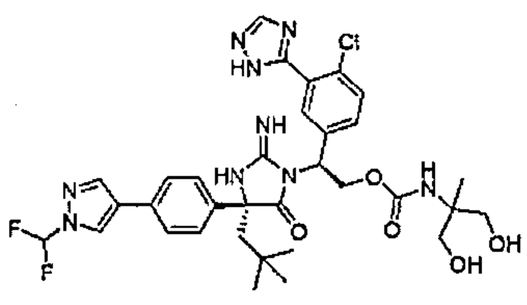
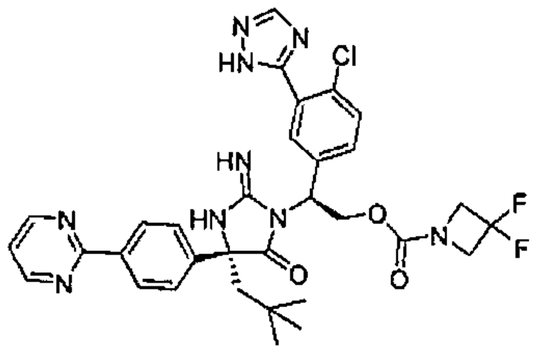
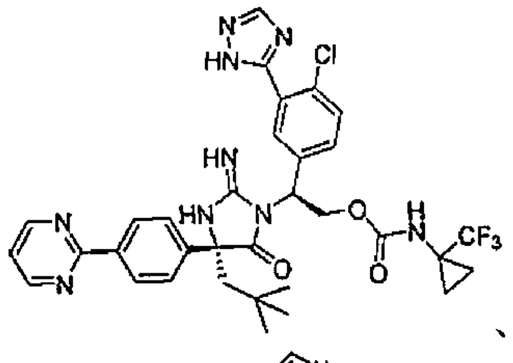
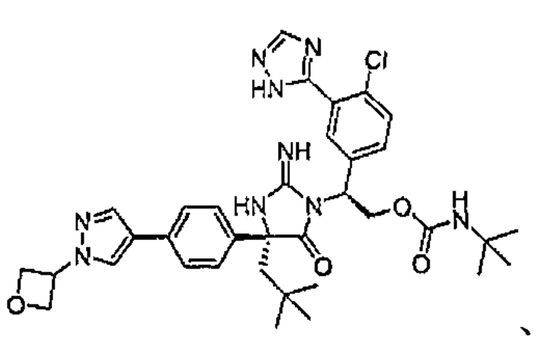
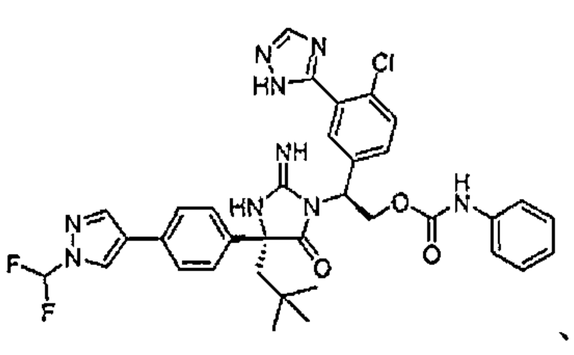
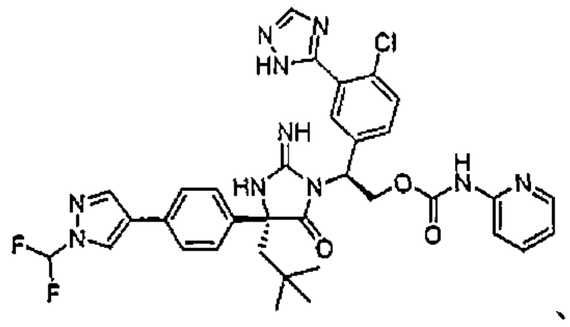
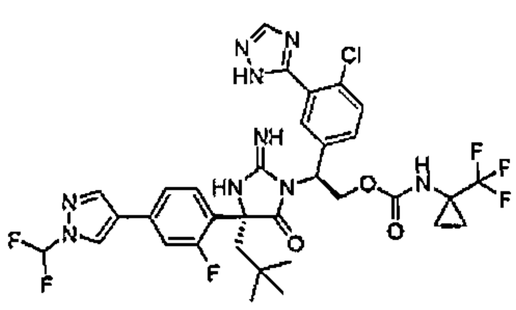
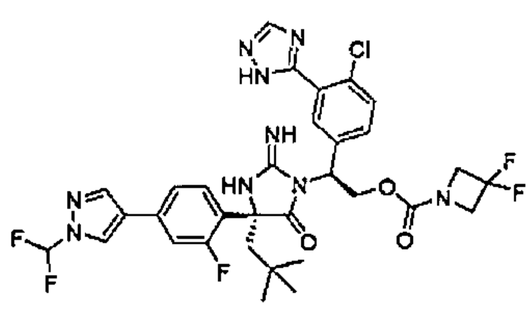
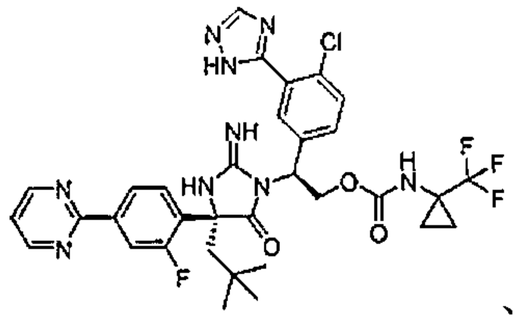
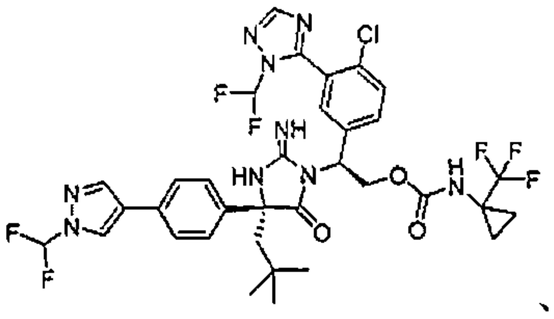
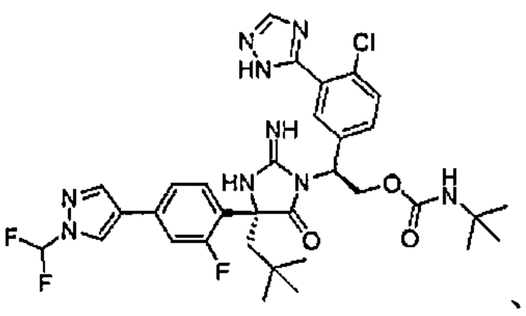


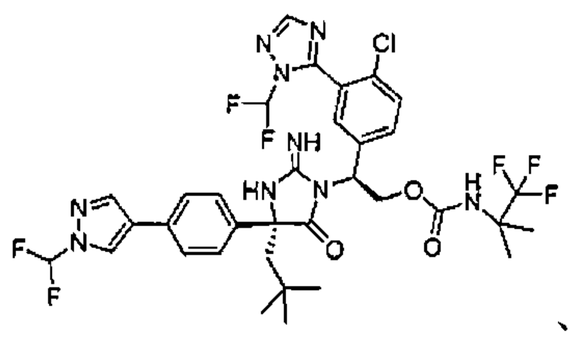
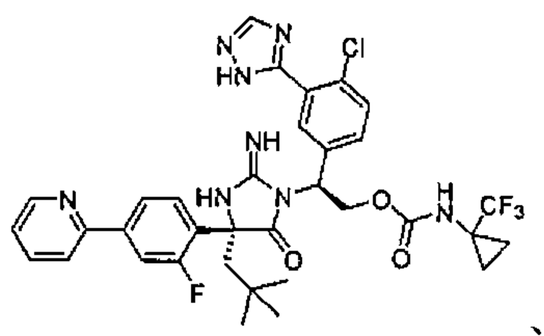
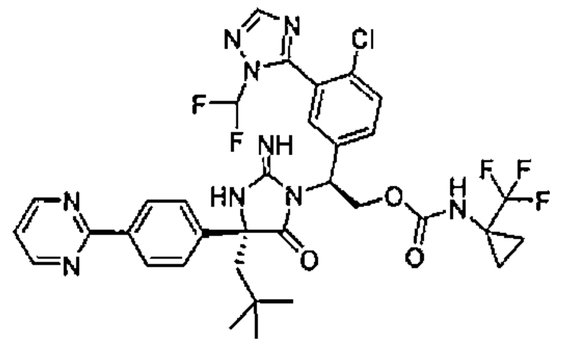
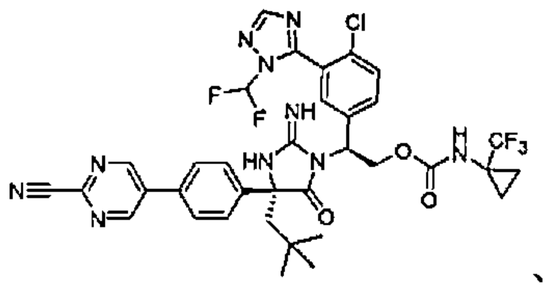
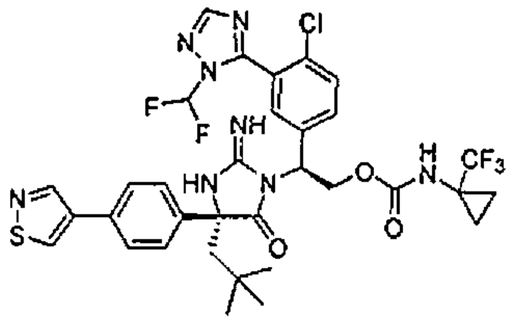
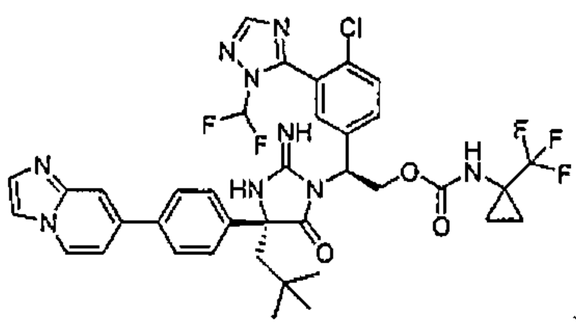
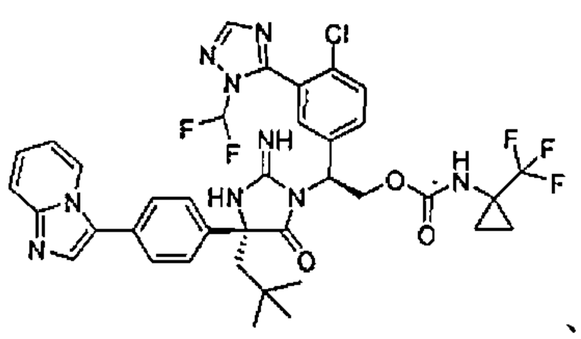
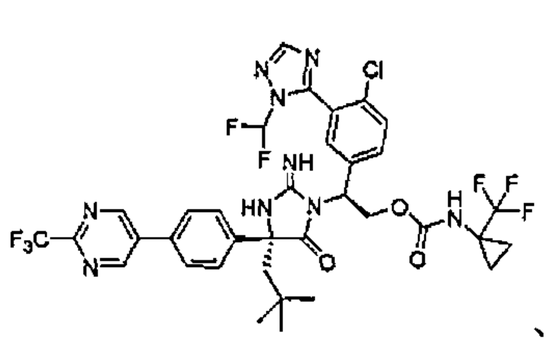
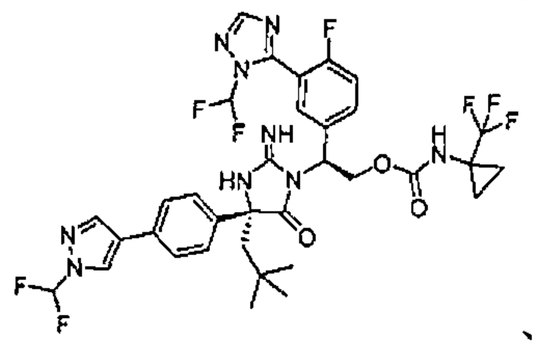
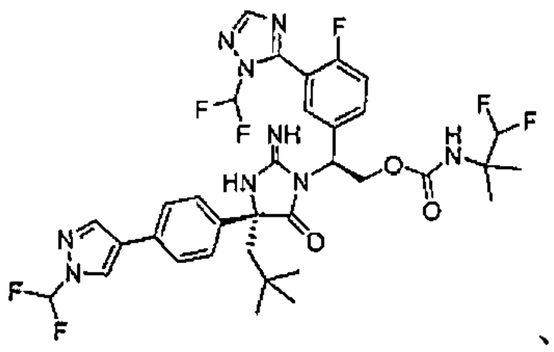
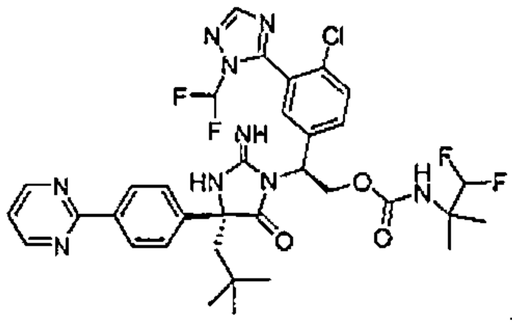
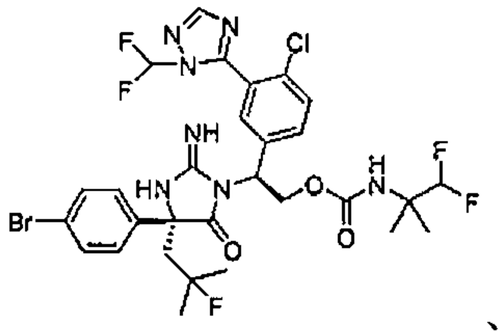
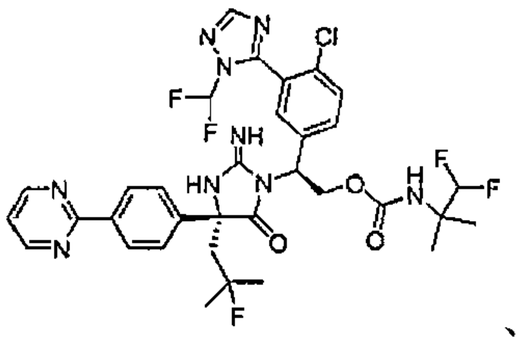
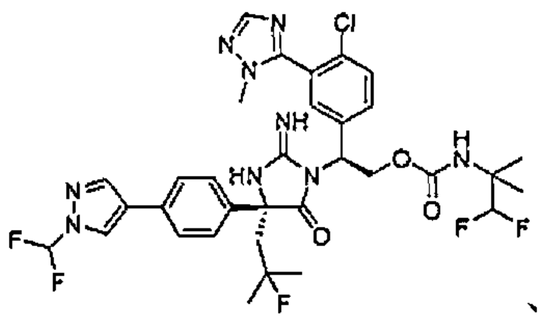
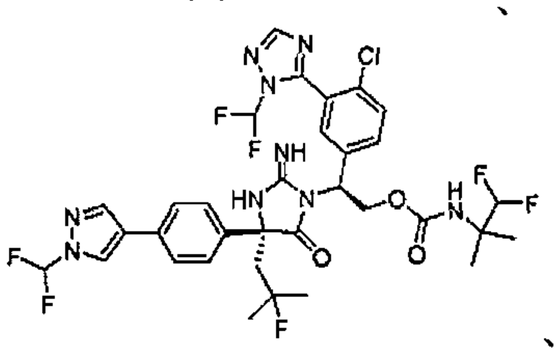
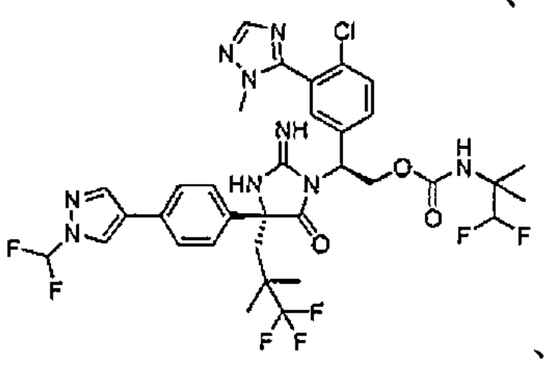
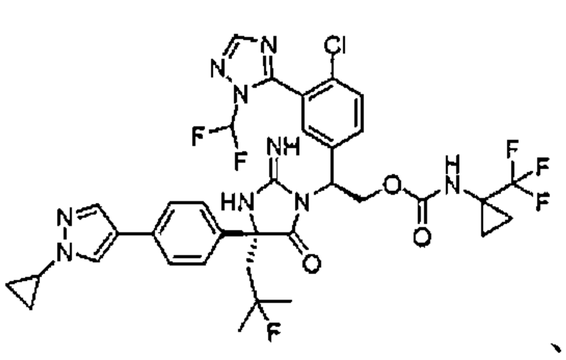
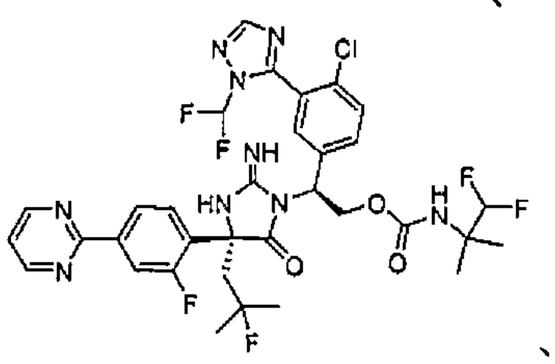
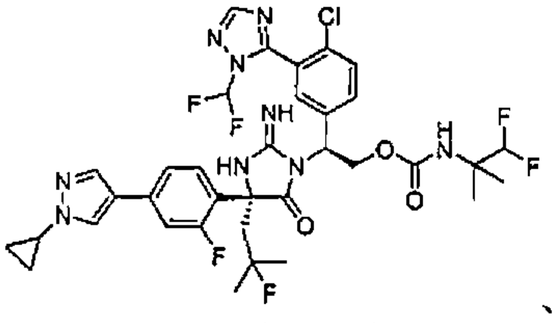
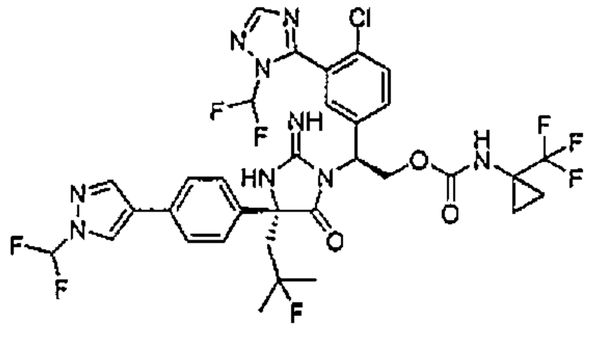
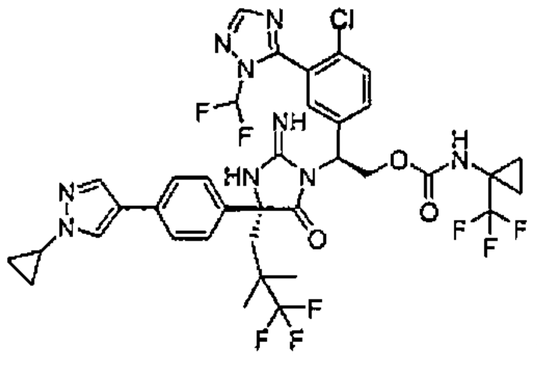
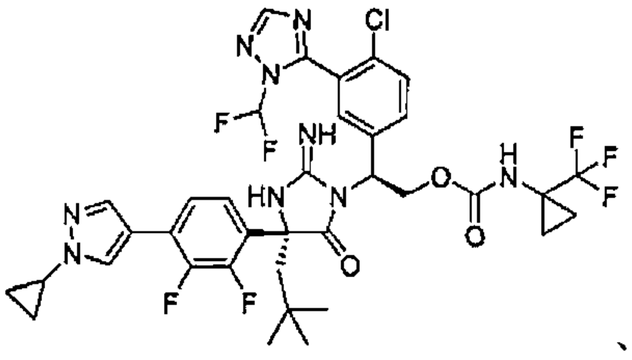
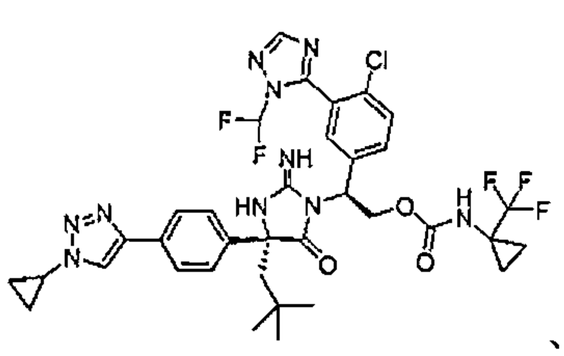
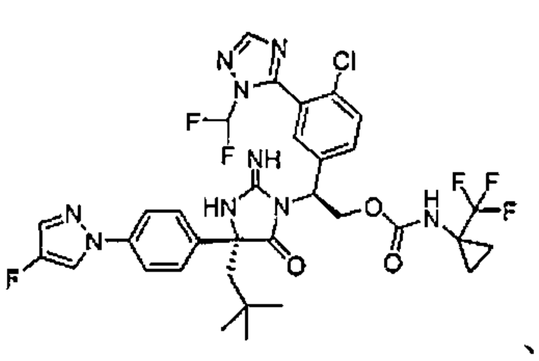


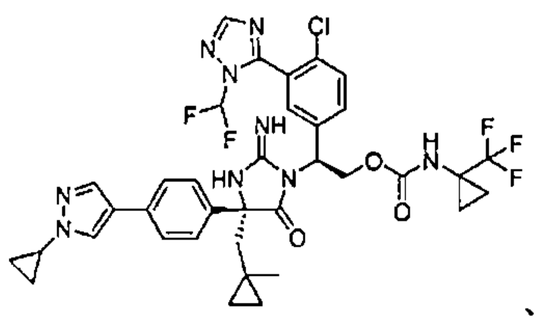
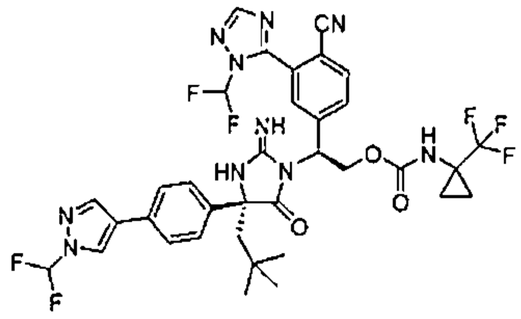
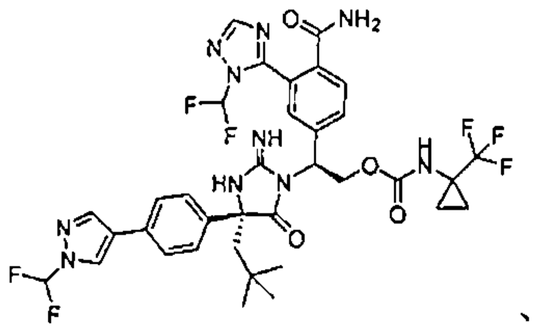
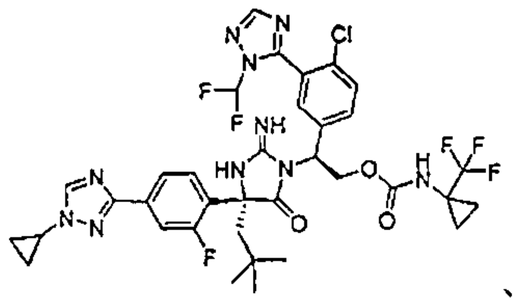
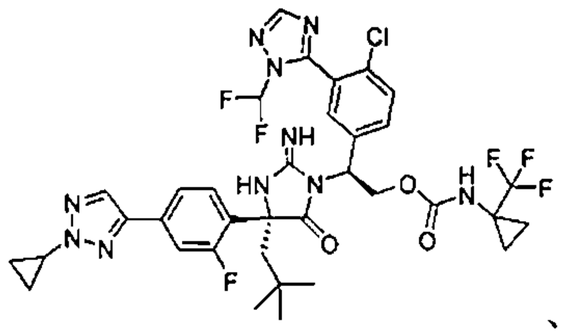
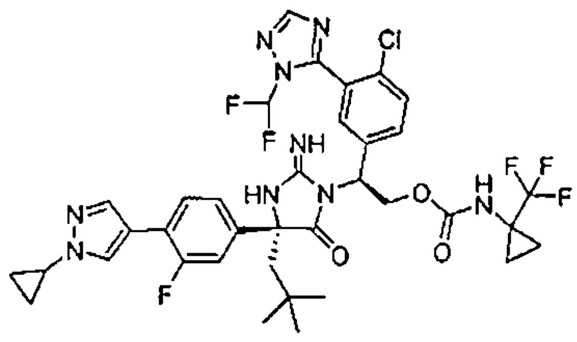
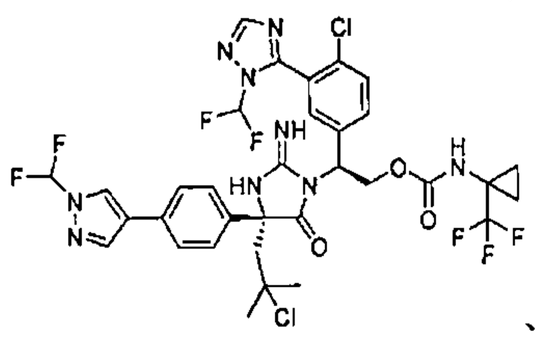
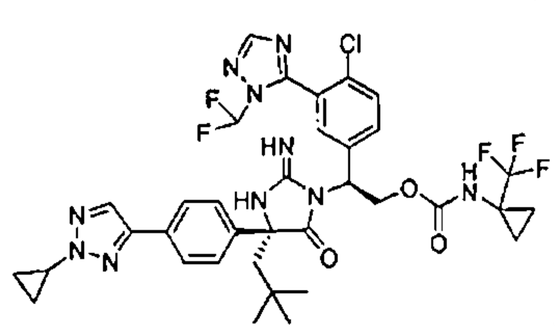
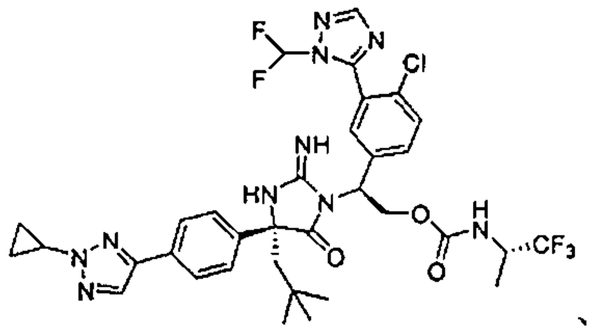
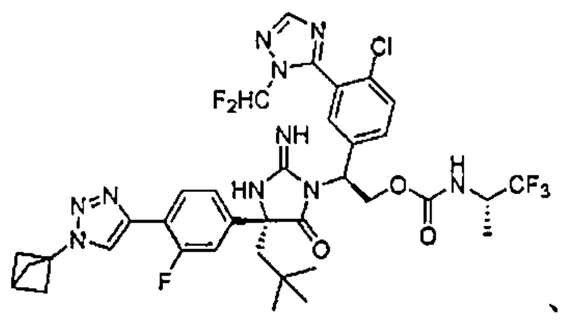
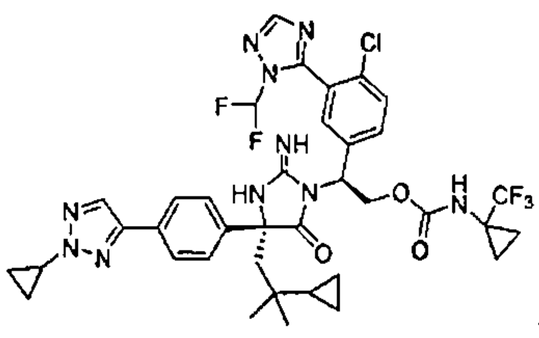
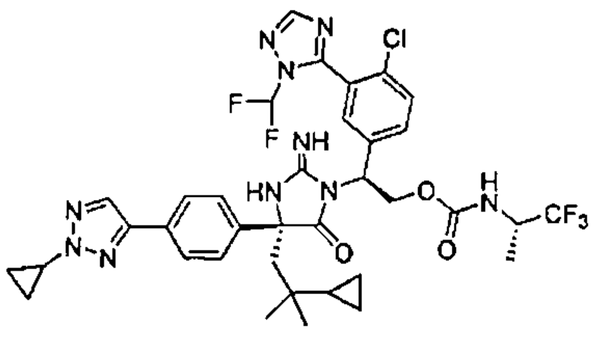
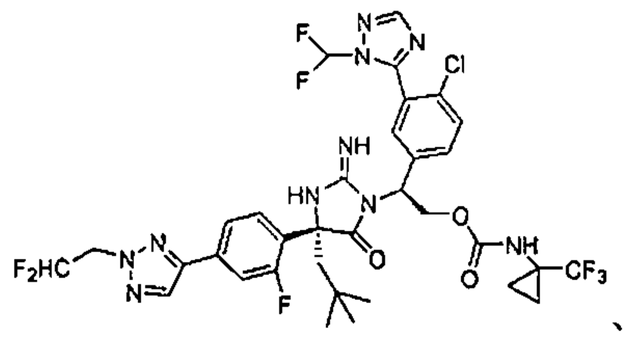
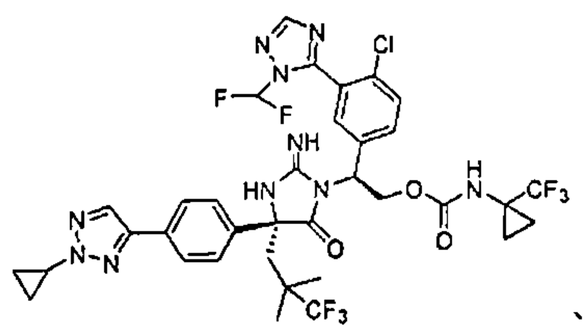
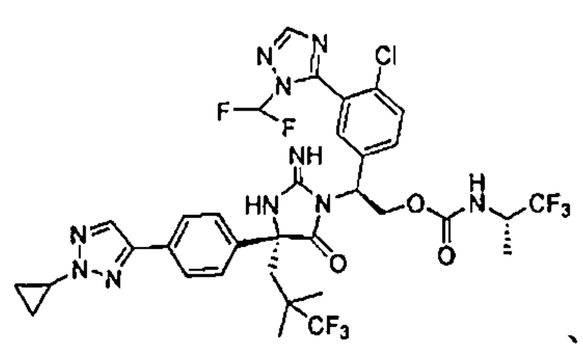
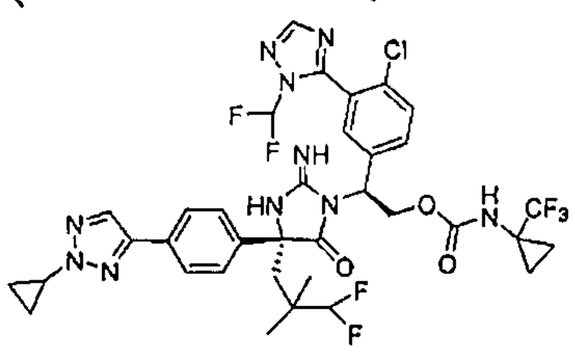
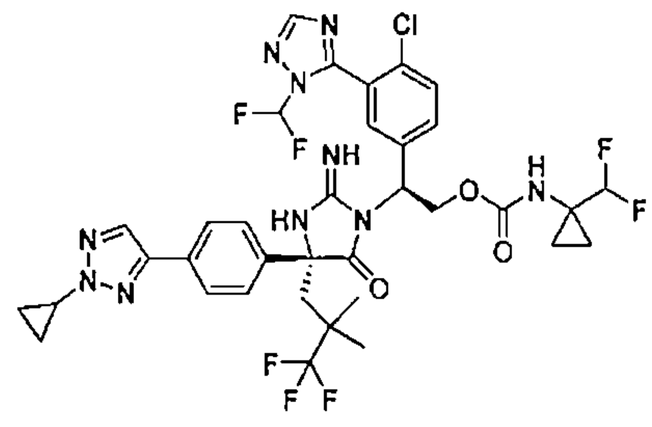
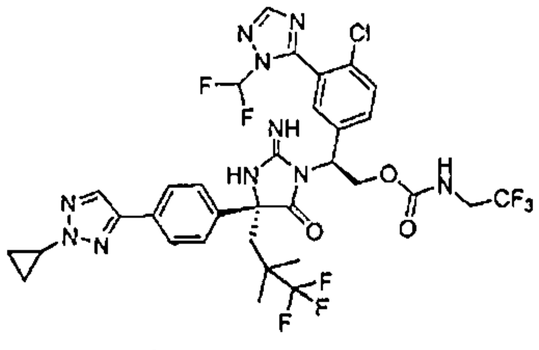
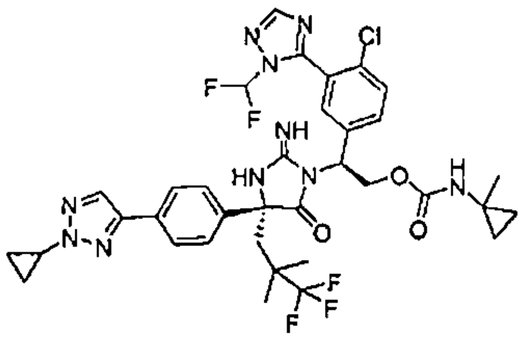
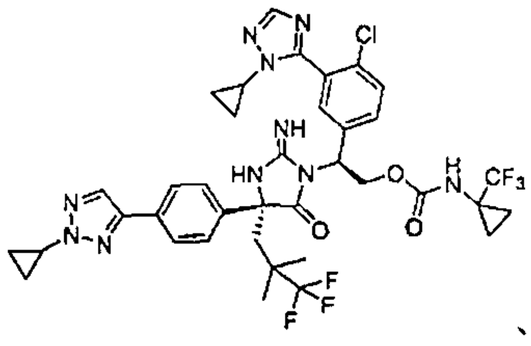
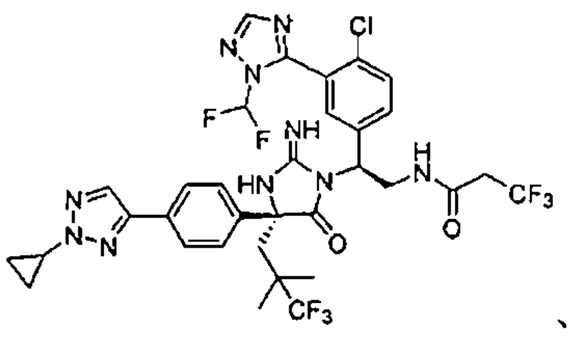


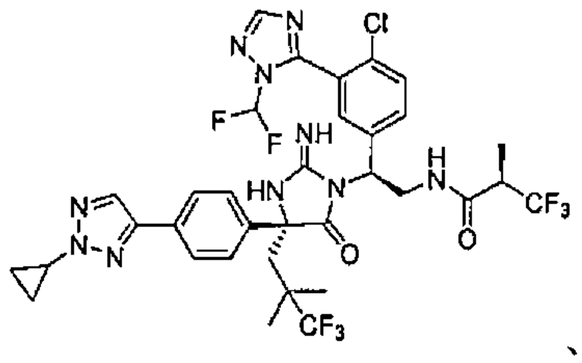


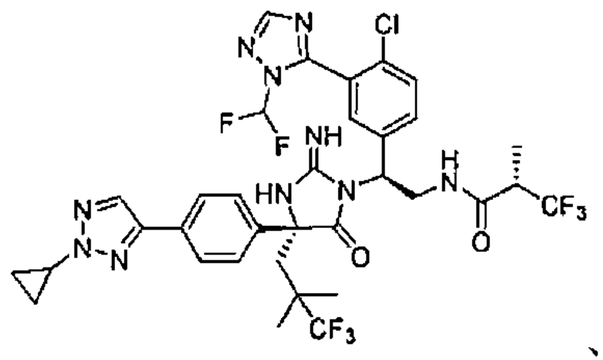


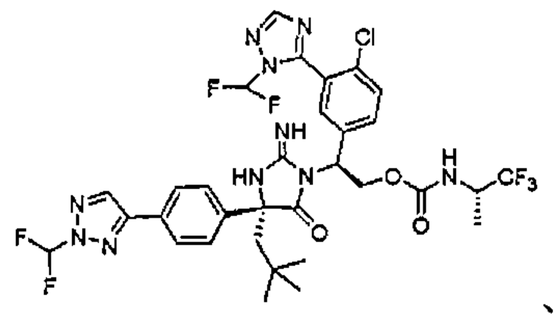
























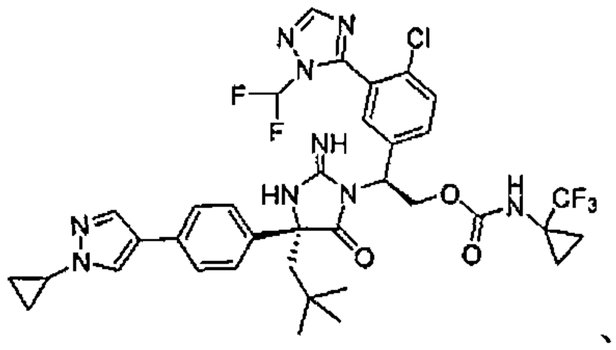

























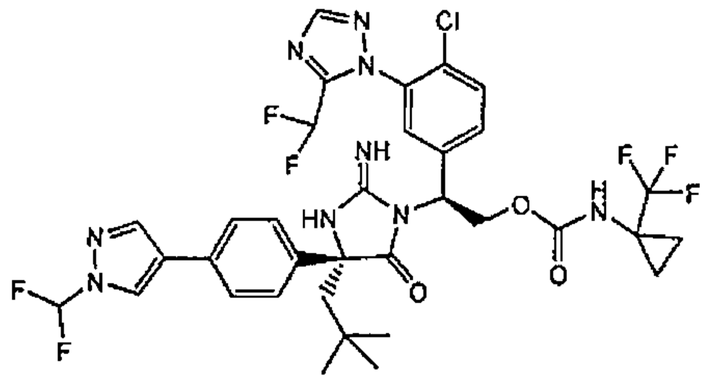

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

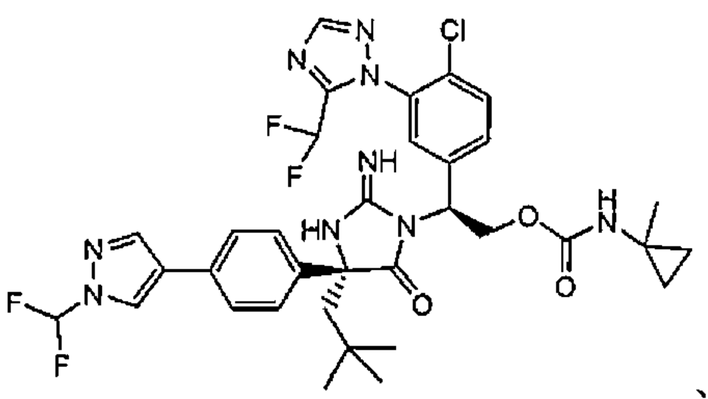


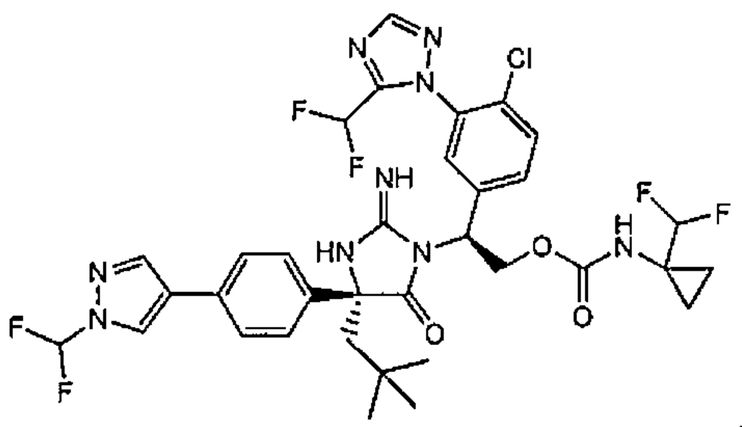


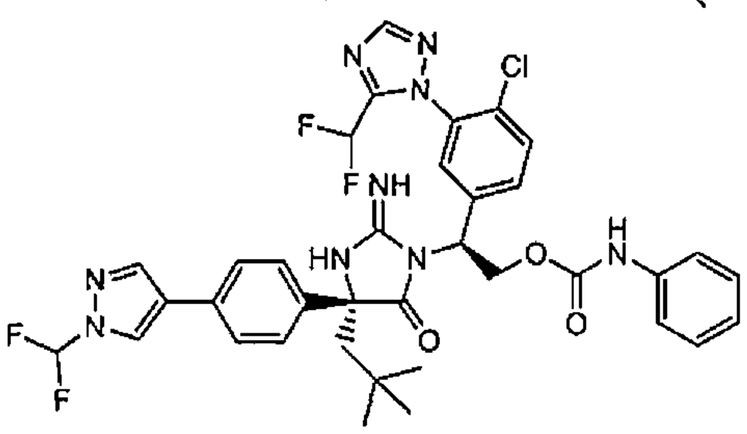


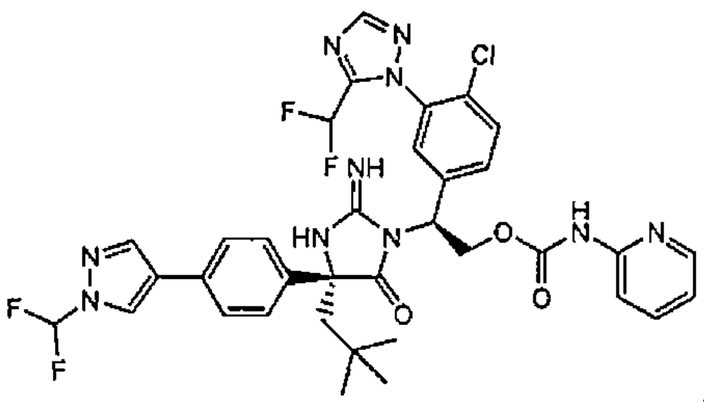


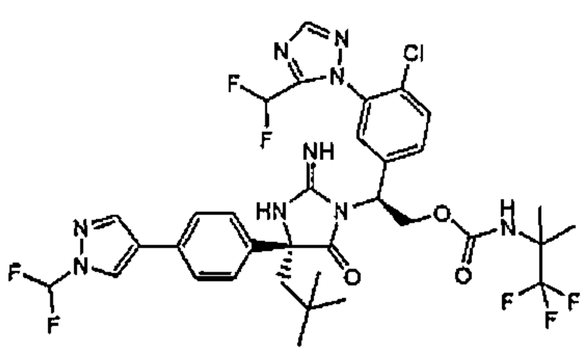


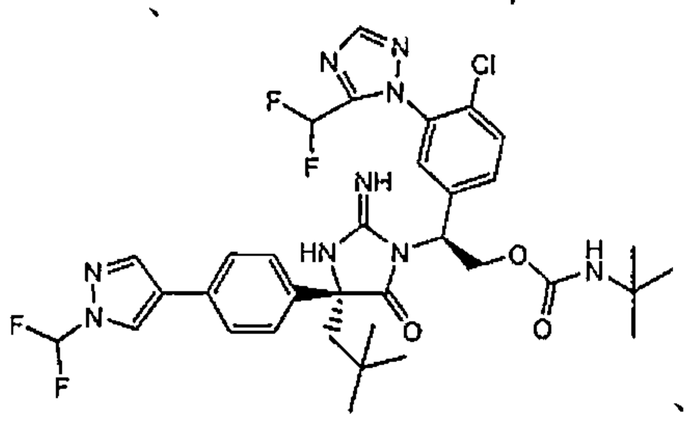


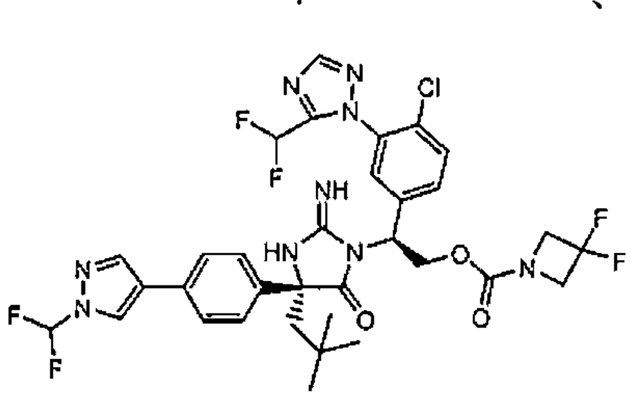


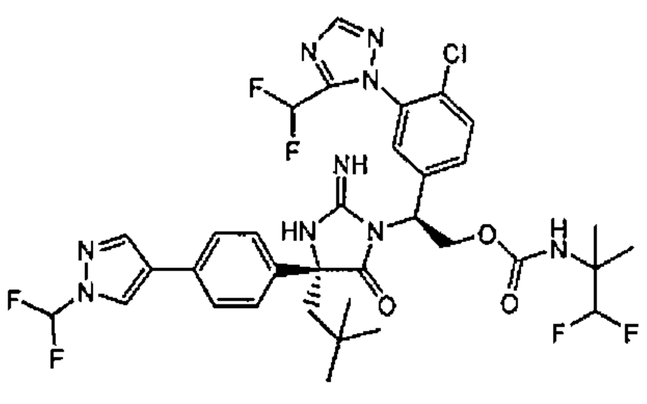


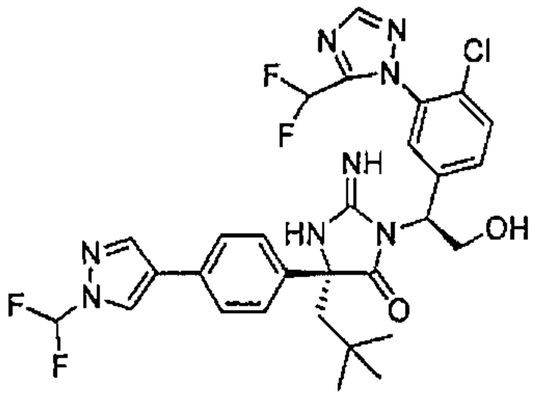


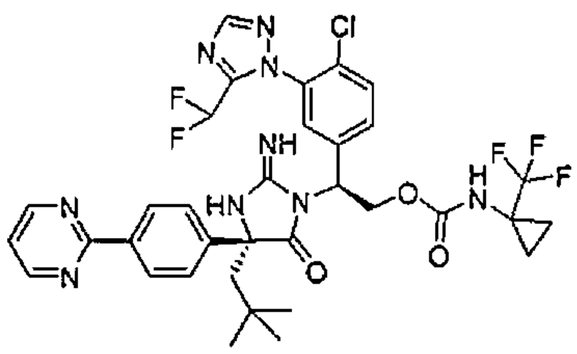


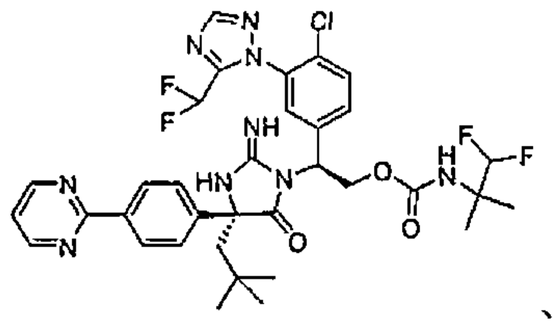


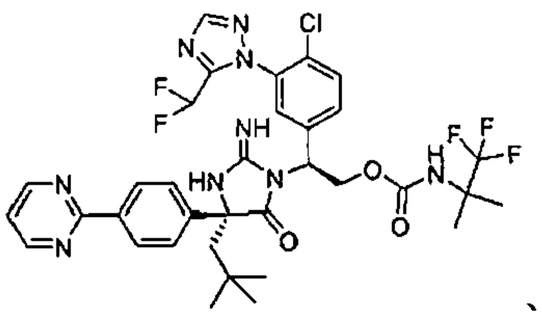
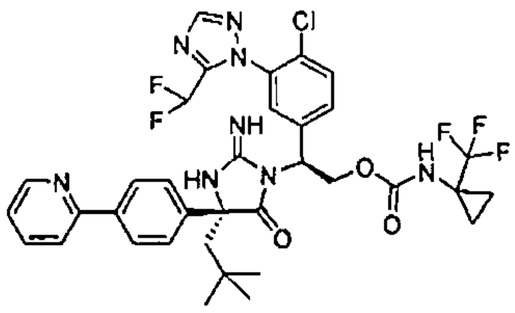
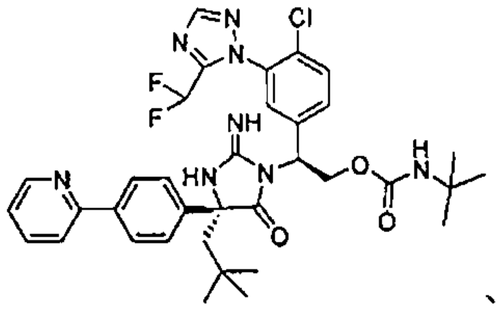
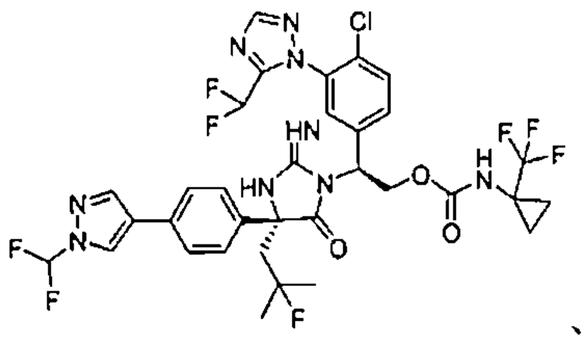
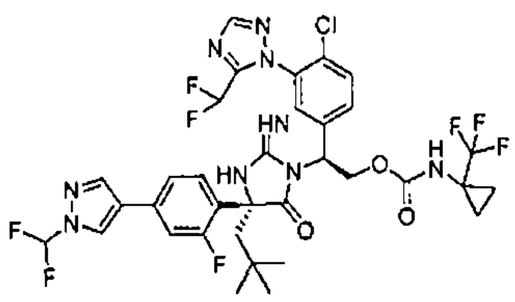
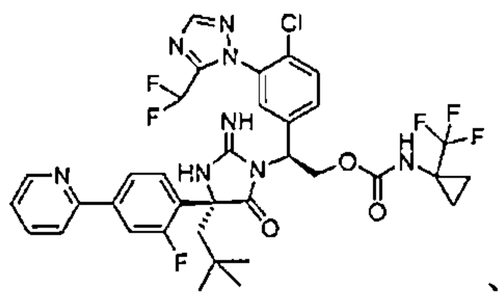
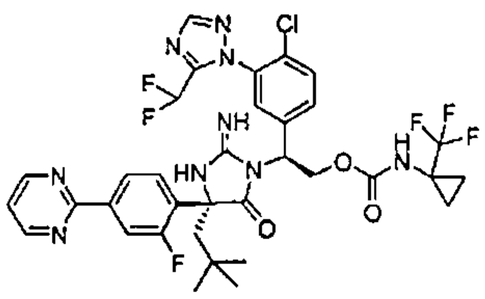
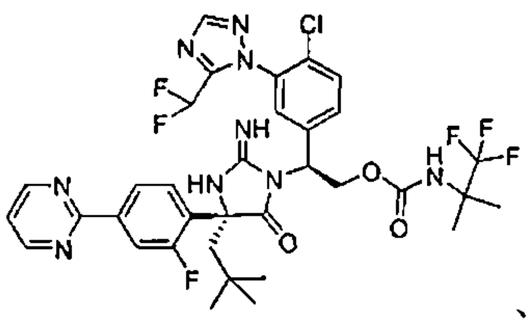
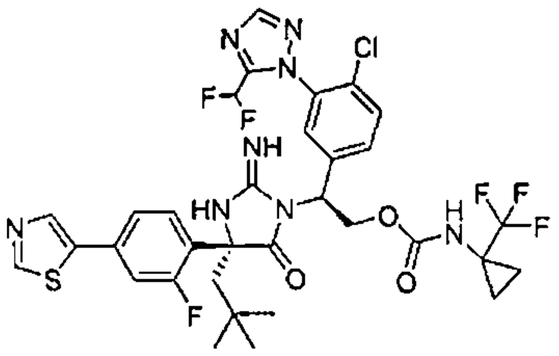
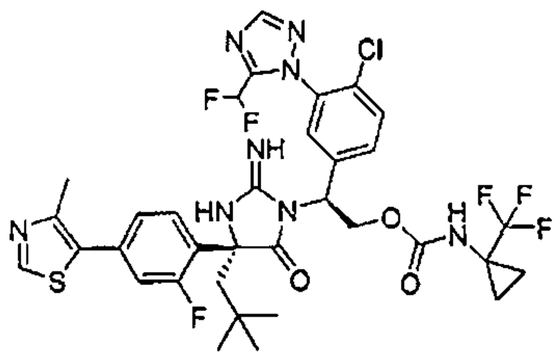
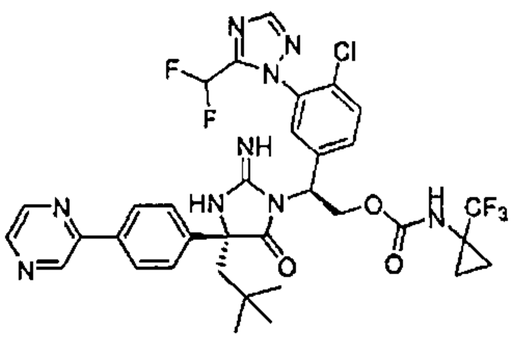
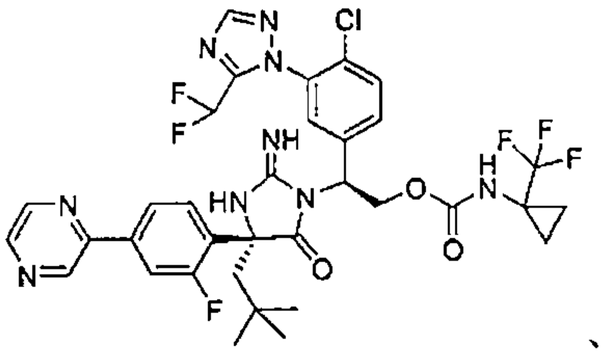
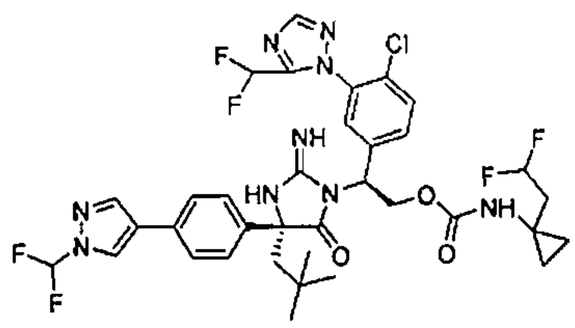
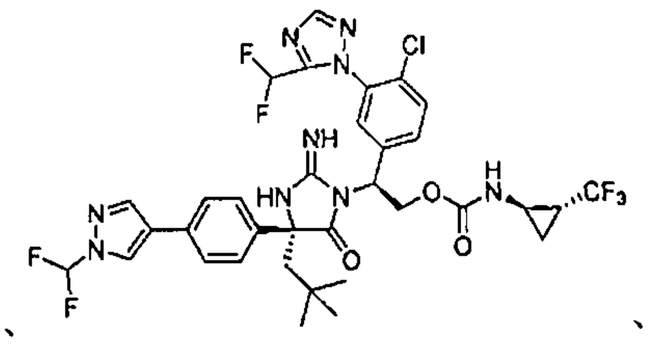
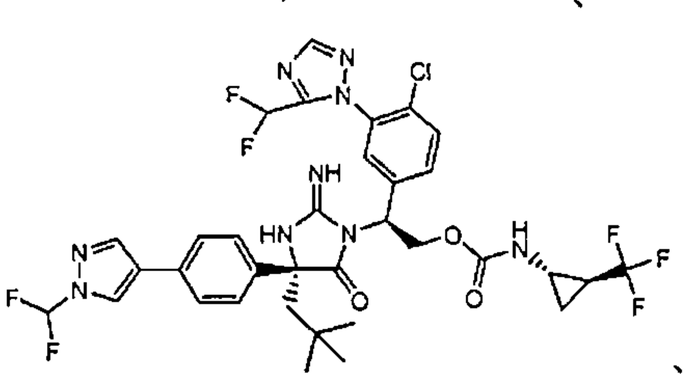
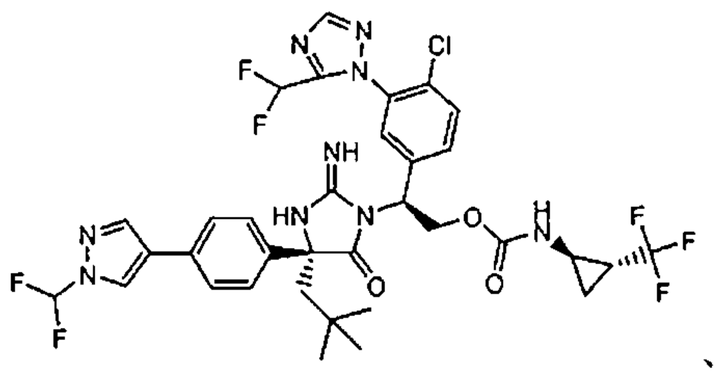
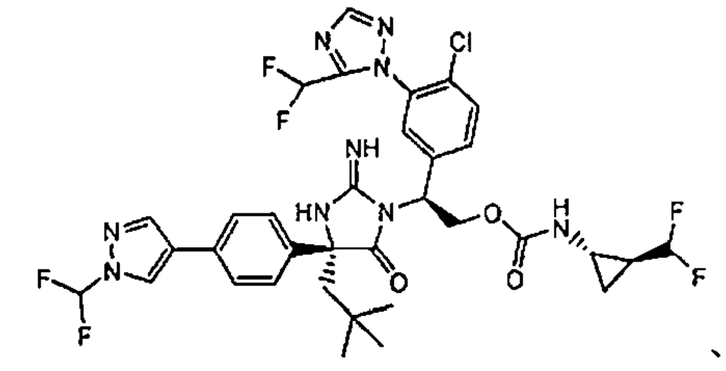
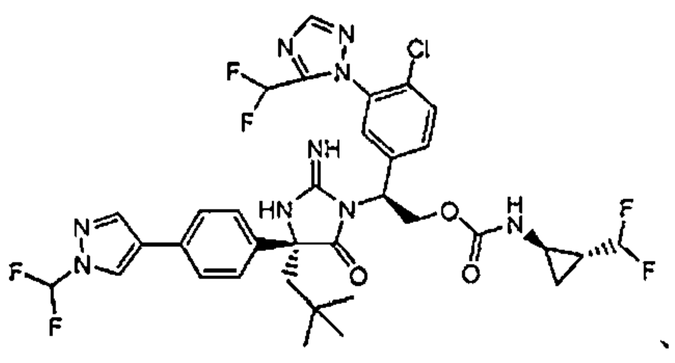
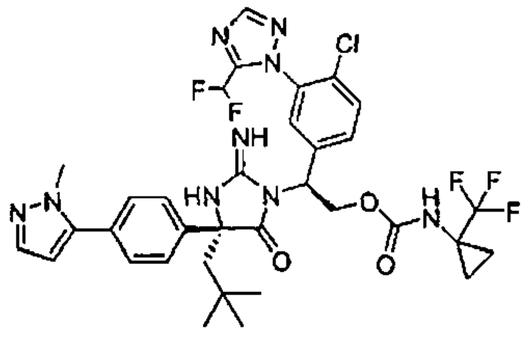
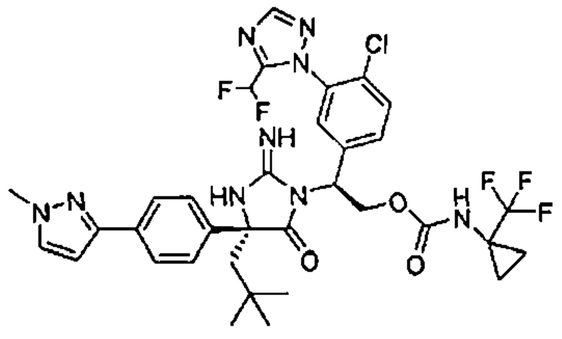
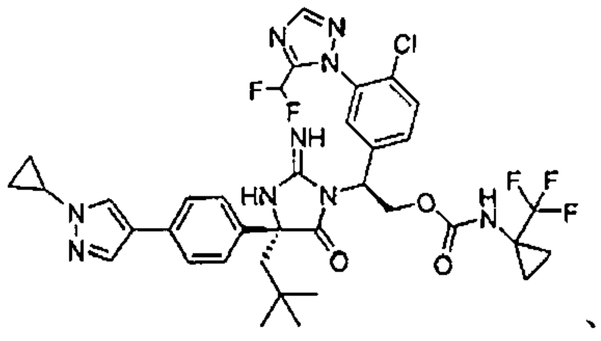


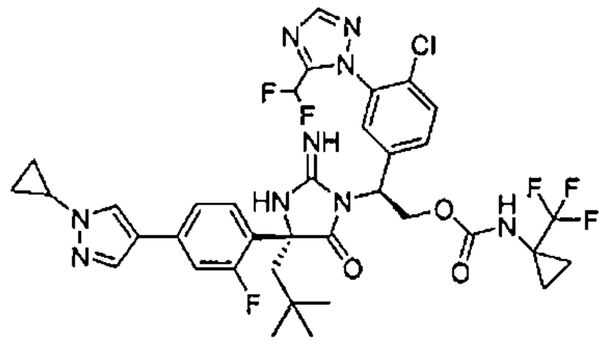
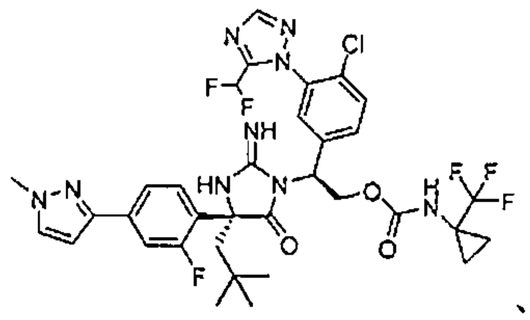
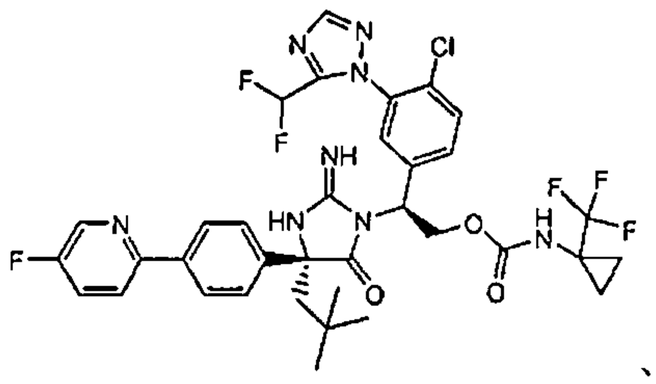
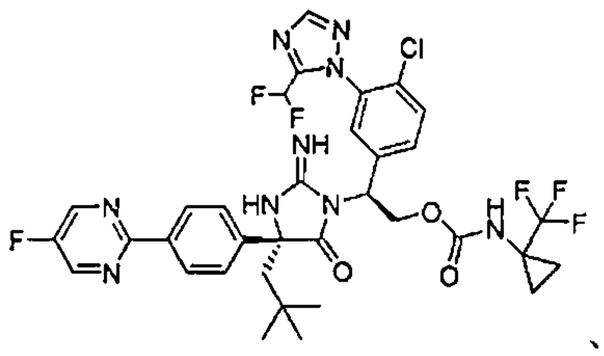
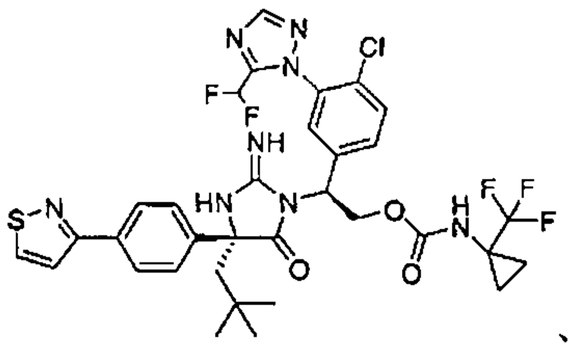
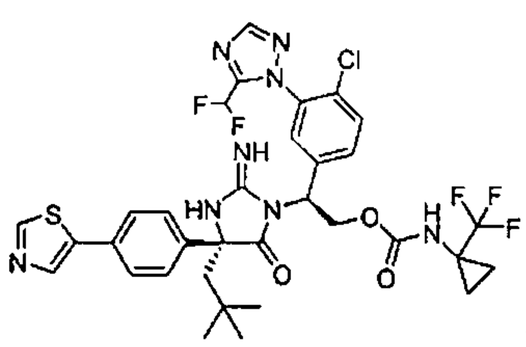
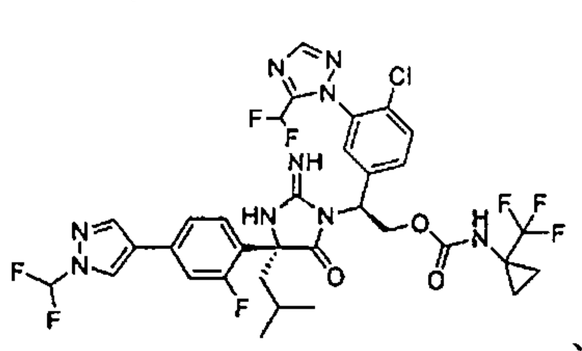
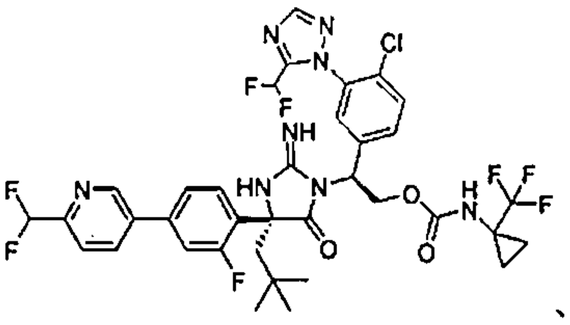
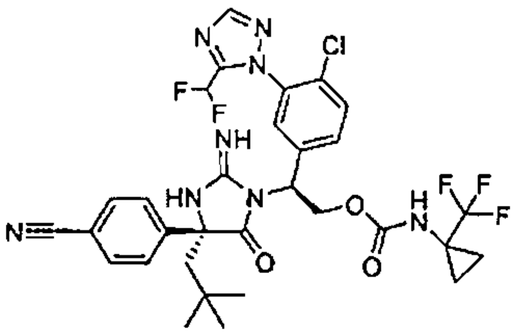
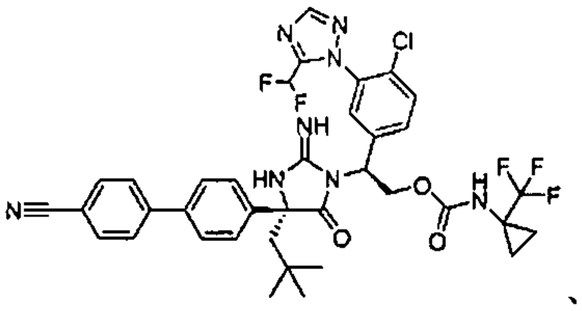
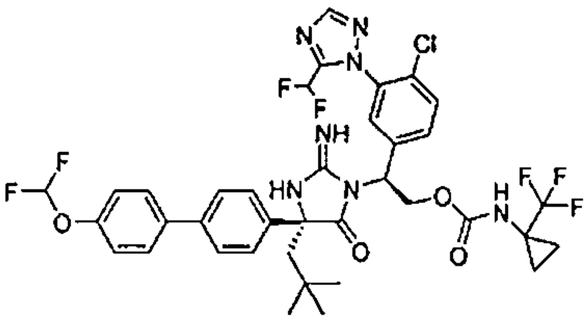
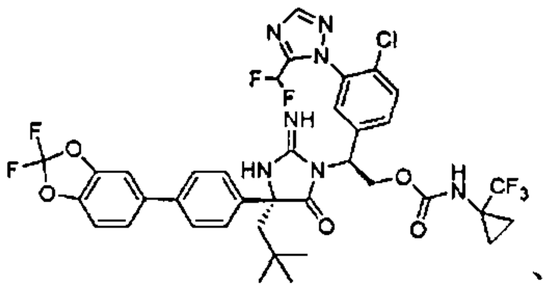
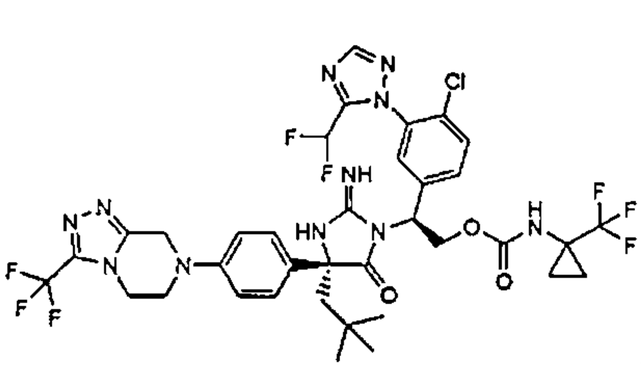
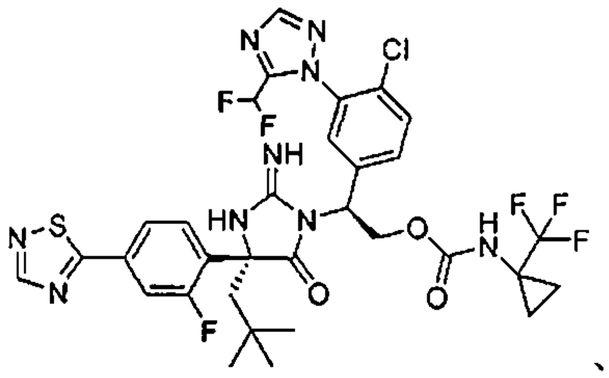
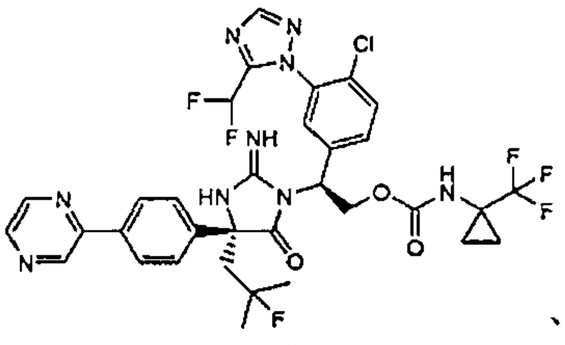
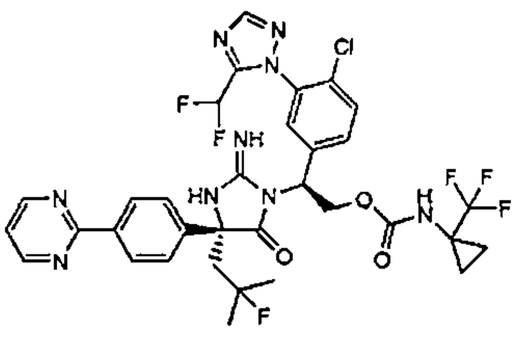
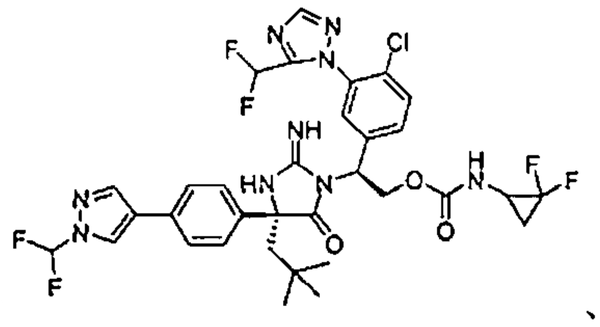
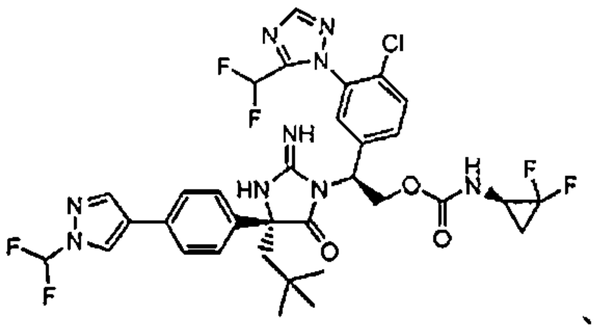
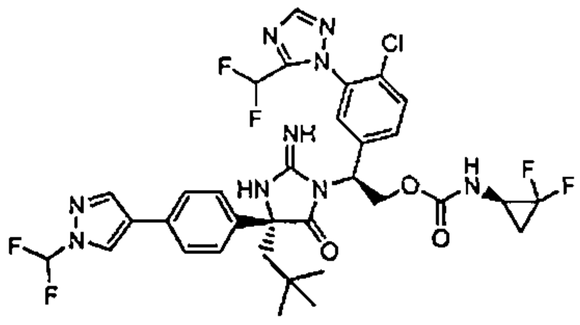
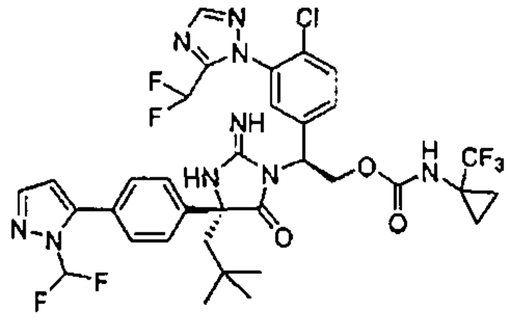


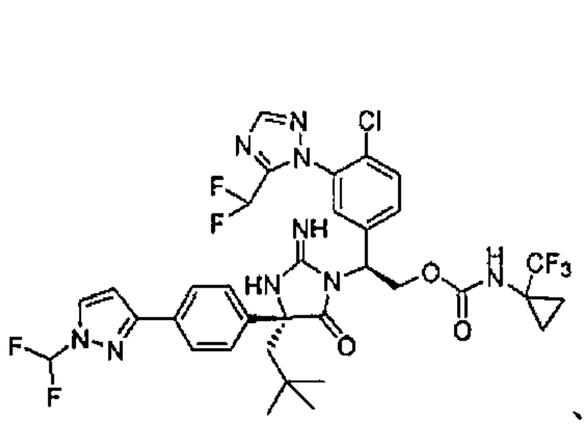
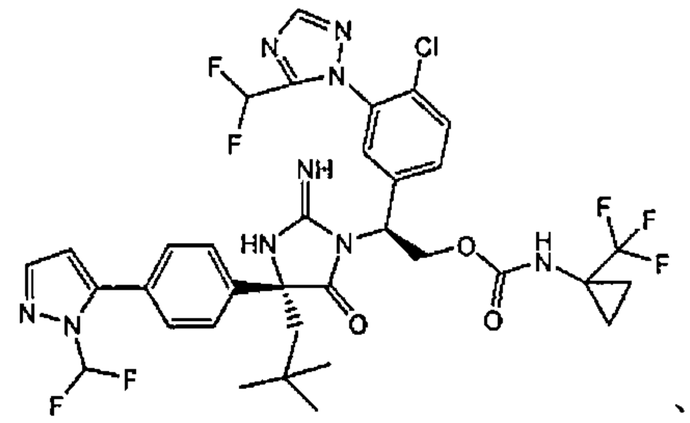
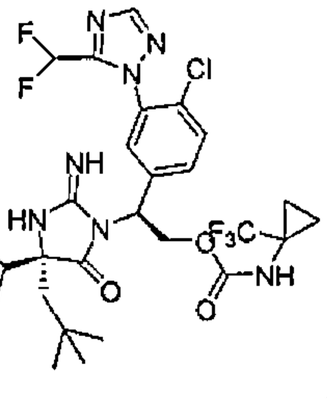
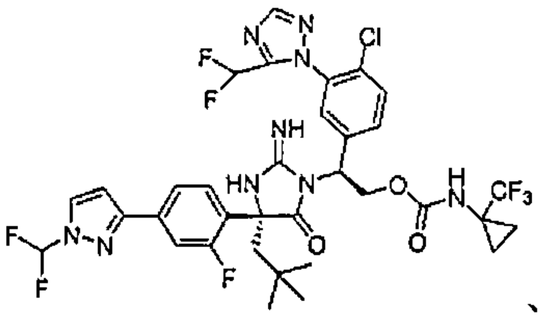
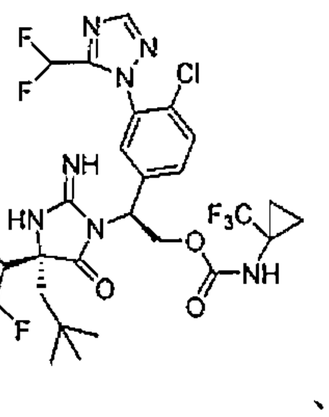
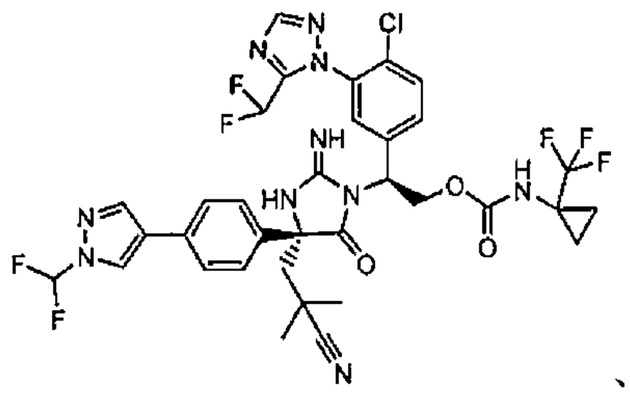
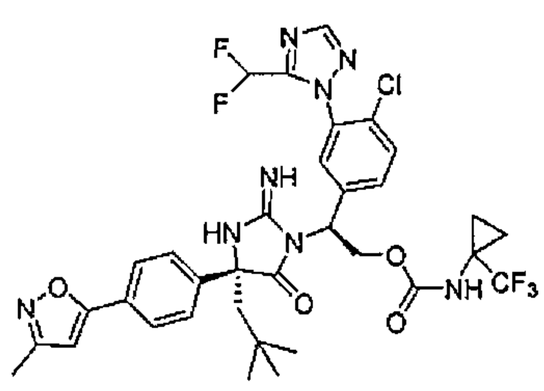
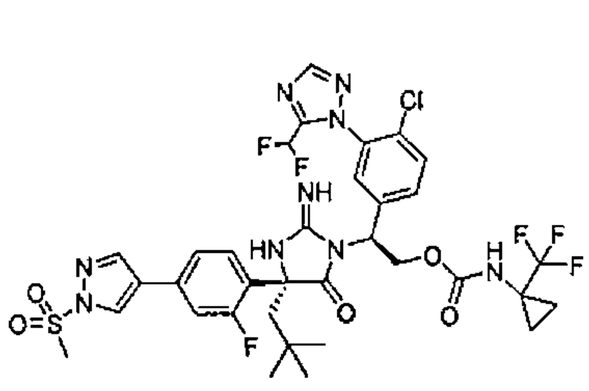
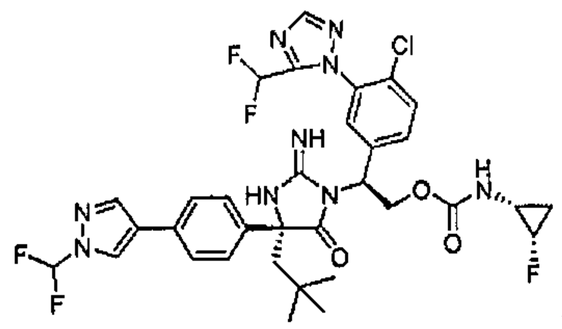
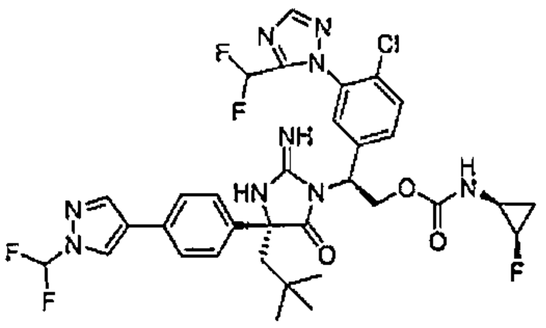
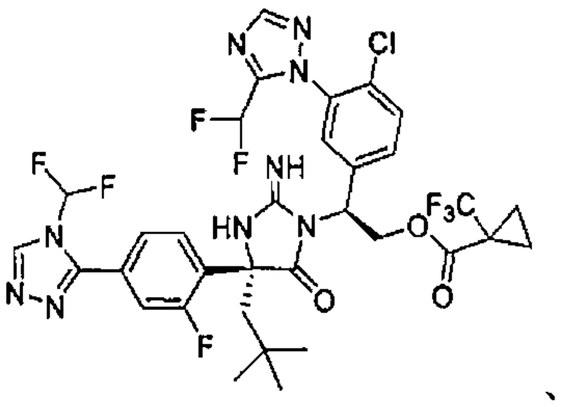
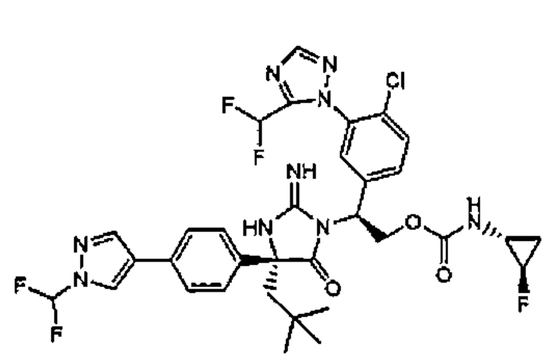
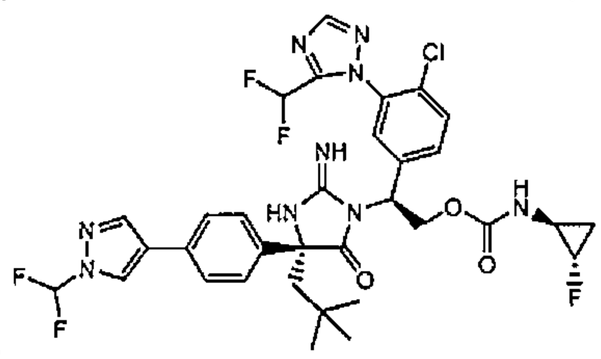
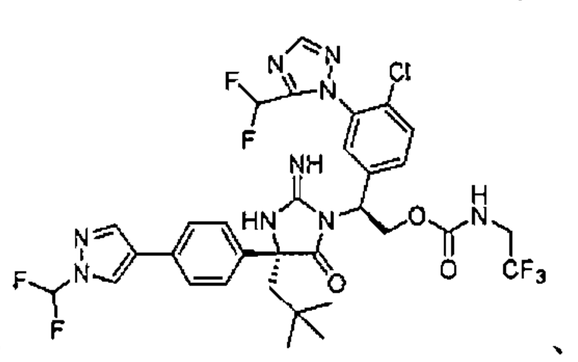
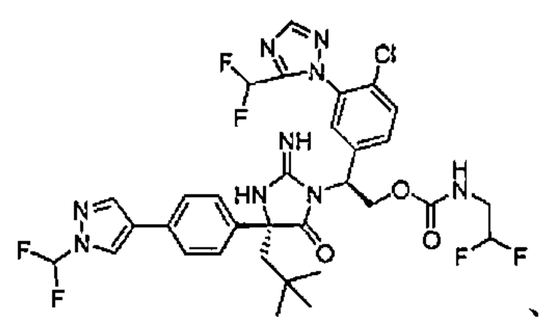
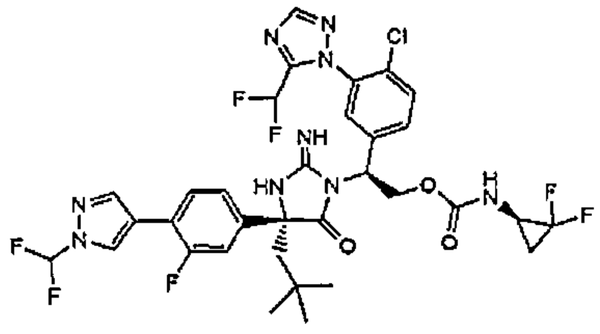
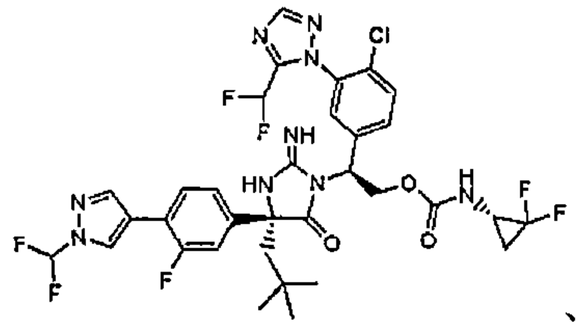
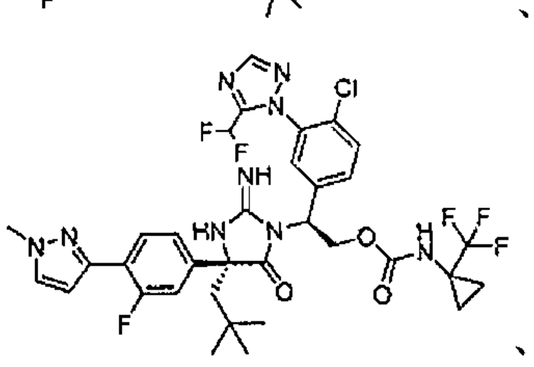
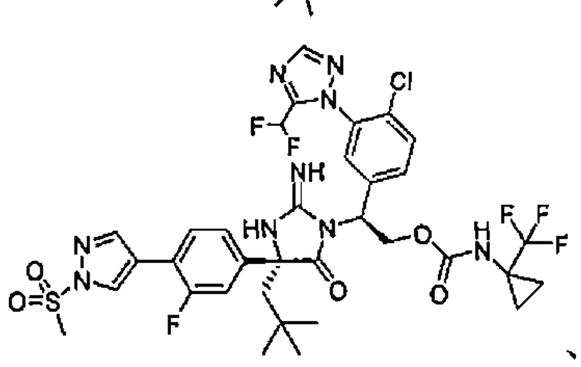
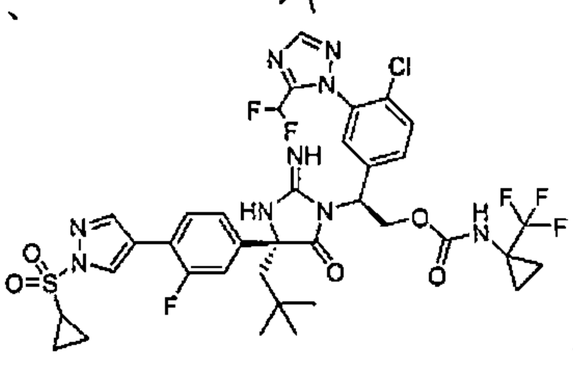


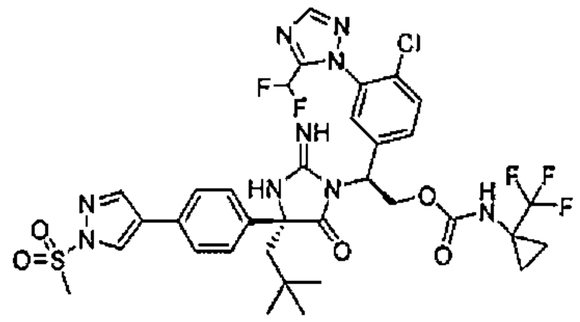
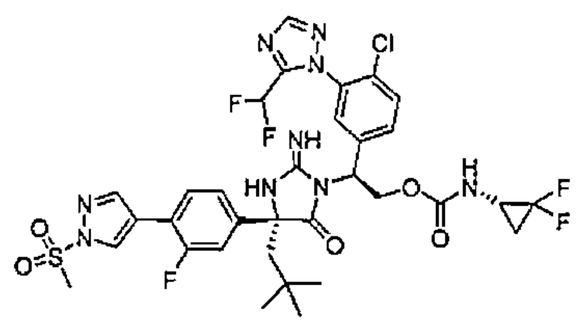
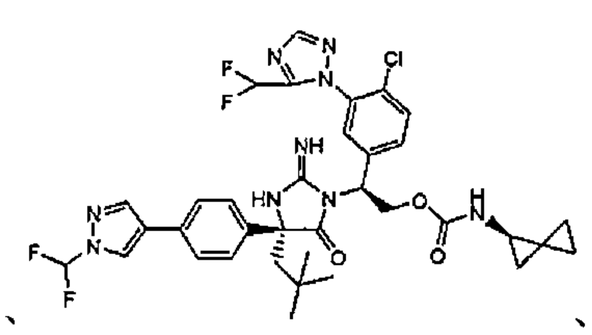
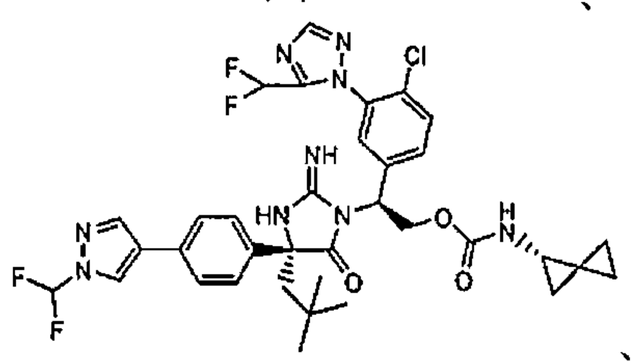
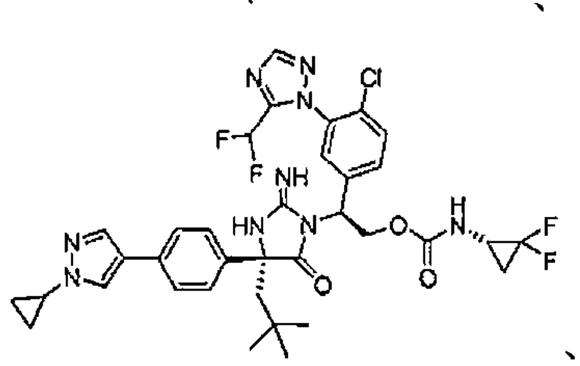
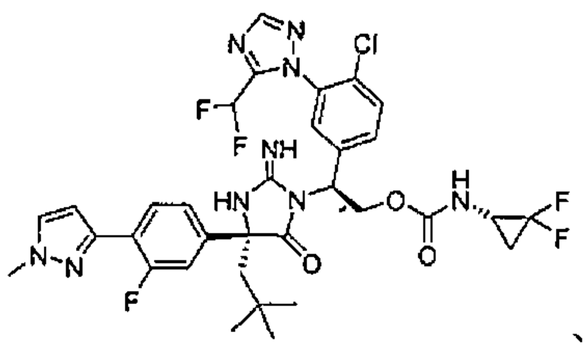
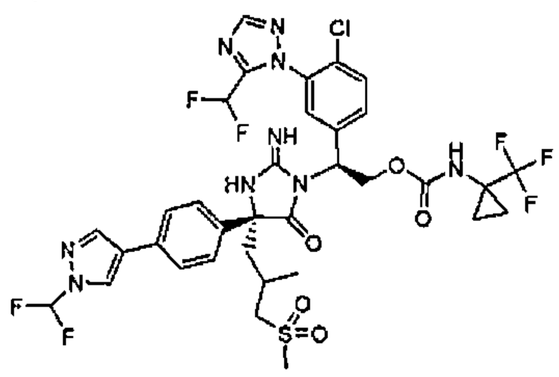
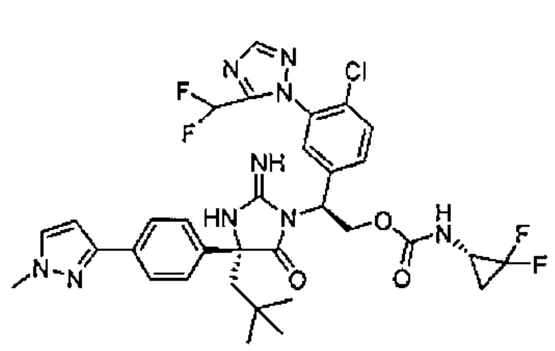
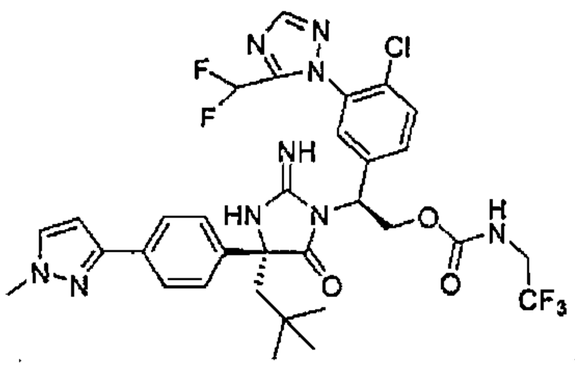
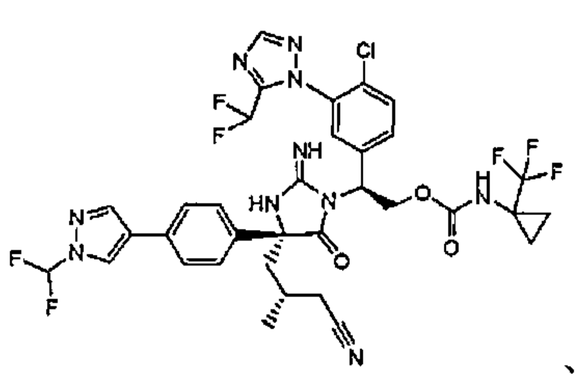
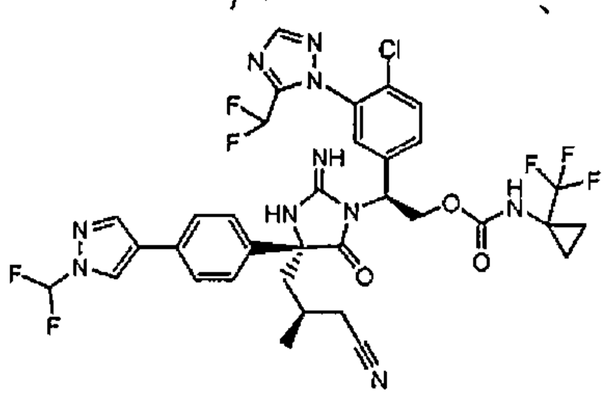
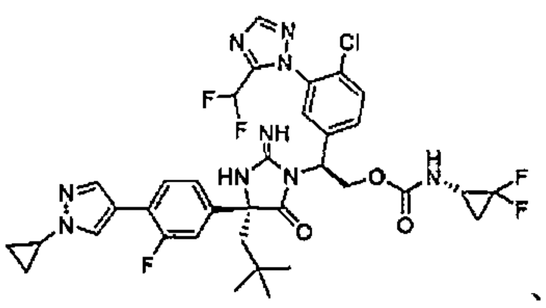
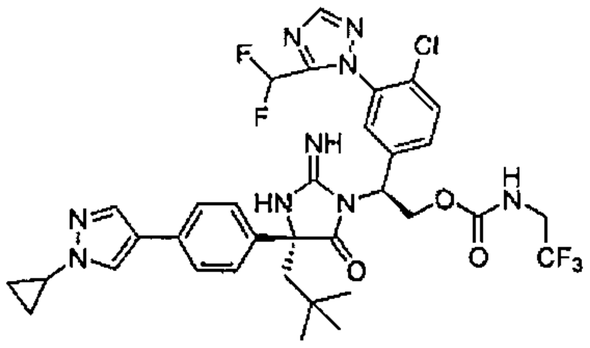
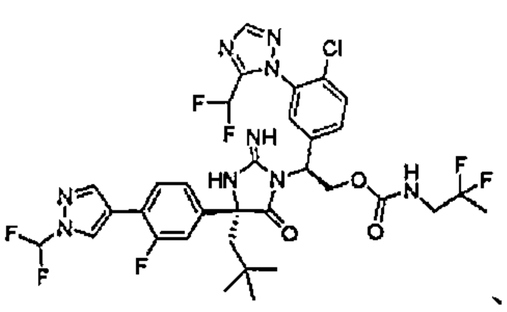
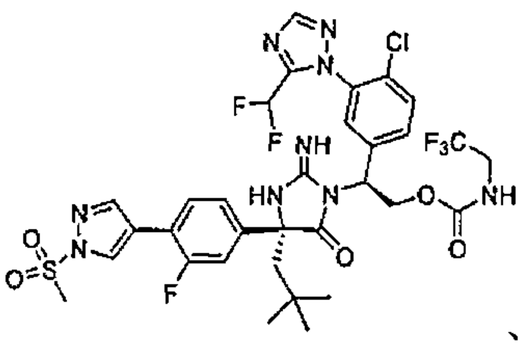
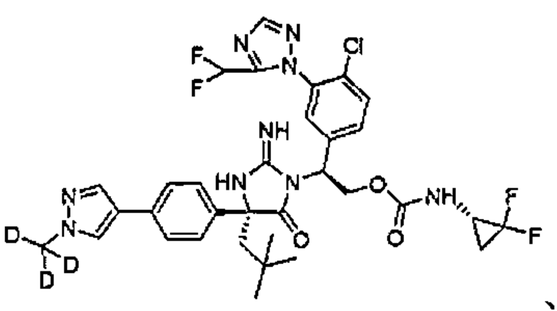
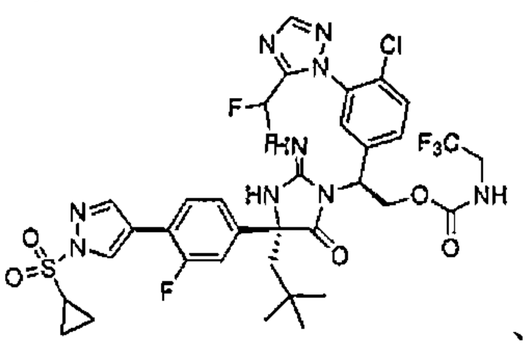
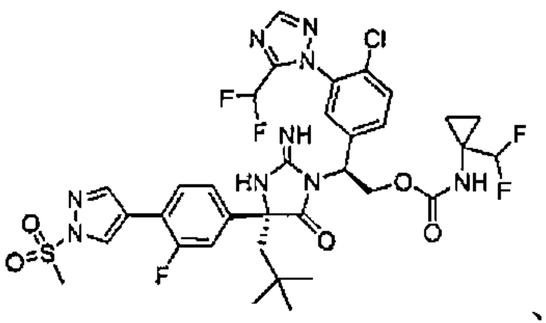
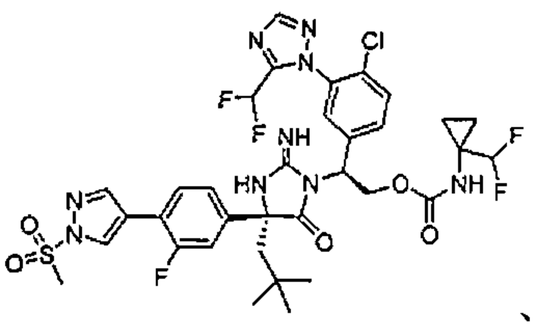
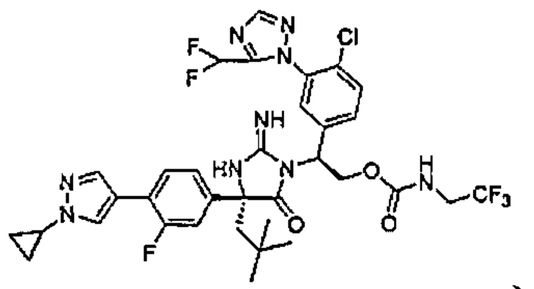
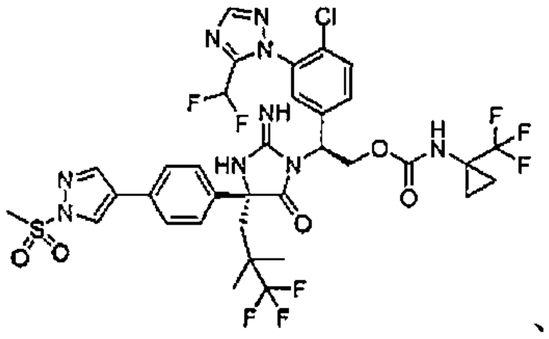
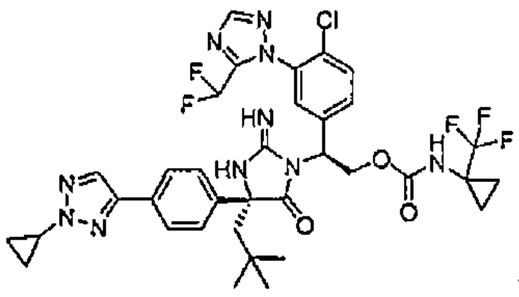
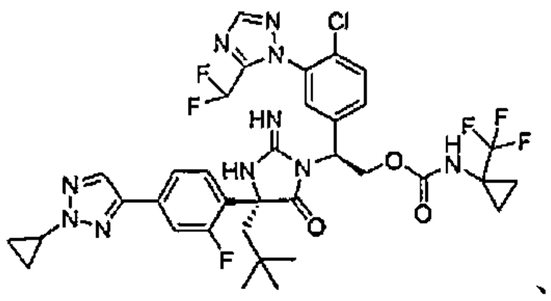


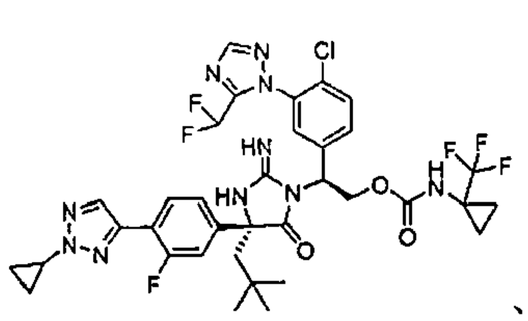
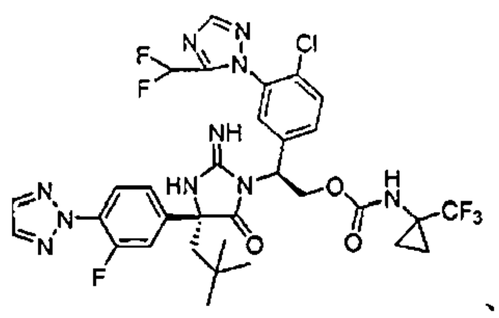
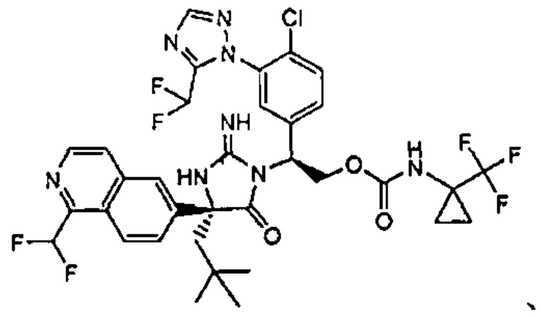
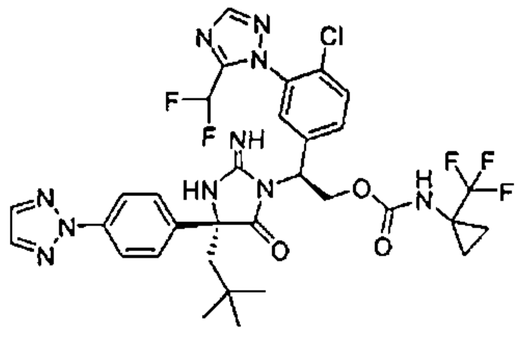
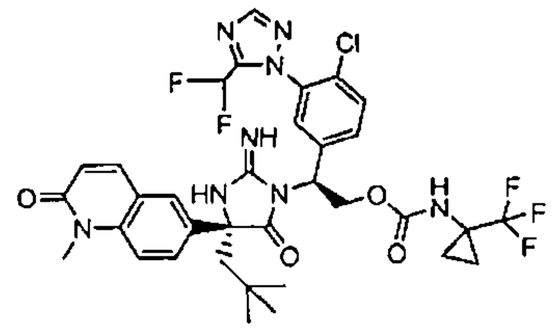
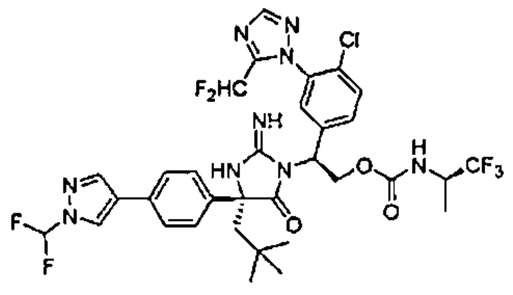
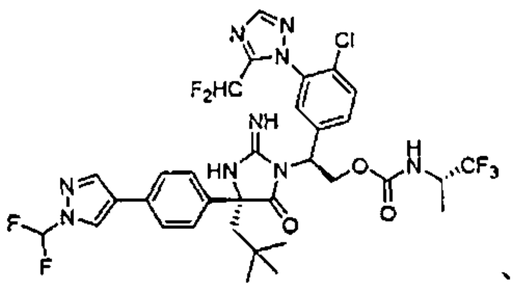
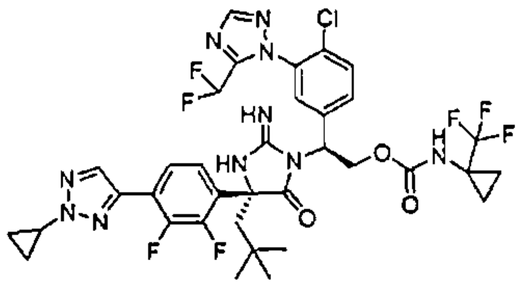
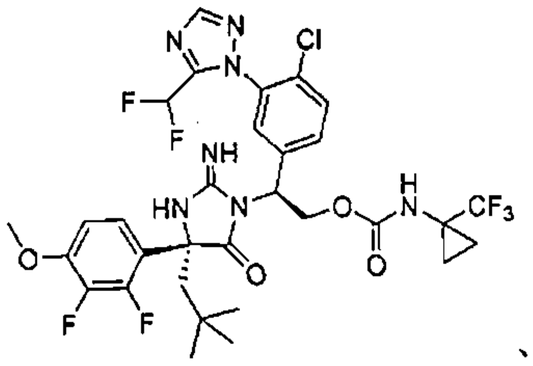
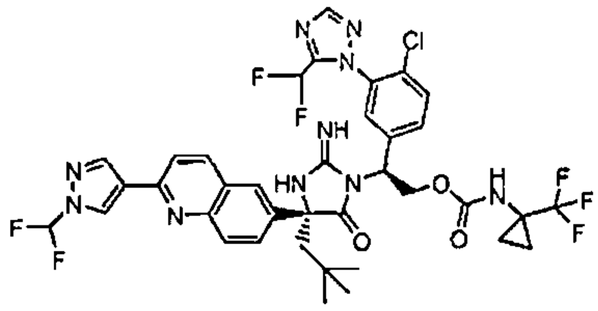
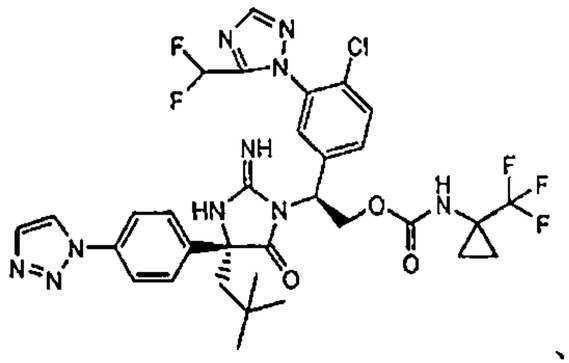
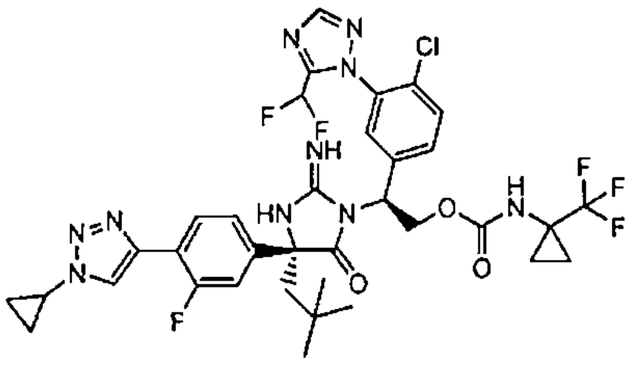
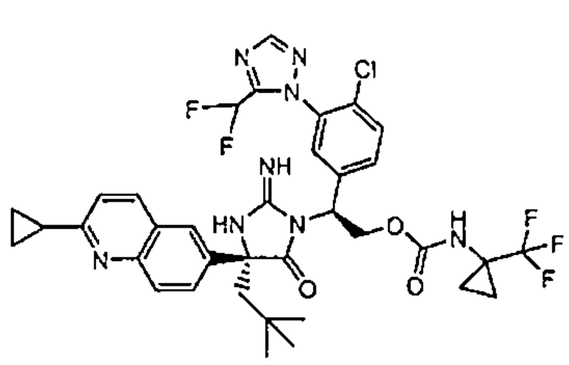
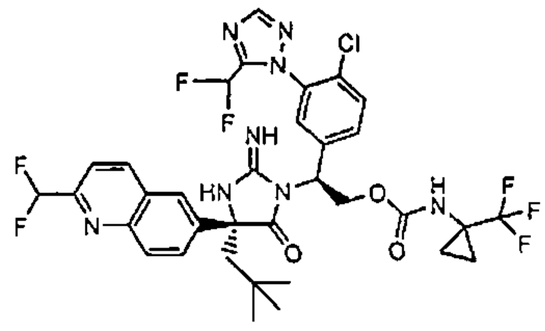
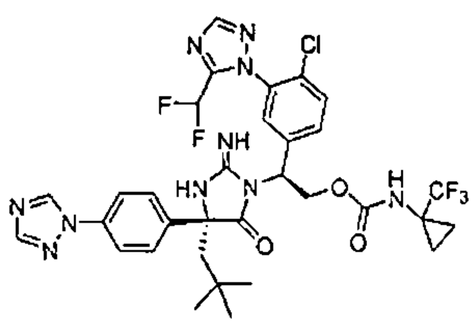
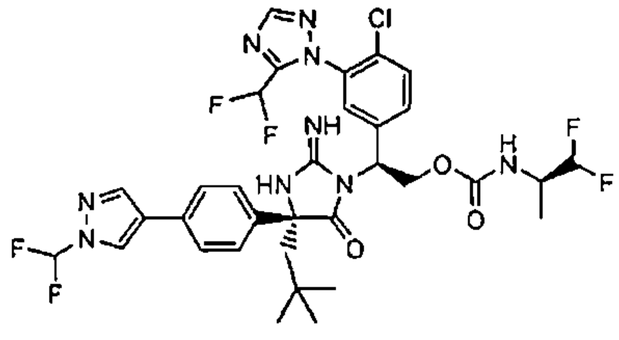
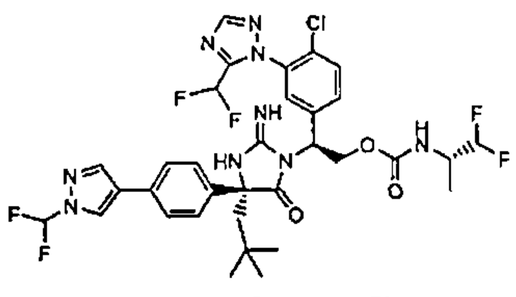
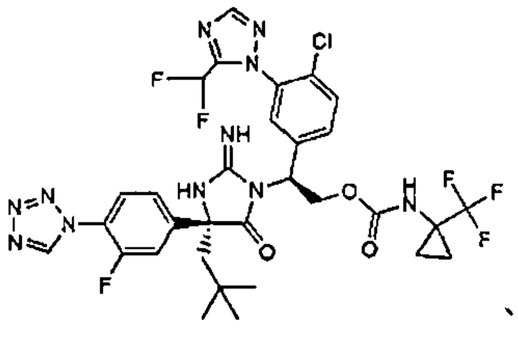
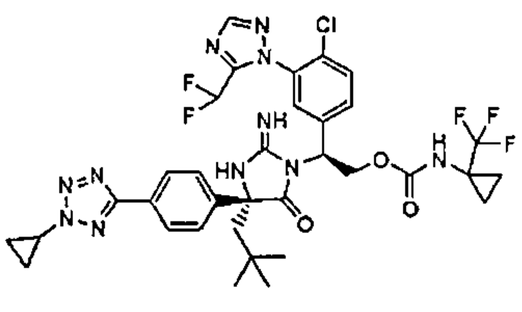
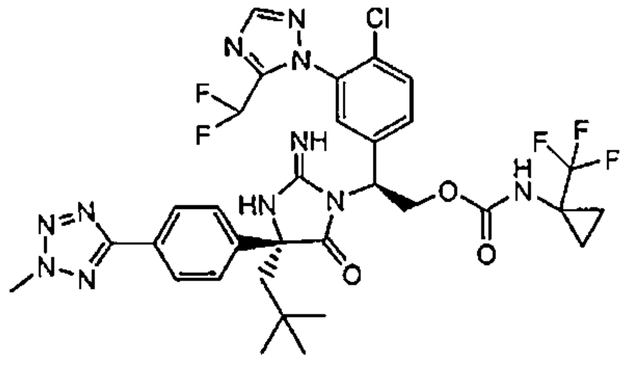
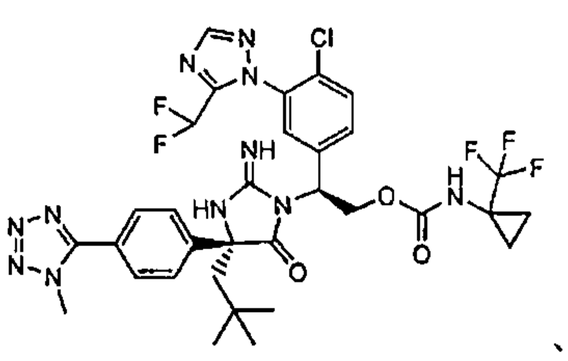


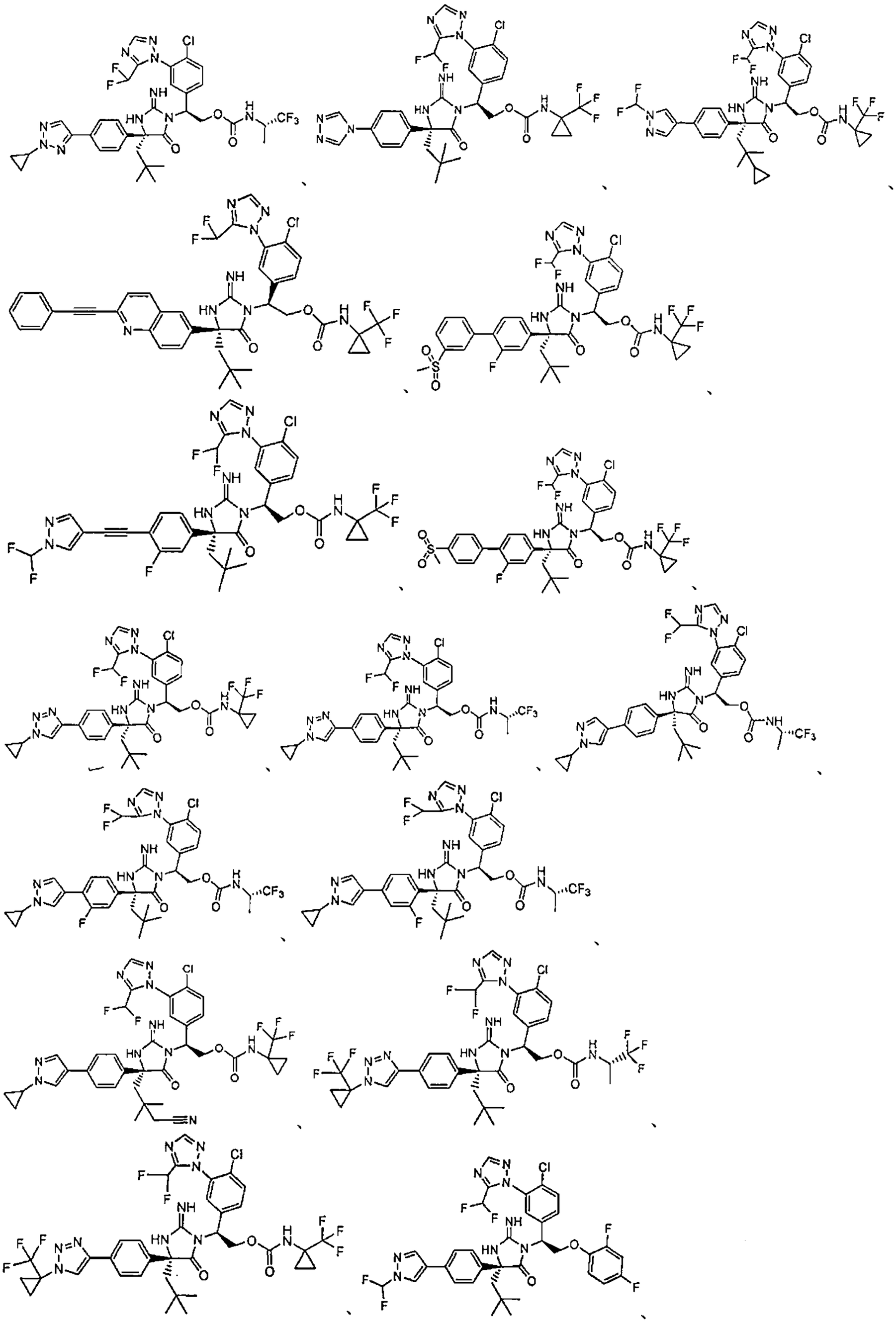

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

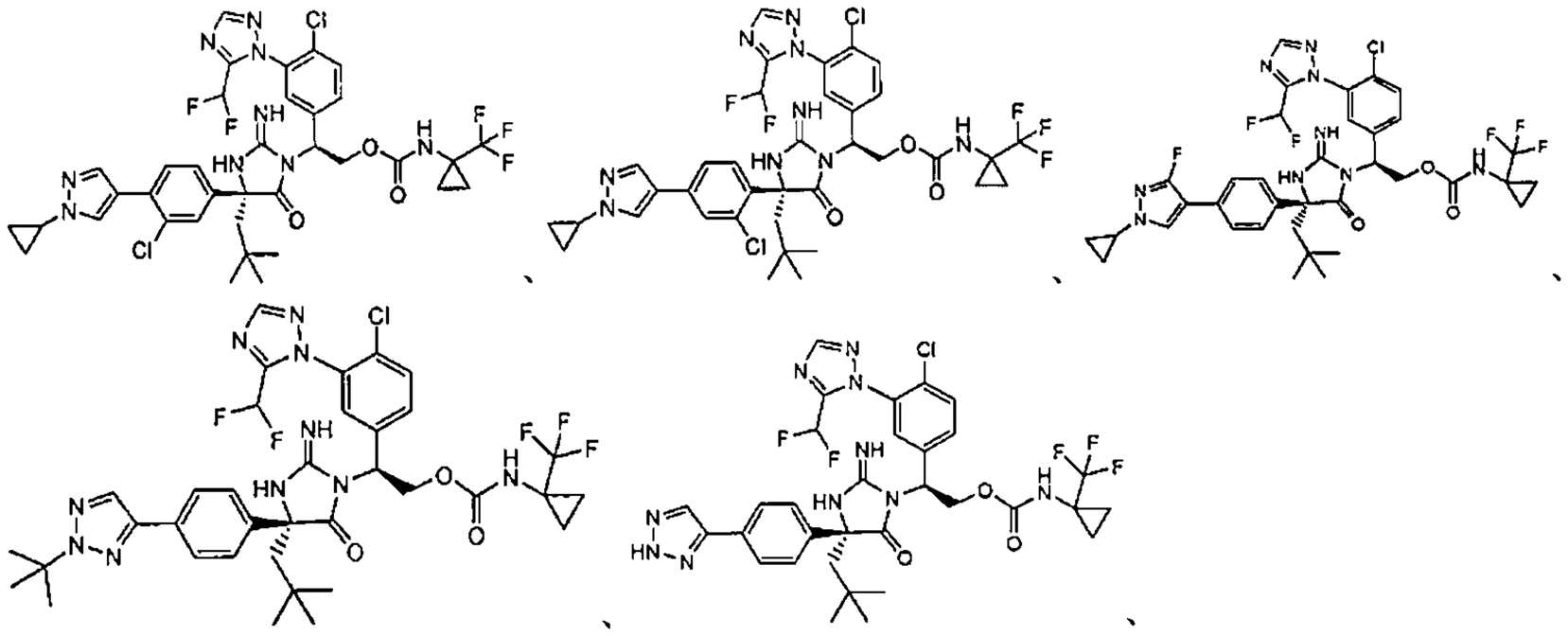

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


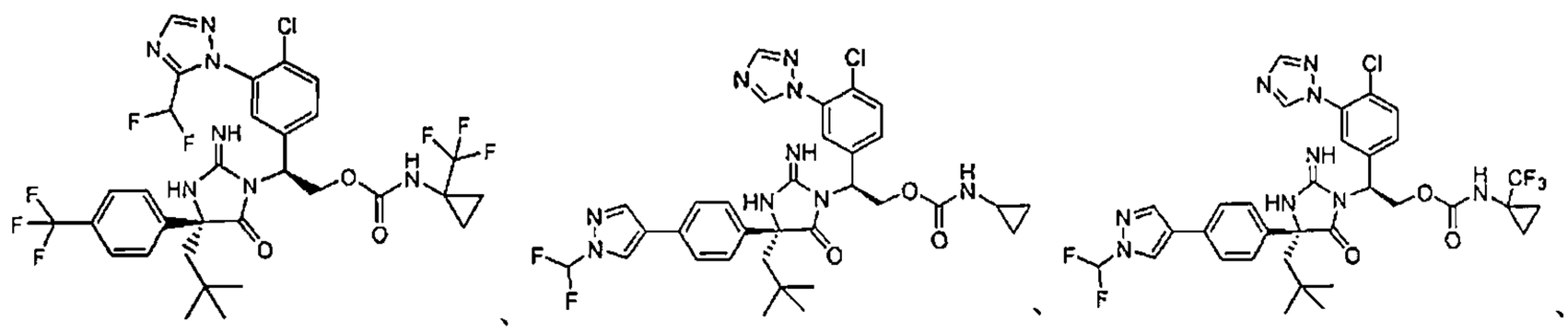





















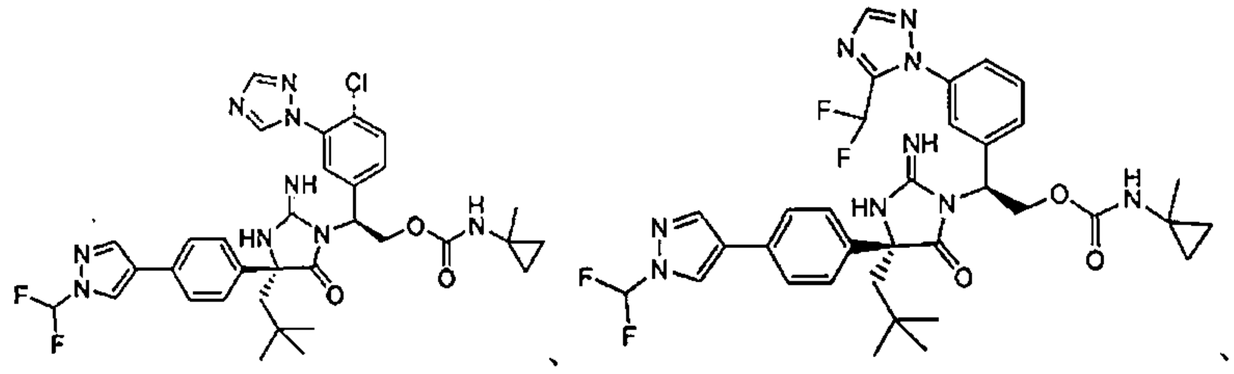
























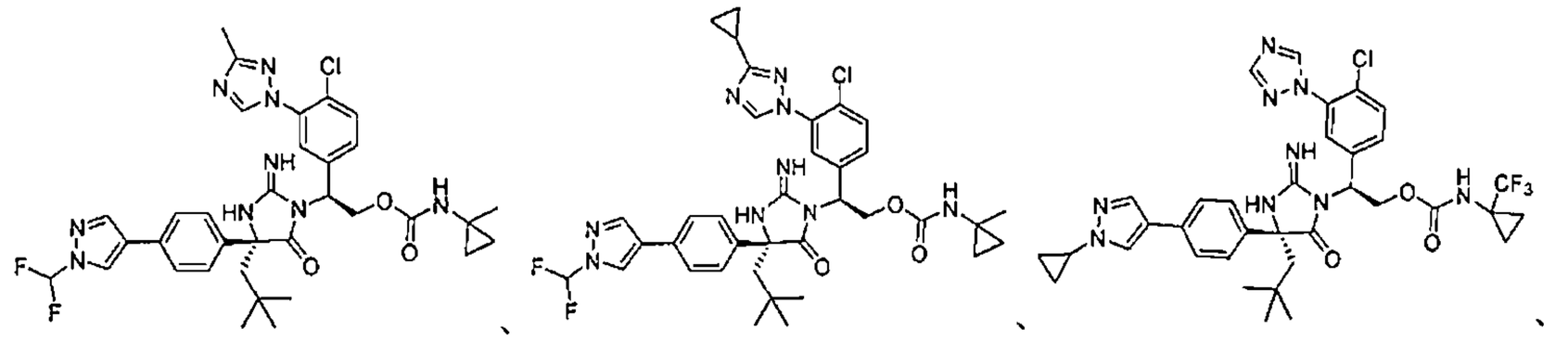

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

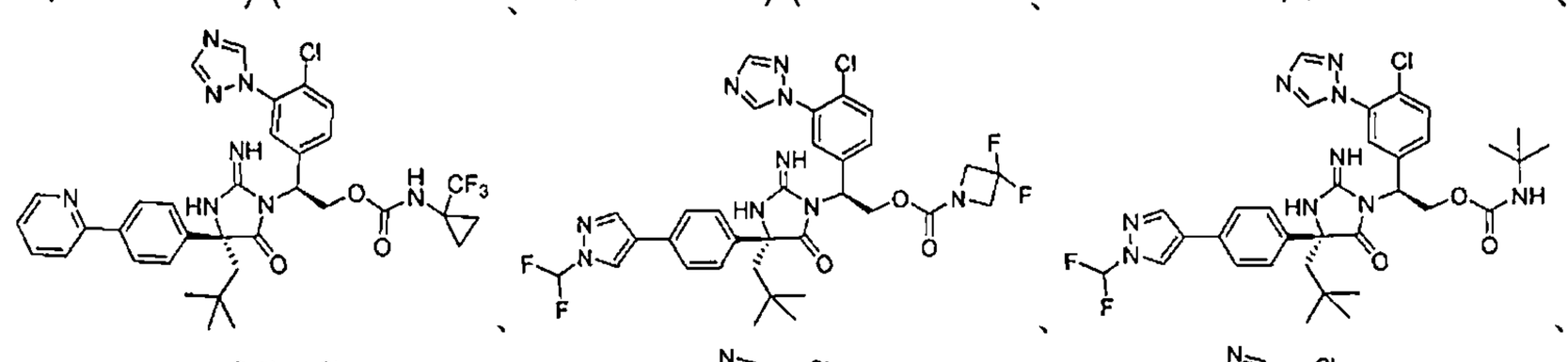


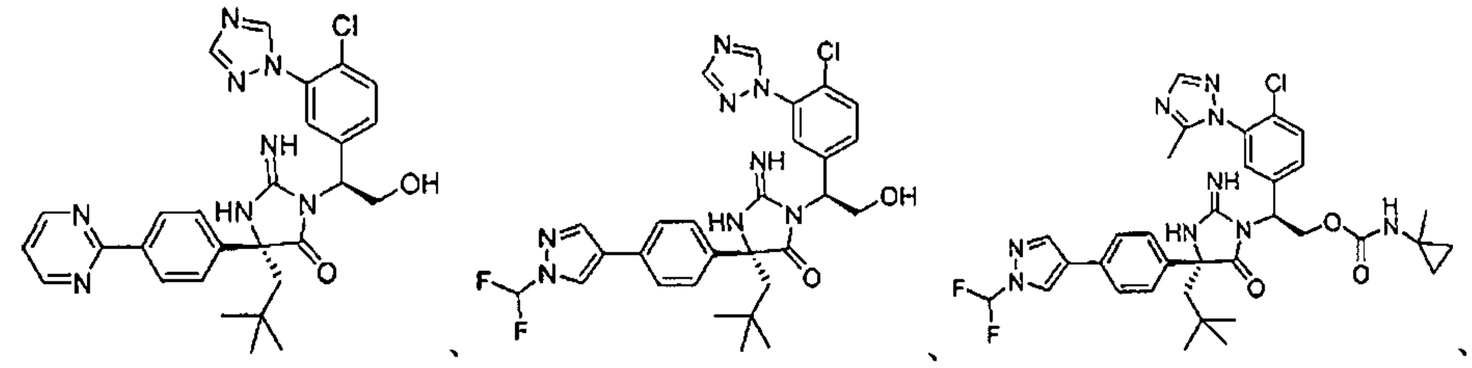


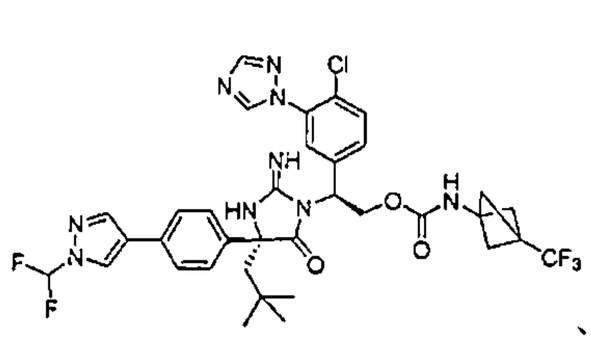
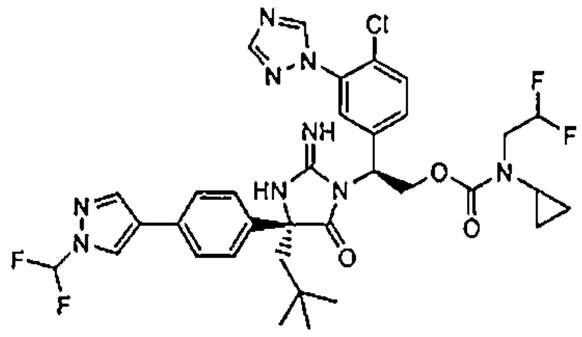
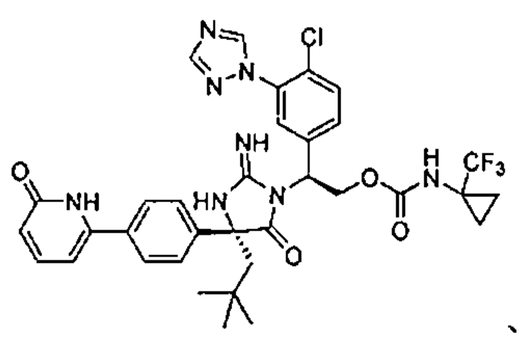
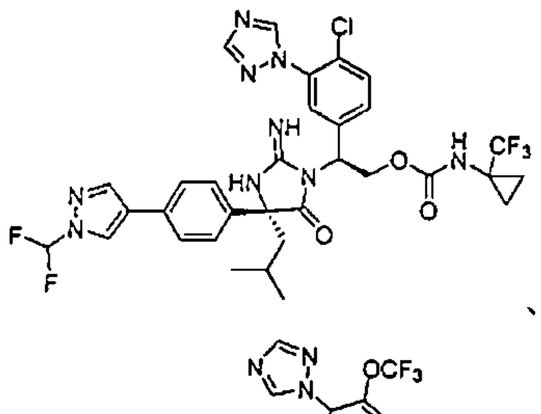
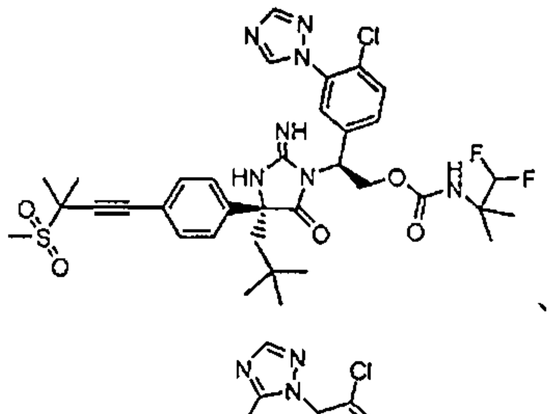
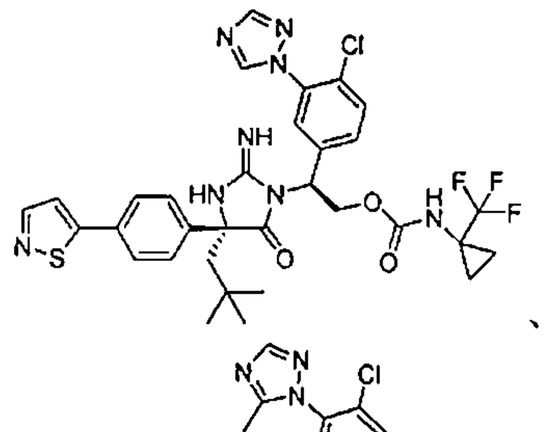
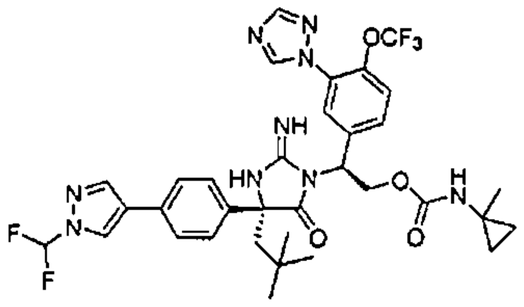
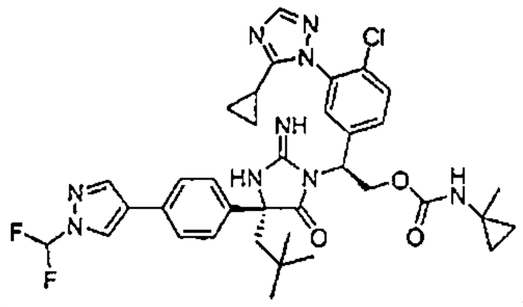
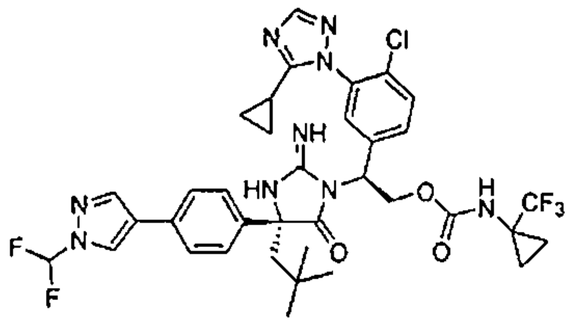
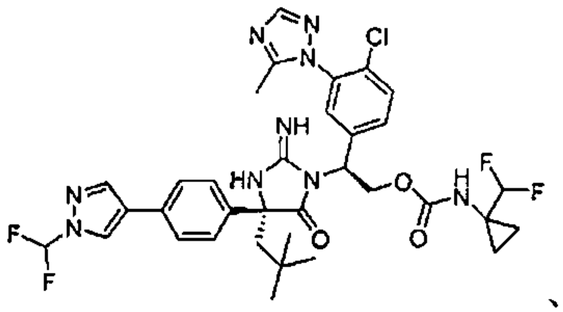
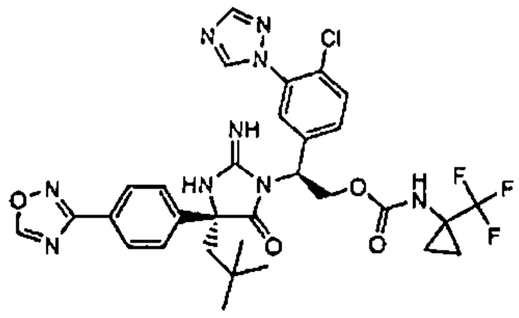
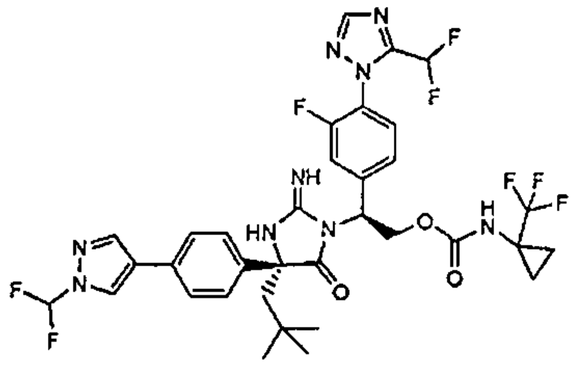
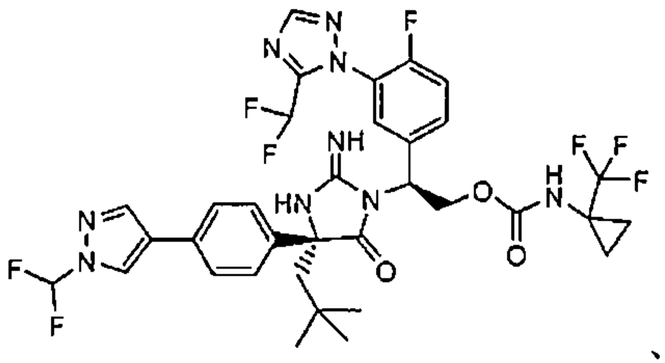
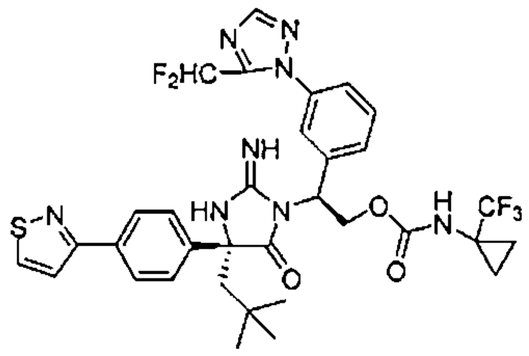
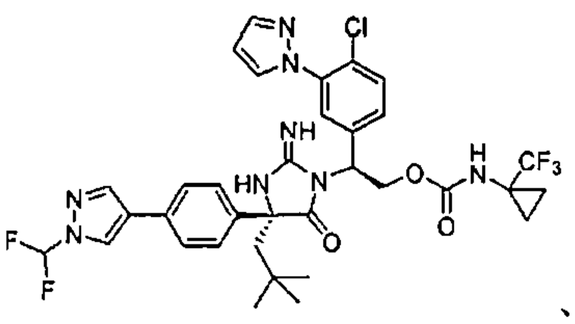
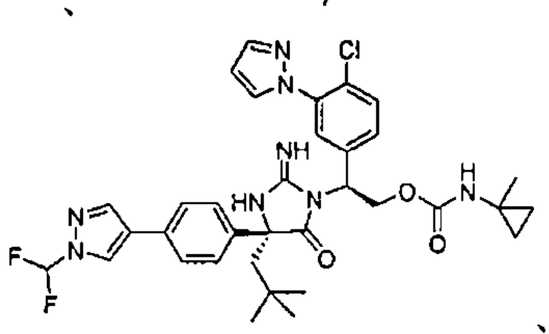
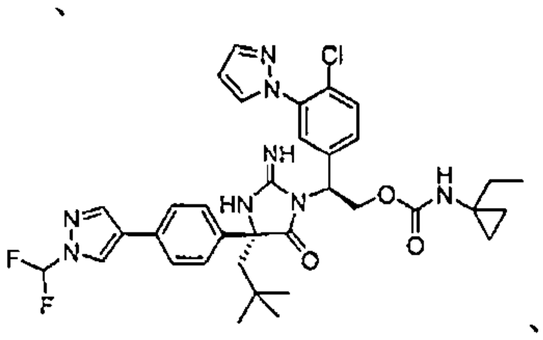
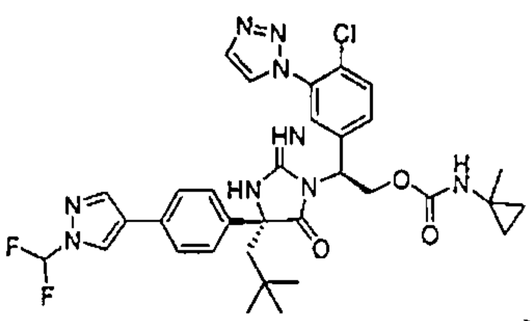
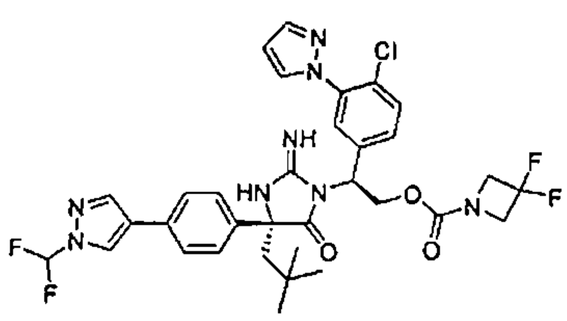
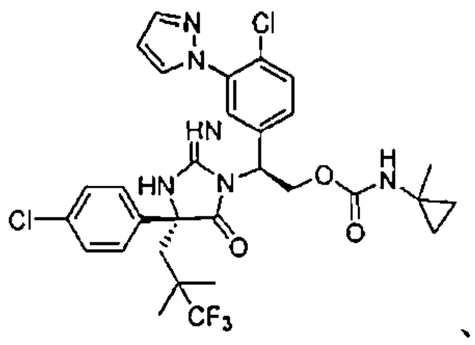
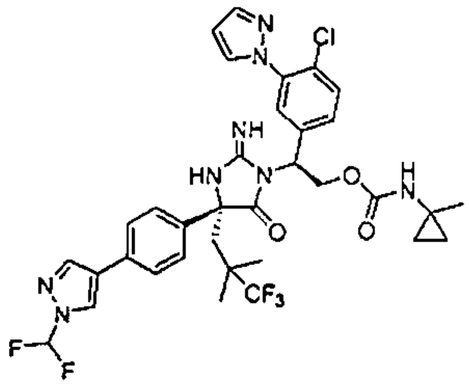
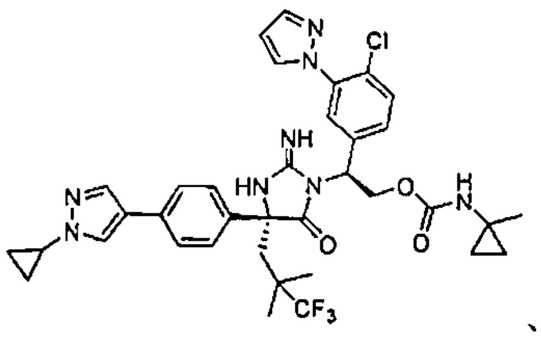
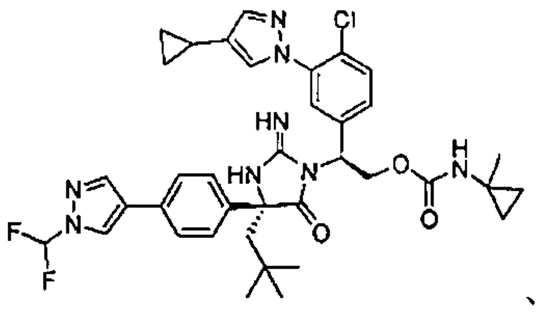


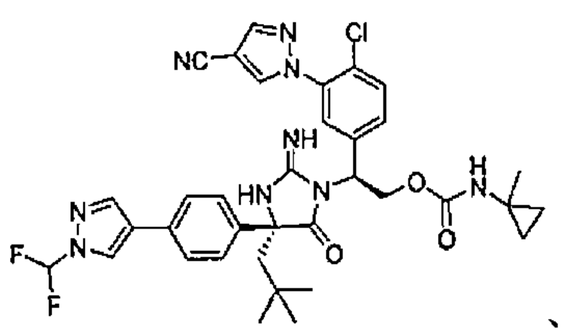
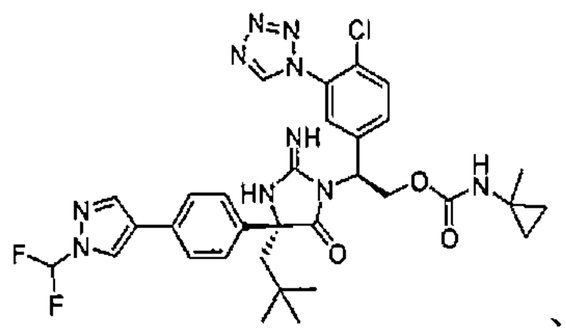
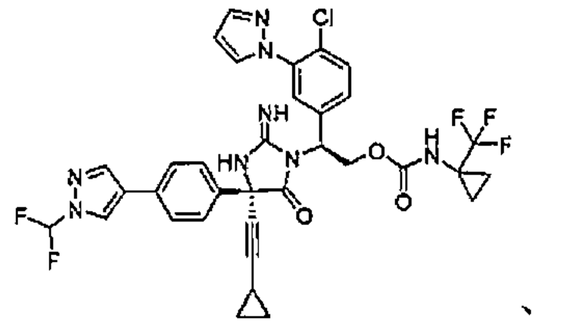
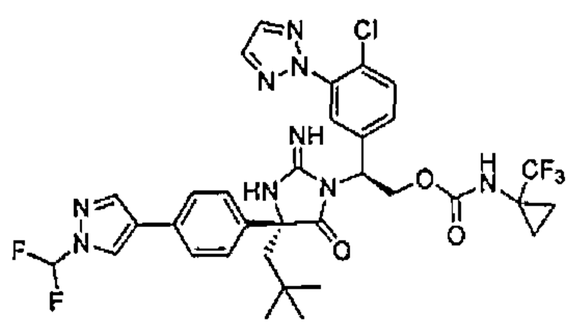
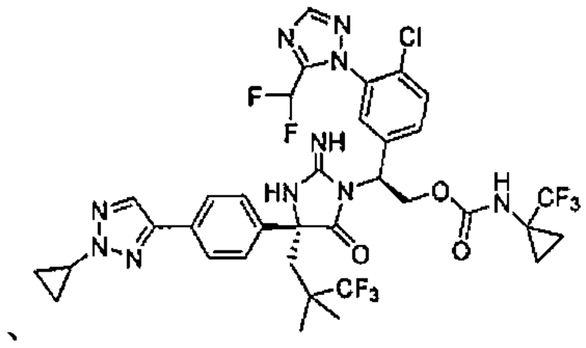
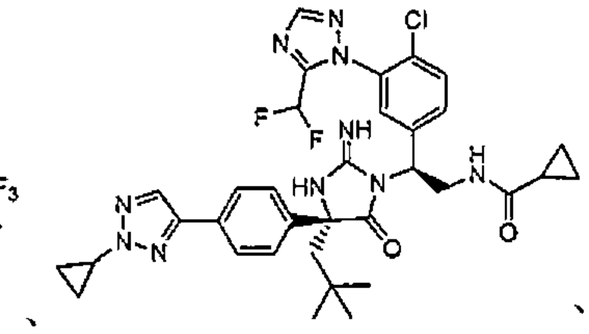
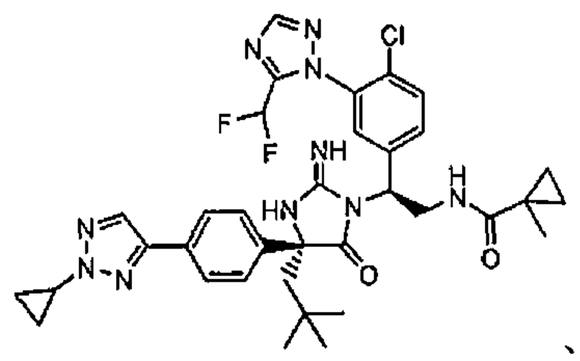
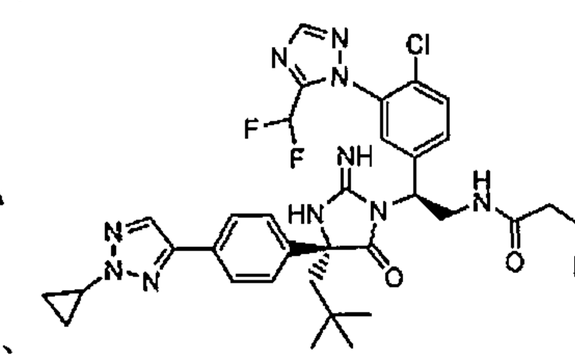
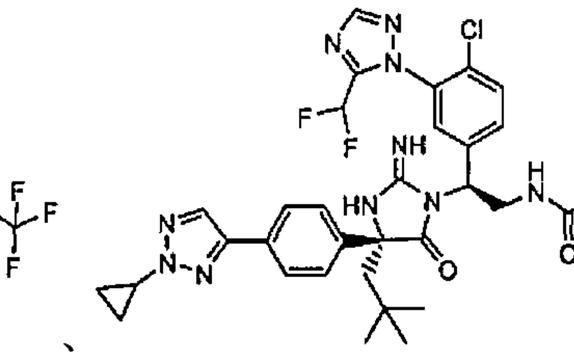
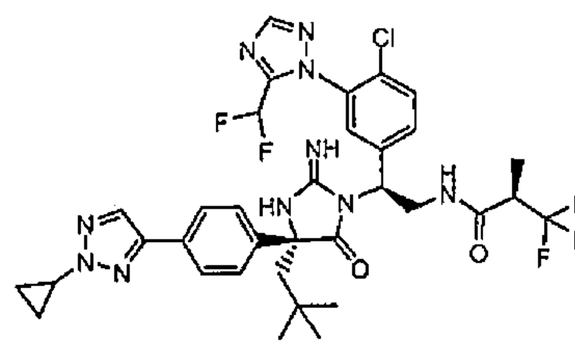
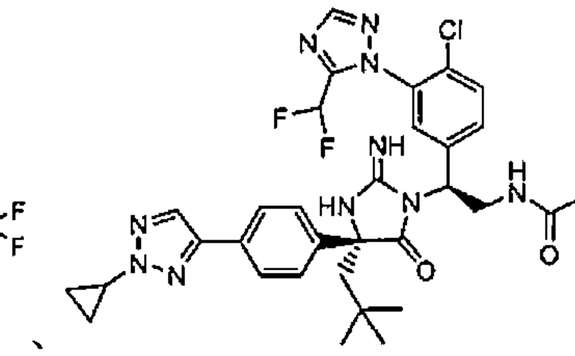
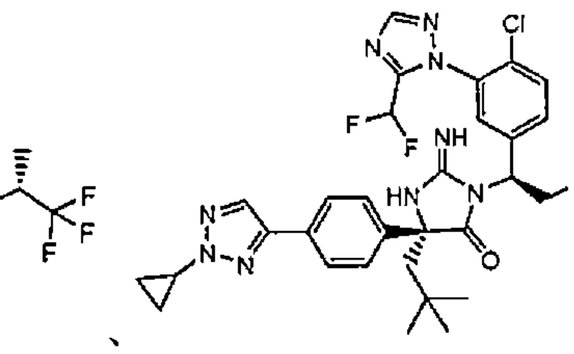
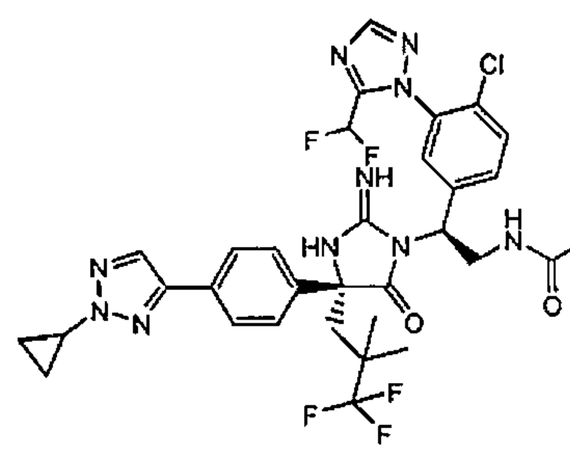
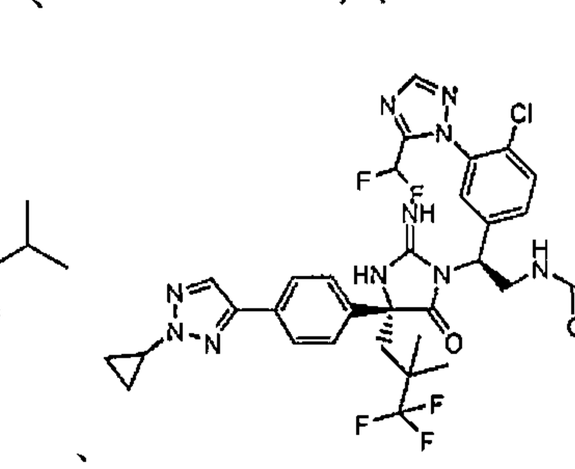
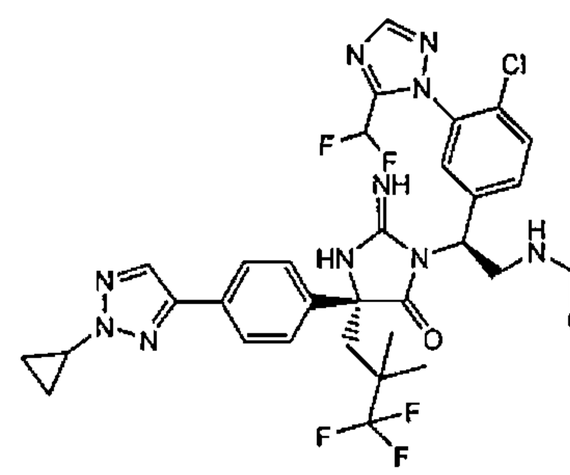
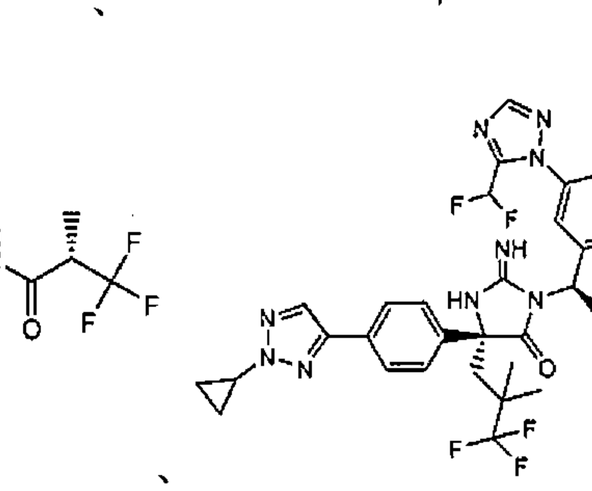
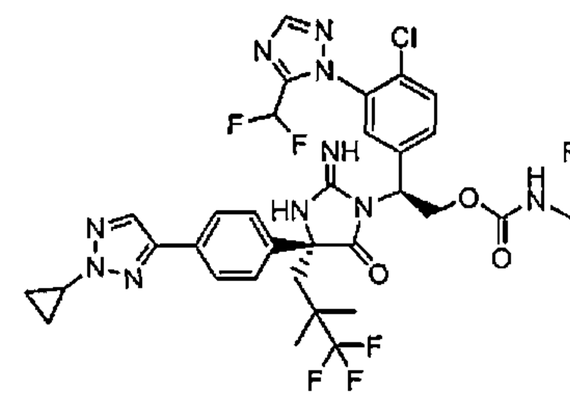
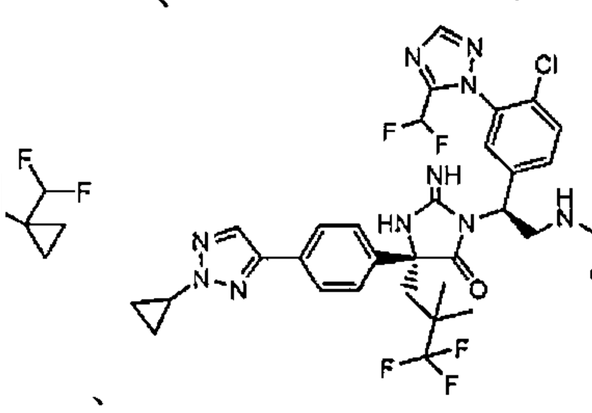


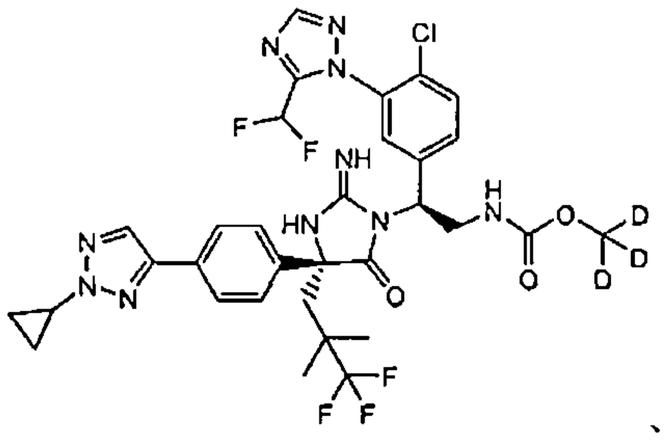


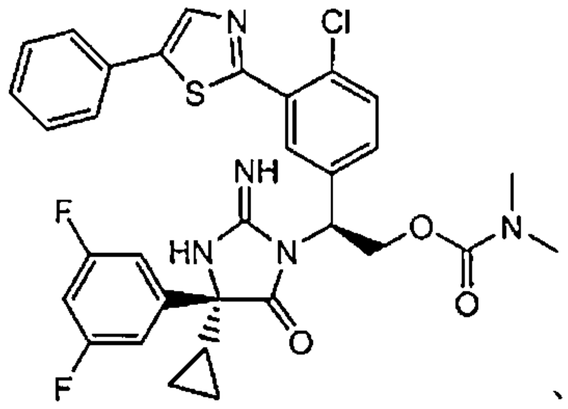


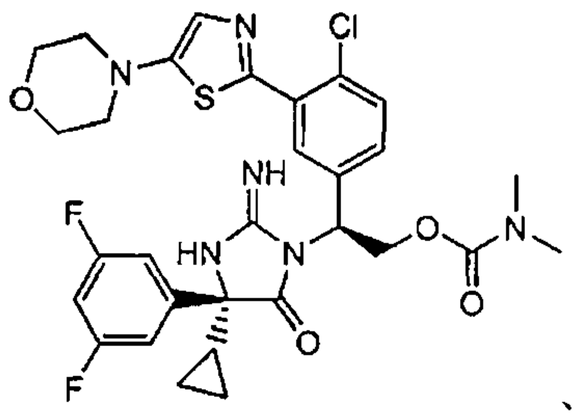


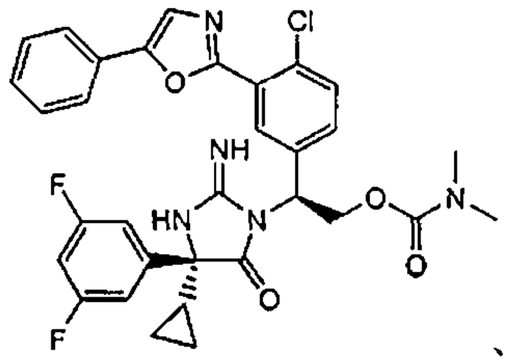

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

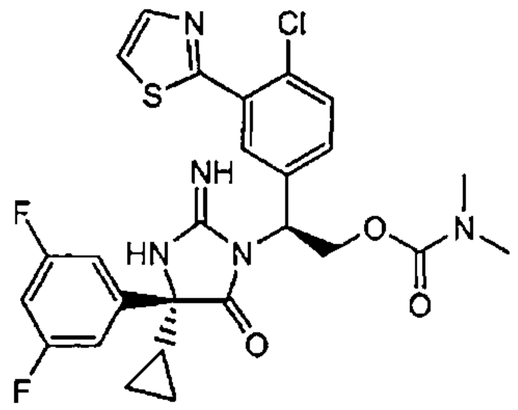



















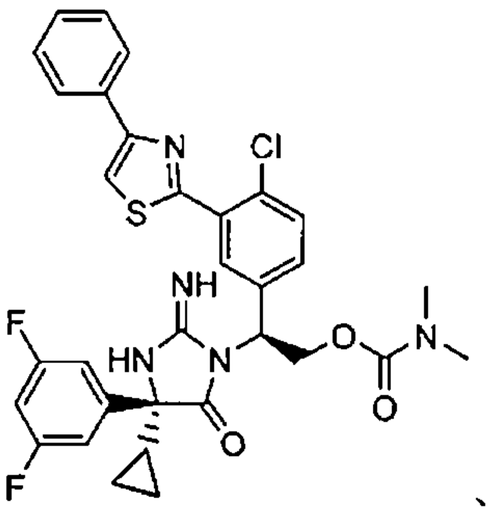


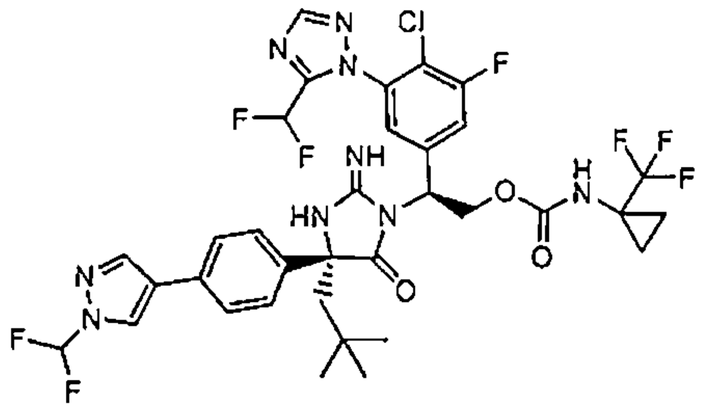


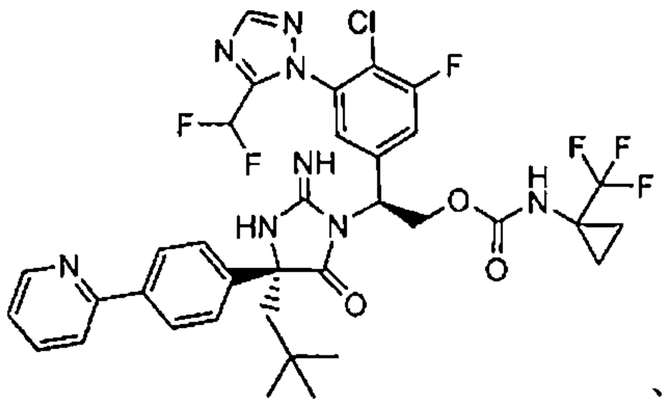


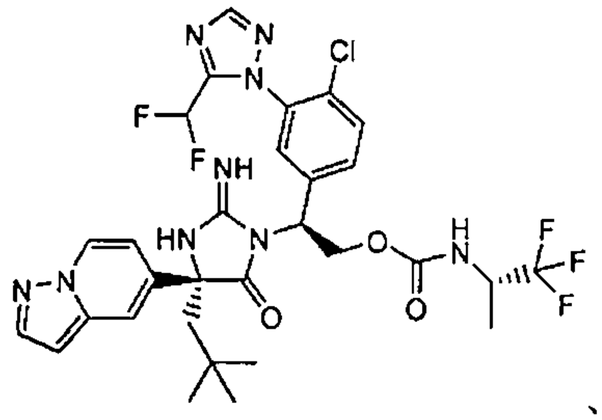


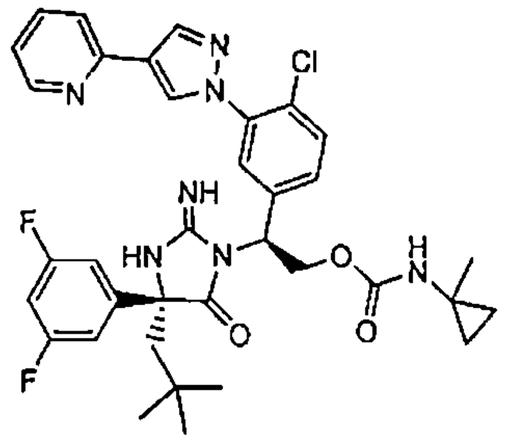


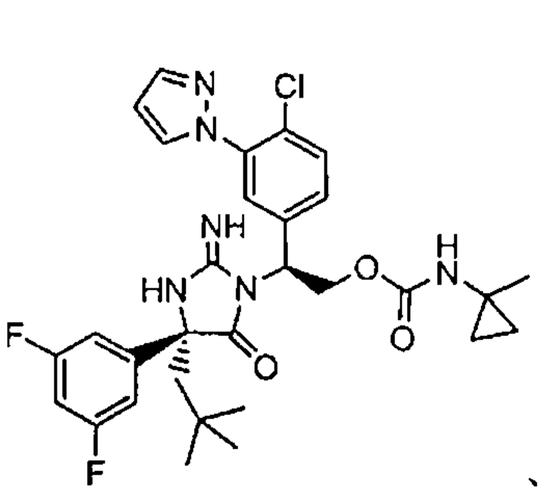


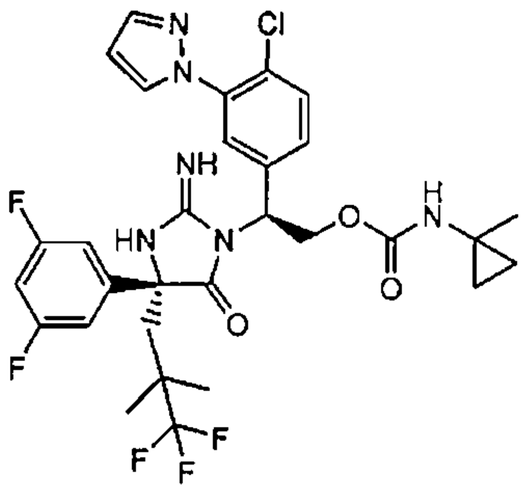


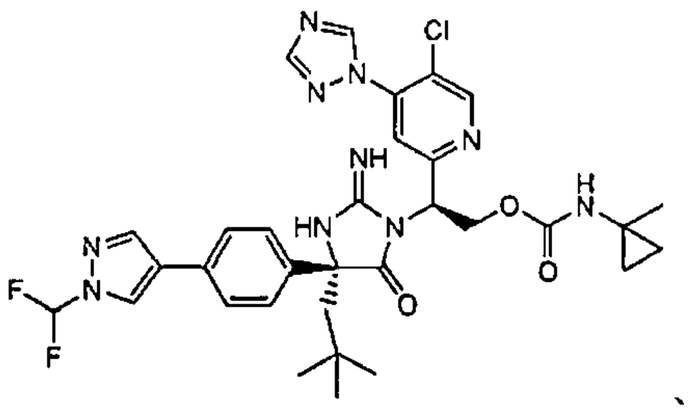


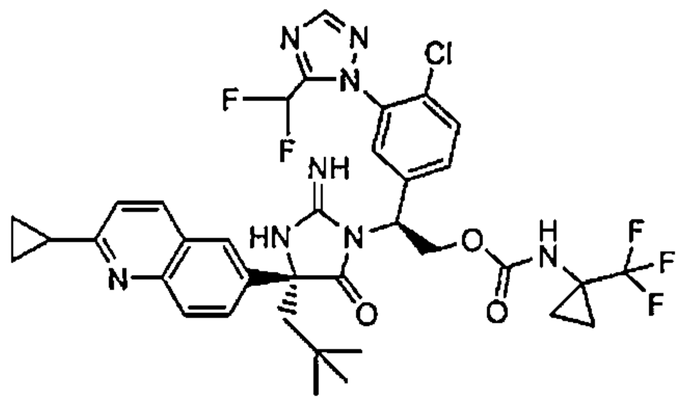


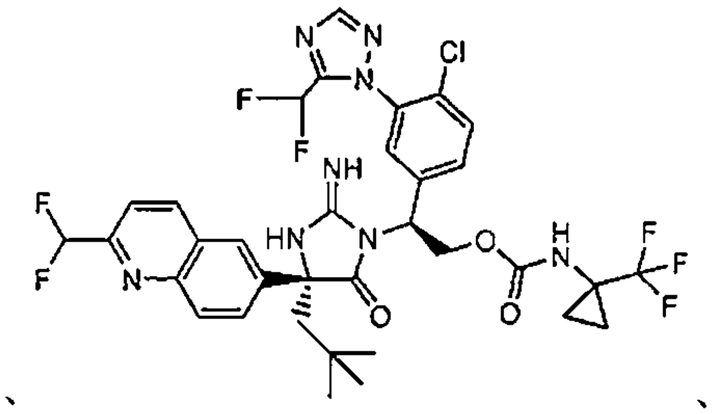


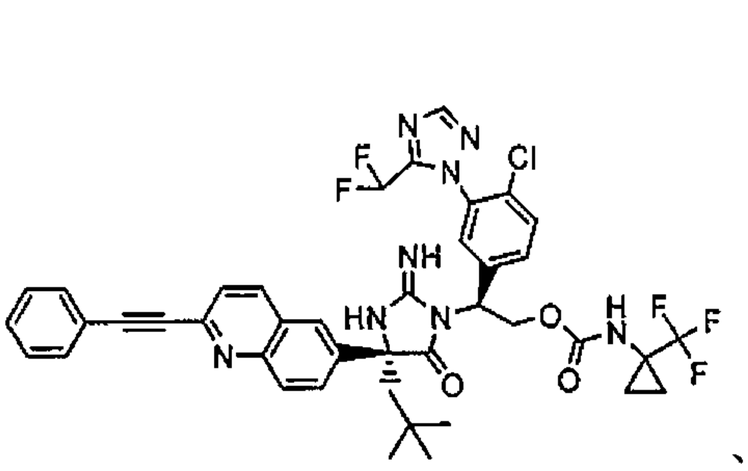
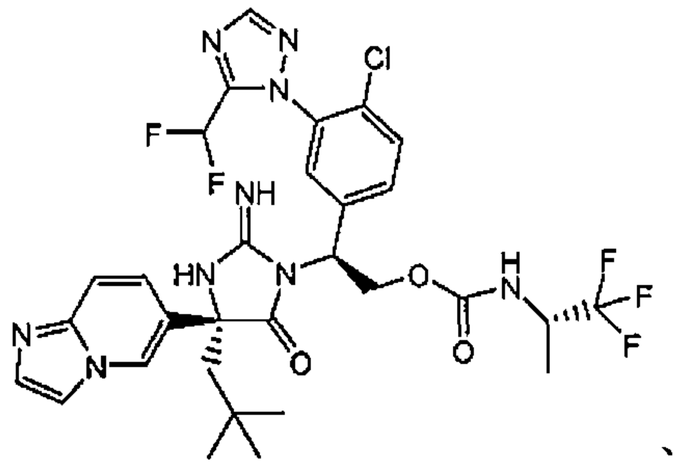
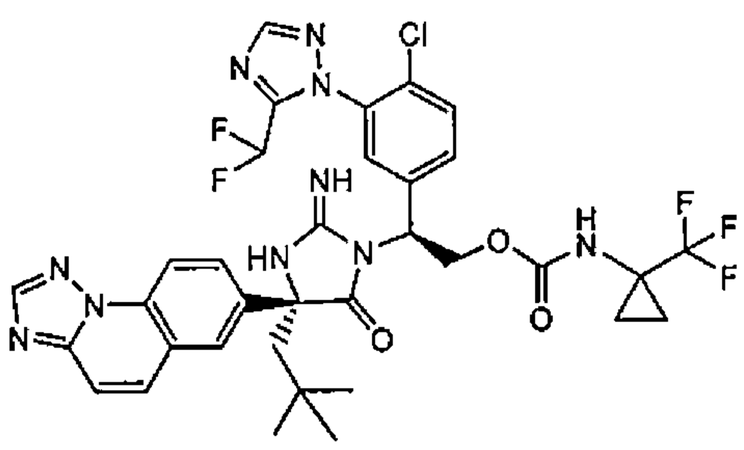
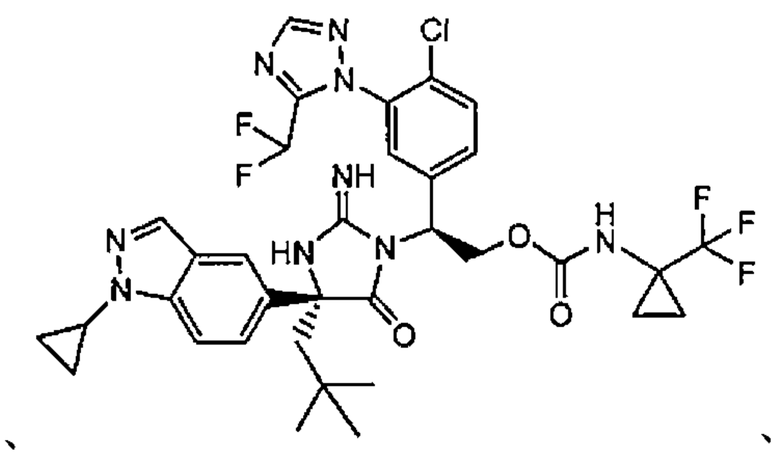
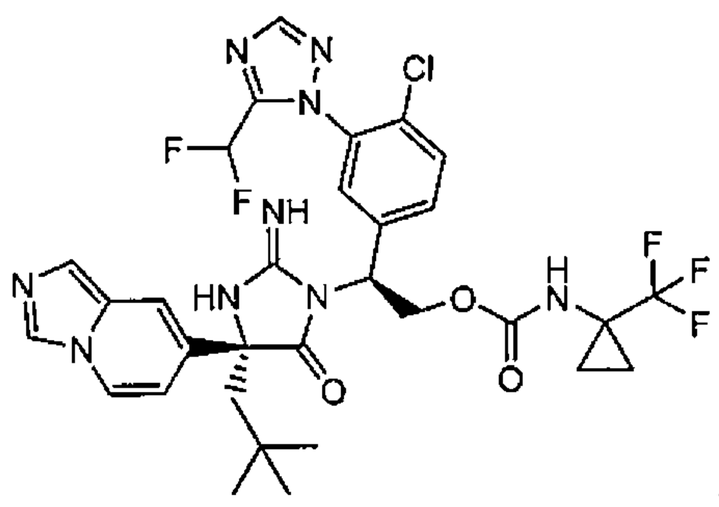
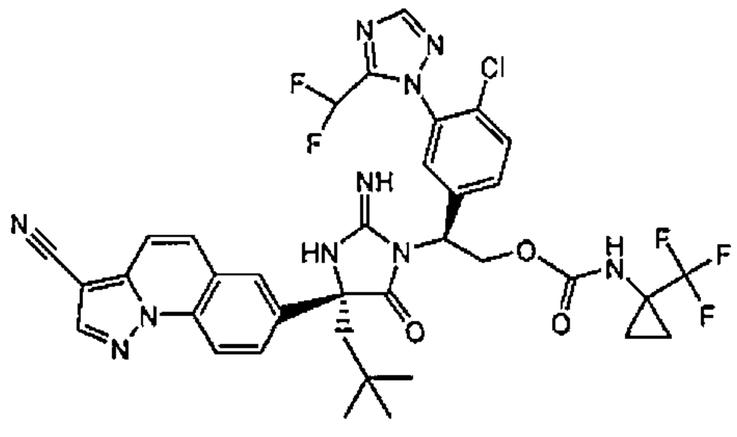
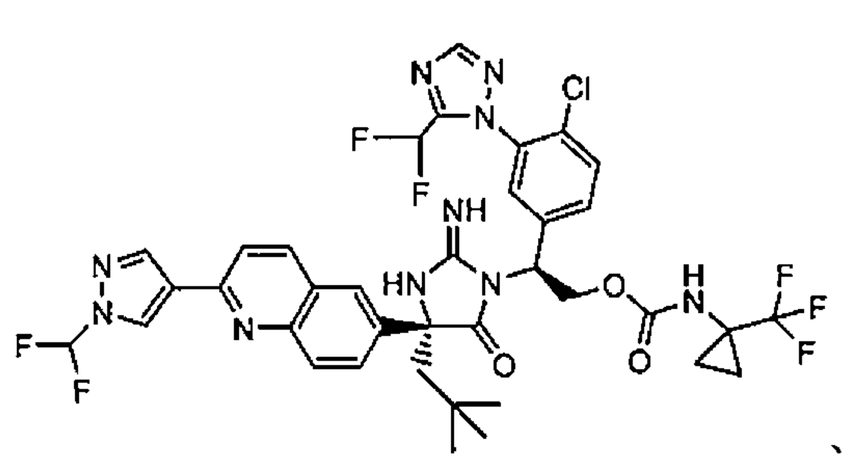
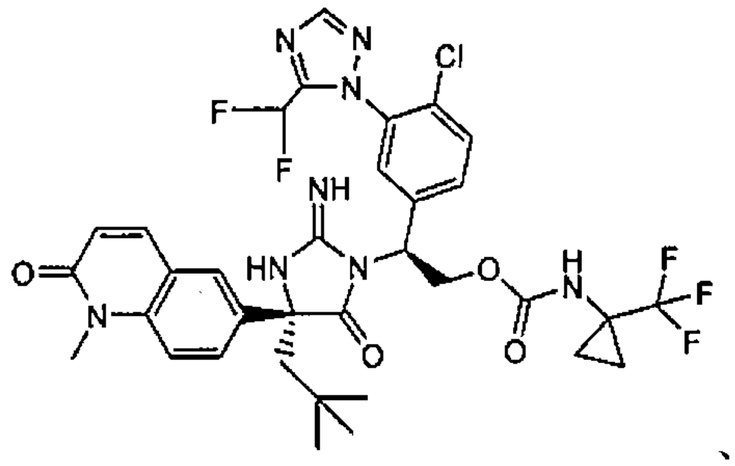
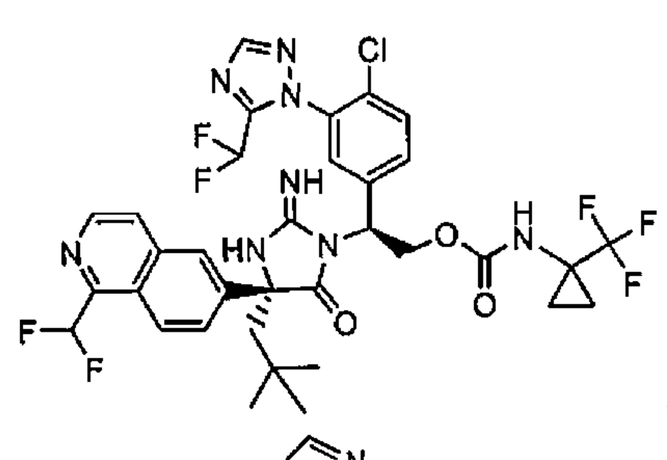
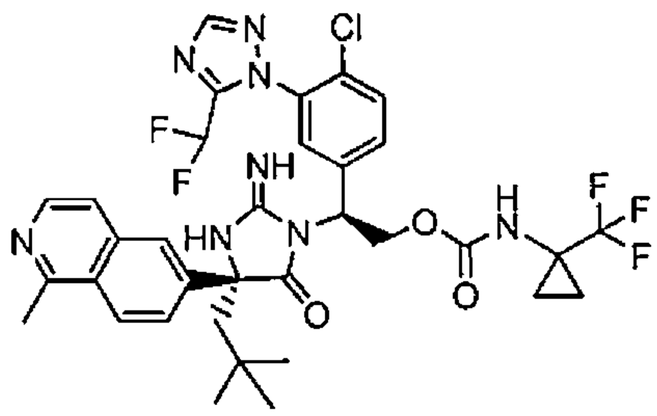
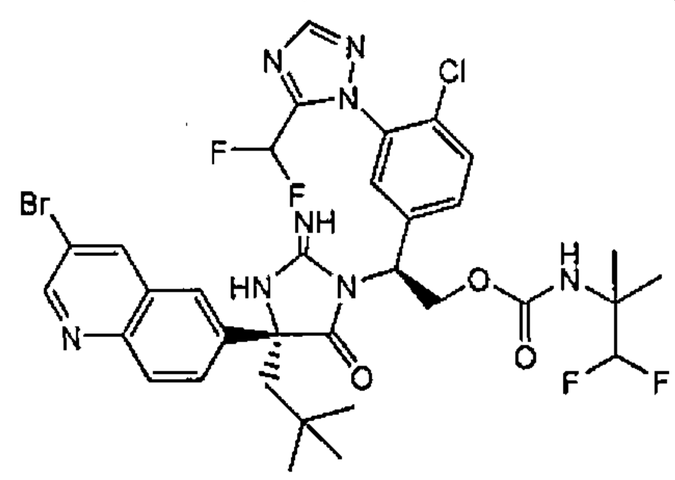
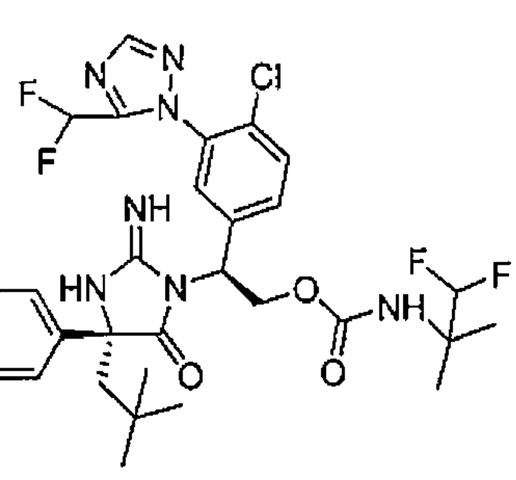










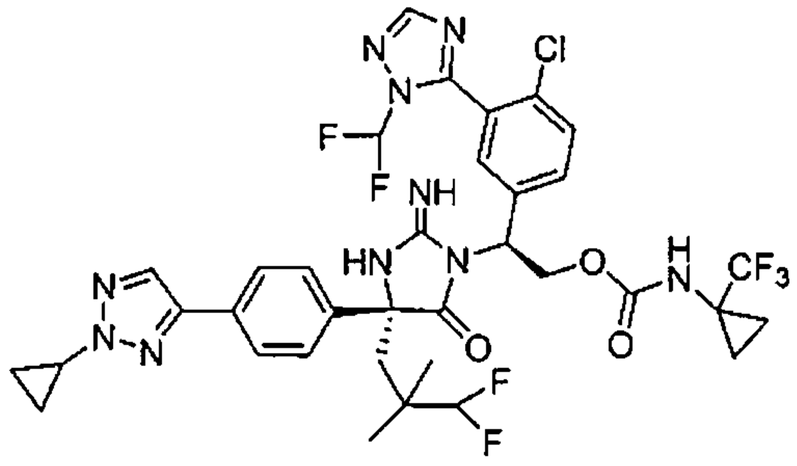













及

。

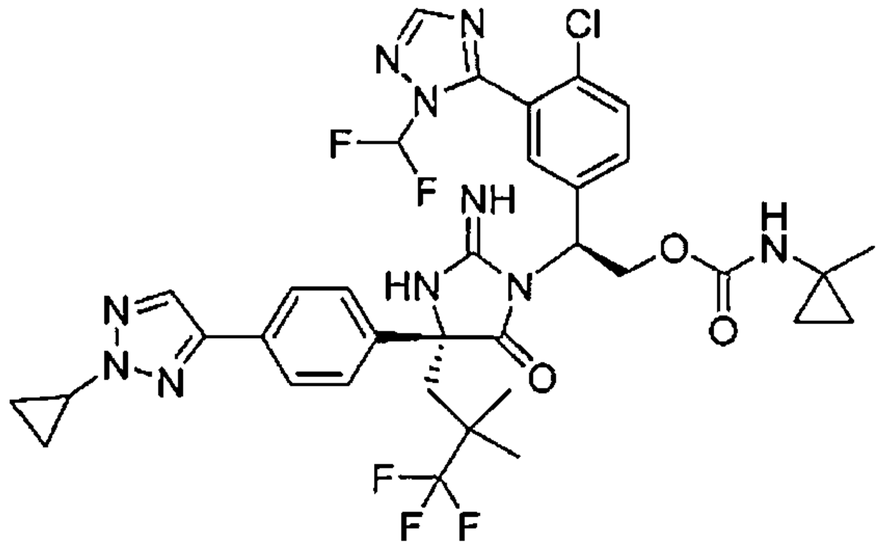
【第10項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



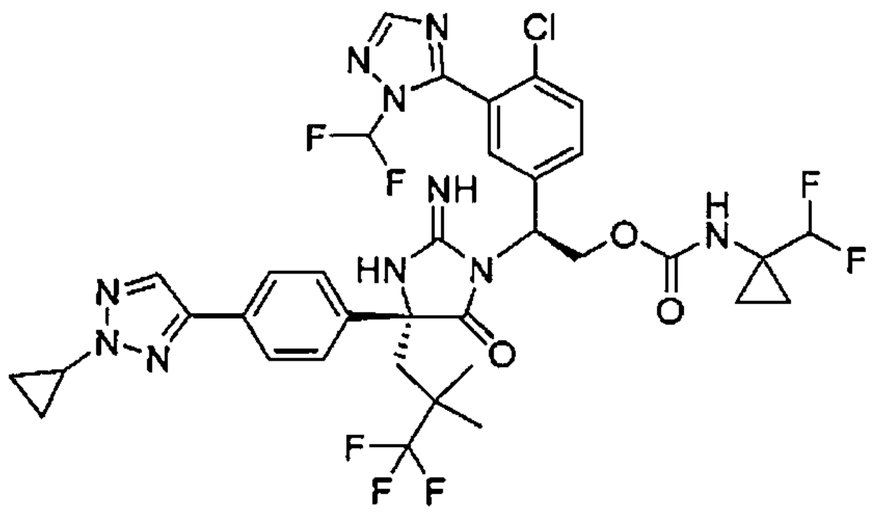
【第11項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



【第12項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



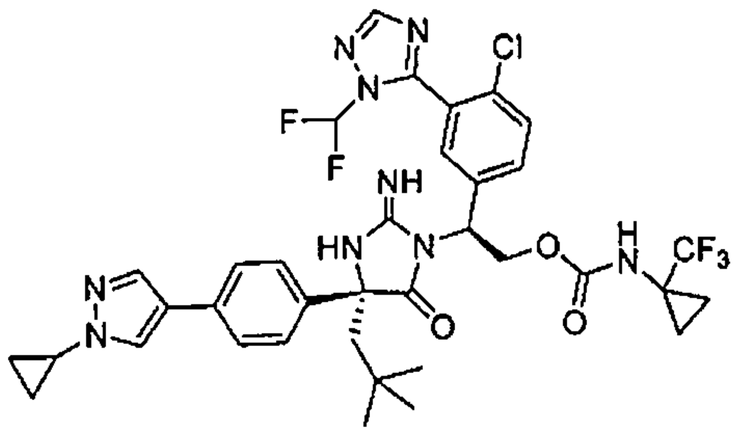
【第13項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



【第14項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



。

【第15項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第16項】

如請求項15之醫藥組合物，其進一步包含一、二、三或四種其他治療劑。

【第17項】

如請求項16之醫藥組合物，其中該等其他治療劑係選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體-藥物結合物、基因調節劑、基因編輯劑、細胞療法、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白質、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A調節劑、二硫化蛋白質異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚拮抗劑、HIV-1病毒感染性因子抑制劑、TAT蛋白質抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-

3(MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白質抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有蛋白質1調節劑之COMM結構域、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆細胞週期素調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白質抑制劑、HIV POL蛋白質抑制劑、補體因子H調節劑、泛素連接酶抑制劑、脫氧胞苷激酶抑制劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶激活複合抑制劑、G6PD及NADH-氧化酶抑制劑、HIV基因療法及HIV疫苗或其任何組合。

【第18項】

如請求項16之醫藥組合物，其中該等其他治療劑係選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制化合物、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、衣殼聚合抑制劑及用於治療HIV之其他藥物或其任何組合。

【第19項】

如請求項16之醫藥組合物，其中該等其他治療劑係選自由以下組成之群：硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)、比替拉韋(bictegravir)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋雙索酯(tenofovir disoproxil)、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯(tenofovir disoproxil fumarate)、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯(tenofovir disoproxil hemifumarate)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide hemifumarate)。

【第20項】

如請求項16之醫藥組合物，其中該等其他治療劑係選自由以下組成之群：替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺。

【第21項】

一種如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之藥劑。

【第22項】

如請求項21之用途，其中該藥劑係與一、二、三或四種其他治療劑組合使用。