



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201215614 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：100123357

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl. : **C07D491/052(2006.01)**

A61K31/436 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/02 美國

61/361,314

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴鮑格魯 柯林 BABA OGLU, KERIM (US)；貝肯 伊麗莎白 BACON, ELIZABETH M. (US)；伯恩森 凱拉 BJORNSEN, KYLA (US)；郭洪燕 GUO, HONGYAN (CN)；海克 朗道爾 HALCOMB, RANDALL L. (US)；赫凡汀 保羅 HRVATIN, PAUL (US)；林克 約翰 LINK, JOHN O. (US)；麥菲登 雷恩 MCFADDEN, RYAN (US)；米契爾 麥克 MITCHELL, MICHAEL L. (US)；羅恩 保羅 ROETHLE, PAUL A. (US)；泰勒 詹姆士 TAYLOR, JAMES (US)；崔恩 寇 詹姆士 TRENKLE, JAMES D. (US)；維微安 藍道爾 VIVIAN, RANDALL WAYNE (US)；徐連紅 XU, LIANHONG (US)；劉洪濤 LIU, HONGTAO (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 544 頁

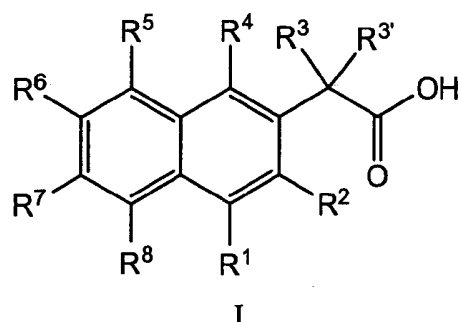
(54)名稱

治療性化合物類

THERAPEUTIC COMPOUNDS

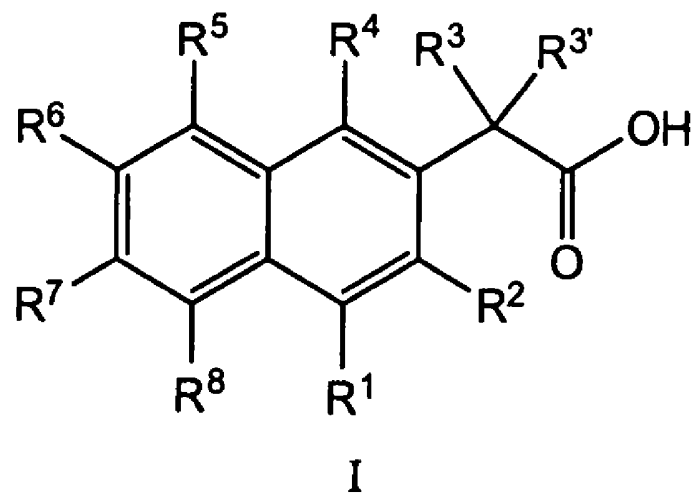
(57)摘要

本發明提供本文所描述之式 I 化合物：



或彼之鹽。本發明亦提供包含式 I 化合物之醫藥組成物、製備式 I 化合物之方法、用於製備式 I 化合物之中間體及使用式 I 化合物以於哺乳動物體內處理 HIV 病毒增生、治療 AIDS 或遲延 AIDS 或 ARC 徵候群之開始之治療方法。

式 I





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201215614 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：100123357

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl. : **C07D491/052(2006.01)**

A61K31/436 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/02 美國

61/361,314

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴鮑格魯 柯林 BABAOGU, KERIM (US)；貝肯 伊麗莎白 BACON, ELIZABETH M. (US)；伯恩森 凱拉 BJORNSEN, KYLA (US)；郭洪燕 GUO, HONGYAN (CN)；海克 朗道爾 HALCOMB, RANDALL L. (US)；赫凡汀 保羅 HRVATIN, PAUL (US)；林克 約翰 LINK, JOHN O. (US)；麥菲登 雷恩 MCFADDEN, RYAN (US)；米契爾 麥克 MITCHELL, MICHAEL L. (US)；羅恩 保羅 ROETHLE, PAUL A. (US)；泰勒 詹姆士 TAYLOR, JAMES (US)；崔恩 寇 詹姆士 TRENKLE, JAMES D. (US)；維微安 藍道爾 VIVIAN, RANDALL WAYNE (US)；徐連紅 XU, LIANHONG (US)；劉洪濤 LIU, HONGTAO (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 544 頁

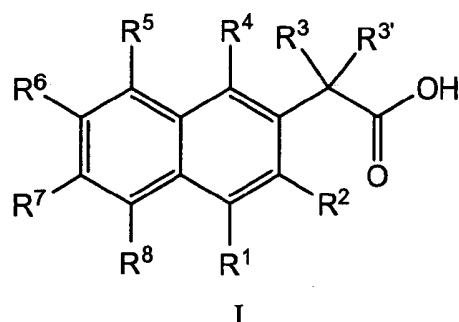
(54)名稱

治療性化合物類

THERAPEUTIC COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供本文所描述之式 I 化合物：



或彼之鹽。本發明亦提供包含式 I 化合物之醫藥組成物、製備式 I 化合物之方法、用於製備式 I 化合物之中間體及使用式 I 化合物以於哺乳動物體內處理 HIV 病毒增生、治療 AIDS 或遲延 AIDS 或 ARC 徵候群之開始之治療方法。

六、發明說明：

相互參照之相關申請案

本專利申請案請求2010年7月2日提出申請之美國專利申請案號61/361,314之優先權權益。

【發明所屬之技術領域】

本發明關於治療性化合物類。

【先前技術】

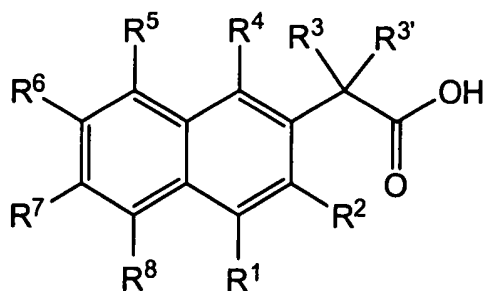
人免疫缺失病毒(HIV)感染和相關疾病係全球主要之公衛問題。第1型人免疫缺失病毒(HIV-1)編碼病毒複製所需之3種酶：反轉錄酶、蛋白酶及整合酶。雖然靶向反轉錄酶和蛋白酶之藥物被廣泛使用且業已顯現有效(特別當組合使用時)，但是毒性和抗藥性病毒株之出現已限制該等藥物之效用(Palella, et al., *N. Engl. J. Med.* (1998) 338: 853-860; Richman, D. D. *Nature* (2001) 410: 995-1001)。於是，需要能抑制HIV複製之新藥劑。亦需要的是能針對HIV病毒生命週期之替代位置的藥劑，其包括能靶向晶狀體上皮源性生長因子(LEDGF/p75)與HIV-1整合酶之交互作用的藥劑。

【發明內容】

發明簡述

於一較佳體系中，本發明提供本發明之化合物，其係

式 I 化合物：



其中

R^1 係 R^{1a} 或 R^{1b} ；

R^2 係 R^{2a} 或 R^{2b} ；

R^3 係 R^{3a} 或 R^{3b} ；

$R^{3'}$ 係 $R^{3a'}$ 或 $R^{3b'}$ ；

R^4 係 R^{4a} 或 R^{4b} ；

R^5 係 R^{5a} 或 R^{5b} ；

R^6 係 R^{6a} 或 R^{6b} ；

R^7 係 R^{7a} 或 R^{7b} ；

R^8 係 R^{8a} 或 R^{8b} ；

R^{1a} 係選自：

a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基；

c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SO_2-R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 $(C_1-$

C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 鹵烷基、(C₃-C₇) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；及

d) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆) 烷基-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆) 烷基-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆) 烷基-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰ 及 -(C₁-C₆) 烷基-SO₂-N(R⁹)R¹⁰，其中每個 R⁹ 係各別選自 H、(C₁-C₆) 烷基或 (C₃-C₇) 環烷基且其中每個 R¹⁰ 係各別選自 R¹¹、-(C₁-C₆) 烷基-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹ 或 -C(=O)N(R⁹)R¹¹，其中每個 R¹¹ 係各別選自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 鹵烷基、(C₃-C₇) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；且

其中 R^{1a} 之任一芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個(例如 1、2 或 3 個) Z¹⁰ 基取代；

R^{1b} 係選自：

a) -(C₁-C₆) 烷基-O-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 碳環、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 碳環、-(C₁-C₆) 烷基-S(O)-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 碳環、-(C₁-C₆) 烷基-SO₂-(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 碳環、-(C₁-C₆) 烷基-SO₂-(C₁-C₆) 烷基-Z¹³、-C(O)-(C₁-C₆) 烷基-Z¹³、-O-(C₁-C₆) 烷基-Z¹³、-S-(C₁-C₆) 烷基-Z¹³、-S(O)-(C₁-C₆) 烷基-Z¹³、-SO₂-(C₁-C₆) 烷基-Z¹³、-(C₁-C₆) 烷基-Z¹⁴、-(C₁-C₆) 烷基-C(O)-(C₁-C₆) 烷基-Z¹³、-(C₁-C₆) 烷基-C(O)-O(C₁-C₆) 烷基-Z¹³、-(C₁-C₆) 烷基-O-(C₁-C₆) 烷基-Z¹³、-(C₁-C₆) 烷基-S-(C₁-C₆) 烷基-Z¹³、-(C₂-C₆) 烯基-(C₁-C₆) 鹵烷基、-(C₂-C₆) 炔基-(C₁-C₆) 鹵烷基、-

(C₃-C₇)鹵碳環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂O芳基、-(C₂-C₆)烯基-(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基-芳基、-(C₂-C₆)烯基-雜芳基、-(C₂-C₆)烯基-雜環、-(C₂-C₆)炔基-(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)炔基-芳基、-(C₂-C₆)炔基-雜芳基、-(C₂-C₆)炔基-雜環、-(C₃-C₇)碳環-Z¹及-鹵(C₁-C₆)烷基-Z³，其中單獨或為基團之部分的任一(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₃-C₇)鹵碳環、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代，其中兩個Z¹基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成(C₃-C₇)碳環或雜環，其中該(C₃-C₇)碳環或雜環係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

c) (C₁-C₆)烷基，其中(C₁-C₆)烷基係經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z²基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

d) -X(C₁-C₆)烷基、-X(C₁-C₆)鹵烷基、-X(C₂-C₆)烯基、-X(C₂-C₆)炔基及-X(C₃-C₇)碳環，其中-X(C₁-C₆)烷基和-X(C₁-C₆)鹵烷基中之任一者係經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z³基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代，且其中-X(C₂-C₆)烯基、-X(C₂-C₆)炔基及-X(C₃-C₇)碳環中之任一者係經一或多個(例如1、2、3

、4或5個) Z^4 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、-X芳基、-X雜芳基及-X雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^5 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係各別經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^6 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

R^{2a} 係選自：

a) H、 (C_1-C_6) 烷基及 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環、雜芳基、鹵素、硝基及氰基；

c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基-

$\text{SO}_2\text{-R}^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中芳基、雜環及雜芳基係各別可選擇地經一或多個(例如 1、2 或 3 個) Z^{11} 基取代；

d) $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $-\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $-\text{O}$ 芳基、 $-\text{O}$ 雜環及 $-\text{O}$ 雜芳基；

e) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{-N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 及 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

R^{2b} 係選自：

a) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵烷基、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 鹵烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、-

$\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 -
 $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 -
 Z^{13} 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{S}-$
 (C_1-C_6) 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$
、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯
基 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 - 芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 - 雜芳
基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 - 雜環、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環
、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 - 芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 - 雜芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔
基 - 雜環、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環 $-\text{Z}^1$ 及 $-\text{鹵}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^3$ ，其中單獨
或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、
 (C_3-C_7) 碳環、 (C_3-C_7) 鹵碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基
、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個(例如 1、2
、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，
其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係
可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代，
其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地
形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環，其中該 (C_3-C_7) 碳環或雜環係可
選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個(例
如 1、2、3、4 或 5 個) Z^2 基取代且可選擇地經一或多個(例
如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

d) $-\text{X}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{X}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{X}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯
基、 $-\text{X}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基及 $-\text{X}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環，其中 $-\text{X}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基

和 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^3 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代，且其中 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環中之任一者係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^4 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^5 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係各別經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^6 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

R^{3a} 係 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-雜環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-雜芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-O(C_2-C_6)$ 烯基

、 $-O(C_2-C_6)$ 炔基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O$ 芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基-芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基-雜環或 $-O(C_1-C_6)$ 烷基-雜芳基，其中單獨或為基團之部分的 R^{3a} 之任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基係可選擇地經一或多個(例如1、2或3個)選自 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、鹵素、側氧基或 $-CN$ 之基團取代，且其中單獨或為基團之部分的 R^{3a} 之任一 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基係可選擇地經一或多個(例如1、2或3個)選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、鹵素、側氧基或 $-CN$ 之基團取代；且， $R^{3a'}$ 係H；

R^{3b} 係 $-(C_7-C_{14})$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 碳環、芳基、雜芳基、雜環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基OH、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-(C_2-C_6)$ 烯基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-(C_2-C_6)$ 炔基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- (C_1-C_6) 烷基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- (C_2-C_6) 烯基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- (C_2-C_6) 炔基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- (C_2-C_6) 烯基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- (C_2-C_6) 炔基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂- (C_1-C_6) 烷基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂- (C_2-C_6) 烯基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂- (C_2-C_6) 炔基- Z^{12} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_aR_b、 $-(C_1-C_6)$ 烷基OC(O)-NR_cR_d、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-C(O)-OR_b、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-C(O)-NR_aR_b、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂(C₁-C₆)烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂NR_cR_d、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_aSO₂NR_cR_d、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_aSO₂O芳基

、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 雜芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 雜環、 $-O(C_7-C_{14})$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $OC(O)-NR_cR_d$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-C(O)-OR_b$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_1-C_6) 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 雜芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 雜環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-O$ 雜芳基、 $-O$ 雜環、 $-S$ 雜芳基、 $-S$ 雜環、 $-S(O)$ 雜芳基、 $-S(O)$ 雜環、 $-SO_2$ 雜芳基或 $-SO_2$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的 R^{3b} 之任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_7-C_{14})$ 烷基、 芳基、 (C_3-C_7) 碳環、 雜芳基或雜環係可選擇地經一或多個(例如 1、 2、 3、 4 或 5 個) Z^1 基取代，且 $R^{3b'}$ 係 H、 (C_1-C_6) 烷基或 -

O(C₁-C₆)烷基；或，R^{3b}和R^{3b'}及與彼等連接之碳一起形成雜環或(C₃-C₇)碳環，該R^{3b}和R^{3b'}及與彼等連接之碳一起形成之雜環或(C₃-C₇)碳環係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

R^{4a}係選自芳基、雜環或雜芳基，其中R^{4a}之任一芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)各別獨立選自鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、-OH、-O(C₁-C₆)烷基、-SH、-S(C₁-C₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基或-N((C₁-C₆)烷基)₂之基團取代，其中(C₁-C₆)烷基係可選擇地經羥基、-O(C₁-C₆)烷基、氰基或側氧基取代；

R^{4b}係選自：

a) (C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基及(C₂-C₆)炔基，其中(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基及(C₂-C₆)炔基係各別可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

b) (C₃-C₁₄)碳環，其中(C₃-C₁₄)碳環係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代，其中兩個Z¹基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成(C₃-C₇)碳環或雜環；

c) 螺-雜環和橋連-雜環，其中螺-雜環和橋連-雜環係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代，或其中兩個Z¹基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成(C₃-C₇)碳環或雜環；

d) 芳基、雜芳基、螺-雜環、稠合-雜環及橋連-雜環

，其中芳基、雜芳基、螺-雜環、稠合-雜環及橋連-雜環各別獨立經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^7 基取代且係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；或

R^4 和 R^3 及與彼等連接之原子一起形成大雜環或大碳環，其中 R^4 和 R^3 及與彼等連接之原子一起所形成之任何大雜環或大碳環係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；且， R^3 係H、 (C_1-C_6) 烷基或 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；

R^{5a} 係選自：

a) 鹵素、硝基及氰基；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SO_2-R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中芳基、雜環及雜芳基係各別可選擇地經一或多個(例如1、2或3個) Z^{11} 基取代；

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或-

$C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

R^{5b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂- (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基- (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環- Z^1 及-鹵 (C_1-C_6) 烷基- Z^3 ，其中單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_3-C_7) 鹵碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環，其中該 (C_3-C_7) 碳環或雜環係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^2 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中 $-X(C_1-C_6)$ 烷基和 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個 Z^3 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環中之任一者係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^4 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^5 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^6 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

R^{6a} 係選自：

- a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；
- b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基；
- c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SO_2-R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；及
- d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

且其中 R^{6a} 之任一芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個(例如1、2或3個) Z^{10} 基取代；

R^{6b} 係選自：

- a) $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-$

C_6) 烷基 -S-(C_1-C_6) 烷基 -(C_3-C_7) 碳環、-(C_1-C_6) 烷基 -S(O)-(C_1-C_6) 烷基 -(C_3-C_7) 碳環、-(C_1-C_6) 烷基 -SO₂-(C_1-C_6) 烷基 -(C_3-C_7) 碳環、-(C_2-C_6) 烯基 -(C_1-C_6) 鹵烷基、-(C_2-C_6) 炔基 -(C_1-C_6) 鹵烷基、-鹵 (C_3-C_7) 碳環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C_3-C_7) 碳環、-NR_aSO₂O 芳基、-(C_2-C_6) 烯基 -(C_3-C_7) 碳環、-(C_2-C_6) 烯基 -芳基、-(C_2-C_6) 烯基 -雜芳基、-(C_2-C_6) 烯基 -雜環、-(C_2-C_6) 炔基 -(C_3-C_7) 碳環、-(C_2-C_6) 炔基 -芳基、-(C_2-C_6) 炔基 -雜芳基、-(C_2-C_6) 炔基 -雜環、-(C_2-C_8) 炔基 -OR_a、-(C_2-C_6) 炔基 -(C_3-C_7) 碳環 -OR_a、-(C_3-C_7) 碳環 -Z¹ 及 -鹵 (C_1-C_6) 烷基 -Z³，其中單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 鹵烷基、(C_3-C_7) 碳環、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 (例如 1、2、3、4 或 5 個) Z¹ 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係可選擇地經一或多個 (例如 1、2、3、4 或 5 個) Z¹ 基取代，其中兩個 Z¹ 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 環烷基或雜環，其中該 (C_3-C_7) 環烷基或雜環係可選擇地經一或多個 (例如 1、2、3、4 或 5 個) Z¹ 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 (例如 1、2、3、4 或 5 個) Z² 基取代且可選擇地經一或多個 (例如 1、2、3、4 或 5 個) Z¹ 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中 $-X(C_1-C_6)$ 烷基和 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^3 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代，且其中 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環中之任一者各別獨立經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^4 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^5 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^6 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；

R^{7a} 係選自：

a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基；

c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；及

d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；且

其中 R^{7a} 之任一芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 (例如 1、2 或 3 個) Z^{10} 基取代；

R^{7b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷

基 -Z¹⁴、-(C₁-C₆)烷基 -C(O)-(C₁-C₆)烷基 -Z¹³、-(C₁-C₆)烷基 -C(O)-O(C₁-C₆)烷基 -Z¹³、-(C₁-C₆)烷基 -O-(C₁-C₆)烷基 -Z¹³、-(C₁-C₆)烷基 -S-(C₁-C₆)烷基 -Z¹³、-(C₁-C₆)烷基 -O-(C₁-C₆)烷基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基 -S-(C₁-C₆)烷基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基 -S(O)-(C₁-C₆)烷基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基 -SO₂-(C₁-C₆)烷基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基 -(C₁-C₆)鹵烷基、-(C₂-C₆)炔基 -(C₁-C₆)鹵烷基、-(C₃-C₇)鹵碳環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂O芳基、-(C₂-C₆)烯基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基 -芳基、-(C₂-C₆)烯基 -雜芳基、-(C₂-C₆)烯基 -雜環、-(C₂-C₆)炔基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)炔基 -芳基、-(C₂-C₆)炔基 -雜芳基、-(C₂-C₆)炔基 -雜環、-(C₃-C₇)碳環 -Z¹及 -鹵(C₁-C₆)烷基 -Z³，其中單獨或為基團之部分的任一(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₃-C₇)鹵碳環、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代，其中兩個Z¹基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成(C₃-C₇)碳環或雜環，其中該(C₃-C₇)碳環或雜環係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

c) (C₁-C₆)烷基，其中(C₁-C₆)烷基係經一或多個(例

如 1、2、3、4 或 5 個) Z^2 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中 $-X(C_1-C_6)$ 烷基和 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^3 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代，且其中 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環中之任一者係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^4 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^5 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

R^{8a} 係選自：

a) 鹵素、硝基及氰基；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SO_2-R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中芳基、雜環及雜芳基係各別可選擇地經一或多個(例如1、2或3個) Z^{11} 基取代；

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

R^{8b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{14} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)-O(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基-

Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -S-(C_1-C_6) 烷基 - Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -O-(C_1-C_6) 烷基 -(C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -S-(C_1-C_6) 烷基 -(C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -S(O)-(C_1-C_6) 烷基 -(C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -SO₂-(C_1-C_6) 烷基 -(C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -(C_1-C_6) 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -(C_1-C_6) 鹵烷基、 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -(C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -(C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環 - Z^1 及 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基 - Z^3 ，其中單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環，其中該 (C_3-C_7) 碳環或雜環係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^2 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯

基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中 $-X(C_1-C_6)$ 烷基和 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^3 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代，且其中 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環中之任一者係經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^4 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^5 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^6 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

或 R^{5a} 和 R^{6a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 、 R^{7a} 和 R^{8a} 、 R^1 和 R^8 或 R^1 和 R^2 中任一者及與彼等連接之原子一起形成5或6員碳環或4、5、6或7員雜環，其中該5或6員碳環或4、5、6或7員雜環係可

選擇地經一或多個(例如1、2或3個)各別獨立選自鹵素、
(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、-OH、-O(C₁-C₆)烷基、-SH、-S(C₁-C₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基或-N((C₁-C₆)烷基)₂之取代基取代；

或R⁵和R⁶、R⁶和R⁷或R⁷和R⁸中任一者及與彼等連接之原子一起形成5或6員碳環或4、5、6或7員雜環，其中該5或6員碳環或4、5、6或7員雜環各別獨立經一或多個(例如1、2或3個)Z⁷或Z⁸基取代，其中當兩個Z⁷基係位於相同原子上時，該兩個Z⁷基及與彼等連接之原子一起可選擇地形成(C₃-C₇)碳環或4、5或6員雜環；

或R¹和R⁸或R¹和R²及與彼等連接之原子一起形成5或6員碳環或4、5、6或7員雜環，其中該5或6員碳環或4、5、6或7員雜環各別獨立經一或多個(例如1、2或3個)Z⁷或Z⁸基取代，其中當兩個Z⁷基係位於相同原子上時，該兩個Z⁷基及與彼等連接之原子一起可選擇地形成(C₃-C₇)碳環或4、5或6員雜環；

X係各別選自O、-C(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-(C₁-C₆)烷基O-、-(C₁-C₆)烷基C(O)-、-(C₁-C₆)烷基C(O)O-、-(C₁-C₆)烷基S-、-(C₁-C₆)烷基S(O)-或-(C₁-C₆)烷基SO₂-；

每個Z¹係各別選自鹵素、-NO₂、-OH、=NOR_a、-SH、-CN、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、-(C₃-C₇)鹵碳環、-芳基、-雜芳基、-雜環、-O(C₁-C₆)烷基、-O(C₂-C₆)烯基

、 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{O}$ 芳基、 $-\text{O}$ 雜芳基、 $-\text{O}$ 雜環、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-\text{S}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}$ 芳基、 $-\text{S}$ 雜芳基、 $-\text{S}$ 雜環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 碳環、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜環、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ ，其中 Z^1 之單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_3-C_7) 鹵碳環、芳基、雜芳基或雜環係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、 $-\text{雜芳基}$ 、 $-\text{雜環}$ 、 $-\text{O}$ 雜芳基、 $-\text{O}$ 雜環、 $-\text{NH}$ 雜芳基、 $-\text{NH}$ 雜環或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 取代；

每個 Z^2 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、螺-雜環、橋連-雜環、螺-雙環碳環、橋連-雙環碳環、 $\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 NR_aSO_2 芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環或 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基；

每個 Z^3 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、側氧基、 $=\text{NOR}_a$ 、側硫基、 $-\text{芳基}$ 、 $-\text{雜環}$ 、 $-\text{雜芳基}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{O}$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-\text{O}$ 芳基、 $-\text{O}$ 雜環、 $-\text{O}$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}$ 芳基、 $-\text{S}$ 雜環、 $-\text{S}$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜環、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜芳基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 SO_2 芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜環、 $-\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環或 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基；

每個 Z^4 係各別選自 鹵素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 $-\text{鹵}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、側氧基、 $=\text{NOR}_a$ 、側硫基、 $-\text{芳基}$ 、 $-\text{雜環}$ 、 $-\text{雜芳基}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{O}$ 芳基、 $-\text{O}$ 雜環、 $-\text{O}$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}$ 芳基、 $-\text{S}$ 雜環、 $-\text{S}$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜環、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜芳基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 SO_2 芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜環、 $-\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環或 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基；

每個 Z^5 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環或 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基；

$\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 烯基、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 炔基、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 雜環、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 或 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ；

每個 Z^6 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{芳基}$ 、 $-\text{雜芳基}$ 、 $-\text{雜環}$ 、 $-\text{O芳基}$ 、 $-\text{O雜芳基}$ 、 $-\text{O雜環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{O鹵}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S芳基}$ 、 $-\text{S雜芳基}$ 、 $-\text{S雜環}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{S}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{O})$ 鹵 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 鹵 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環或 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基；

每個 Z^7 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{NOR}_a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-Z^{12}$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-Z^{12}$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 OH 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-Z^{12}$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基 $-Z^{12}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$

鹵烷基 OH、 $-(C_3-C_7)$ 碳環 $-Z^{12}$ 、 $-(C_3-C_7)$ 碳環 OH、 $-(C_3-C_7)$
 鹵碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-(C_1-C_6)$
 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、-芳基、-雜芳基、-雜環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{12}$ 、 $-O(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O(C_2-C_6)$ 炔基、 $-O(C_1-C_6)$
 鹵烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_3-C_7)$ 鹵碳環、-O芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、-O雜芳基、-O雜環、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{12}$ 、 $-S(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-S(C_3-C_7)$ 碳環、 $-S(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、-S芳基、-S雜芳基、-S雜環、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(O)(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-S(O)(C_3-C_7)$ 碳環、 $-S(O)(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、-S(O)芳基、-S(O)雜芳基、-S(O)雜環、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_2-C_6)$ 烯基、 $-SO_2(C_2-C_6)$ 炔基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-SO_2(C_3-C_7)$ 碳環、 $-SO_2(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 雜芳基、 $-SO_2$ 雜環、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 或 $-OC(O)NR_cR_d$ ，其中 Z^7 之單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、

(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)碳環、(C₃-C₇)鹵碳環、芳基、雜芳基及雜環係可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)鹵素、-OH、-OR_b、-CN、-NR_aC(O)₂R_b、-雜芳基、-雜環、-O雜芳基、-O雜環、-NH雜芳基、-NH雜環或-S(O)₂NR_cR_d取代；

每個Z⁸係各別選自-NO₂或-CN；

每個Z⁹係各別選自-(C₁-C₆)烷基或-O(C₁-C₆)烷基；

每個Z¹⁰係各別選自：

i) 鹵素、側氧基、側硫基、(C₂-C₆)烯基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基-(C₁-C₆)烷基、-OH、-O(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆)鹵烷基、-SH、-S(C₁-C₆)烷基、-SO(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基及-N((C₁-C₆)烷基)₂；

ii) (C₁-C₆)烷基，其係可選擇地經-OH、-O-(C₁-C₆)鹵烷基或-O-(C₁-C₆)烷基取代；及

iii) 芳基、雜環及雜芳基，該芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經鹵素、(C₁-C₆)烷基或COOH取代；

每個Z¹¹係各別選自Z¹⁰、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-N((C₁-C₄)烷基)₂、-C(=O)-芳基、-C(=O)-雜環或-C(=O)-雜芳基；

每個Z¹²係各別選自-NO₂、=NOR_a、側硫基、-芳基、-雜環、-雜芳基、-(C₃-C₇)鹵碳環、-(C₃-C₇)碳環、-O(C₃-C₇)碳環、-O鹵(C₃-C₇)碳環、-O芳基、-O雜環、-O雜芳基、-S(C₁-C₆)烷基、-S(C₃-C₇)碳環、-S鹵(C₃-C₇)碳

環、-S芳基、-S雜環、-S雜芳基、-S(O)(C₁-C₆)烷基、-S(O)(C₃-C₇)碳環、-S(O)鹵(C₃-C₇)碳環、-S(O)芳基、-S(O)雜環、-S(O)雜芳基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₃-C₇)碳環、-SO₂(C₃-C₇)鹵碳環、-SO₂芳基、-SO₂雜環、-SO₂雜芳基、-NR_aR_a、-NR_aC(O)R_b、-C(O)NR_cR_d、-SO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環或-NR_aSO₂O芳基；

每個 Z¹³係各別選自 -NO₂、-OH、=NOR_a、-SH、-CN、-(C₃-C₇)鹵碳環、-O(C₁-C₆)烷基、-O(C₂-C₆)烯基、-O(C₂-C₆)炔基、-O(C₁-C₆)鹵烷基、-O(C₃-C₇)碳環、-O(C₃-C₇)鹵碳環、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環、-S(C₁-C₆)烷基、-S(C₂-C₆)烯基、-S(C₂-C₆)炔基、-S(C₁-C₆)鹵烷基、-S(C₃-C₇)碳環、-S(C₃-C₇)鹵碳環、-S芳基、-S雜芳基、-S雜環、-S(O)(C₁-C₆)烷基、-S(O)(C₂-C₆)烯基、-S(O)(C₂-C₆)炔基、-S(O)(C₁-C₆)鹵烷基、-S(O)(C₃-C₇)碳環、-S(O)(C₃-C₇)鹵碳環、-S(O)芳基、-S(O)雜芳基、-S(O)雜環、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₂-C₆)烯基、-SO₂(C₂-C₆)炔基、-SO₂(C₁-C₆)鹵烷基、-SO₂(C₃-C₇)碳環、-SO₂(C₃-C₇)鹵碳環、-SO₂芳基、-SO₂雜芳基、-SO₂雜環、-SO₂NR_cR_d、-NR_cR_d、-NR_aC(O)R_a、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_cR_d、-NR_aSO₂R_b、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂O芳基、-OS(O)₂R_a、-C(O)R_a、-C(O)OR_b、-C(O)NR_cR_d或-OC(O)NR_cR_d，其中 Z¹³之單獨或為基團之部分的任一(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₃-C₇)

鹵碳環、芳基、雜芳基或雜環係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、-雜芳基、-雜環、-O雜芳基、-O雜環、-NH雜芳基、-NH雜環或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 取代；

每個 Z^{14} 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{NOR}_a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基或 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$ ，其中 Z^{14} 之單獨或為基團之部分的任一 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環係可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、-雜芳基、-雜環、-O雜芳基、-O雜環、-NH雜芳基、-NH雜環或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 取代；

每個 R_a 係各別為 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 (C_3-C_7) 碳環、雜環、芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、-雜芳基或雜芳基 (C_1-C_6) 烷基-，其中 R_a 之單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 碳環、雜環、芳基或雜芳基係可選擇地經鹵素、 OH 或氰基取代；

每個 R_b 係各別為 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 (C_3-C_7) 碳環、雜環、芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、-雜芳基或雜芳基 (C_1-C_6) 烷基-，其中 R_b 之單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 (C_3-C_7) 碳環、雜環、芳基或雜芳基係可選擇地經鹵素、 OH 或氰基取代；

R_c 和 R_d 係各別獨立選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 碳環、芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基-、雜環、雜芳基或雜芳基 (C_1-C_6) 烷基-，其中 R_c 或 R_d 之單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 (C_3-C_7) 碳環、雜環、芳基及雜芳基係可選擇地經鹵素、OH或氰基取代；或， R_c 和 R_d 及與彼等連接之氮一起形成雜環，其中 R_c 和 R_d 及與彼等連接之氮一起形成之任何雜環係可選擇地經鹵素、OH或氰基取代；

每個 R_e 係各別選自 $-OR_a$ 、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 碳環（其中 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_7) 碳環係經一或多個（例如1、2、3、4或5個） Z^6 取代且係可選擇地經一或多個（例如1、2、3、4或5個） Z^1 取代）、 $-(C_2-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基或 $-(C_2-C_6)$ 炔基取代（其中任一 $-(C_2-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基係可選擇地經一或多個（例如1、2、3、4或5個） Z^1 取代）、芳基、雜環或雜芳基取代（其中任一芳基、雜環及雜芳基係經一或多個 Z^5 取代）；

每個 R_f 係各別選自 $-R_g$ 、 $-OR_a$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^6 、 $-SO_2R_g$ 、 $-C(O)R_g$ 、 $-C(O)OR_g$ 或 $-C(O)NR_eR_g$ ；且

每個 R_g 係各別選自H、 $-OR_a$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環或雜芳基，其中 R_g 之任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環或雜芳基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

或彼之鹽。

本發明亦提供醫藥組成物，其包含式I化合物或彼之藥學上可接受之鹽及藥學上可接受之載體。

本發明亦提供於哺乳動物(例如人)體內處理(例如預防、調解或抑制) HIV病毒增生、治療 AIDS或遲延 AIDS或 ARC徵候群之開始之方法，其包含對該哺乳動物給予式I化合物或彼之藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供用於藥物治療(例如用於哺乳動物(例如人)體內處理(例如預防、調解或抑制) HIV病毒增生、治療 AIDS或遲延 AIDS或 ARC徵候群之開始)之式I化合物或彼之藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供用於製備藥物之式I化合物或彼之藥學上可接受之鹽，該藥物係用於哺乳動物(例如人)體內處理(例如預防、調解或抑制) HIV病毒增生、治療 AIDS或遲延 AIDS或 ARC徵候群之開始。

本發明亦提供用於治療性預防或治療性處理(例如預防、調解或抑制) HIV病毒增生或 AIDS或用於治療性處理 AIDS或 ARC徵候群開始之遲延之式I化合物或彼之藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供用於製備式I化合物或彼之鹽之方法及本文所揭露之中間體。

發明詳細說明

定義

除非其他方面另有說明，本文使用之下述術語和詞句

欲含括下述之意義。

當使用商標時，本發明欲各別地包括該商標產品及彼之活性醫藥成分。

“烷基”係含有一級、二級或三級原子之烴。例如，烷基可含有1至20個碳原子(即C₁-C₂₀烷基)、1至10個碳原子(即C₁-C₁₀烷基)、1至8個碳原子(即C₁-C₈烷基)或1至6個碳原子(即C₁-C₆烷基)。適當烷基之實例包括但不限於甲基(Me, -CH₃)、乙基(Et, -CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr, n-丙基, -CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr, i-丙基, -CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu, n-丁基, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, i-丁基, -CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu, s-丁基, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, t-丁基, -C(CH₃)₃)、1-戊基(n-戊基, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)及辛基(-(CH₂)₇CH₃)。“烷基”亦指具

有兩個單價基中心之支鏈或直鏈的飽和烴基，該等單價基中心係衍生自除去母烴之相同或兩個不同的碳原子上之兩個氫原子。例如，烴基可含有1至10個碳原子(即C₁-C₁₀烴基)、1至6個碳原子(即C₁-C₆烴基)或1至3個碳原子(即C₁-C₃烴基)。典型之烴基包括但不限於伸甲基(-CH₂-)、1,1-伸乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-伸乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-伸丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-伸丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)及類似基。

本文使用之“鹵”或“鹵素”係指氟、氯、溴及碘。

本文使用之“鹵烴基”係指上述定義之烴基，其中一或多個氫原子係各別經由鹵素取代基替代。例如，(C₁-C₆)鹵烴基係其中一或多個氫原子已經鹵素取代基替代之(C₁-C₆)烴基。該範圍包括烴基上一個鹵素取代基以完成烴基之鹵化。

本文使用之“芳基”係指單一芳香族環或雙環或多環。例如，芳基可含有6至20個碳原子、6至14個碳原子或6至12個碳原子。芳基包括苯基或含有9至14個碳原子之單邊稠合的雙環或多環基，其中至少一個環係芳香族環(例如芳基與一或多個芳基或碳環稠合之環)。該等雙環或多環之任何碳環部分可選擇地經一或多個(例如1、2或3個)側氧基取代。當能瞭解的是，上述定義之雙環或多環基的連接點可為包括芳基或碳環部分之環的任何位置。典型之芳基包括但不限於苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽

基及類似基。

“芳基烷基”係指上述定義之烷基，其中與碳原子鍵結之氫原子之一係經由上述之芳基替代(即芳基-烷基-部分)。該“芳基烷基”之烷基典型上含有1至6個碳原子(即芳基(C₁-C₆)烷基)。芳基烷基包括但不限於苄基、2-苯基乙-1-基、1-苯基丙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基及類似基。

本文使用之“雜芳基”係指單一芳香族環或多重縮合環。該雜芳基包括約1至6個碳原子和約1至4個選自氧、氮或硫之雜原子的單一芳香族環。該硫和氮原子亦可呈氧化型式，唯該環係芳香族環。該等環包括但不限於吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。該雜芳基亦包括多重縮合環系統(例如包含2或3個環之環系統)，其中上述定義之雜芳基可與一或多個雜芳基(例如吡啶基)、碳環(例如5,6,7,8-四氫喹啉基)或芳基(例如吡啶基)稠合以形成多重縮合環。該等多重縮合環之碳環部分可選擇地經一或多個(例如1、2或3個)側氧基取代。當能瞭解的是，上述定義之雜芳基多重縮合環的連接點可為包括雜芳基、芳基或碳環部分之環的任何位置。雜芳基之實例包括但不限於吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、吡啶基、喹啉基、噻啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、苯並呋喃基、苯並咪唑基及硫茛基。

本文使用之“雜環基”或“雜環”係指單一飽和或部分未飽和環或多重縮合環系統。該雜環基或雜環包括環內約1至6個碳原子和約1至3個選自氧、氮或硫之雜原子的單一飽和或部分未飽和環(例如3、4、5、6或7員環)。該環可經一或多個(例如1、2或3個)側氧基取代且該硫和氮原子亦可呈氧化之型式。該等環包括但不限於四氫吡啶基、四氫呋喃基或哌啶基。該雜環基或雜環亦包括多重縮合環系統(例如包含2或3個環之環系統)，其中雜環基(如上述定義者)之兩個相鄰原子可與一或多個雜環(例如十氫吡啶基)、雜芳基(例如1,2,3,4-四氫吡啶基)、碳環(例如十氫喹啉基)或芳基連接(稠合雜環)。當能瞭解的是，與上述定義之雜環多重縮合環連接之點可為包括該環之雜環、雜芳基、芳基或碳環部分的環之任何位置。雜環之實例包括但不限於吡啶基、四氫吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、升哌啶基、咪啉基、硫咪啉基、哌啶基、四氫呋喃基、二氫噁唑基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、1,2,3,4-四氫喹啉基、苯並噁吡基、二氫噁唑基、吡啶基、1,2-二氫吡啶基、2,3-二氫苯並呋喃基、1,3-苯並二噁唑基及1,4-苯並二噁烷基。

本文使用之“橋連-雜環”係指上述定義之4、5、6、7或8員雜環經彼之兩個非相鄰原子與一或多個(例如1或2個)上述定義之3、4、5或6員雜環或(C₃-C₇)碳環連接。該等橋連-雜環包括雙環和三環系統(例如2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷和4-氮雜三環[4.3.1.1^{3,8}]十一烷)。

本文使用之“螺-雜環”係指上述定義之3、4、5、6、7

或 8 員雜環經彼之一或多個(例如 1 或 2 個)單一原子與一或多個(例如 1 或 2 個)上述定義之 3、4、5 或 6 員雜環或 (C_3-C_7) 碳環連接。該等螺-雜環包括雙環和三環系統(例如 1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯基)。

本文使用之“大雜環”係指環內包含約 5 至 11 個碳原子和約 1 至 3 個選自氧、氮或硫之雜原子的飽和或部分未飽和之 8、9、10、11 或 12 員環，該大雜環可選擇地經兩個相鄰原子與一或多個(例如 1、2 或 3 個)芳基、碳環、雜芳基或雜環稠合。該大雜環可經一或多個(例如 1、2 或 3 個)側氧基取代且該硫和氮原子亦可呈氧化之型式。

“雜芳基烷基”係指上述定義之烷基，其中與碳原子鍵結之氫原子之一係經上述定義之雜芳基替代(即雜芳基-烷基-部分)。該“雜芳基烷基”之烷基典型上含有 1 至 6 個碳原子(即雜芳基(C_1-C_6)烷基)。雜芳基烷基包括但不限於雜芳基- CH_2 -、雜芳基- $CH(CH_3)$ -、雜芳基- CH_2CH_2 -、2-(雜芳基)乙-1-基及類似基，其中該“雜芳基”部分包括任一上述之雜芳基。熟習此技藝之人士亦當能瞭解的是，該雜芳基可藉由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵與該雜芳基烷基之烷基部分連接，唯所生成之基團係為化學安定者。雜芳基烷基之實例包括作為實例而非限制之含有硫、氧及/或氮之 5 員雜芳基(諸如噻唑基甲基、2-噻唑基乙-1-基、咪唑基甲基、呋唑基甲基、噻二唑基甲基等)和含有硫、氧及/或氮之 6 員雜芳基(諸如吡啶基甲基、嗒吡基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基等)。

“雜環基烷基”係指上述定義之烷基，其中與碳原子鍵結之氫原子之一係經上述定義之雜環基替代(即雜環基-烷基-部分)。該“雜環基烷基”之烷基典型上含有1至6個碳原子(即雜環基(C_1 - C_6)烷基)。典型之雜環基烷基包括但不限於雜環基- CH_2 -、雜環基- $CH(CH_3)$ -、雜環基- CH_2CH_2 -、2-(雜環基)乙-1-基及類似基，其中該“雜環基”部分包括任一上述之雜環基。熟習此技藝之人士亦當能瞭解的是，該雜環基可藉由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵與該雜環基烷基之烷基部分連接，唯所生成之基團係為化學安定者。雜環基烷基之實例包括作為實例而非限制之含有硫、氧及/或氮之5員雜環基(諸如四氫呋喃基甲基和吡咯啉基甲基等)和含有硫、氧及/或氮之6員雜環基(諸如哌啉基甲基、哌嗪基甲基、咪啉基甲基等)。

“碳環”或“碳環基”係指含有3至7個碳原子之呈單環或多環系統的飽和環(即環烷基)或部分未飽和環(例如環烯基、環二烯基等)。於一較佳體系中，該碳環係包含3至6個環碳原子之單環(即(C_3 - C_6)碳環)。碳環包括含有7至12個碳原子之呈雙環的多環碳環和含有達約20個碳原子之呈多環的多環碳環，唯多環碳環之最大單環含有7個碳原子。“螺-雙環碳環”係指碳環雙環系統，其中該雙環系統之環係與單一碳原子連接(例如螺戊烷、螺[4,5]癸烷、螺[4.5]癸烷等)。“稠合-雙環碳環”係指碳環雙環系統，其中該雙環系統之環係與兩個相鄰碳原子連接，諸如雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統，或9或10個環原子排列呈雙環[5,6]或

[6,6]系統(例如十氫萘、雙環[3.1.0]己烷(norsabinane)及雙環[4.1.0]庚烷(norcarane))。“橋連-雙環碳環”係指碳環雙環系統，其中該雙環系統之環係與兩個非相鄰碳原子連接(例如降萘烷(norbornane)和雙環[2.2.2]辛烷等)。該“碳環”或“碳環基”可選擇地經一或多個(例如1、2或3個)側氧基取代。單環碳環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-烯基及1-環己-3-烯基。

本文使用之“鹵碳環”係指上述定義之碳環，其中一或多個氫原子係各別經鹵素取代基替代。例如，(C₃-C₇)鹵碳環係(C₃-C₇)碳環，其中一或多個氫原子已經鹵素取代基替代。鹵碳環之範圍包括碳環基上一個鹵素取代基至碳環基經完全鹵化。

本文使用之“大碳環”係指包含8至12個碳原子之飽和或部分未飽和的8、9、10、11或12員環，且該大碳環之兩個相鄰原子可選擇地與一或多個(例如1、2或3個)芳基、碳環、雜芳基或雜環稠合。該大碳環可經一或多個(例如1、2或3個)側氧基取代。

“碳環基烷基”係指上述定義之烷基，其中一個與碳原子鍵結之氫原子係經上述定義之碳環基替代(即碳環基-烷基-部分)。該“碳環基烷基”之烷基典型上含有1至6個碳原子(即碳環基(C₁-C₆)烷基)。典型之碳環基烷基包括但不限於碳環基-CH₂-、碳環基-CH(CH₃)-、碳環基-CH₂CH₂-、2-(碳環基)乙-1-基及類似基，其中該“碳環基”部分包括任一

上述之碳環基。

當能瞭解的是，當可變者/基團經取代時，例如敘述“單獨或為基團之部分的(C₁-C₆)烷基係可選擇地經取代”所描述者，該敘述表示該可變之(C₁-C₆)烷基單獨時可經取代及該可變之(C₁-C₆)烷基為較大基團(諸如例如芳基(C₁-C₆)烷基或-(C₁-C₆)烷基-SO₂-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環)之部分時亦可經取代。同樣地，所述之其他可變者/基團(例如(C₁-C₆)烯基、(C₁-C₆)炔基、芳基、雜芳基、雜環等)單獨或為基團之部分時亦可經取代。

當能瞭解的是，式I之連接兩個化學基團的某些可變者/基團可呈兩個位向之一。因此，對式I之X基(例如O、-C(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-(C₁-C₆)烷基O-、-(C₁-C₆)烷基C(O)-、-(C₁-C₆)烷基C(O)O-、-(C₁-C₆)烷基S-、-(C₁-C₆)烷基S(O)-及-(C₁-C₆)烷基SO₂-)，某些不對稱之X基可呈兩個位向之一。例如，該-C(O)O-基相對於彼所連接之基可呈-C(O)O-或-OC(O)-之位向。

熟習此技藝之人士當能瞭解應選擇式I之化合物的取代基和其他部分以提供具有充分安定性之化合物，該化合物能為醫藥上有用之化合物而可經調製成可接受之安定的醫藥組成物。具有如此充分安定性之式I化合物被視為屬於本發明之範圍。

所使用之與量有關的修飾語“約”係包括所述之值且含有文脈所表示之意義(例如包括與測量有關之特定量的誤差程度)。於化學測量之文義中，該“約”字亦可以符號“~”

表示(例如 ~50 mg或 pH ~ 7)。

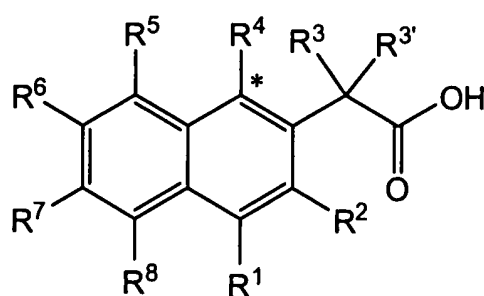
“手性(chiral)”係指具有鏡像伴之非可重疊性的分子，而“非手性(achiral)”係指具有鏡像伴之可重疊性的分子。

“立體異構物”係指具有相同之化學組成但原子或基團之空間排列不同的化合物。

“非鏡像異構物”係指具有兩個或多個手性中心或軸且分子彼此不為鏡像之立體異構物。非鏡像異構物典型上具有不同之物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質及反應性。藉由高解析分析方法(諸如電泳和層析)可使非鏡像異構物之混合物進行分離。

“鏡像異構物”係指化合物之兩個立體異構物，該等立體異構物彼此係非可重疊之鏡像。

本發明之某些化合物可呈翻轉對映異構物(atropisomer)。例如，如下式中星號(*)所標記者，已發現式I於R⁴位置上之某些取代基存有翻轉對映異構物。



因於星號位置之翻轉對映異構物所產生之手性係本發明之某些化合物的特徵。於是，本發明包括本發明之化合物的所有翻轉對映異構物，其包括翻轉對映異構物之混合物、富含一種翻轉對映異構物之混合物及單一翻轉對映異構物，該等混合物或化合物具有本文描述之有用性質。

於一較佳體系中，本發明之式I化合物的至少60%係於星號位置之 R^4 取代基的單一翻轉對映異構物。於另一較佳體系中，本發明之式I化合物的至少70%係於星號位置之 R^4 取代基的單一翻轉對映異構物。於另一較佳體系中，本發明之式I化合物的至少80%係於星號位置之 R^4 取代基的單一翻轉對映異構物。於另一較佳體系中，本發明之式I化合物的至少90%係於星號位置之 R^4 取代基的單一翻轉對映異構物。於另一較佳體系中，本發明之式I化合物的至少95%係於星號位置之 R^4 取代基的單一翻轉對映異構物。於一較佳體系中，如上述式I所示，經星號標記之碳上的 R^4 取代基之立體化學係(R)立體化學。於另一較佳體系中，如上述式I所示，經星號標記之碳上的 R^4 取代基之立體化學係(S)立體化學。

與疾病或症狀有關之“治療”或“處理”包括預防該疾病或症狀發生、抑制該疾病或症狀、除去該疾病或症狀及/或緩和該疾病或症狀之一或多種徵候。

本文所使用之立體化學的定義和慣例一般係依循文獻 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York 和 Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic 化合物 (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。許多有機化合物係以旋光活性形式存在，即該等化合物能旋轉平面偏極光之平面。在描述旋光活性化合物時，使用字首(D和L)或(R和S)以表示該分子之手性中心的絕對組態。使用字

首 d 和 l 或 (+) 和 (-) 以表示該化合物所旋轉之平面偏極光的符號，其中 (-) 或 l 表示該化合物呈左旋性。字首為 (+) 或 d 之化合物係呈右旋性。對給予之化學結構而言，此等立體異構物係相同，除了彼此呈鏡像之外。特定之立體異構物亦可稱為鏡像異構物且該等異構物之混合物通常被稱為鏡像異構混合物。鏡像異構物之 50 : 50 混合物被稱為消旋混合物或消旋物，該消旋混合物或消旋物可在化學反應或製程中未曾出現立體選擇性或立體專一性時發生。“消旋混合物”和“消旋物”係指兩個鏡像異構物之等莫耳混合物且無旋光活性。

保護基

於本發明之文脈中，保護基包括前藥部分和化學保護基。

“保護基”係指遮蔽或改變化合物之一官能基的性質或整個化合物的性質之化合物的部份。用於保護 / 去保護的化學保護基和策略係為此技藝所習知。參閱例如文獻 “Protective Groups in Organic Chemistry”，Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991。保護基常被用於遮蔽某些官能基之反應性，藉以促進所欲的化學反應的功效，例如以順序和計劃的方式形成和破壞化學鍵。保護化合物的官能基除了改變被保護的官能基的反應性之外，亦改變其他的物理性質，諸如極性、親油性 (疏水性) 及其他可被一般分析工具量測的性質。經化學保護

的中間物本身可能具有生物活性或係呈生物惰性。

被保護之化合物亦可在活體外和活體內展現被改變的及在某些情形下呈最佳的性質，諸如穿透細胞膜和抗酶催化降解作用或抗螯合作用。在此作用中，具有所欲療效的被保護之化合物可被稱為前藥。保護基的另一功能是將母藥轉變成前藥，藉以在活體內的前藥經轉化而釋出母藥。由於活性前藥相較於母藥可能更有效地被吸收，因此在活體內前藥可擁有比母藥更大的效力。保護基可在活體外(在化學中間物的情形下)或在活體內(在前藥的情形下)被去除。對化學中間物而言，去保護後所形成的產物(例如醇類)，若屬藥理上無害者，雖然通常較為吾人所欲者，是否為生理上可接受者並不特別重要。

保護基係有裨益的並為一般所習知且慣用者，且可任意地於合成過程期間(即製備本發明之化合物的途徑或方法中)使被保護之基免於進行副反應。關於最為重要的部分，那些基將被保護且何時加以保護之決定及化學保護基“PG”之本性將取決於針對例如酸性、鹼性、氧化、還原或其他條件之欲受保護的反應之化學本性和所欲之合成方向。若化合物係經多個PG取代時，該等PG無需且通常不為相同。一般而言，使用PG以保護官能基(諸如羧基、羥基、硫基或胺基)並因此防止副反應發生或促進合成效率。生成自由且未經保護之基的去保護反應之順序係取決於所欲之合成方向和將遭遇之反應條件且可由熟習此技藝之人士加以決定。

本發明之化合物的多種不同之官能基可被保護。例如，-OH基(抑或羥基、羧酸、磷酸或其他官能基)之保護基包括“形成醚或酯之基”。形成醚或酯之基能於本文所示之合成反應圖中作為化學保護基。然而，如熟習此技藝之人士所瞭解者，某些羥基和硫基保護基既非形成醚之基且亦非形成酯之基，且包括下述討論之鹽胺。

極多數之羥基保護基和形成鹽胺之基以及對應之化學解離反應係描述於文獻 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (“Greene”)。亦參閱文獻 Kocienski, Philip J.; *Protecting Groups* (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)，該文獻之全部內容係併入本文作為參考。特別是 Chapter 1, *Protecting Groups: An Overview*, 第 1-20 頁；Chapter 2, *Hydroxyl Protecting Groups*, 第 21-94 頁；Chapter 3, *Diol Protecting Groups*, 第 95-117 頁；Chapter 4, *Carboxyl Protecting Groups*, 第 118-154 頁；Chapter 5, *Carbonyl Protecting Groups*, 第 155-184 頁。關於羧酸、磷酸、磷酸酯及磺酸之保護基以及酸之其他保護基，參閱下述之 Greene 文獻。

立體異構物

本發明之化合物可具有手性中心，例如手性碳原子或磷原子。因此，本發明之化合物包括所有立體異構物(其

包括鏡像異構物、非鏡像異構物及翻轉對映異構物)之消旋混合物。此外，本發明之化合物包括在任何或所有不對稱手性原子上富含或解析的旋光異構物。換言之，從描述中明顯為手性中心者係呈手性異構物或消旋混合物。消旋混合物和非鏡像異構混合物二者及經分離或合成的個別旋光異構物(其實質上不含有彼之鏡像異構或非鏡像異構伴)均屬本發明的範圍。經由習知之技術，諸如例如與旋光活性添加劑(例如酸或鹼)形成的非鏡像異構鹽分離並隨後轉化回旋光活性物，可將該消旋混合物分離成個別實質之旋光純異構物。在大多數情形下，藉由立體特異性反應以合成所欲的旋光異構物，其中起始於所欲的起始物的適當立體異構物。

本發明之化合物於某些情況下亦可呈互變異構物之型式。雖然僅能敘述一種去局部化之共振結構，但是所有該等型式均屬本發明之範圍。例如，嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒及四唑系統可存有烯-胺互變異構物且彼等之所有可能的互變異構型式均屬本發明之範圍。

鹽和水合物

本發明之化合物的藥學上可接受之鹽的實例包括衍生自適當之鹼(諸如鹼金屬(例如鈉)、鹼土金屬(例如鎂)、銨及 NX_4^+ (其中X係 C_{1-4} 烷基))的鹽。氫原子或胺基之藥學上可接受的鹽包括例如有機羧酸(諸如乙酸、苯甲酸、乳酸、反式丁烯二酸、酒石酸、順式丁烯二酸、丙二酸、蘋果

酸、羥乙磺酸、乳糖酸及琥珀酸)、有機磺酸(諸如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸)及無機酸(諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸及磺胺酸)之鹽。羥基化合物之藥學上可接受的鹽包括該化合物之陰離子與適當陽離子(諸如 Na^+ 和 NX_4^+ (其中X係各別選自H或 C_{1-4} 烷基))的結合。

為治療用途，本發明之化合物的活性成分之鹽典型上係藥學上可接受者，即該鹽係源自於生理上可接受的酸或鹼。然而，藥學上不可接受的酸或鹼之鹽亦可用於例如製備或純化本發明之式I化合物或另一化合物。所有鹽(不論是否源自於生理上可接受的酸或鹼)均屬本發明之範圍。

典型上藉由令金屬氫氧化物與本發明之化合物反應可製備金屬鹽。藉此方式製備之金屬鹽的實例係含有 Li^+ 、 Na^+ 及 K^+ 之鹽。藉由加入適當之金屬化合物，自較為可溶之鹽的溶液可沉澱出較不可溶之金屬鹽。

此外，對鹼性中心(典型上胺)或酸基加入某些有機酸和無機酸(例如 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 或有機磺酸)可生成酸加成鹽。最後，當能瞭解的是，本發明所述之組成物包含呈非離子形式、兩性離子型式及與化學計量之水組合呈水合物型式的本發明之化合物。

本發明之範圍亦包括含有一或多個胺基酸之母化合物的鹽。任何天然或非天然之胺基酸係適當的，特別是為蛋白質成分之天然存在的胺基酸，雖然典型上該胺基酸含有具鹼性基或酸性基之側鏈(例如離胺酸、精胺酸或麩胺酸)或含有具中性基之側鏈(諸如甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、

丙胺酸、異亮胺酸或亮胺酸)。

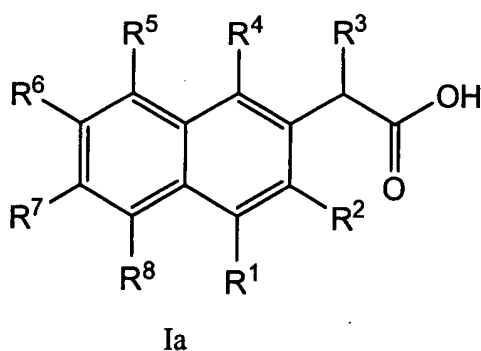
於本發明之許多較佳體系中，基團、取代基及範圍之下述特定值係僅作為說明，該等特定值不排除該基團和取代基之界定範圍內的其他定義值或其他值。

同位素

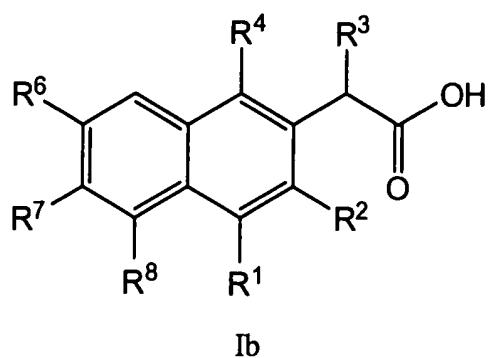
熟習此技藝之人士當能瞭解，本發明亦包括任何請求之化合物，其可能於任一或所有原子上富含天然存在之一或多種同位素的多種同位素比例，該等同位素係諸如但不限於氘 (^2H 或 D)。如一非限制性實例， $-\text{CH}_3$ 基可經 $-\text{CD}_3$ 取代。

式 I 化合物

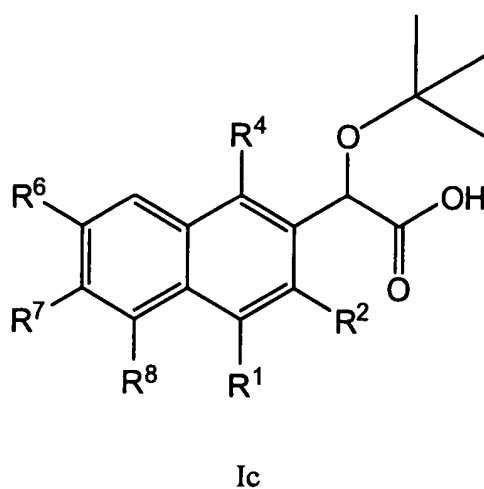
式 I 化合物之一特定組群係式 Ia 化合物。



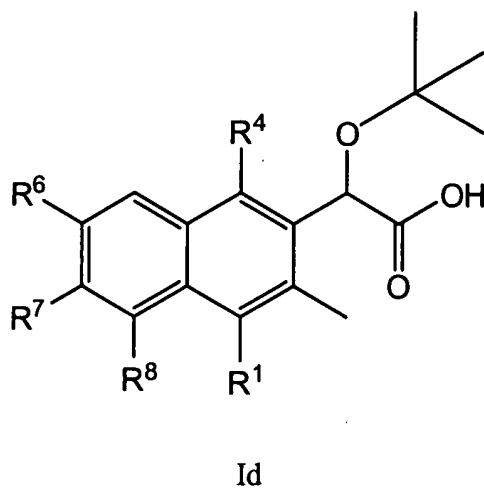
式 I 化合物之另一特定組群係式 Ib 化合物。



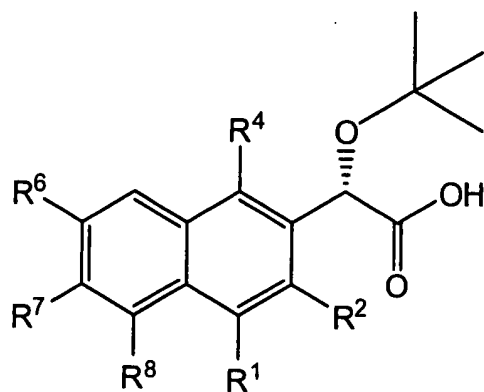
式 I 化合物之另一特定組群係式 Ic 化合物。



式 I 化合物之另一特定組群係式 Id 化合物。

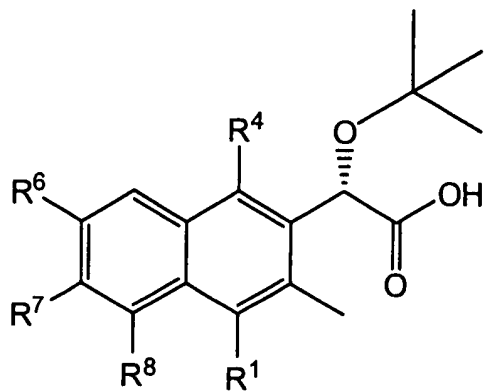


式 I 化合物之另一特定組群係式 Ie 化合物。



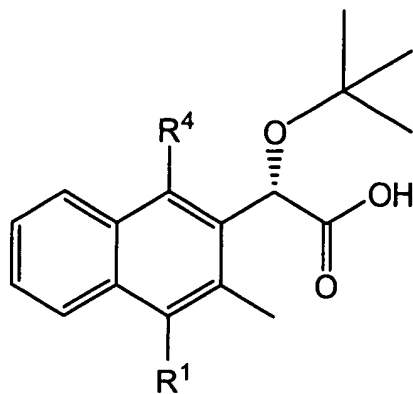
Ie

式 I 化合物之另一特定組群係式 If 化合物。



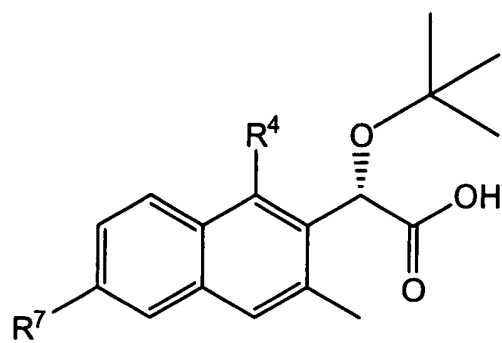
If

式 I 化合物之另一特定組群係式 Ig 化合物。



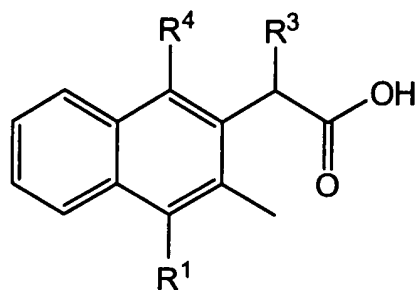
Ig

式 I 化合物之另一特定組群係式 Ih 化合物。



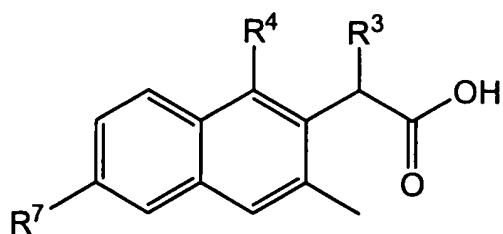
Ih

式 I 化合物之另一特定組群係式 Ii 化合物。



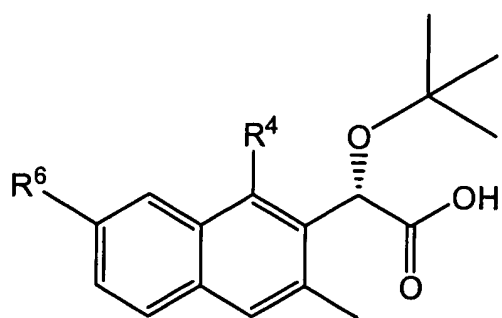
Ii

式 I 化合物之另一特定組群係式 Ij 化合物。



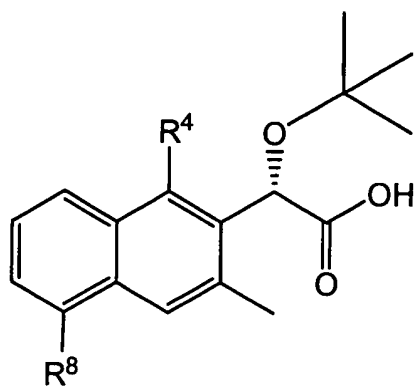
Ij

式 I 化合物之另一特定組群係式 Ik 化合物。



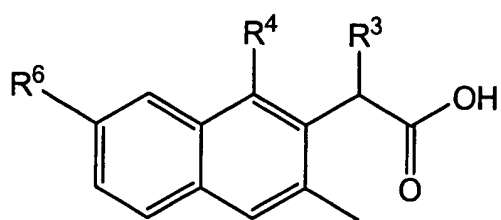
Ik

式 I 化合物之另一特定組群係式 Im 化合物。



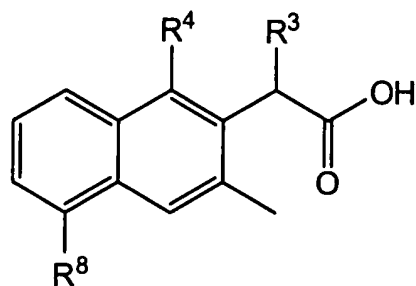
Im

式 I 化合物之另一特定組群係式 In 化合物。



In

式 I 化合物之另一特定組群係式 Io 化合物。



Io

下述之特定值係式 I 化合物及式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Im、In 及 Io 化合物之值。

式 I 化合物之一特定組群係化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少一者係選自 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 或 R^{8b} 。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少二者係選自 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 或 R^{8b} 。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少三者係各別選自 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 或 R^{8b} 。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少四者係選自 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 或 R^{8b} 。

式 I 化合物之另一特定方面，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少五者係選自 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 或 R^{8b} 。

式 I 化合物之另一特定方面，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少六者係各別選自 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b}

、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 或 R^{8b} 。

式 I 化合物之另一特定方面，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少七者係各別選自 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 或 R^{8b} 。

式 I 化合物之另一特定方面，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少八者係各別選自 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 或 R^{8b} 。

式 I 化合物之另一特定方面，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 係 R^{1b} 、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 $R^{3b'}$ 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 及 R^{8b} 。

R^3 之特定者係 R^{3b} 。

R^{3b} 之特定者係 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{苯基})$ 。

R^{3b} 之另一特定者係 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基 OH}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_c\text{R}_d$ 。

R^3 之另一特定者係 R^{3a} 。

R^{3a} 之另一特定者係 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{烯基}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ ，其中 R^{3a} 之任一 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 或 $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{烯基}$ 可選擇地經一或多個選自 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 、鹵素、側氧基或 $-\text{CN}$ 之基取代。

R^{3a} 之另一特定者係 $-\text{OC}(\text{CH}_3)$ 。

$R^{3'}$ 之特定者係 $R^{3b'}$ 。

$R^{3b'}$ 之特定者係 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{烷基}$ 。

$R^{3'}$ 之特定者係 $R^{3a'}$ 。

$R^{3a'}$ 之特定者係H。

式I化合物之一特定組群係化合物，其中 R^{3b} 和 $R^{3b'}$ 及與彼等連接之碳一起形成(C₃-C₇)碳環或雜環，其中該(C₃-C₇)碳環或雜環可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

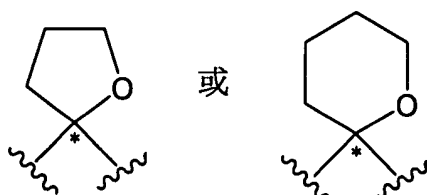
式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^{3b} 和 $R^{3b'}$ 及與彼等連接之碳一起形成(C₃-C₇)碳環或4、5或6員雜環，其中該(C₃-C₇)碳環或該4、5或6員雜環可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^{3b} 和 $R^{3b'}$ 及與彼等連接之碳一起形成(C₄-C₆)碳環或5或6員雜環，其中該(C₄-C₆)碳環或該5或6員雜環可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^{3b} 和 $R^{3b'}$ 及與彼等連接之碳一起形成5或6員雜環，其中該5或6員雜環可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^{3b} 和 $R^{3b'}$ 及與彼等連接之碳一起形成可選擇地經一或多個 Z^1 基取代之四氫呋喃或四氫呋喃。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^{3b} 和 $R^{3b'}$ 及與彼等連接之碳一起形成：

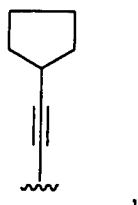


每個該等基可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中“*”表示與式 I 化合物之碳連接之點。

R^{4b} 之特定者係 R^{4b} 。

R^{4b} 之特定者係 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

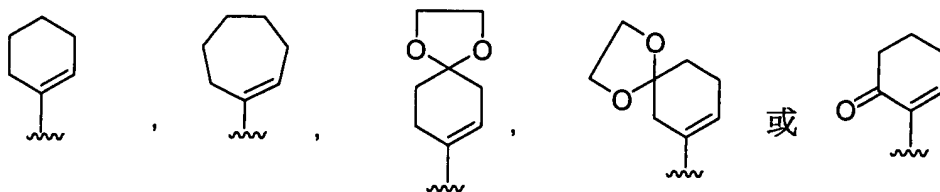
R^{4b} 之另一特定者係：



其可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

R^{4b} 之另一特定者係 (C_3-C_7) 碳環，其中該 (C_3-C_7) 碳環可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，或其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成 (C_3-C_6) 碳環或 5 至 6 員雜環。

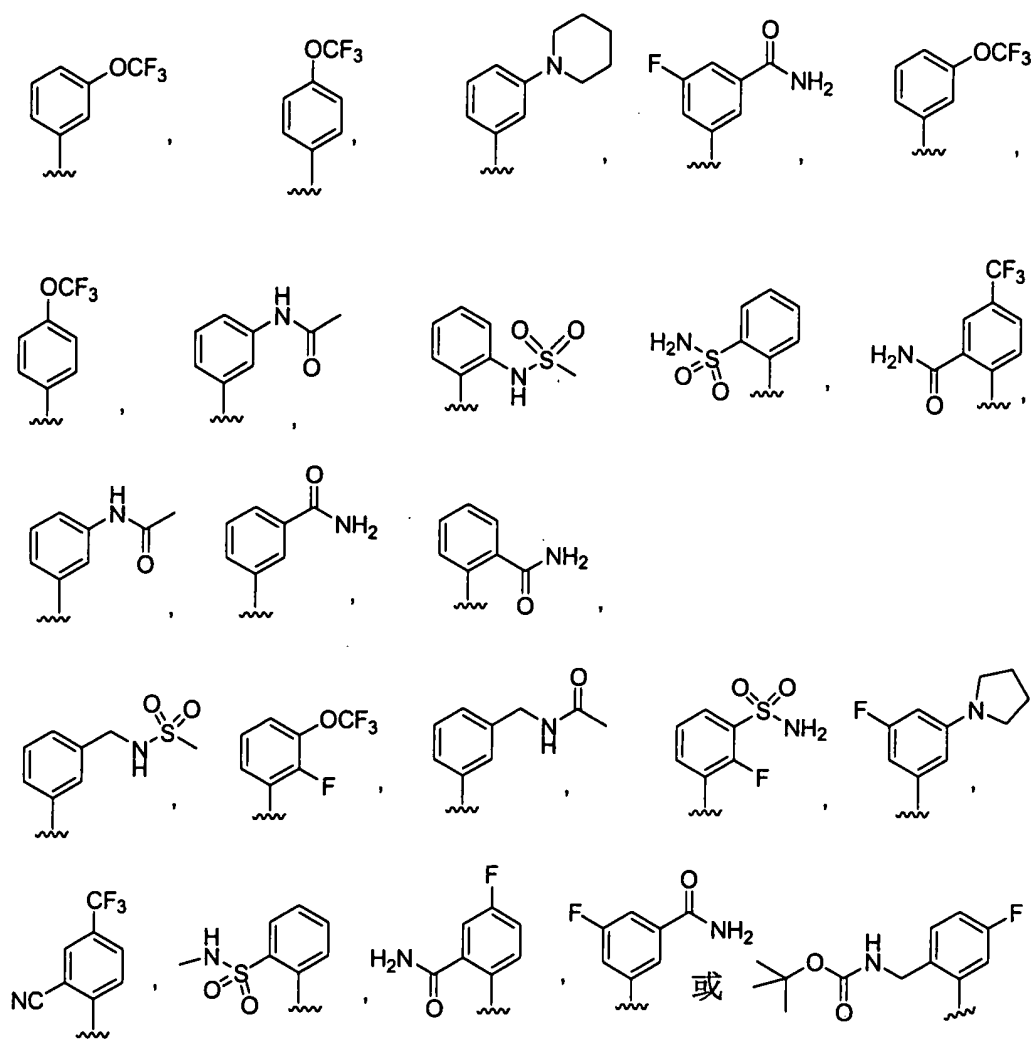
R^{4b} 之另一特定者係：



每個該等基可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

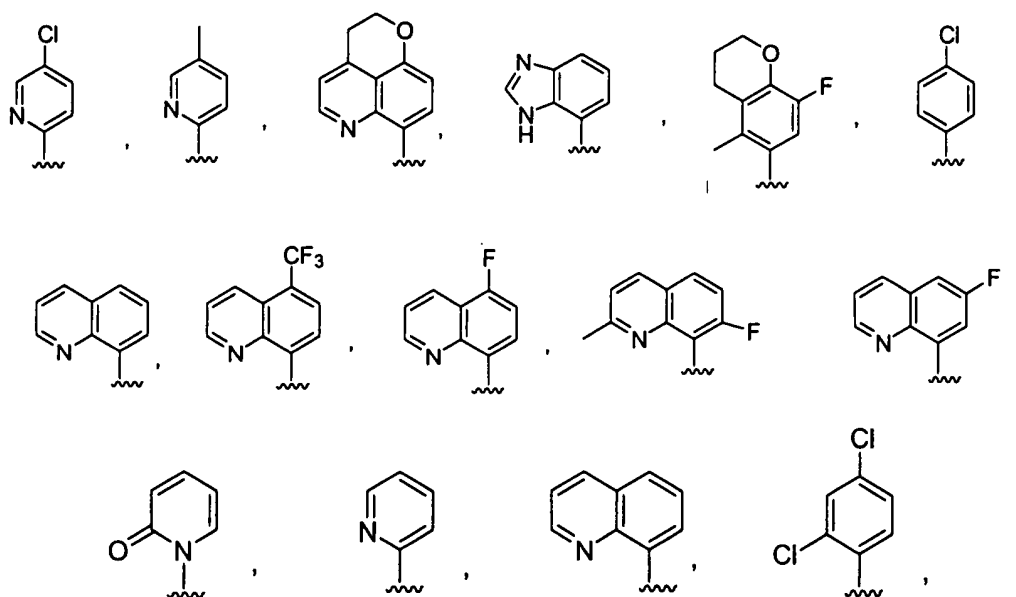
R^{4b} 之另一特定者係芳基、雜環或雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基係各別獨立經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

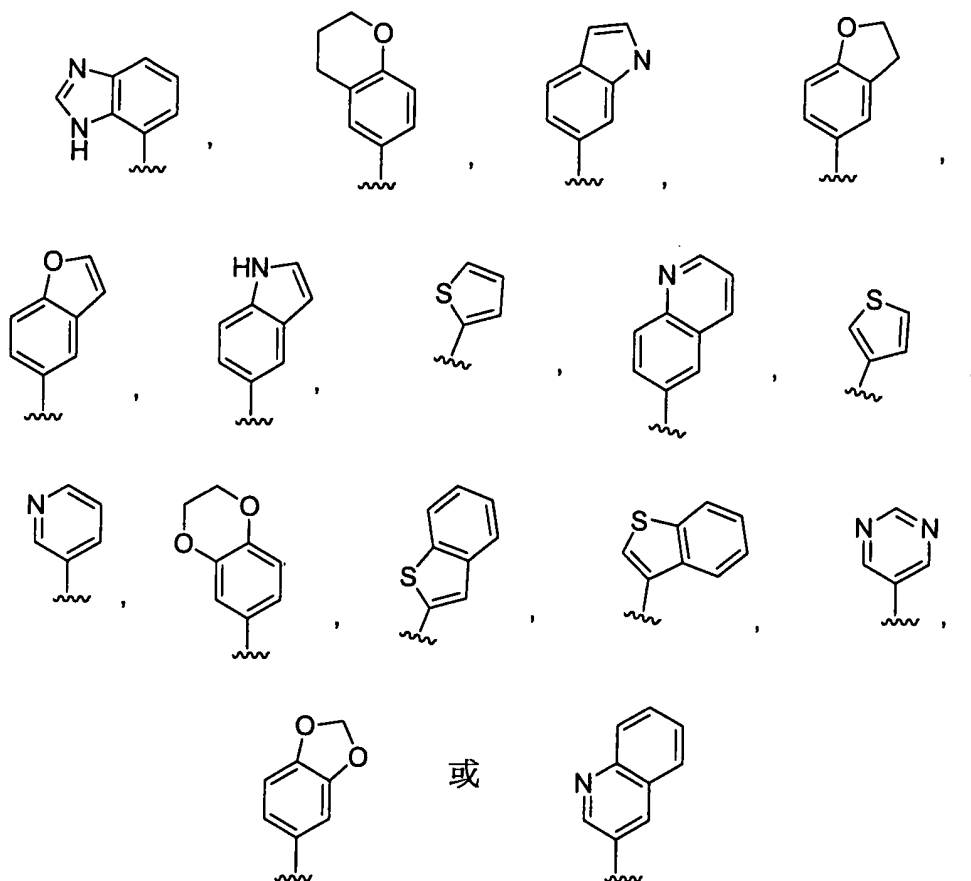
R^{4b} 之另一特定者係：



R^4 之另一特定者係 R^{4a} 。

R^{4a} 之特定者係：

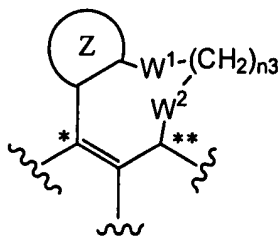




式 I 化合物之一特定組群係化合物，其中 R^4 和 R^3 及與彼等連接之原子一起形成大雜環或大碳環，其中 R^4 和 R^3 及與彼等連接之原子一起形成之任一大雜環或大碳環可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；且 $R^{3'}$ 係 H、 (C_1-C_6) 烷基或 $-O(C_1-C_6)$ 烷基。

$R^{3'}$ 之另一特定者係 H。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^4 和 R^3 及與彼等連接之原子一起形成大雜環或大碳環，該大雜環或大碳環進一步與 Z 基稠合：



其中

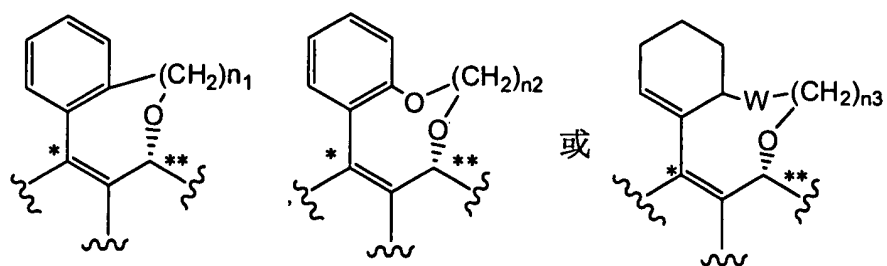
Z係芳基、雜芳基或(C₃-C₆)碳環；

n₃係2、3或4；且

W¹和W²係各別獨立為O、NH或CH₂，且

其中“*”表示與式I化合物連接之該大雜環或大碳環的R⁴位置且“**”表示與式I化合物連接之該大雜環或大碳環的R³位置，且其中該大雜環或大碳環可選擇地經一或多個Z¹基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中R⁴和R³及與彼等連接之原子一起形成大雜環：



其中

n₁係3或4；

n₂係2、3或4；

n₃係2、3或4；

W係O、NH或N(C₁-C₄)烷基；且

其中“*”表示與式I化合物連接之該大雜環或大碳環的

R^4 位置且“*”表示與式I化合物連接之該大雜環或大碳環的 R^3 位置，且其中該大雜環或大碳環可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

R^2 之特定者係 R^{2b} 。

R^2 之另一特定者係 R^{2a} 。

R^{2a} 之另一特定者係H或 $-CH_3$ 。

R^5 之特定者係 R^{5b} 。

R^5 之另一特定者係 R^{5a} 。

R^{5a} 之特定者係H。

R^6 之特定者係 R^{6b} 。

R^6 之另一特定者係 R^{6a} 。

R^{6a} 之特定者係H。

R^7 之特定者係 R^{7b} 。

R^7 之另一特定者係 R^{7a} 。

R^{7a} 之特定者係H、 $-CH_3$ 或鹵素。

R^8 之特定者係 R^{8b} 。

R^8 之另一特定者係 R^{8a} 。

R^{8a} 之另一特定者係H。

式I化合物之一特定組群係化合物，其中 R^{4b} 係選自：

a) (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

b) (C_3-C_{14}) 碳環，其中該 (C_3-C_{14}) 碳環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

c) 螺-雜環和橋連-雜環，其中該螺-雜環和橋連-雜環各別可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

d) 芳基、雜環及雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別獨立經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；或

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^{4b} 係選自：

a) (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

b) (C_3-C_{14}) 碳環，其中該 (C_3-C_{14}) 碳環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環；

c) 芳基、雜環及雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別獨立經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；或

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^{4b} 係選自：

a) (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

b) (C_3-C_{14}) 碳環，其中該 (C_3-C_{14}) 碳環可選擇地經一

或多個(例如 1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

c) 芳基、雜環及雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別獨立經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4或5個) Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^3 係 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 $-O(C_1-C_6)$ 烷基，其中 R^3 之任一 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 烯基可選擇地經一或多個選自 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、鹵素、側氧基或 $-CN$ 之基取代，且其中 $R^{3'}$ 係 H。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^4 係選自：

a) 芳基、雜環及雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別可選擇地經一或多個各別獨立選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 之基取代，其中該 (C_1-C_6) 烷基可選擇地經羥基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、氰基或側氧基取代；

b) (C_3-C_{14}) 碳環，其中該 (C_3-C_{14}) 碳環可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環；及

c) 芳基、雜芳基及稠合-雜環，其中該芳基、雜芳基及稠合-雜環各別獨立經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^4 係選自：

a) 芳基、雜環及雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別可選擇地經一或多個各別獨立選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $-N((C_1-C_6)烷基)_2$ 之基取代，其中該 (C_1-C_6) 烷基可選擇地經羥基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、氰基或側氧基取代；及

b) 芳基、雜芳基及稠合-雜環，其中該芳基、雜芳基及稠合-雜環各別獨立經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^4 係選自：

a) 雜環，其中該雜環可選擇地經一或多個各別獨立選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $-N((C_1-C_6)烷基)_2$ 之基取代，其中該 (C_1-C_6) 烷基可選擇地經羥基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、氰基或側氧基取代；及

b) 稠合-雜環，其中該稠合-雜環係經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^4 係選自：

a) 雙環芳基、三環芳基、雙環雜環及雙環雜芳基，其中任一雙環芳基、三環芳基、雙環雜環及雙環雜芳基可選擇地經一或多個各別獨立選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 $(C_2-$

C₆) 烯基、(C₁-C₆) 鹵烷基、(C₃-C₇) 環烷基、-OH、-O(C₁-C₆) 烷基、-SH、-S(C₁-C₆) 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆) 烷基或 -N((C₁-C₆) 烷基)₂ 之基取代，其中該 (C₁-C₆) 烷基可選擇地經羥基、-O(C₁-C₆) 烷基、氰基或側氧基取代；及

b) 雙環芳基、三環芳基、雙環雜芳基、三環雜芳基、雙環稠合-雜環及三環稠合-雜環，其中該雙環芳基、三環芳基、雙環雜芳基、三環雜芳基、雙環稠合-雜環及三環稠合-雜環各別獨立經一或多個 Z⁷ 基取代且可選擇地經一或多個 Z¹ 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R⁴ 係選自：

a) 雙環雜環和三環雜環，其中該雙環雜環和三環雜環各別可選擇地經一或多個各別獨立選自鹵素、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 鹵烷基、(C₃-C₇) 環烷基、-OH、-O(C₁-C₆) 烷基、-SH、-S(C₁-C₆) 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆) 烷基或 -N((C₁-C₆) 烷基)₂ 之基取代，其中該 (C₁-C₆) 烷基可選擇地經羥基、-O(C₁-C₆) 烷基、氰基或側氧基取代；及

b) 雙環稠合-雜環和三環稠合-雜環，其中該雙環稠合-雜環和三環稠合-雜環各別經一或多個 Z⁷ 基取代且可選擇地經一或多個 Z¹ 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R⁴ 係選自：

a) 三環雜環，其中該三環雜環可選擇地經一或多個各別獨立選自鹵素、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₁-C₆)

鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、-OH、-O(C₁-C₆)烷基、-SH、-S(C₁-C₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基或-N((C₁-C₆)烷基)₂之基取代，其中該(C₁-C₆)烷基可選擇地經羥基、-O(C₁-C₆)烷基、氰基或側氧基取代；及

b) 三環稠合-雜環，其中該三環稠合-雜環係經一或多個Z⁷基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中R⁴係選自：

a) (C₃-C₁₄)碳環，其中該(C₃-C₁₄)碳環可選擇地經一或多個Z¹基取代，其中兩個Z¹基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成(C₃-C₇)碳環或雜環；及

b) 芳基、雜芳基及稠合-雜環，其中該芳基、雜芳基及稠合-雜環各別獨立經一或多個Z⁷基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中R⁴係選自：

a) 芳基、雜芳基及稠合-雜環，其中該芳基、雜芳基及稠合-雜環各別獨立經一或多個Z⁷基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中R⁴係選自：

a) 稠合-雜環，其中該稠合-雜環係經一或多個Z⁷基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中R⁴係選自

雙環芳基、三環芳基、雙環雜芳基、三環雜芳基、雙環稠合-雜環或三環稠合-雜環，其中該雙環芳基、三環芳基、雙環雜芳基、三環雜芳基、雙環稠合-雜環及三環稠合-雜環各別獨立經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^4 係選自：

a) 雙環稠合-雜環和三環稠合-雜環，其中該雙環稠合-雜環和三環稠合-雜環各別經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^4 係選自：

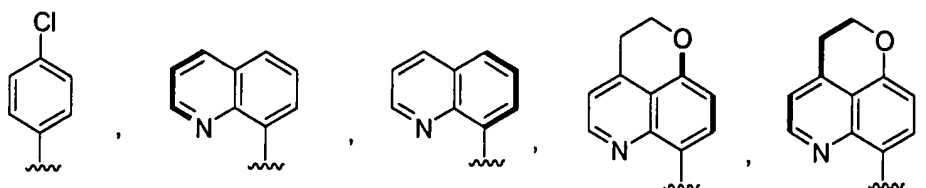
a) 三環稠合-雜環，其中該三環稠合-雜環係經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

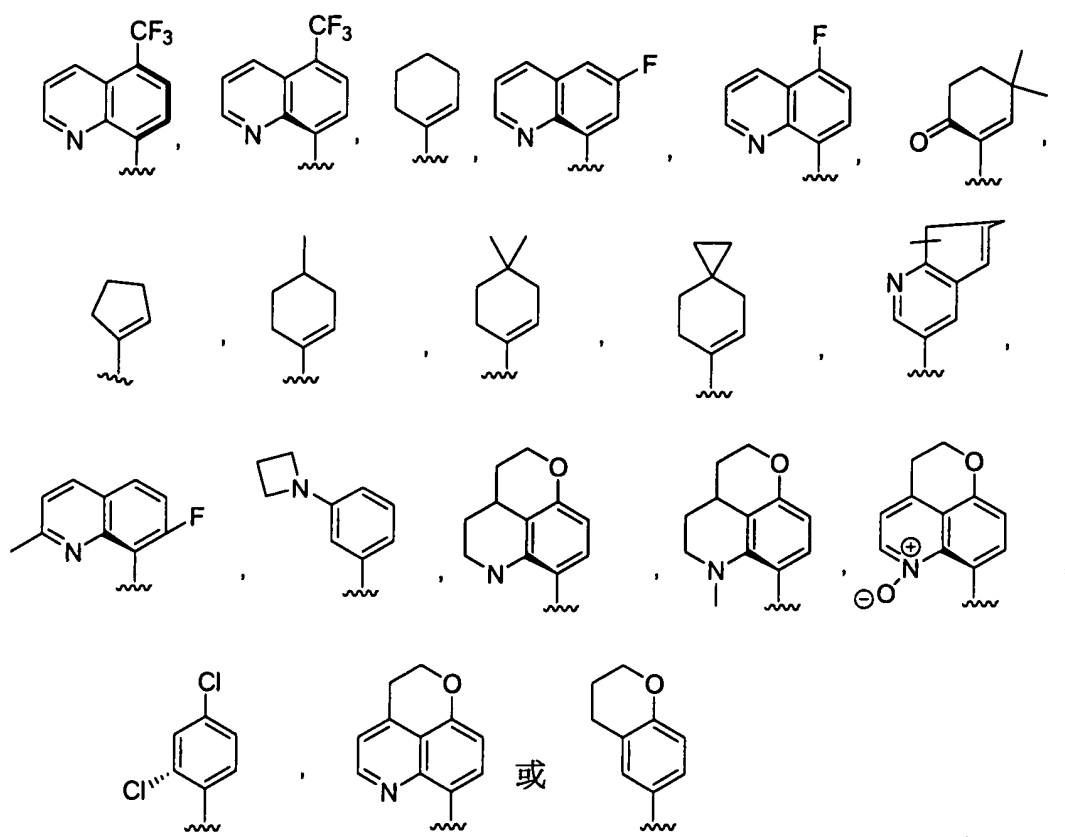
Z^{10} 之特定者係：

i) 鹵素、 (C_1-C_6) 鹵烷基；或
ii) 可選擇地經 -OH 或 -O- (C_1-C_6) 鹵烷基取代之 (C_1-C_6) 烷基。

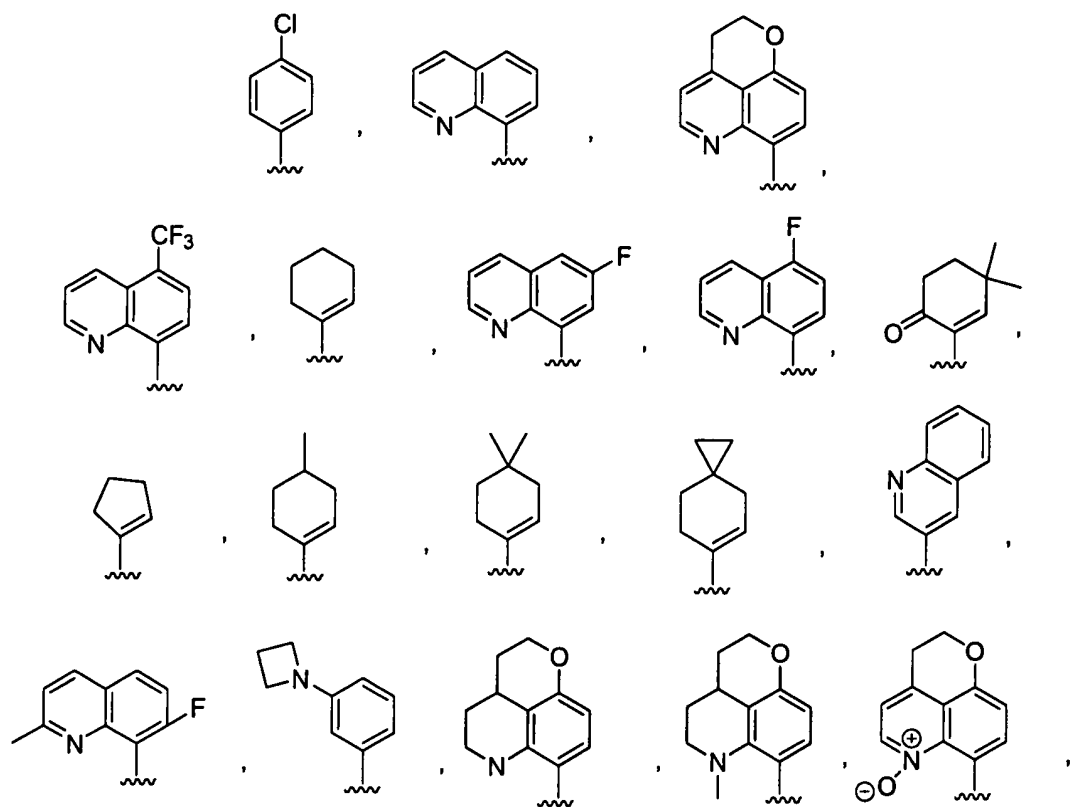
Z^{10} 之另一特定者係鹵素。

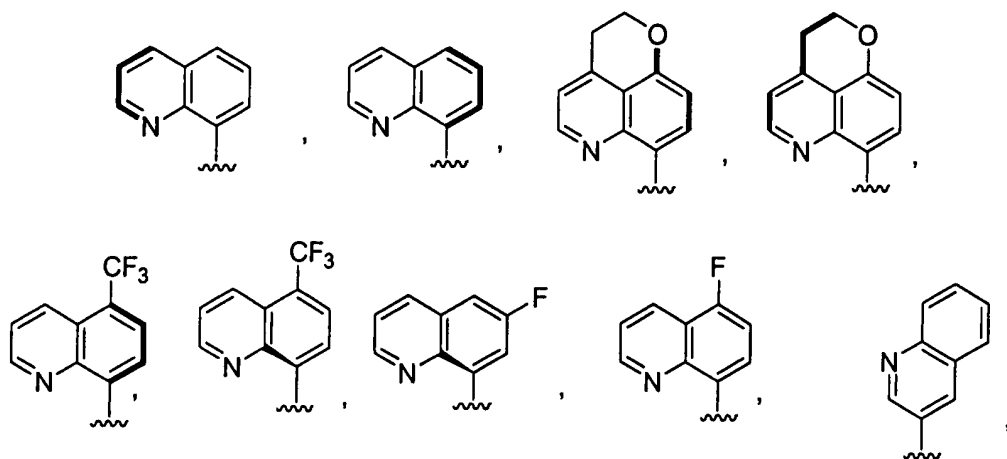
R^4 之另一特定者係：

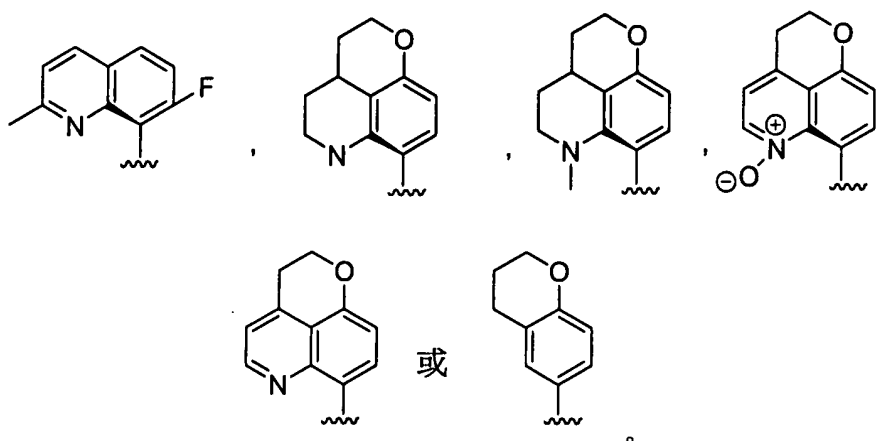




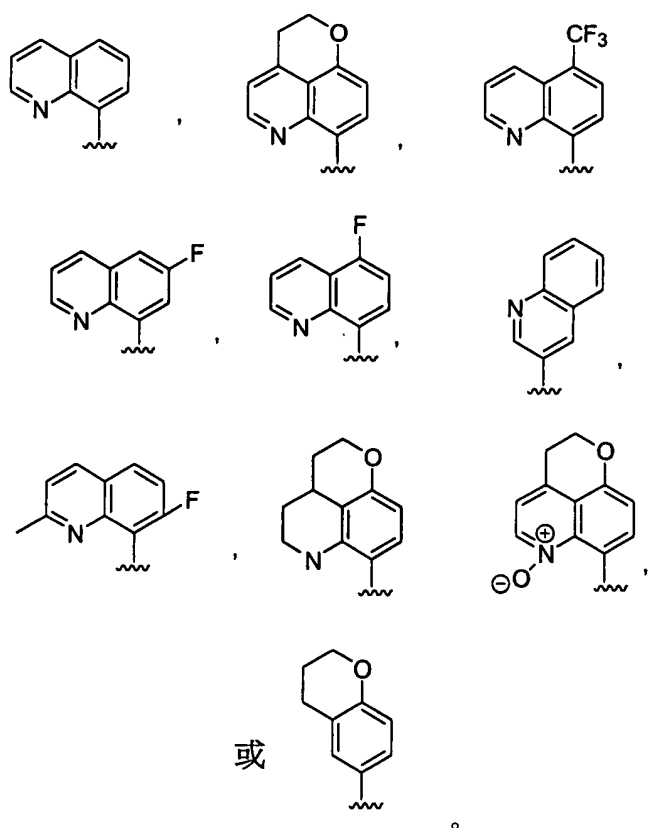
R^4 之另一特定者係：



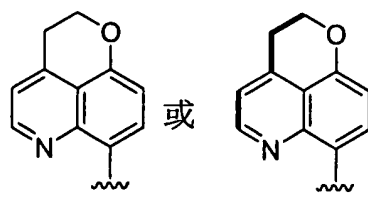




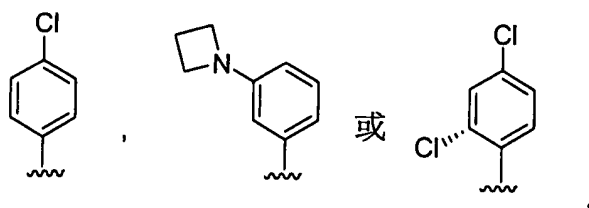
R^4 之另一特定者係：



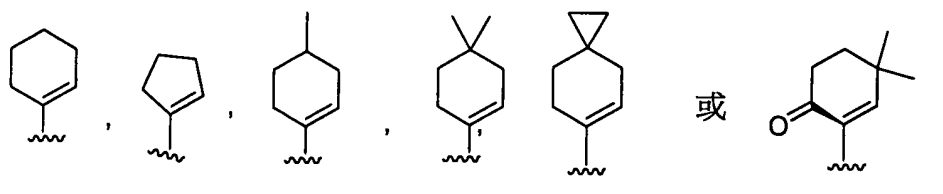
R^4 之另一特定者係：



R^4 之另一特定者係：



R^4 之另一特定者係：



式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^4 係選自：

a) 芳基、雜環及雜芳基，其中任一芳基、雜環及雜芳基可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)各別獨立選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 之基取代，其中該 (C_1-C_6) 烷基可選擇地經羥基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、氰基或側氧基取代；及

b) 芳基，雜芳基，螺-雜環，稠合-雜環及橋連-雜環；其中該芳基，雜芳基，螺-雜環，稠合-雜環及橋連-雜環各別獨立經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^4 係選自：

a) 雜環，其中任一雜環可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)各別獨立選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基或 $(C_1-$

C₆)鹵烷基之基取代；及

b) 稠合-雜環，其中該稠合-雜環係經一或多個 Z⁷基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4或5個) Z¹基取代。

R⁴之另一特定者係雜環。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中相對於所連接之式 I 之碳，R⁴取代基之立體化學係(R)立體化學。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中相對於所連接之式 I 之碳，R⁴取代基之立體化學係(S)立體化學。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R¹係選自：

a) H、鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

b) (C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z¹⁰基取代；

c) -C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹、-O-R¹¹、-S-R¹¹、-S(O)-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-O-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-O-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-S-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-S(O)-R¹¹及-(C₁-C₆)烷基-SO₂-R¹¹，其中每個 R¹¹係各別選自 H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜環或雜芳基，且其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z¹⁰基取代；

d) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰

、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H 、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，且其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) 芳基、雜芳基、雜環、 $-\text{X}$ 芳基、 $-\text{X}$ 雜芳基及 $-\text{X}$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係各別經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^1 係選自：

a) H 、鹵素及 (C_1-C_6) 烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、氰基、芳基、雜環及雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代

;

c) $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

d) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) 芳基、雜芳基及雜環，其中該芳基、雜芳基及雜環各別經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^1 係選自

;

a) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 芳基、雜芳基、雜環、-X芳基、-X雜芳基及-X雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

c) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係各別經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

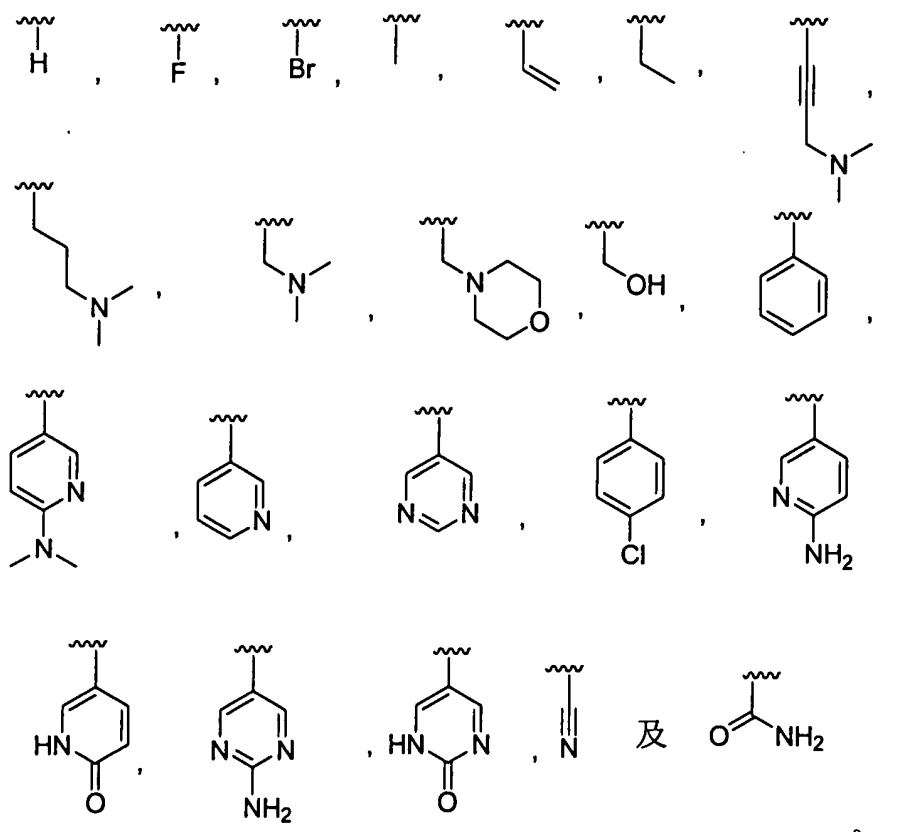
式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^1 係選自：

a) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 芳基、雜芳基及雜環，其中該芳基、雜芳基及雜環各別經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

c) (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

R^1 之另一特定者係：



R^4 之另一特定者係鹵素。

R^4 之另一特定者係氟。

R^4 之另一特定者係H。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^2 係選自

:

a) H、 (C_1-C_6) 烷基及 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環、雜芳基、鹵素、硝基及氰基；

c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 $(C_2-$

C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中該芳基、雜環或雜芳基各別可選擇地經一或多個 Z^{11} 基取代；及

d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^2 係選自：

- a) (C_1-C_6) 烷基；
- b) (C_2-C_6) 烯基和 (C_1-C_6) 鹵烷基；
- c) $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6)

炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中芳基、雜環或雜芳基各別可選擇地經一或多個 Z^{11} 基取代；

d) $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

f) (C_2-C_6) 烯基，其中該 (C_2-C_6) 烯基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^2 係選自：

a) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

b) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

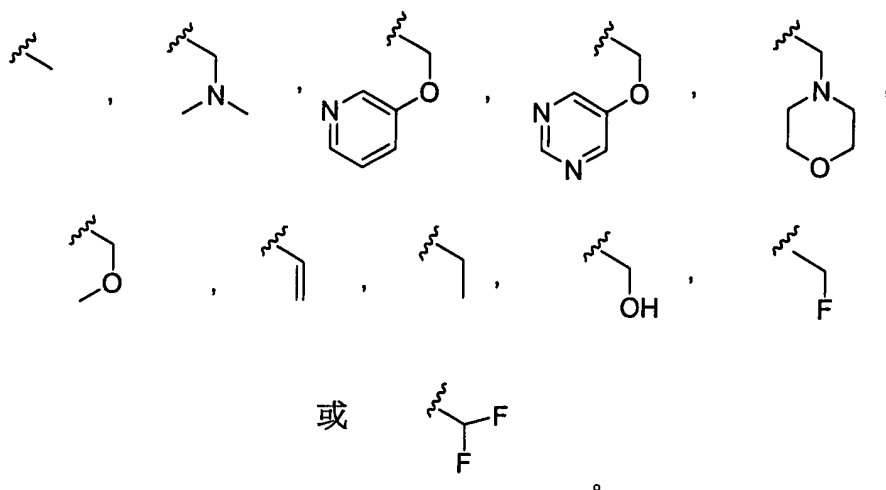
式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^2 係選自：

a) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2

基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

b) (C_2-C_6) 烯基，其中該 (C_2-C_6) 烯基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

R^2 之另一特定者係：



R^2 之另一特定者係甲基。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^6 係選自：

- a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；
- b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基，其中 R^6 之任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；
- c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、

(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中R⁶之任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個Z¹⁰基取代；

d) -(C₁-C₆)烷基-O-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基-S-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基-S(O)-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基-SO₂-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基-(C₁-C₆)鹵烷基、-(C₂-C₆)炔基-(C₁-C₆)鹵烷基、-鹵(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂O芳基、-(C₂-C₆)烯基-(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基-芳基、-(C₂-C₆)烯基-雜芳基、-(C₂-C₆)炔基-雜環、-(C₂-C₆)炔基-(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)炔基-芳基、-(C₂-C₆)炔基-雜芳基、-(C₂-C₆)炔基-雜環、-(C₃-C₇)碳環-Z¹及-鹵(C₁-C₆)烷基-Z³，其中單獨或為基團之部分的任一(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個Z¹基取代；

e) (C₁-C₆)烷基，其中該(C₁-C₆)烷基係經一或多個Z²基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代；

f) 芳基、雜芳基、雜環、-X芳基、-X雜芳基及-X雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個Z⁵基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代；及

g) (C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₂-C₆)烯基及(C₂-C₆)炔基，其中該(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₂-C₆)烯基及(C₂-C₆)炔基各別獨立經一或多個Z⁶基取代且

可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^6 係選自：

- a) H、鹵素及 (C_1-C_6) 烷基；
- b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基及芳基，其中任一芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；
- c) $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中 R^6 之任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；
- d) $-(C_2-C_6)$ 炔基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜芳基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜環，其中為基團之部分的任一 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；
- f) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；
- g) 芳基，其中該芳基係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；
- h) (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^6 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基 -O- (C_1-C_6) 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -S- (C_1-C_6) 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -S(O)- (C_1-C_6) 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -SO₂- (C_1-C_6) 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - (C_1-C_6) 鹵烷基、-鹵 (C_3-C_7) 碳環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O (C_3-C_7) 碳環、-NR_aSO₂O 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環 -Z¹及 -鹵 (C_1-C_6) 烷基 -Z³，其中單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基可選擇地經一或多個 Z¹基取代；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z²基取代且可選擇地經一或多個 Z¹基取代；

f) 芳基、雜芳基、雜環、-X芳基、-X雜芳基及-X雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z⁵基取代且可選擇地經一或多個 Z¹基取代；及

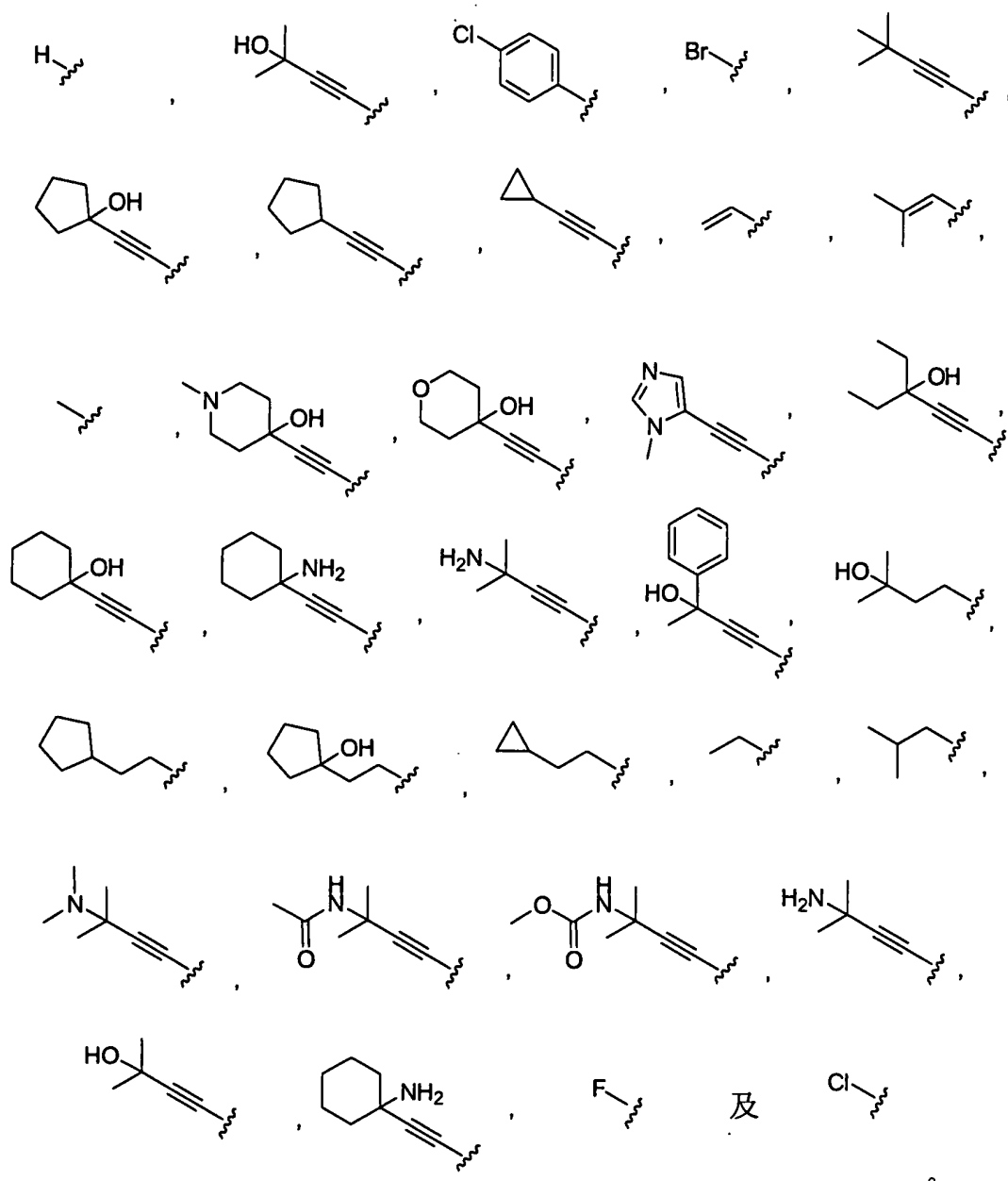
g) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個 Z⁶基取代且可選擇地經一或多個 Z¹基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R⁶係選自

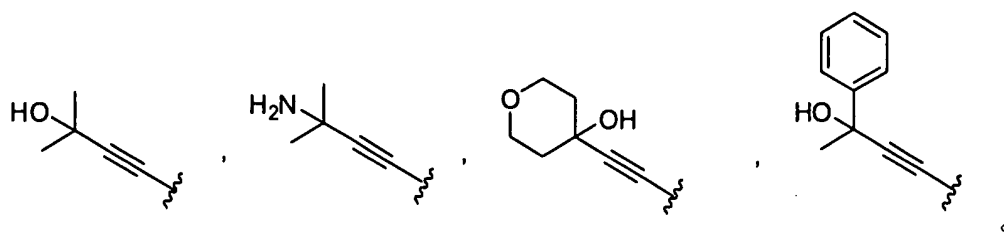
:

- a) H、鹵素及 (C_1-C_6) 烷基；
- b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基及芳基，其中任一芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；
- c) $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^1 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中 R^6 之任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；
- d) $-(C_2-C_6)$ 炔基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜芳基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜環，其中為基團之部分的任一 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；
- f) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；
- g) 芳基，其中該芳基係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；
- h) (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

R^6 之另一特定者係：



R^6 之另一特定者係



R^6 之另一特定者係 H。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^7 係選自

:

a) H、鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

b) (C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個Z¹⁰基取代；

c) -C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹、-O-R¹¹、-S-R¹¹、-S(O)-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-O-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-O-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-S-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-S(O)-R¹¹及-(C₁-C₆)烷基-SO₂-R¹¹，其中每個R¹¹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個Z¹⁰基取代；

d) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰及-(C₁-C₆)烷基-SO₂-N(R⁹)R¹⁰，其中每個R⁹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)環烷基，且每個R¹⁰係各別選自R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹或-C(=O)N(R⁹)R¹¹，其中每個R¹¹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個Z¹⁰基取代；

e) (C₁-C₆)烷基，其中該(C₁-C₆)烷基係經一或多個Z²基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代；

f) 芳基、雜芳基、雜環、-X芳基、-X雜芳基及-X雜環，其中該芳基、雜芳基及雜環各別經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

h) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中每個 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^7 係選自：

a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

b) (C_3-C_7) 環烷基、氰基、芳基及雜芳基，其中任一芳基或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

c) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

d) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) 芳基和雜芳基，其中該芳基和雜芳基各別經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

g) (C_1-C_6) 鹵烷基和 (C_3-C_7) 碳環，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基和 (C_3-C_7) 碳環各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

h) $-C(O)NR_eR_f$ 。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^7 係選自：

a) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中該芳基、雜芳基及雜環各別經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、

(C₂-C₆)烯基及(C₂-C₆)炔基各別經一或多個Z⁶基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代；及

d) -NR_eR_f、-C(O)NR_eR_f、-OC(O)NR_eR_f、-SO₂NR_eR_f、-(C₁-C₆)烷基-NR_eR_f、-(C₁-C₆)烷基-C(O)-NR_eR_f、-(C₁-C₆)烷基-O-C(O)-NR_eR_f及-(C₁-C₆)烷基-SO₂NR_eR_f，其中每個(C₁-C₆)烷基係經一或多個Z⁶基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中R⁷係選自：

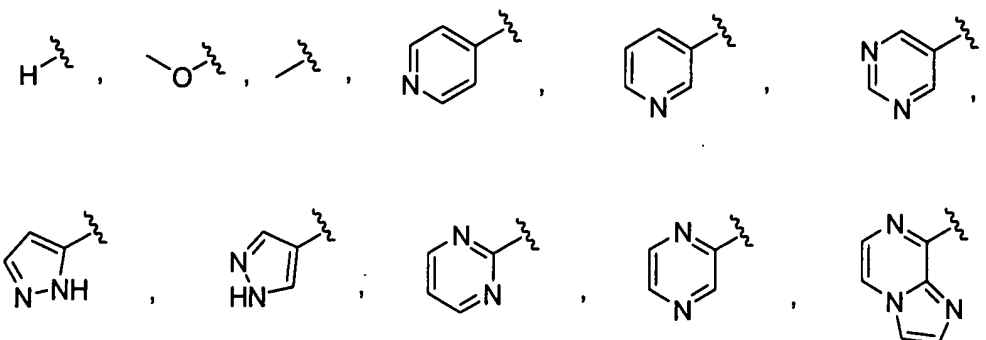
a) (C₁-C₆)烷基，其中該(C₁-C₆)烷基係經一或多個Z²基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代；

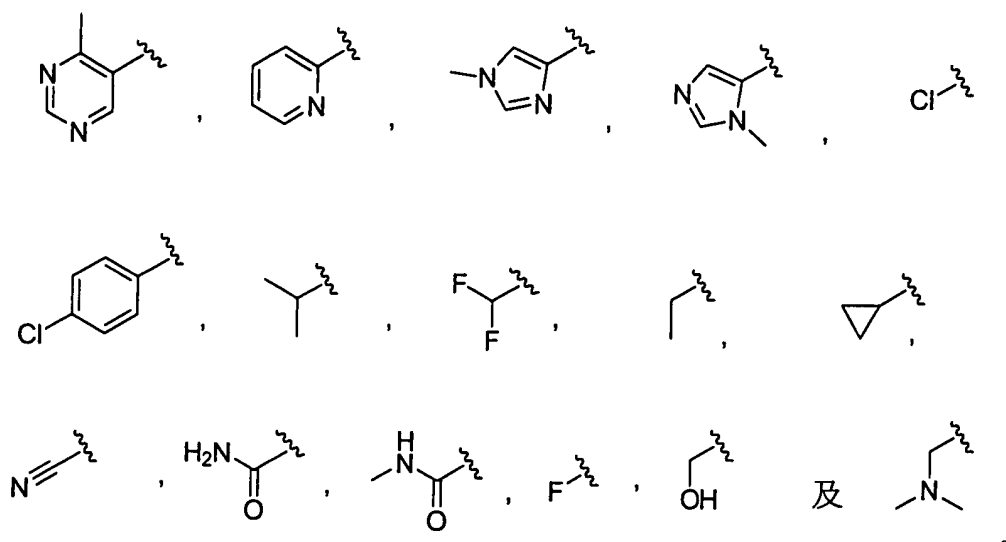
b) 芳基和雜芳基，其中該芳基和雜芳基各別經一或多個Z⁵基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代；

c) (C₁-C₆)鹵烷基和(C₃-C₇)碳環，其中該(C₁-C₆)鹵烷基和(C₃-C₇)碳環各別經一或多個Z⁶基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代；及

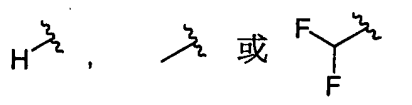
d) -C(O)NR_eR_f。

R⁷之另一特定者係：





R^7 之另一特定者係



R^7 之另一特定者係 H。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^8 係選自：

a) 鹵素、硝基及氰基；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別可選擇地經一或多個 Z^{11} 基取代；

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-

$C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

d) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^8 係選自

:

a) 鹵素和氰基；

b) R^{11} 、 $-O-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別可選擇地經一或多個 Z^{11} 基取代；

c) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

d) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基和雜芳基，其中該芳基和雜芳基各別獨立經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_2-C_6) 炔基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) $-C(O)NR_eR_f$ 。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^8 係選自：

a) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜

環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

d) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代。

式 I 化合物之另一特定組群係化合物，其中 R^8 係選自：

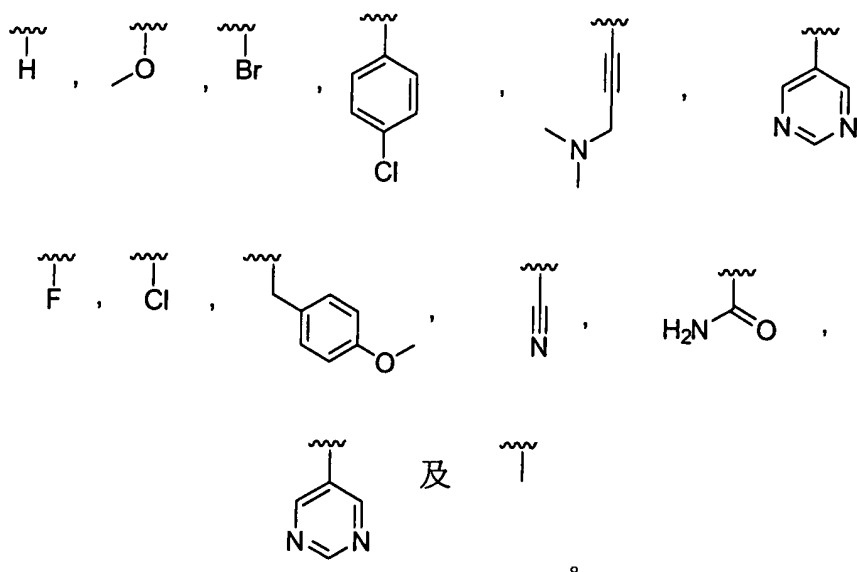
a) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 芳基和雜芳基，其中該芳基和雜芳基各別獨立經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

c) (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_2-C_6) 炔基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

d) $-C(O)NR_eR_f$ 。

R^8 之另一特定者係：



R^8 之另一特定者係H。

式I化合物之另一特定組群係化合物，其中每個 R_g 係各別選自 $-OR_a$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環或雜芳基，其中 R_g 之任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

於一較佳體系中，式I化合物包括化合物，其中

R^1 係 R^{1a} 或 R^{1b} 。

R^2 係 R^{2a} 或 R^{2b} 。

R^3 係 R^{3a} 或 R^{3b} 。

$R^{3'}$ 係 $R^{3a'}$ 或 $R^{3b'}$ 。

R^4 係 R^{4a} 或 R^{4b} 。

R^5 係 R^{5a} 或 R^{5b} 。

R^6 係 R^{6a} 或 R^{6b} 。

R^7 係 R^{7a} 或 R^{7b} 。

R^8 係 R^{8a} 或 R^{8b} 。

R^{1a} 係選自：

a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基；

c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SO_2-R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；及

d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，且其中 R^{1a} 之任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個(例如 1、2 或 3 個) Z^{10} 基取代；

R^{1b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_6)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{14}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(O)-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜芳基 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環 $-Z^1$ 及 $-鹵(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^3$ ，其中該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基及雜芳基各別可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中該螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成

碳環或雜環，其中該碳環或雜環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中該 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 鹵烷基各別經一或多個 Z^3 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中該 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基及 (C_3-C_7) 碳環各別經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^4 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中該芳基、雜芳基及雜環各別經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中每個 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

R^{2a} 係選自：

- a) H、 (C_1-C_6) 烷基及 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；
- b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環、雜芳基、鹵素、硝基及氰基；
- c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中該芳基、雜環或雜芳基各別可選擇地經一或多個（例如 1、2 或 3 個） Z^{11} 基取代；
- d) $-OH$ 、 $-O(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O(C_2-C_6)$ 炔基、 $-O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O$ 芳基、 $-O$ 雜環及 $-O$ 雜芳基；
- e) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

R^{2b}係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂- (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基- (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂- (C_1-C_6) 烷基-Z¹³、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基-Z¹³、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-Z¹³、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基-Z¹³、 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基-Z¹³、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基-Z¹³、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-Z¹⁴、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-C(O)- (C_1-C_6) 烷基-Z¹³、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-C(O)-O(C_1-C_6)烷基-Z¹³、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- (C_1-C_6) 烷基-Z¹³、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- (C_1-C_6) 烷基-Z¹³、 $-(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環-Z¹及-鹵(C_1-C_6)烷基-Z³，其中該(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基及雜芳基各別可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中該螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代，其中兩個Z¹基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成

(C₃-C₇)碳環或雜環，其中該(C₃-C₇)碳環或雜環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

c) (C₁-C₆)烷基，其中該(C₁-C₆)烷基係經一或多個Z²基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

d) -X(C₁-C₆)烷基、-X(C₁-C₆)鹵烷基、-X(C₂-C₆)烯基、-X(C₂-C₆)炔基及-X(C₃-C₇)碳環，其中該(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)鹵烷基各別經一或多個Z³基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代，且其中該(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基及(C₃-C₇)碳環各別經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z⁴基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、-X芳基、-X雜芳基及-X雜環，其中該芳基、雜芳基及雜環各別經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z⁵基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

f) (C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₂-C₆)烯基及(C₂-C₆)炔基，其中該(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₂-C₆)烯基及(C₂-C₆)炔基各別經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z⁶基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；及

g) -NR_eR_f、-C(O)NR_eR_f、-OC(O)NR_eR_f、-SO₂NR_eR_f、-(C₁-C₆)烷基-NR_eR_f、-(C₁-C₆)烷基C(O)-NR_eR_f、-(C₁-C₆)烷基-O-C(O)-NR_eR_f及-(C₁-C₆)烷基-SO₂NR_eR_f，

其中每個(C₁-C₆)烷基係經一或多個(例如1、2、3、4或5個)
Z⁶基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)
Z¹基取代；

R^{3a}係(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₂-C₆)烯基、
(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)環烷基、-(C₁-C₆)烷基-
芳基、-(C₁-C₆)烷基-雜環、-(C₁-C₆)烷基-雜芳基
、-O(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆)鹵烷基、-O(C₂-C₆)烯基
、-O(C₂-C₆)炔基、-O(C₃-C₇)環烷基、-O芳基、-O(C₁-C₆)
烷基-(C₃-C₇)環烷基、-O(C₁-C₆)烷基-芳基、-O(C₁-C₆)烷
基-雜環或-O(C₁-C₆)烷基-雜芳基，其中R^{3a}之任一(C₁-C₆)
烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基可選擇
地經一或多個(例如1、2或3個)選自-O(C₁-C₆)烷基、鹵素
、側氧基或-CN之基取代，且其中R^{3a}之任一(C₃-C₇)環烷基
、芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個(例如1、2或3
個)選自(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆)烷基、鹵素、側氧基
或-CN之基取代；且R^{3a'}係H；

R^{3b}係-(C₃-C₇)碳環、芳基、雜芳基、雜環、-(C₁-C₆)
烷基OH、-(C₁-C₆)烷基-O-(C₁-C₆)烷基-Z¹²、-(C₁-C₆)烷基-
O-(C₂-C₆)烯基-Z¹²、-(C₂-C₆)烷基-O-(C₂-C₆)炔基-Z¹²、-
(C₁-C₆)烷基-S-(C₁-C₆)烷基-Z¹²、-(C₁-C₆)烷基-S-(C₂-C₆)
烯基-Z¹²、-(C₂-C₆)烷基-S-(C₂-C₆)炔基-Z¹²、-(C₁-C₆)烷
基-S(O)-(C₁-C₆)烷基-Z¹²、-(C₁-C₆)烷基-S(O)-(C₂-C₆)烯
基-Z¹²、-(C₂-C₆)烷基-S(O)-(C₂-C₆)炔基-Z¹²、-(C₁-C₆)烷
基-SO₂-(C₁-C₆)烷基-Z¹²、-(C₁-C₆)烷基-SO₂-(C₂-C₆)烯

基 $-Z^{12}$ 、 $-(C_2-C_6)$ 烷基 $-SO_2-(C_2-C_6)$ 炔基 $-Z^{12}$ 、 $-(C_2-C_6)$ 烷基
 基 $-NR_aR_b$ 、 $-(C_2-C_6)$ 烷基 $OC(O)-NR_cR_d$ 、 $-(C_2-C_6)$ 烷基 $-NR_a-$
 $C(O)-OR_b$ 、 $-(C_2-C_6)$ 烷基 $-NR_a-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷
 基 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷
 基 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-($
 $C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_1-$
 $C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_1-C_6)$
 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_2-$
 $C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷
 基 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 芳基
 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 雜芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷
 基 $-NR_a-SO_2-$ 雜環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基
 $OC(O)-NR_cR_d$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-C(O)-OR_b$ 、 $-O(C_1-C_6)$
 烷基 $-NR_a-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷
 基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_1-C_6) 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷
 基 $-NR_a-SO_2-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_2-C_6)$
 炔基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷
 基 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 芳基
 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 雜芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷
 基 $-NR_a-SO_2-$ 雜環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-NR_aR_b$
 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷
 基 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_a-SO_2-$ 芳基
 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷
 基 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_aSO_2O$ 芳基

、-O雜芳基、-O雜環、-S雜芳基、-S雜環、-S(O)雜芳基、-S(O)雜環、-SO₂雜芳基或-SO₂雜環，其中R^{3b}之任一(C₁-C₆)烷基、芳基、(C₃-C₇)碳環、雜芳基或雜環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；且R^{3b'}係H、(C₁-C₆)烷基或-O(C₁-C₆)烷基；或R^{3b}和R^{3b'}及與彼等連接之碳一起形成雜環或(C₃-C₇)碳環，其中R^{3b}和R^{3b'}及與彼等連接之碳一起形成之雜環或(C₃-C₇)碳環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

R^{4a}係選自芳基、雜環或雜芳基，其中R^{4a}之任一芳基、雜環及雜芳基可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)各別獨立選自鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、-OH、-O(C₁-C₆)烷基、-SH、-S(C₁-C₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基或-N((C₁-C₆)烷基)₂之基取代，其中該(C₁-C₆)烷基可選擇地經羥基、-O(C₁-C₆)烷基、氰基或側氧基取代；

R^{4b}係選自：

a) (C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基及(C₂-C₆)炔基，其中該(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基或(C₂-C₆)炔基各別可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

b) (C₃-C₁₄)碳環，其中該(C₃-C₁₄)碳環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代，其中兩個Z¹基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成(C₃-C₇)碳環或雜環；

c) 螺-雜環或橋連-雜環，其中該螺-雜環或橋連-雜

環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成(C_3-C_7)碳環或雜環；

d) 芳基、雜芳基、螺-、稠合-或橋連-雜環，其中該芳基、雜芳基或螺-、稠合-或橋連-雜環各別獨立經一或多個 Z^1 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；或

R^4 和 R^3 及與彼等連接之原子一起形成大雜環或大碳環，其中 R^4 和 R^3 及與彼等連接之原子一起形成之任一大雜環或大碳環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；且 $R^{3b'}$ 係H、(C_1-C_6)烷基或- $O(C_1-C_6)$ 烷基；

R^{5a} 係選自：

a) 鹵素、硝基及氰基；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SO_2-R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)鹵烷基、(C_3-C_7)環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別可選擇地經一或多個(例如1、2或3個) Z^{11} 基取代；

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-$

C_6) 烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

R^{5b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_6)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環 $-Z^1$ 及 $-鹵(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^3$ ，其中該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基及雜芳基各別可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中該螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成

(C₃-C₇)碳環或雜環，其中該(C₃-C₇)碳環或雜環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

c) (C₁-C₆)烷基，其中該(C₁-C₆)烷基係經一或多個Z²基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

d) -X(C₁-C₆)烷基、-X(C₁-C₆)鹵烷基、-X(C₂-C₆)烯基、-X(C₂-C₆)炔基及-X(C₃-C₇)碳環，其中該(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)鹵烷基各別經一或多個Z³基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代，且其中該(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基及(C₃-C₇)碳環各別獨立經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z⁴基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、-X芳基、-X雜芳基及-X雜環，其中該芳基、雜芳基及雜環各別獨立經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z⁵基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

f) (C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₂-C₆)烯基及(C₂-C₆)炔基，其中該(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₂-C₆)烯基及(C₂-C₆)炔基各別獨立經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z⁶基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；及

g) -NR_eR_f、-C(O)NR_eR_f、-OC(O)NR_eR_f、-SO₂NR_eR_f、-(C₁-C₆)烷基-NR_eR_f、-(C₁-C₆)烷基C(O)-NR_eR_f、-(C₁-C₆)烷基-O-C(O)-NR_eR_f及-(C₁-C₆)烷基-SO₂NR_eR_f，

其中每個(C₁-C₆)烷基獨立經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z⁶基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

R^{6a}係選自：

a) H、鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；

b) (C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基；

c) -C(=O)-R¹¹、-C(=O)-O-R¹¹、-O-R¹¹、-S-R¹¹、-S(O)-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-O-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-O-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-S-R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-S(O)-R¹¹及-(C₁-C₆)烷基-SO₂-R¹¹，其中每個R¹¹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜環或雜芳基；及

d) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰及-(C₁-C₆)烷基-SO₂-N(R⁹)R¹⁰，其中每個R⁹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)環烷基，且每個R¹⁰係各別選自R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹或-C(=O)N(R⁹)R¹¹，其中每個R¹¹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜環或雜芳基；且

其中R^{6a}之任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或

多個(例如 1、2 或 3 個) Z^{10} 基取代；

R^{6b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基 -O- (C_1-C_6) 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -S- (C_1-C_6) 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -S(O)- (C_1-C_6) 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -SO₂- (C_1-C_6) 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - (C_1-C_6) 鹵烷基、-鹵 (C_3-C_7) 碳環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O (C_3-C_7) 碳環、-NR_aSO₂O 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 -雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 -雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環 - Z^1 及 -鹵 (C_1-C_6) 烷基 - Z^3 ，其中該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基及雜芳基可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中該螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成碳環或雜環，其中該碳環或雜環可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^2 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中該 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 鹵烷基各別獨立經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^3 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中該 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基及 (C_3-C_7) 碳環各別獨立經一或多個 Z^4 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中該芳基、雜芳基及雜環各別獨立經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^6 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中每個 (C_1-C_6) 烷基獨立經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^6 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；

R^{7a} 係選自：

a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基；

c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；及

d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；且

其中 R^{7a} 之任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個(例如 1、2 或 3 個) Z^{10} 基取代；

R^{7b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷

基 -Z¹⁴、-(C₁-C₆)烷基 -C(O)-(C₁-C₆)烷基 -Z¹³、-(C₁-C₆)烷基 -C(O)-O(C₁-C₆)烷基 -Z¹³、-(C₁-C₆)烷基 -O-(C₁-C₆)烷基 -Z¹³、-(C₁-C₆)烷基 -S-(C₁-C₆)烷基 -Z¹³、-(C₁-C₆)烷基 -O-(C₁-C₆)烷基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基 -S-(C₁-C₆)烷基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基 -S(O)-(C₁-C₆)烷基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基 -SO₂-(C₁-C₆)烷基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基 -(C₁-C₆)鹵烷基、-(C₂-C₆)炔基 -(C₁-C₆)鹵烷基、-(C₃-C₇)鹵碳環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂O芳基、-(C₂-C₆)烯基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基 -芳基、-(C₂-C₆)烯基 -雜芳基、-(C₂-C₆)烯基 -雜環、-(C₂-C₆)炔基 -(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)炔基 -芳基、-(C₂-C₆)炔基 -雜芳基、-(C₂-C₆)炔基 -雜環、-(C₃-C₇)碳環 -Z¹及 -鹵(C₁-C₆)烷基 -Z³，其中該(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)碳環、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、芳基及雜芳基各別可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中該螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代，其中兩個Z¹基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成(C₃-C₇)碳環或雜環，其中該(C₃-C₇)碳環或雜環可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹基取代；

c) (C₁-C₆)烷基，其中該(C₁-C₆)烷基係經一或多個Z²基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個)Z¹

基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中該 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 鹵烷基各別經一或多個 Z^3 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中該 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基及 (C_3-C_7) 碳環各別經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^4 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中該芳基、雜芳基及雜環各別經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中每個 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^6 基取代且可選擇地經一或多個（例如 1、2、3、4 或 5 個） Z^1 基取代；

R^{8a} 係選自：

a) 鹵素、硝基及氰基；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SO_2-R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別可選擇地經一或多個(例如 1、2 或 3 個) Z^{11} 基取代；

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

R^{8b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{14} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)-O(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基-

Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - 雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - 雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環 $-Z^1$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^3$ ，其中該 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基及雜芳基各別可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中該螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環，其中該 (C_3-C_7) 碳環或雜環可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個) Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯

基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中該 (C_1-C_6) 烷基和 (C_1-C_6) 鹵烷基各別獨立經一或多個 Z^3 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代，且其中任一 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基及 (C_3-C_7) 碳環各別獨立經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^4 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中任一芳基、雜芳基及雜環各別獨立經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^5 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^6 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中每個 (C_1-C_6) 烷基獨立經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^6 基取代且可選擇地經一或多個(例如1、2、3、4或5個) Z^1 基取代；

或 R^{5a} 和 R^{6a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 、 R^{7a} 和 R^{8a} 、 R^1 和 R^8 或 R^1 和 R^2 中任一者及與彼等連接之原子一起形成5或6員碳環或4、5、6或7員雜環，其中該5或6員碳環或4、5、6或7員雜環可選

擇地經一或多個(例如1、2或3個)各別獨立選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $-N((C_1-C_6)烷基)_2$ 之取代基取代；

或 R^5 和 R^6 、 R^6 和 R^7 或 R^7 和 R^8 中任一者及與彼等連接之原子一起形成5或6員碳環或4、5、6或7員雜環，其中該5或6員碳環或4、5、6或7員雜環各別獨立經一或多個(例如1、2或3個) Z^7 或 Z^8 基取代，其中當兩個 Z^7 基係位於相同原子上時，該兩個 Z^7 基及與彼等連接之原子可選擇地一起形成 (C_3-C_7) 碳環或4、5或6員雜環；

或 R^1 和 R^8 或 R^1 和 R^2 及與彼等連接之原子一起形成5或6員碳環或4、5、6或7員雜環，其中該5或6員碳環或4、5、6或7員雜環各別獨立經一或多個(例如1、2或3個) Z^7 或 Z^8 基取代，其中當兩個 Z^7 基係位於相同原子上時，該兩個 Z^7 基及與彼等連接之原子可選擇地一起形成 (C_3-C_7) 碳環或4、5或6員雜環；

X係各別選自 O 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1-C_6)烷基O-$ 、 $-(C_1-C_6)烷基C(O)-$ 、 $-(C_1-C_6)烷基C(O)O-$ 、 $-(C_1-C_6)烷基S-$ 、 $-(C_1-C_6)烷基S(O)-$ 或 $-(C_1-C_6)烷基SO_2-$ ；

每個 Z^1 係各別選自鹵素、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)烷基$ 、 $-(C_2-C_6)烯基$ 、 $-(C_2-C_6)炔基$ 、 $-(C_1-C_6)鹵烷基$ 、 $-(C_3-C_7)碳環$ 、 $-(C_3-C_7)鹵碳環$ 、 $-芳基$ 、 $-雜芳基$ 、 $-雜環$ 、 $-O(C_1-C_6)烷基$ 、 $-O(C_2-C_6)烯基$

、 $-O(C_2-C_6)$ 炔基、 $-O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-O$ 芳基、 $-O$ 雜芳基、 $-O$ 雜環、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-S(C_3-C_7)$ 碳環、 $-S(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-S$ 芳基、 $-S$ 雜芳基、 $-S$ 雜環、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(O)(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-S(O)(C_3-C_7)$ 碳環、 $-S(O)(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)$ 芳基、 $-S(O)$ 碳環、 $-S(O)$ 雜芳基、 $-S(O)$ 雜環、 $-SO_2(C_2-C_6)$ 烯基、 $-SO_2(C_2-C_6)$ 炔基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-SO_2(C_3-C_7)$ 碳環、 $-SO_2(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 雜芳基、 $-SO_2$ 雜環、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_a$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 或 $-OC(O)NR_cR_d$ ，其中 Z^1 之任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 鹵碳環、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_3-C_7) 鹵碳環、芳基、雜芳基或雜環可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4 或 5 個)鹵素、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-$ 雜芳基、 $-$ 雜環、 $-O$ 雜芳基、 $-O$ 雜環、 $-NH$ 雜芳基、 $-NH$ 雜環或 $-S(O)_2NR_cR_d$ 取代；

每個 Z^2 係各別選自 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、螺-雜環、橋連-雜環、螺-雙環碳環、橋連-雙環碳環、 $-NR_aSO_2(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2$ 芳基、 $-NR_aSO_2$ 雜芳基、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環或 $-NR_aSO_2O$ 芳基；

每個 Z^3 係各別選自 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、側氧基、 $=NOR_a$

、側硫基、-芳基、-雜環、-雜芳基、-(C₃-C₇)鹵碳環、-O(C₁-C₆)烷基、-O(C₃-C₇)碳環、-O鹵(C₃-C₇)碳環、-O芳基、-O雜環、-O雜芳基、-S(C₁-C₆)烷基、-S(C₃-C₇)碳環、-S(C₃-C₇)鹵碳環、-S芳基、-S雜環、-S雜芳基、-S(O)(C₁-C₆)烷基、-S(O)(C₃-C₇)碳環、-S(O)(C₃-C₇)鹵碳環、-S(O)芳基、-S(O)雜環、-S(O)雜芳基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₃-C₇)碳環、-SO₂(C₃-C₇)鹵碳環、SO₂芳基、-SO₂雜環、-SO₂雜芳基、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_b、-C(O)NR_cR_d、-SO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環或-NR_aSO₂O芳基；

每個 Z⁴係各別選自鹵素、-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₇)碳環、-鹵(C₁-C₆)烷基、-NO₂、-CN、-OH、側氧基、=NOR_a、側硫基、-芳基、-雜環、-雜芳基、-(C₃-C₇)鹵碳環、-O(C₁-C₆)烷基、-O(C₃-C₇)碳環、-O(C₃-C₇)鹵碳環、-O芳基、-O雜環、-O雜芳基、-S(C₁-C₆)烷基、-S(C₃-C₇)碳環、-S(C₃-C₇)鹵碳環、-S芳基、-S雜環、-S雜芳基、-S(O)(C₁-C₆)烷基、-S(O)(C₃-C₇)碳環、-S(O)(C₃-C₇)鹵碳環、-S(O)芳基、-S(O)雜環、-S(O)雜芳基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₃-C₇)碳環、-SO₂(C₃-C₇)鹵碳環、SO₂芳基、-SO₂雜環、-SO₂雜芳基、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_a、-C(O)NR_cR_d、-SO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環或-NR_aSO₂O芳基；

每個 Z⁵係各別選自-NO₂、-CN、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂O芳基、-NR_aSO₂(C₁-C₆)烷

基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 烯基、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 炔基、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})$ 雜環、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 或 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ；

每個 Z^6 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{芳基}$ 、 $-\text{雜芳基}$ 、 $-\text{雜環}$ 、 $-\text{O芳基}$ 、 $-\text{O雜芳基}$ 、 $-\text{O雜環}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{O鹵}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S芳基}$ 、 $-\text{S雜芳基}$ 、 $-\text{S雜環}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{S}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{O})$ 鹵 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 鹵 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環或 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基；

每個 Z^7 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{NOR}_a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{12}$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-\text{Z}^{12}$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 OH 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-\text{Z}^{12}$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基 $-\text{Z}^{12}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基 OH 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環 $-\text{Z}^{12}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環 OH 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$

鹵碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、-芳基、-雜芳基、-雜環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{12}$ 、 $-O(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O(C_2-C_6)$ 炔基、 $-O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_3-C_7)$ 鹵碳環、-O芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、-O雜芳基、-O雜環、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{12}$ 、 $-S(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-S(C_3-C_7)$ 碳環、 $-S(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、-S芳基、-S雜芳基、-S雜環、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(O)(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-S(O)(C_3-C_7)$ 碳環、 $-S(O)(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、-S(O)芳基、-S(O)雜芳基、-S(O)雜環、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_2-C_6)$ 烯基、 $-SO_2(C_2-C_6)$ 炔基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-SO_2(C_3-C_7)$ 碳環、 $-SO_2(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 雜芳基、 $-SO_2$ 雜環、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 或 $-OC(O)NR_cR_d$ ，其中 Z^7 之任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_3-C_7) 鹵碳環、芳基、雜芳基或雜環可選擇地經一或多個(例如1、2、3

、4或5個)鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、-雜芳基、-雜環、-O雜芳基、-O雜環、-NH雜芳基、-NH雜環或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 取代；

每個 Z^8 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ；

每個 Z^9 係各別選自 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基或 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基；

每個 Z^{10} 係各別選自：

i) 鹵素、側氧基、側硫基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_3-C_7) 環烷基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基及 $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ ；

ii) (C_1-C_6) 烷基，其可選擇地經 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基取代；及

iii) 芳基、雜環及雜芳基，該芳基、雜環及雜芳基可選擇地經鹵素、 (C_1-C_6) 烷基或 COOH 取代；

每個 Z^{11} 係各別選自 Z^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -雜環或 $-\text{C}(=\text{O})$ -雜芳基；

每個 Z^{12} 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{NOR}_a$ 、側硫基、-芳基、-雜環、-雜芳基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{O}$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-\text{O}$ 芳基、 $-\text{O}$ 雜環、 $-\text{O}$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-\text{S}$ 芳基、 $-\text{S}$ 雜環、 $-\text{S}$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{O})$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-\text{S}(\text{O})$ 芳基、-

S(O)雜環、-S(O)雜芳基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₃-C₇)碳環、-SO₂(C₃-C₇)鹵碳環、-SO₂芳基、-SO₂雜環、-SO₂雜芳基、-NR_aR_a、-NR_aC(O)R_b、-C(O)NR_cR_d、-SO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環或-NR_aSO₂O芳基；

每個 Z¹³ 係各別選自 -NO₂、-OH、=NOR_a、-SH、-CN、-(C₃-C₇) 鹵碳環、-O(C₁-C₆) 烷基、-O(C₂-C₆) 烯基、-O(C₂-C₆) 炔基、-O(C₁-C₆) 鹵烷基、-O(C₃-C₇) 碳環、-O(C₃-C₇) 鹵碳環、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環、-S(C₁-C₆) 烷基、-S(C₂-C₆) 烯基、-S(C₂-C₆) 炔基、-S(C₁-C₆) 鹵烷基、-S(C₃-C₇) 碳環、-S(C₃-C₇) 鹵碳環、-S芳基、-S雜芳基、-S雜環、-S(O)(C₁-C₆) 烷基、-S(O)(C₂-C₆) 烯基、-S(O)(C₂-C₆) 炔基、-S(O)(C₁-C₆) 鹵烷基、-S(O)(C₃-C₇) 碳環、-S(O)(C₃-C₇) 鹵碳環、-S(O)芳基、-S(O)雜芳基、-S(O)雜環、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(C₂-C₆) 烯基、-SO₂(C₂-C₆) 炔基、-SO₂(C₁-C₆) 鹵烷基、-SO₂(C₃-C₇) 碳環、-SO₂(C₃-C₇) 鹵碳環、-SO₂芳基、-SO₂雜芳基、-SO₂雜環、-SO₂NR_cR_d、-NR_cR_d、-NR_aC(O)R_a、-NR_aC(O)OR_b、-NR_aC(O)NR_cR_d、-NR_aSO₂R_b、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇) 碳環、-NR_aSO₂O 芳基、-OS(O)₂R_a、-C(O)R_a、-C(O)OR_b、-C(O)NR_cR_d或-OC(O)NR_cR_d，其中 Z¹³ 之任一 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₇) 鹵碳環、(C₃-C₇) 碳環、(C₃-C₇) 鹵碳環、芳基、雜芳基或雜環可選擇地經一或多個(例如 1、2、3、4或5個)鹵素、-OH、-OR_b、-CN、-NR_aC(O)₂R_b、-雜芳基、-雜環、-O

雜芳基、-O雜環、-NH雜芳基、-NH雜環或-S(O)₂NR_cR_d取代；

每個 Z¹⁴ 係各別選自 -NO₂、=NOR_a、-CN、-(C₃-C₇) 鹵碳環、-O(C₃-C₇) 鹵碳環、-S(C₃-C₇) 鹵碳環、-S(O)(C₃-C₇) 鹵碳環、-SO₂(C₃-C₇) 鹵碳環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇) 碳環、-NR_aSO₂O 芳基或 -OS(O)₂R_a，其中 Z¹⁴ 之任一 (C₃-C₇) 鹵碳環可選擇地經一或多個 (例如 1、2、3、4 或 5 個) 鹵素、-OH、-OR_b、-CN、-NR_aC(O)₂R_b、-雜芳基、-雜環、-O雜芳基、-O雜環、-NH雜芳基、-NH雜環或 -S(O)₂NR_cR_d 取代；

每個 R_a 各別為 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₇) 碳環、雜環、芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基-、雜芳基或雜芳基 (C₁-C₆) 烷基-，其中 R_a 之任一 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₇) 碳環、雜環、芳基或雜芳基可選擇地經鹵素、OH 或氰基取代；

每個 R_b 各別為 -(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₆) 烯基、-(C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₇) 碳環、雜環、芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基-、雜芳基或雜芳基 (C₁-C₆) 烷基-，其中 R_b 之任一 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₇) 碳環、雜環、芳基或雜芳基可選擇地經鹵素、OH 或氰基取代；

R_c 和 R_d 各別獨立選自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₇) 碳環、芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基-、雜環、雜芳基或雜芳基 (C₁-C₆) 烷基-，其中 R_c 或 R_d 之任一 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₃-C₇) 碳環、

雜環、芳基或雜芳基可選擇地經鹵素、OH或氰基取代；
或， R_c 和 R_d 及與彼等連接之氮一起形成雜環，其中 R_c 和 R_d
及與彼等連接之氮一起形成之任一雜環可選擇地經鹵素、
OH或氰基取代；

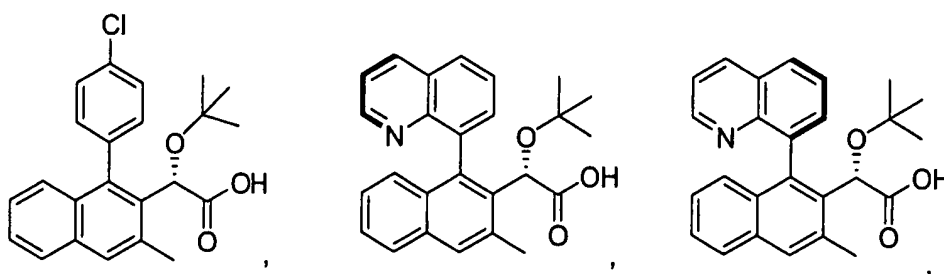
每個 R_e 係各別選自 $-OR_a$ 、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 碳環（
其中該 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 碳環係經一或多個 Z^1 基取代且
可選擇地經一或多個 Z^1 基取代）、 $-(C_2-C_6)$ 鹵烷基
、 $-(C_2-C_6)$ 烯基或 $-(C_2-C_6)$ 炔基（其中任一該鹵烷基、烯基
或炔基可選擇地經一或多個 Z^1 基取代）、芳基、雜環或雜
芳基（其中該芳基、雜環或雜芳基係經一或多個 Z_c 基取代）
；

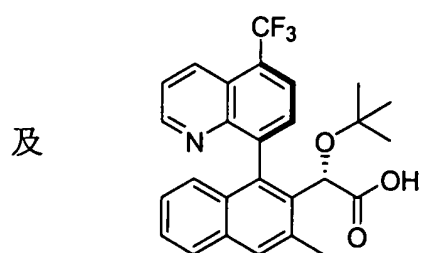
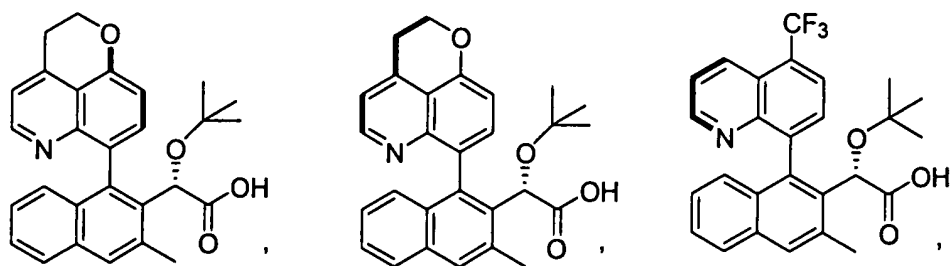
每個 R_f 係各別選自 $-R_g$ 、 $-OR_a$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-Z^6$ 、 $-$
 SO_2R_g 、 $-C(O)R_g$ 、 $-C(O)OR_g$ 或 $-C(O)NR_eR_g$ ；且

每個 R_g 係各別選自 $-OR_a$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 碳環
、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜
環或雜芳基，其中 R_g 之任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 碳環、
 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環
或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

或彼之鹽。

於一較佳體系中，式I化合物包括：

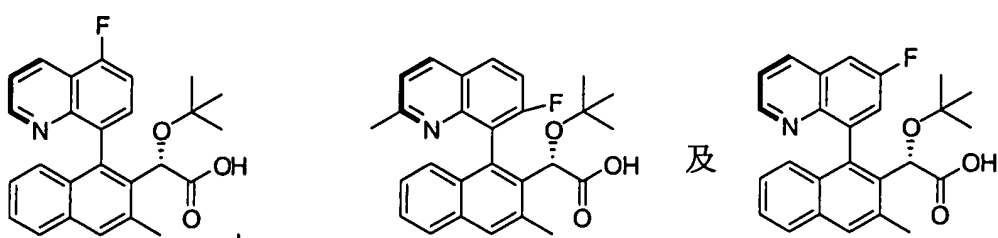
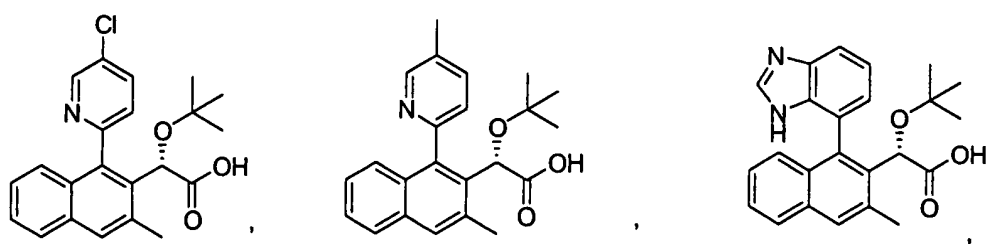




;

及彼之鹽。

於另一較佳體系中，式I化合物包括：

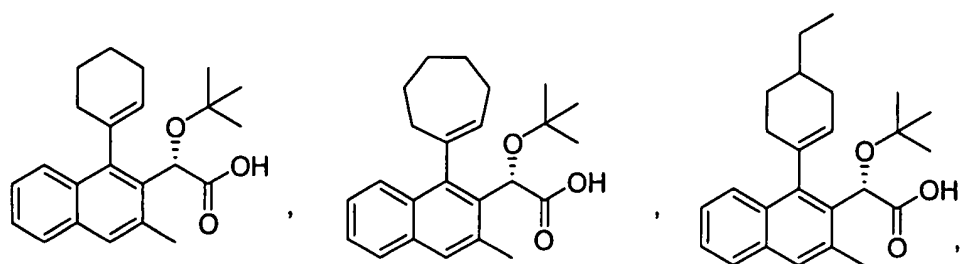


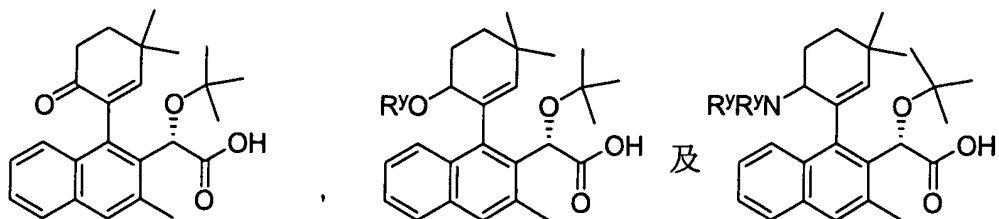
及

；及

彼之鹽。

於另一較佳體系中，式I化合物包括：

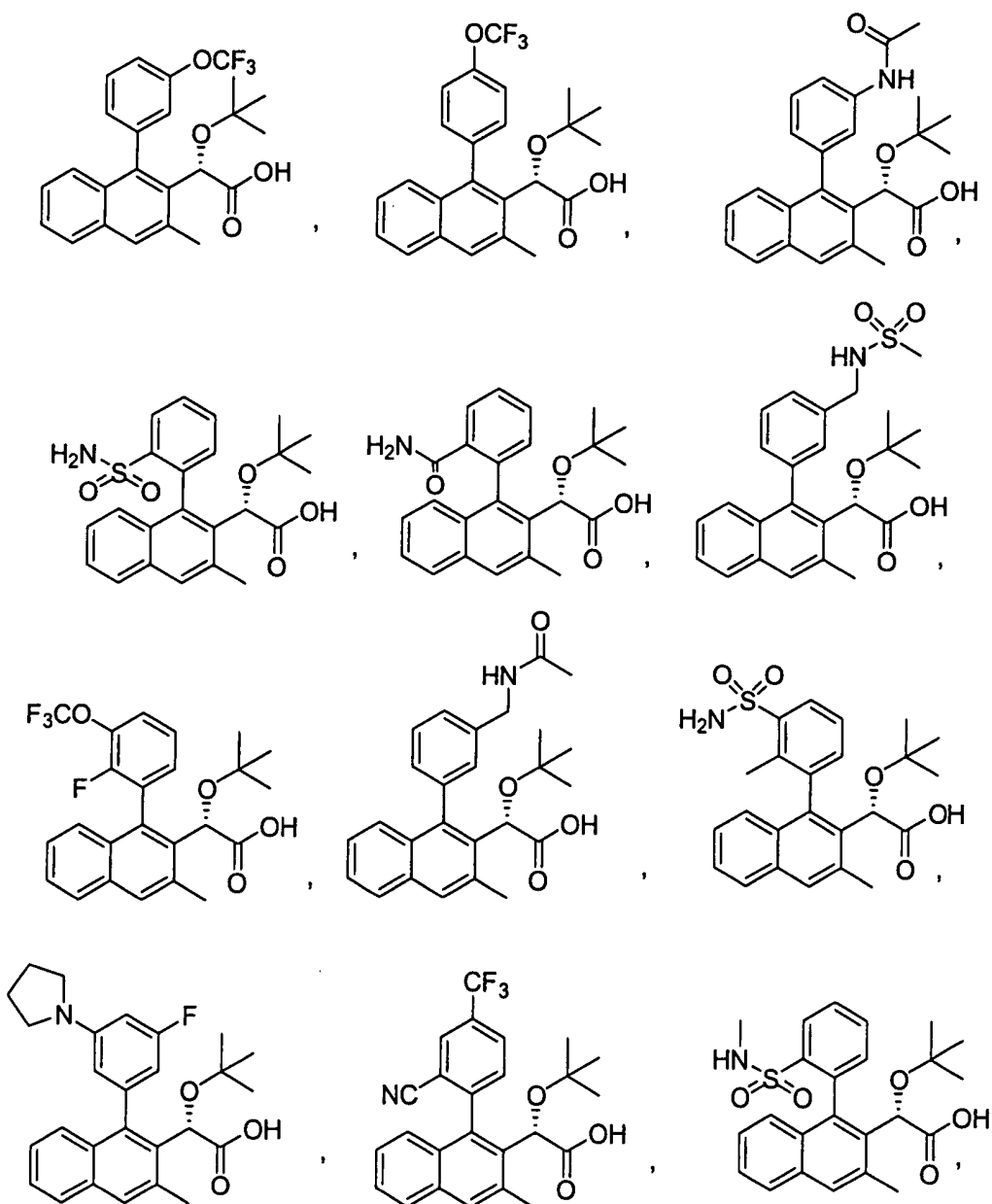


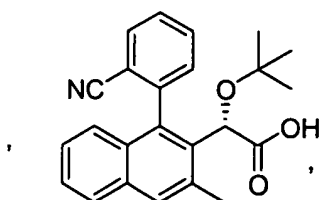
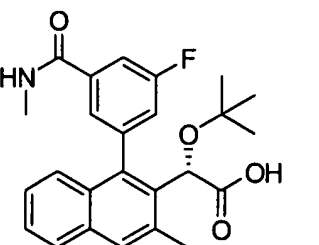
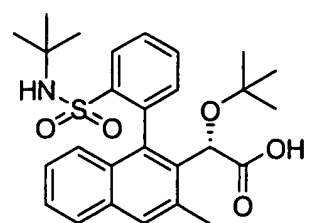
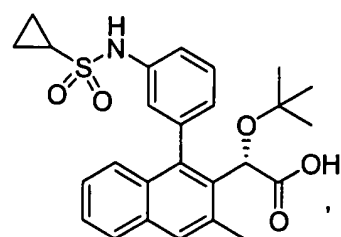
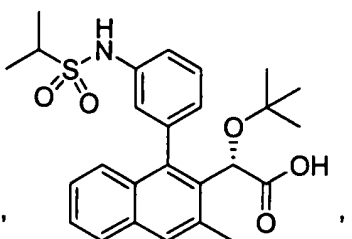
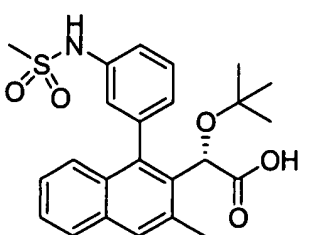
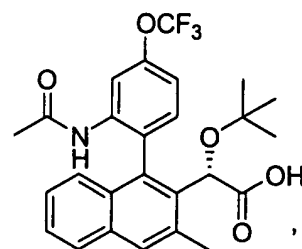
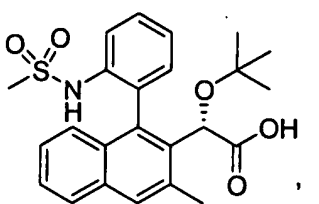
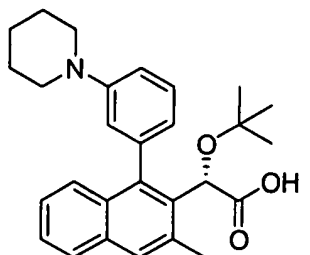
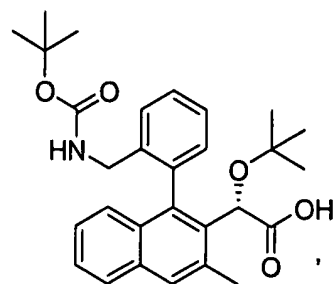
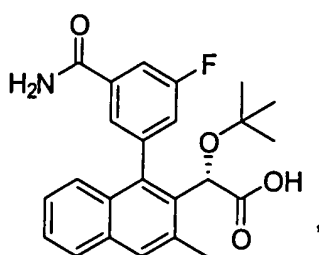
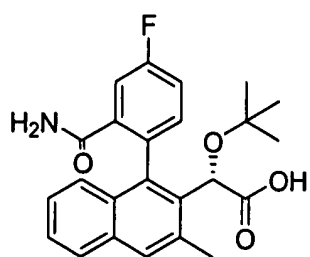


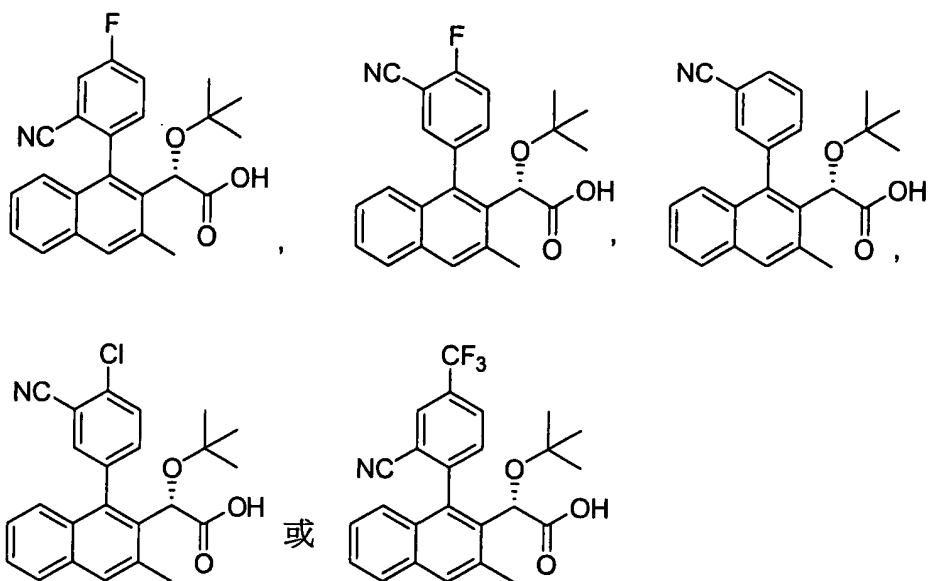
其中每個 R_y 各別為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；

及彼之鹽。

於另一較佳體系中，式 I 化合物包括：

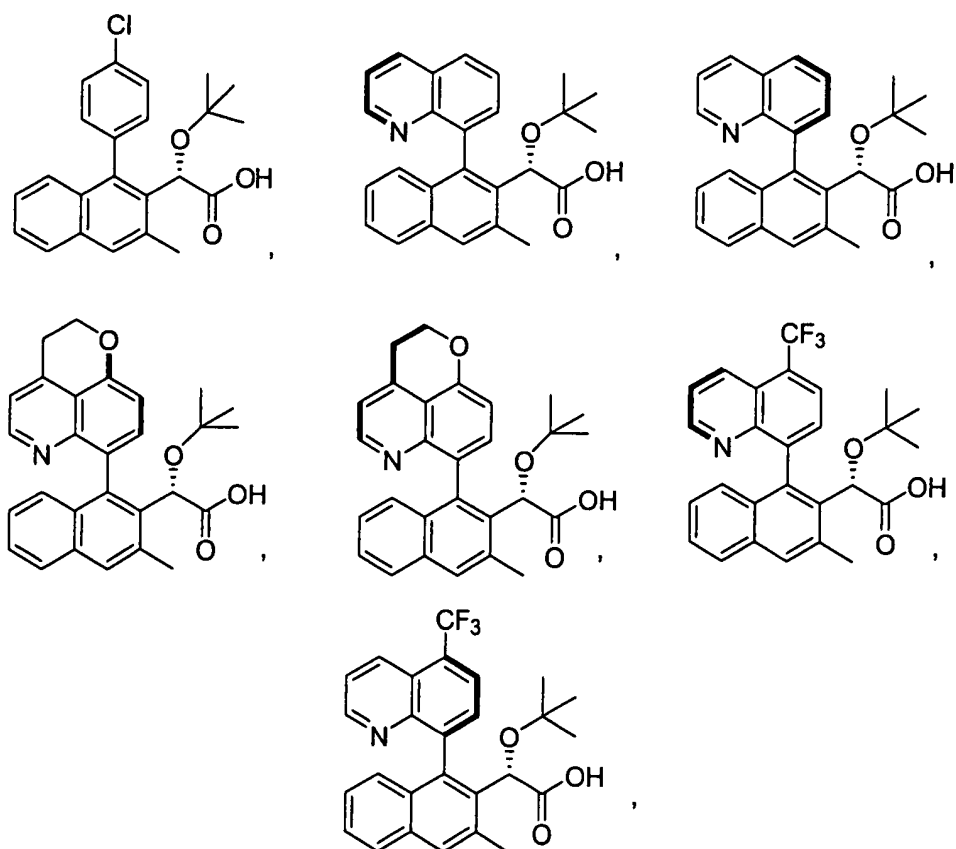


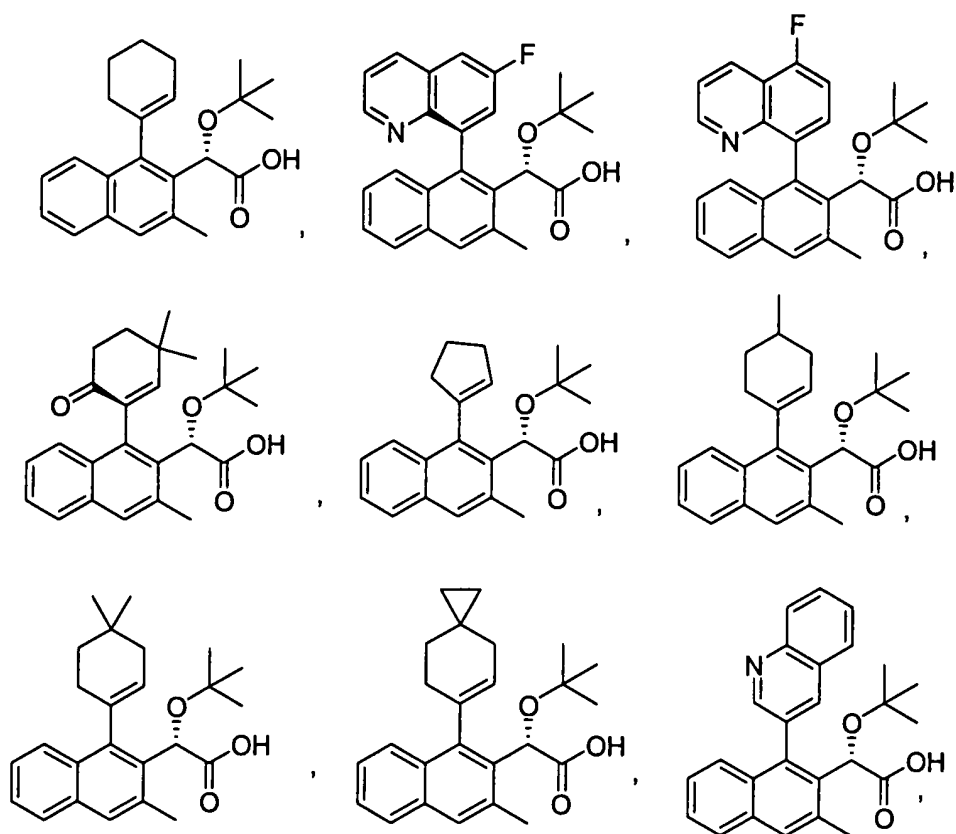


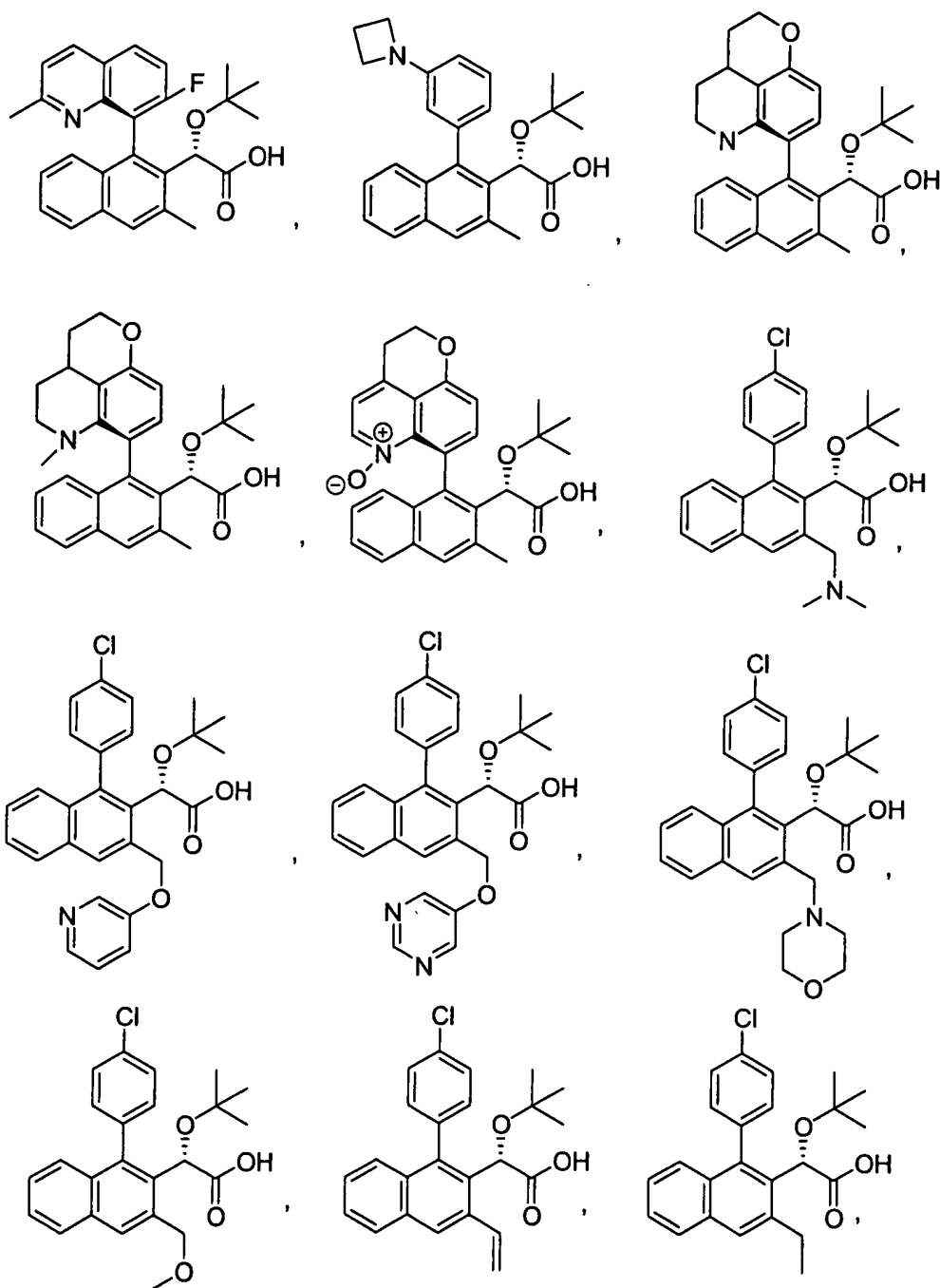


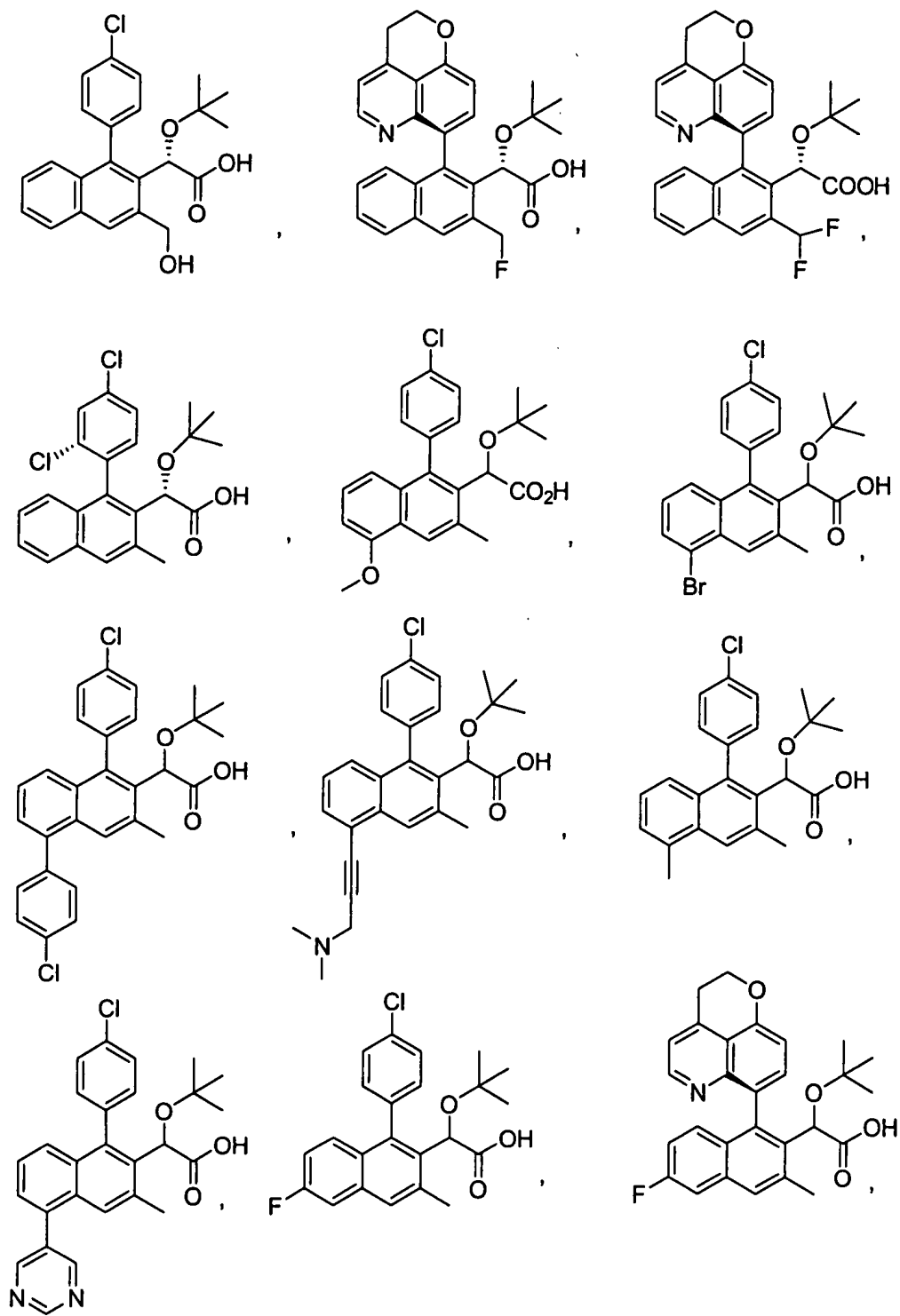
或彼之鹽。

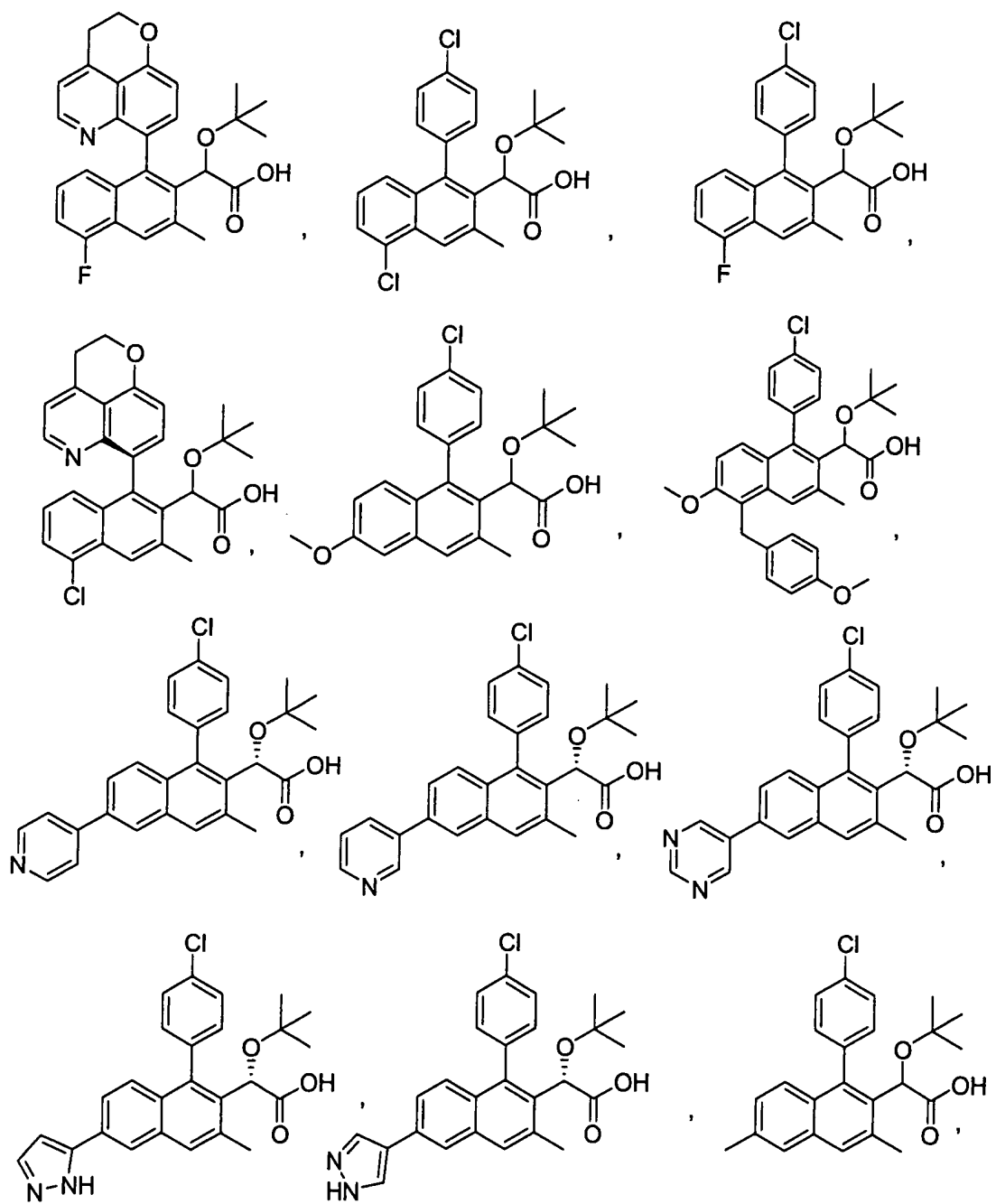
於另一較佳體系中，式I化合物包括：

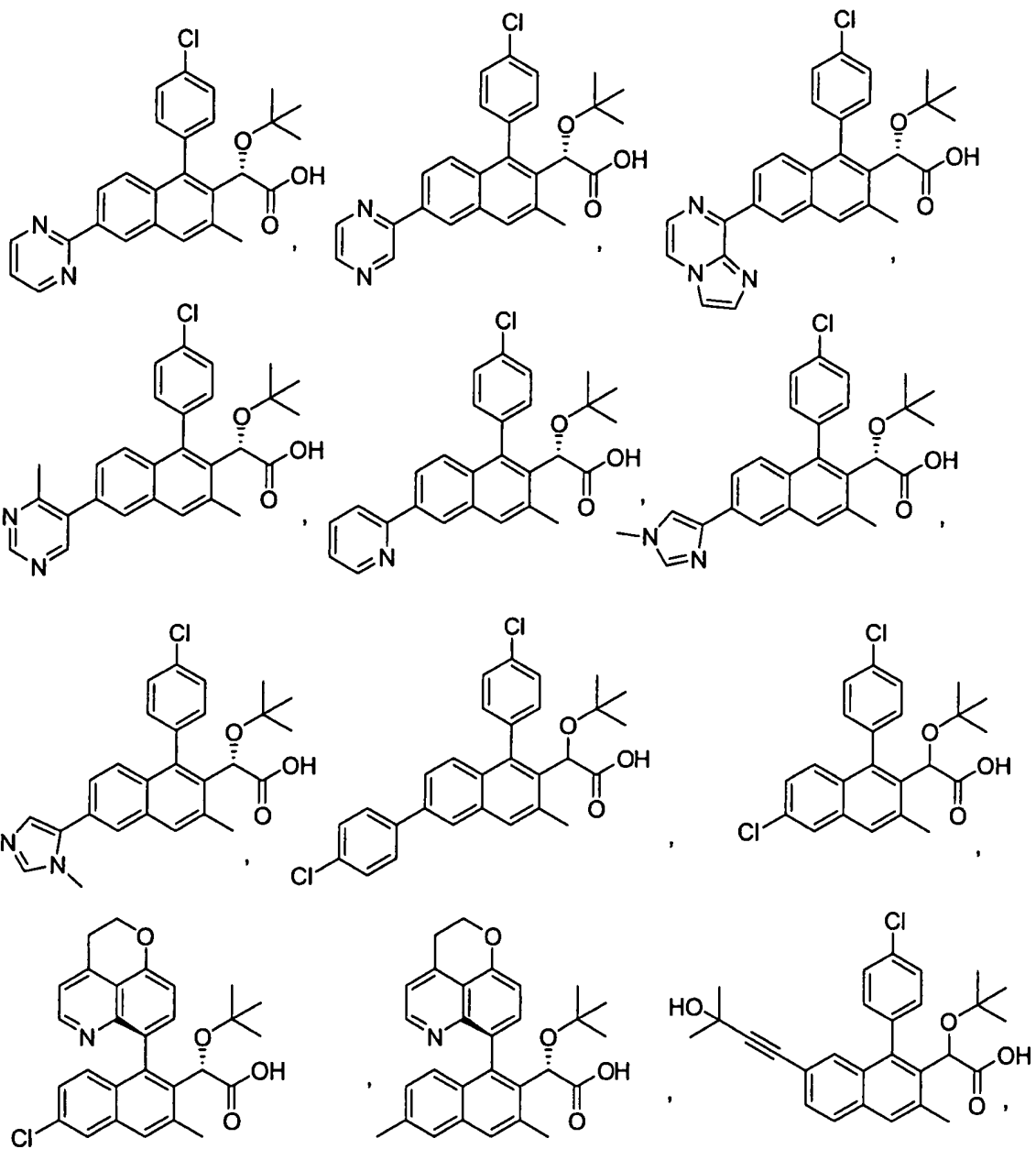


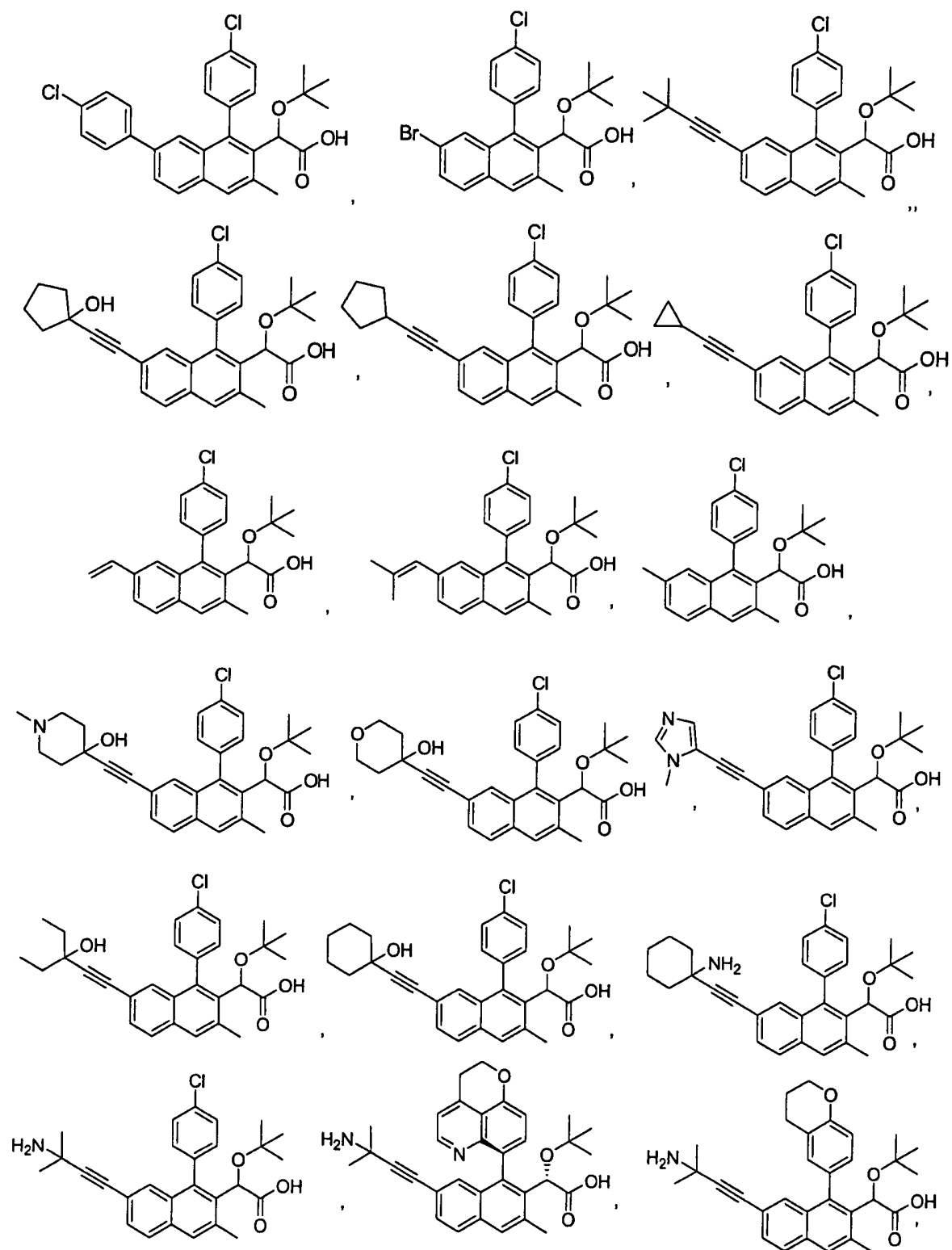


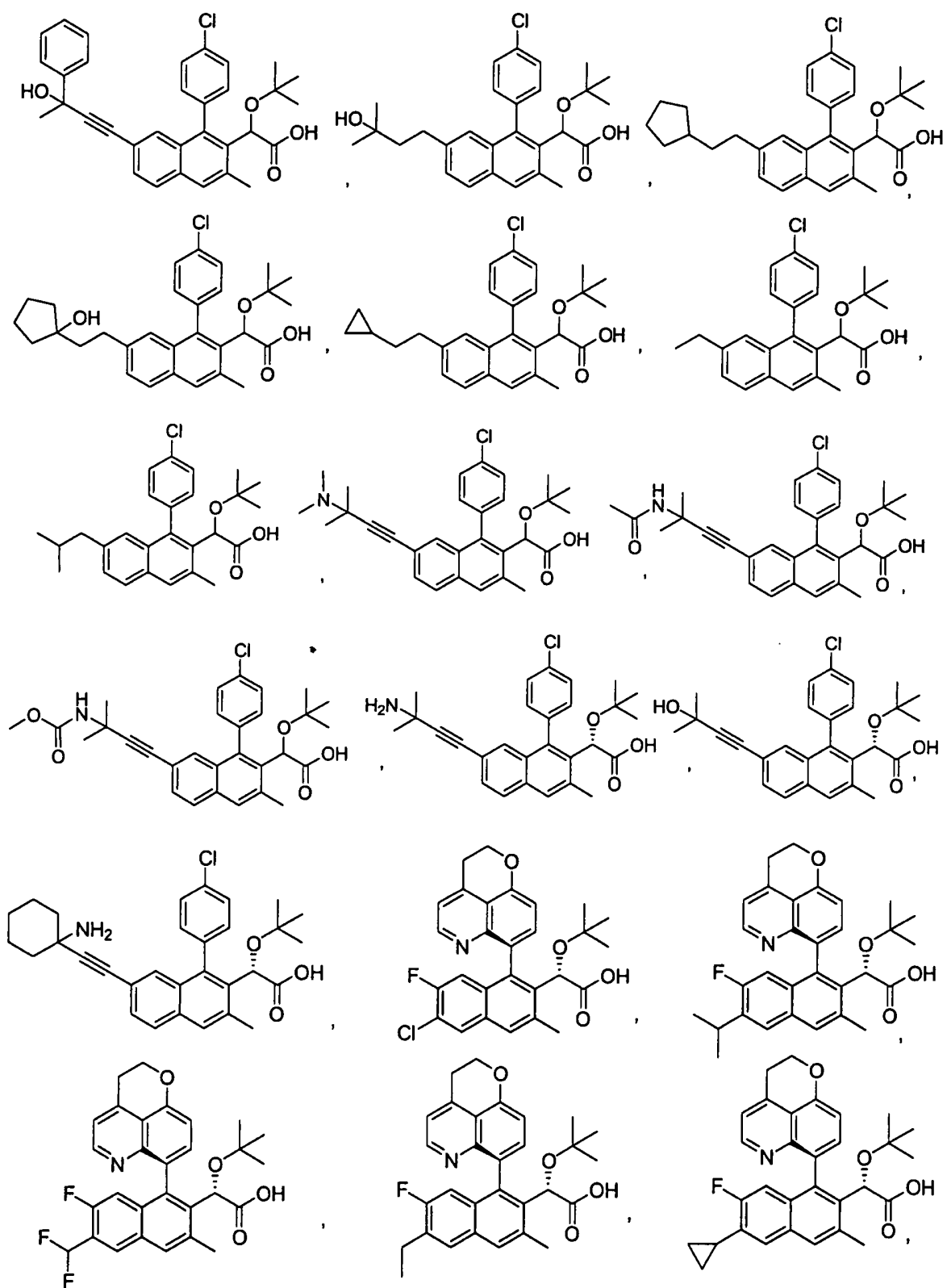


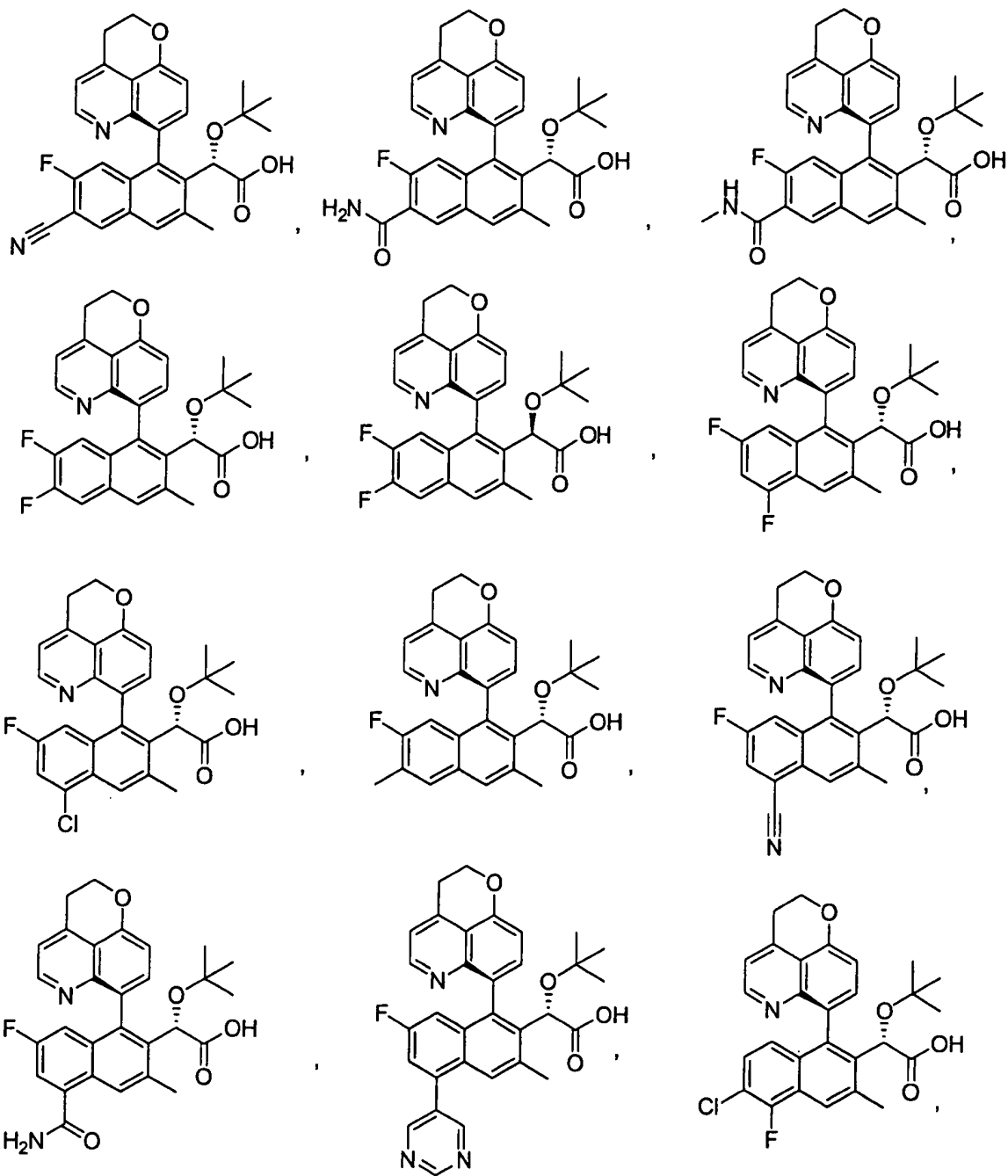


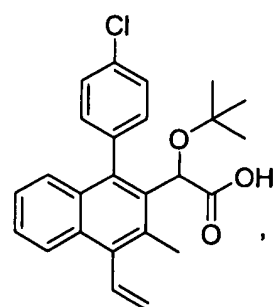
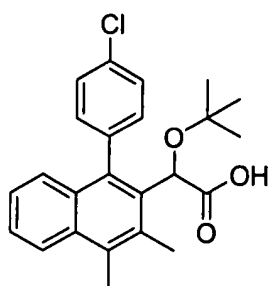
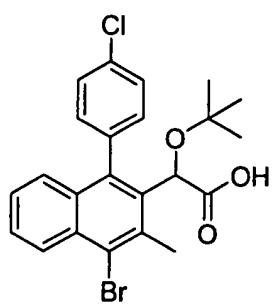
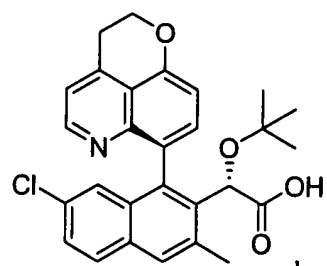
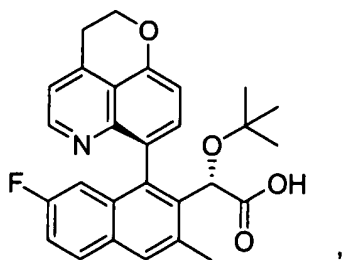
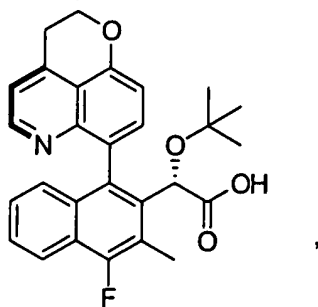
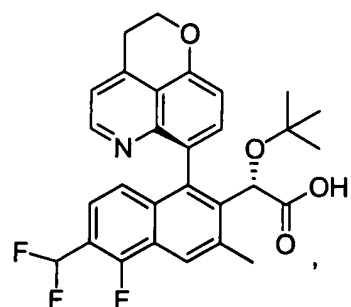
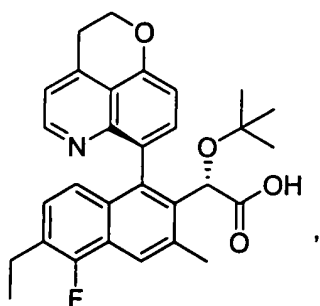
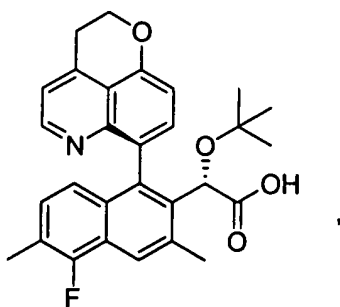
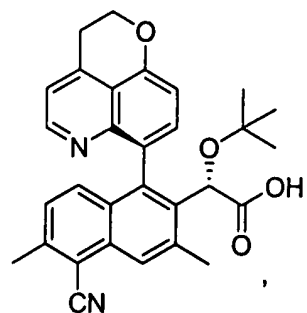
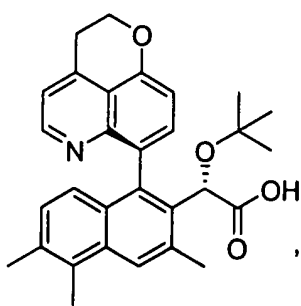
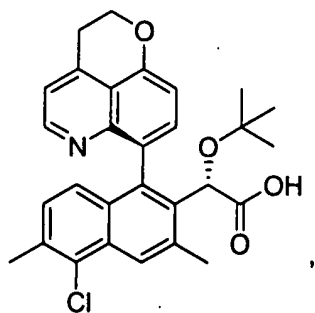


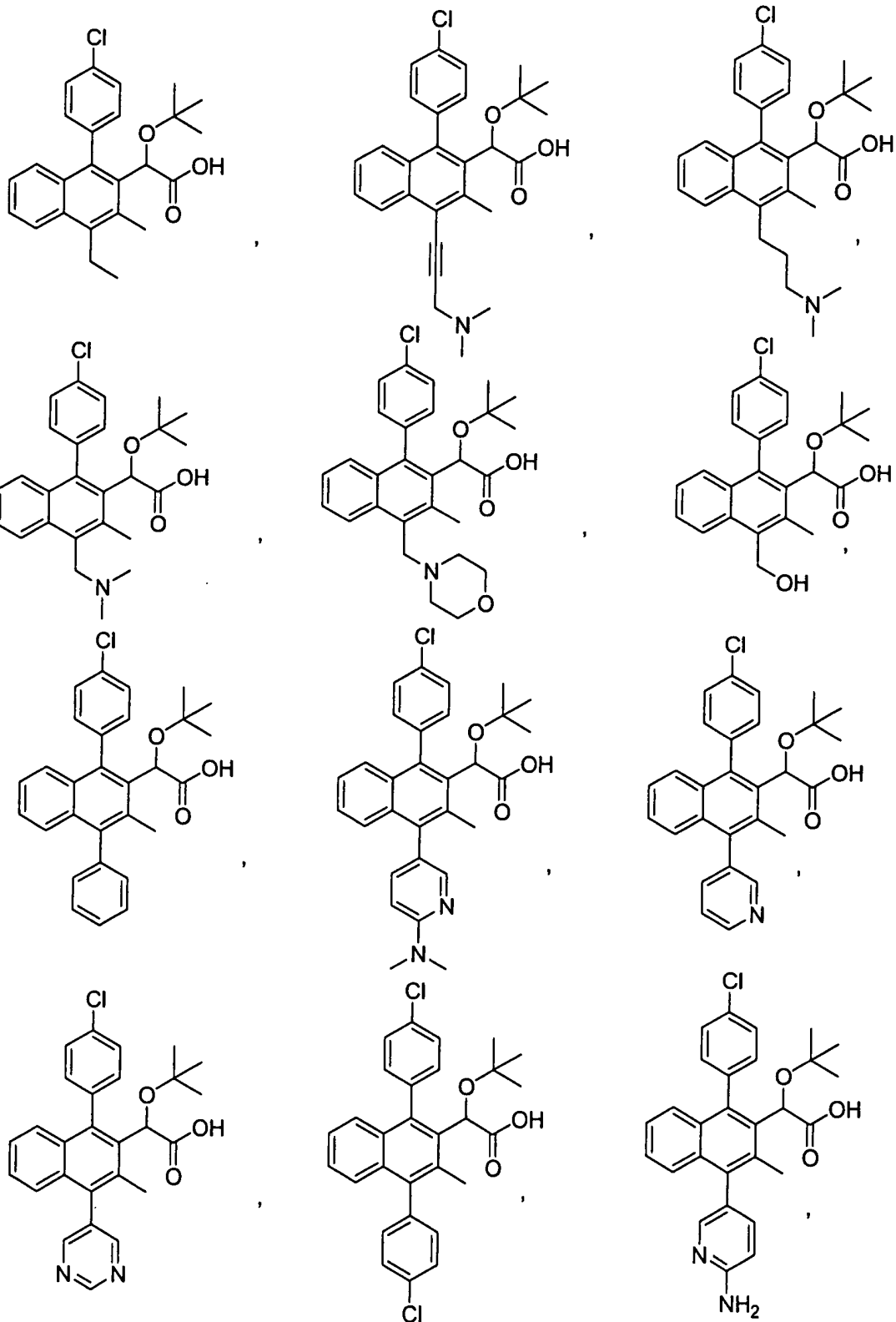


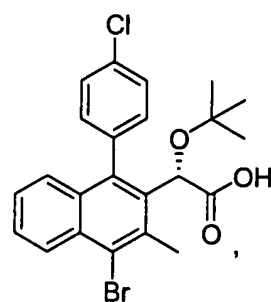
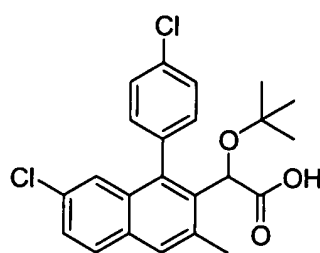
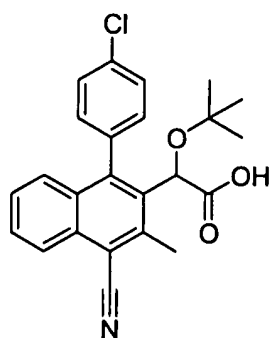
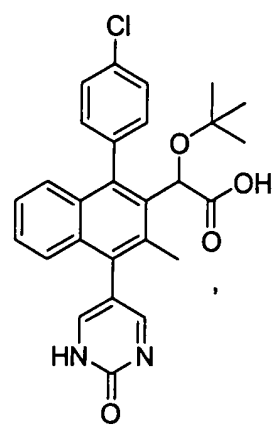
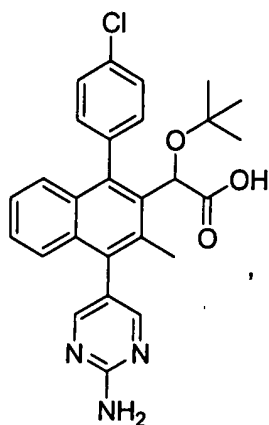
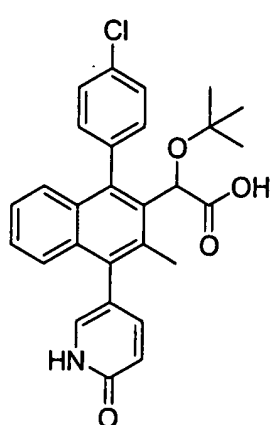


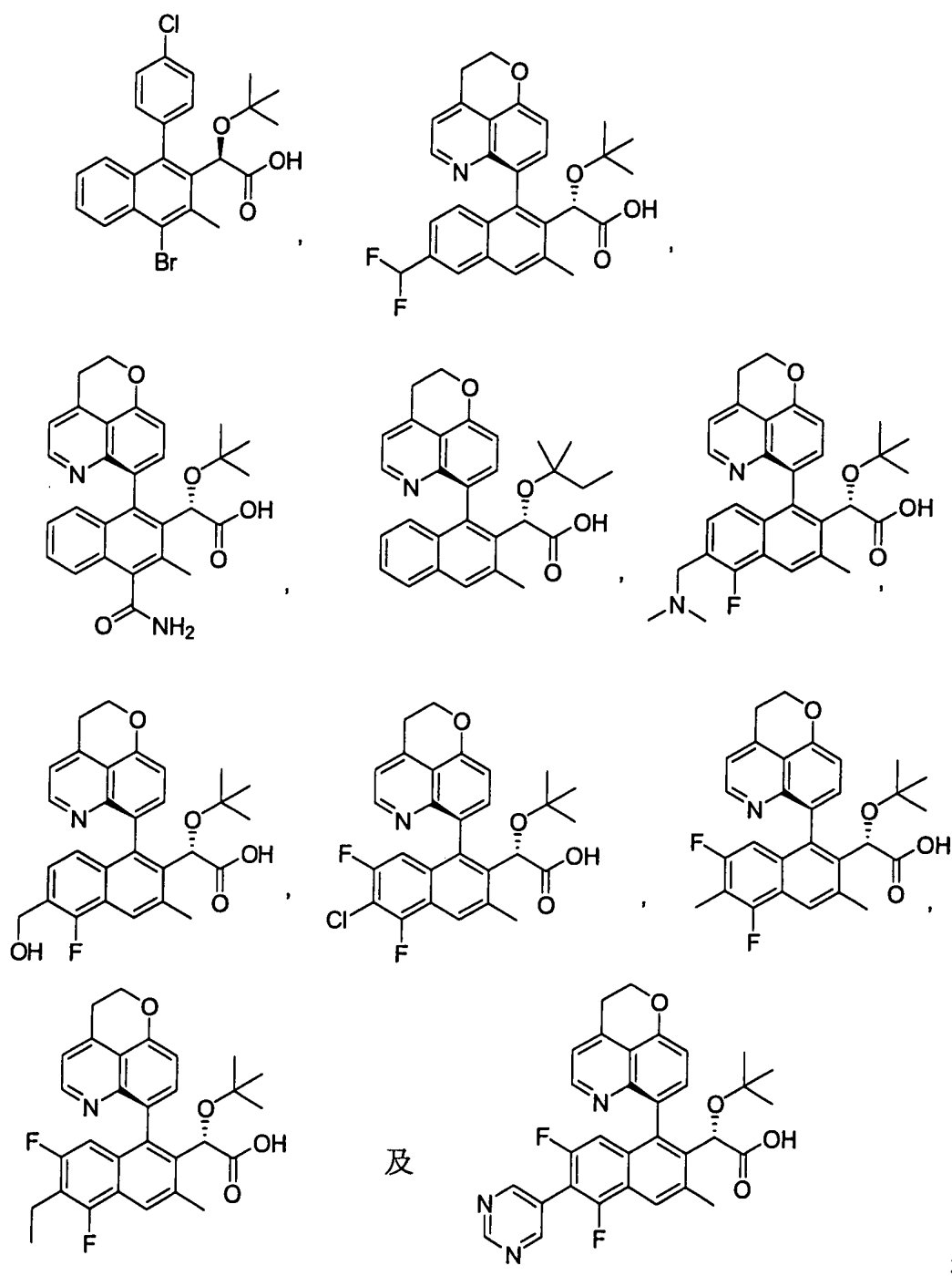






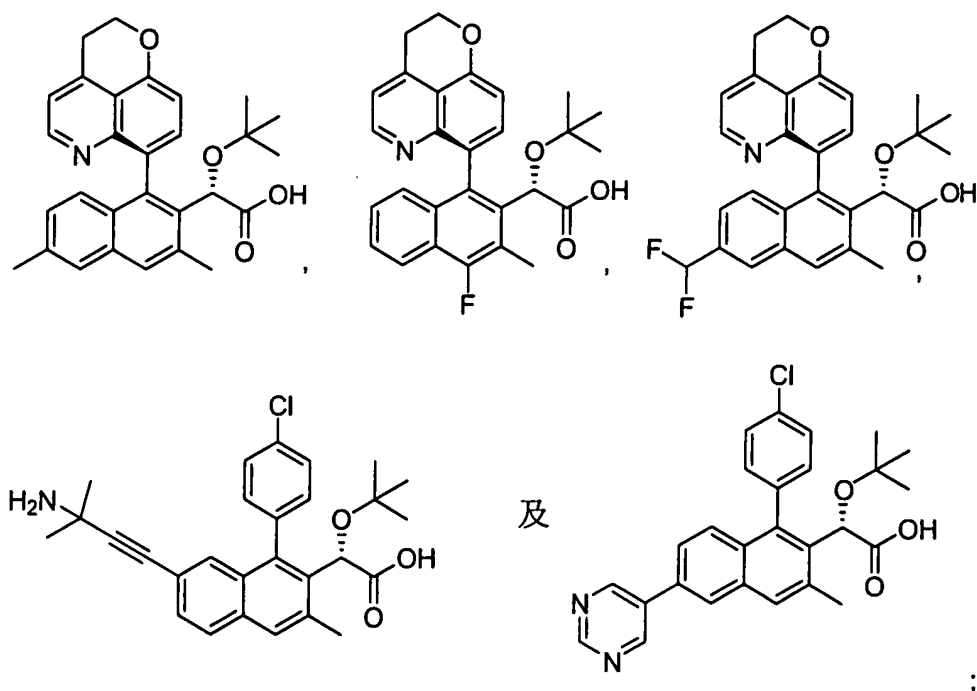






及彼之鹽。

於另一較佳體系中，式I化合物包括：



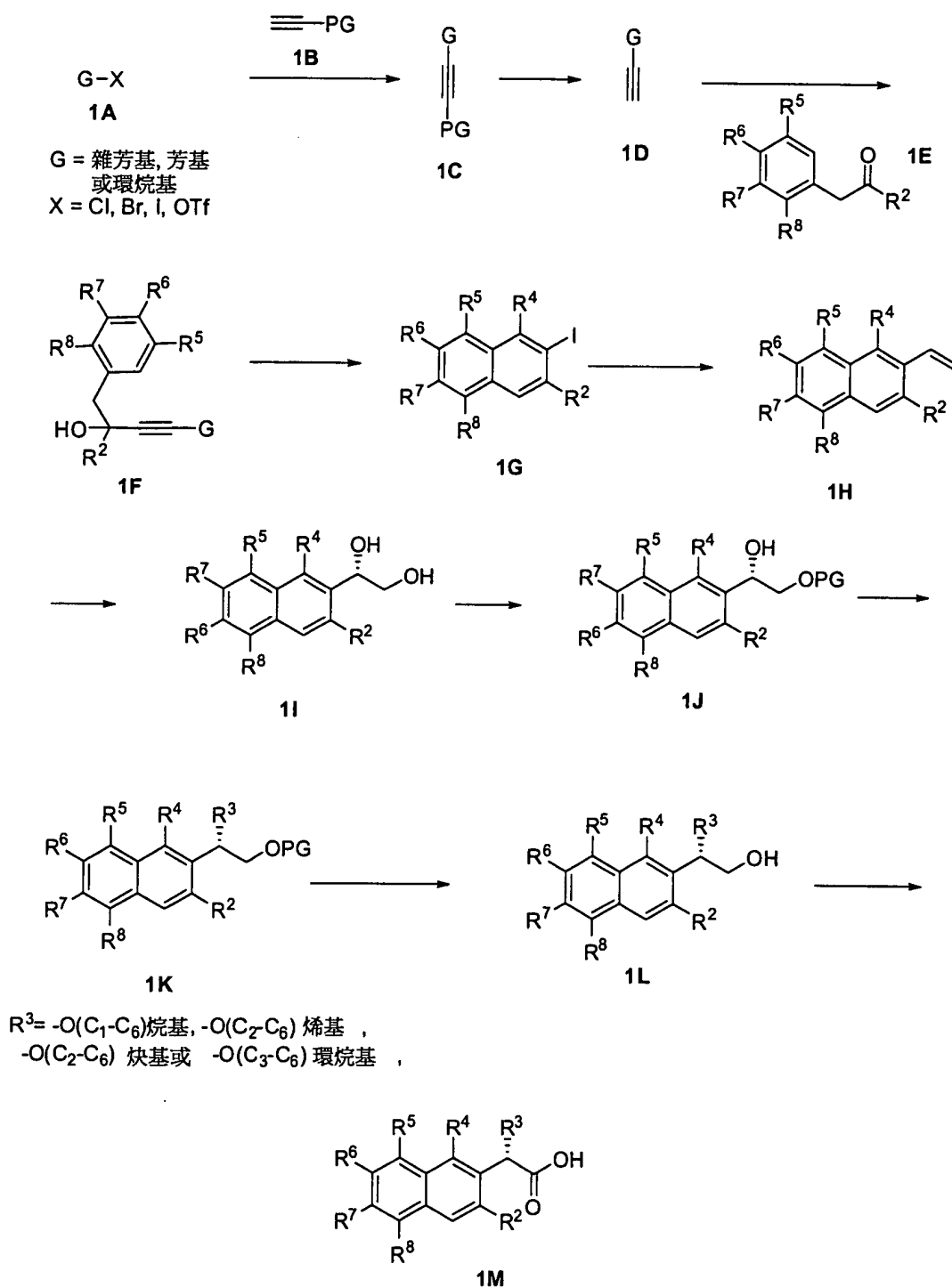
及彼之鹽。

於另一較佳體系中，式I化合物包括實施例149描述之化合物151至180。

一般合成方法

反應圖1係作為本發明之另一較佳體系且說明可用於製備式I化合物及其他式I化合物之方法。反應圖2至6亦作為本發明之其他較佳體系且說明可用於製備式I化合物之方法。

反應圖 1



使用鈀觸媒和鹵化銅鹽，諸如例如碘化銅(I)、N,N-二異丙基乙胺、四(三苯膦)鈀(0)及二甲基甲醯胺或者碘化銅(I)、二乙胺及二氯化二(三苯膦)鈀(II)，可使芳香族或雜芳香族鹵化物或三氟甲烷磺酸酯(1A)交聯偶合至適當經保

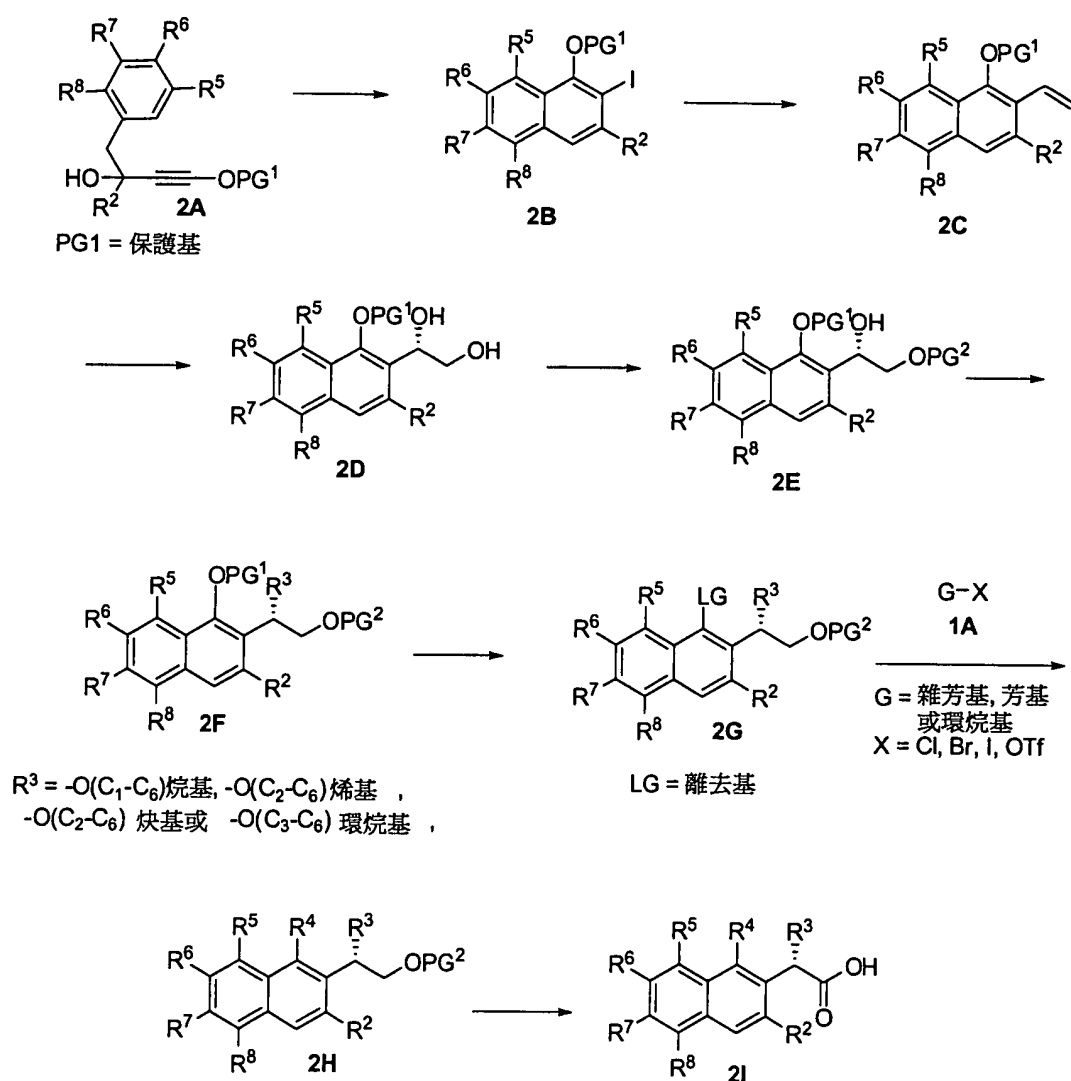
護之炔(1B)，諸如乙炔基(三甲基)矽烷。使經交聯偶合之炔(1C)去保護以生成對應之終端炔(1D)，諸如例如使用氟化物來源(諸如例如氟化四丁基銨)使經三甲基矽基保護之炔去保護。終端炔基(1D)之金屬化反應(諸如例如使用正丁基鋰進行去質子反應)生成對應之金屬乙炔化物(諸如例如乙炔化鋰)，該金屬乙炔化物對適當之親電子劑(1E)進行親核性加成反應以生成對應之羥基炔加成產物1F。適當經取代之苯基親電子劑(諸如苯基-2-丙酮)係可購得者或可由熟習此技藝之人士經由例如苯與氯丙酮之Friedel-Crafts烷基化反應加以製備。

該羥基炔1F可於適當之反應條件(諸如例如碘和碳酸氫鈉)下進行6-內-二方(dig)親電子性環化反應以生成對應經取代之萘(諸如例如碘萘1G)。該經取代之萘1G可進行交聯偶合反應(諸如例如使用錫反應劑(諸如三丁基(乙烯基)錫)和鈹觸媒(諸如二氯化二(三苯膦)鈹(II))之Stille交聯偶合反應)以生成對應經交聯偶合之萘(諸如例如乙烯基萘1H)。藉由熟習此技藝之人士習知之方法，諸如例如使用例如可購得之AD-mix- α 進行Sharpless不對稱性二羥基化反應，可使該乙烯基萘1H二羥基化。

藉由適當之保護基(諸如例如特戊酸酯，使用特戊酰氯和吡啶)，可使所生成之二醇1I於一級羥基處經保護以生成1J。使用熟習此技藝之人士習知之方法，諸如例如乙酸三級丁酯和過氯酸，可將二級羥基轉化為對應之醚1K，諸如三級丁醚。藉由熟習此技藝之人士習知之方法，諸如

例如於鹼性條件(諸如例如氫氧化鈉)下使特戊酸酯保護基去保護,可使經保護之一級羥基去保護以生成對應之一級羥基化合物 **1L**。藉由熟習此技藝之人士習知之方法,諸如例如過碘酸和三氧化鉻,可將該一級羥基氧化為對應之羧酸 **1M**。

反應圖 2



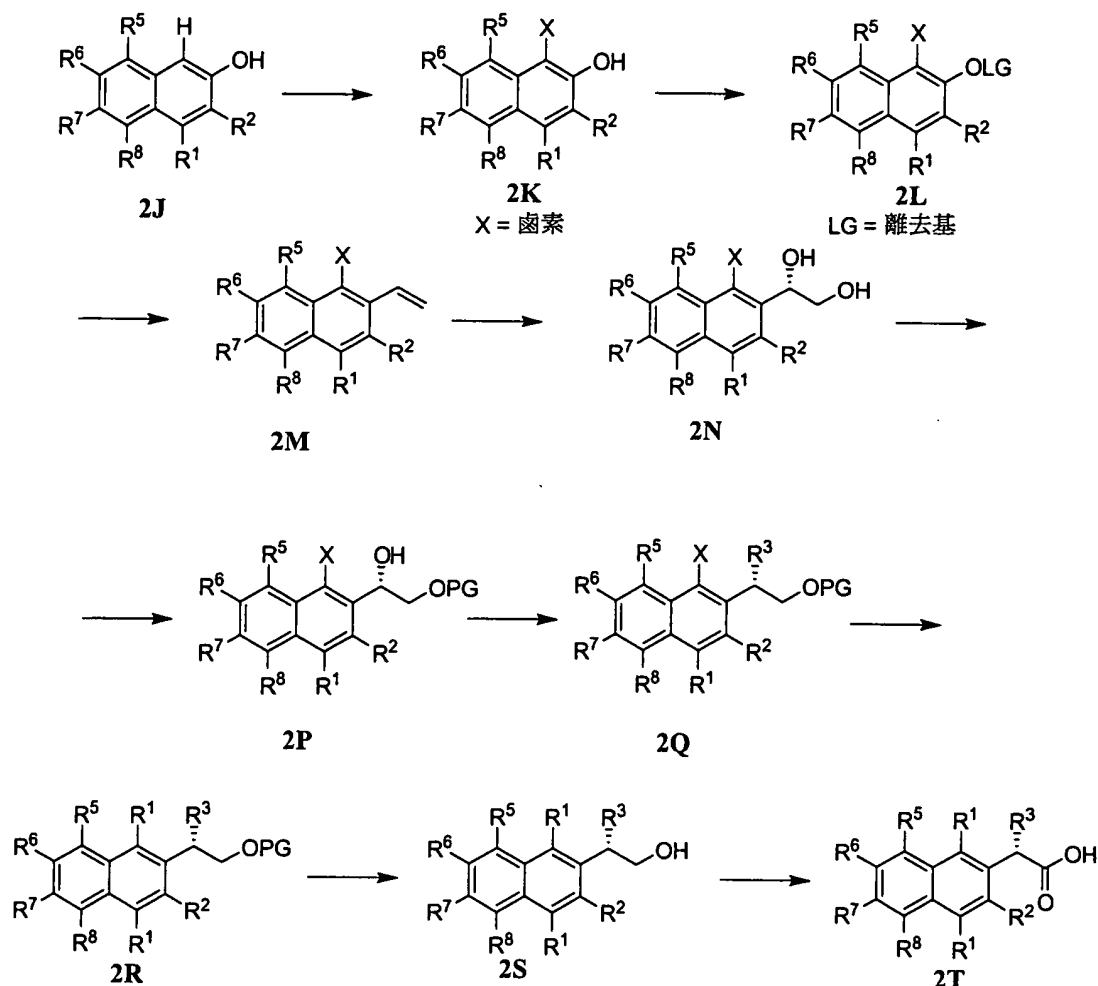
經適當官能化且經保護的終端炔之金屬化反應(諸如例如使用正丁基鋰之去質子反應)可生成對應之金屬乙炔化物(諸如例如乙炔化鋰),該金屬乙炔化物對適當之親電

子劑(諸如例如 **1E**)進行親核性加成反應以生成對應之羥基炔加成產物 **2A**。該羥基炔 **2A**可於適當之反應條件(諸如例如碘和碳酸氫鈉)下進行6-內-二方(dig)親電子性環化反應以生成對應經取代之萘(諸如例如碘萘 **2B**)。該經取代之萘 **2B**可進行交聯偶合反應(諸如例如使用錫反應劑(諸如三丁基(乙烯基)錫)和鈹觸媒(諸如二氯化二(三苯膦)鈹(II))之Stille交聯偶合反應)以生成對應經交聯偶合之萘(諸如例如乙烯基萘 **2C**)。藉由熟習此技藝之人士習知之方法, 諸如例如使用例如可購得之AD-mix- α 進行Sharpless不對稱性二羥基化反應, 可使該乙烯基萘 **2C**二羥基化。

藉由正交(orthogonal)之保護基(諸如例如特戊酸酯, 使用特戊醯氯和吡啶), 可使所生成之二醇 **2D**於一級羥基處經保護。使用熟習此技藝之人士習知之方法, 例如使用乙酸三級丁酯和過氯酸, 可將 **2E**之二級羥基轉化為對應之醚 **2F**, 諸如三級丁醚。藉由熟習此技藝之人士習知之方法, 該萘酚保護基可區別地經去保護且可被轉化為習知之離去基(例如三氟甲烷磺酸酯)以進行交聯偶合反應。該對應經活化之萘 **2G**可進行交聯偶合反應, 諸如但不限於使用硼酸或硼酸酯之鈴木(Suzuki)反應、使用三烷基錫烷之Stille反應及使用胺之Buchwald-Hartwig反應, 藉以提供 **2H**之碳連接和氮連接的 R^4 基。藉由熟習此技藝之人士習知之方法, 諸如例如於鹼性條件(諸如例如氫氧化鈉)下使特戊酸酯保護基去保護, 可使經保護之一級羥基去保護以生成對應之一級羥基。藉由熟習此技藝之人士習知之方法, 諸如例

如過碘酸和三氧化鉻，可將該一級羥基氧化為對應之羧酸類似物 **2I**。

反應圖 3

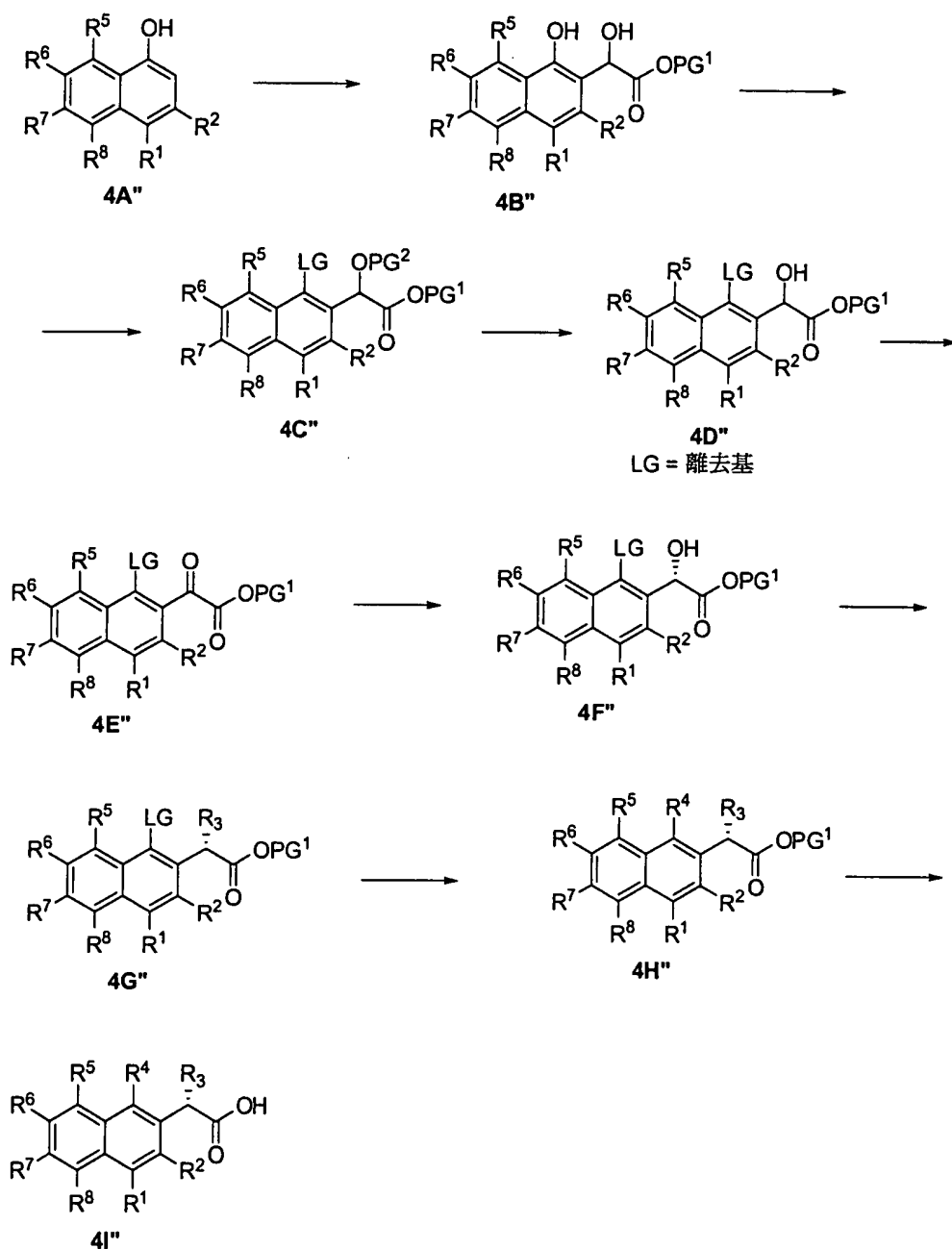


使用適當之鹵素來源和觸媒(諸如例如 N-氯琥珀醯亞胺和氯化鋯(IV))，經取代之羥基萘 **2J** 可進行鹵化反應以生成 **2K**。藉由與三氟甲烷磺酸酐和鹼(諸如例如 2,6-二甲基吡啶)反應，可將該羥基萘 **2K** 轉化為離去基(諸如例如三氟甲烷磺酸酯)以生成 **2L**。使用錫反應劑(諸如三丁基(乙烯基)錫)和鈰觸媒(諸如二氯化二(三苯膦)鈰(II))，可使該萘 **2L** 進行選擇性交聯偶合反應(諸如例如 Stille 交聯偶合反應)以

生成對應經交聯偶合之萘，諸如乙烯基萘 **2M**。藉由熟習此技藝之人士習知之方法，諸如使用例如可購得之 AD-mix- α 進行 Sharpless 不對稱性二羥基化反應，可使該乙烯基萘經二羥基化以生成 **2N**。

藉由適當之保護基(諸如特戊酸酯，使用特戊醯氯和吡啶)，可使所生成之二醇 **2N** 於一級羥基處經保護以生成 **2P**。使用熟習此技藝之人士習知之方法，諸如使用乙酸三級丁酯和過氯酸，可將該二級羥基轉化為對應之醚(諸如三級丁醚)以生成 **2Q**。經鹵化之萘 **2Q** 可進行交聯偶合反應(諸如使用硼酸和鈹觸媒(諸如含有 SPhos 之乙酸鈹(II))之鈴木(Suzuki)交聯偶合反應)以生成對應經交聯偶合之萘 **2R**。藉由熟習此技藝之人士習知之方法，諸如於鹼性條件(例如使用氫氧化鈉)下使特戊酸酯保護基去保護，可使該經保護之一級羥基去保護以生成對應之一級羥基化合物 **2R**。藉由熟習此技藝之人士習知之方法，諸如例如過碘酸和三氧化鉻，可將該一級羥基氧化為對應之羧酸 **2S**。

反應圖 4



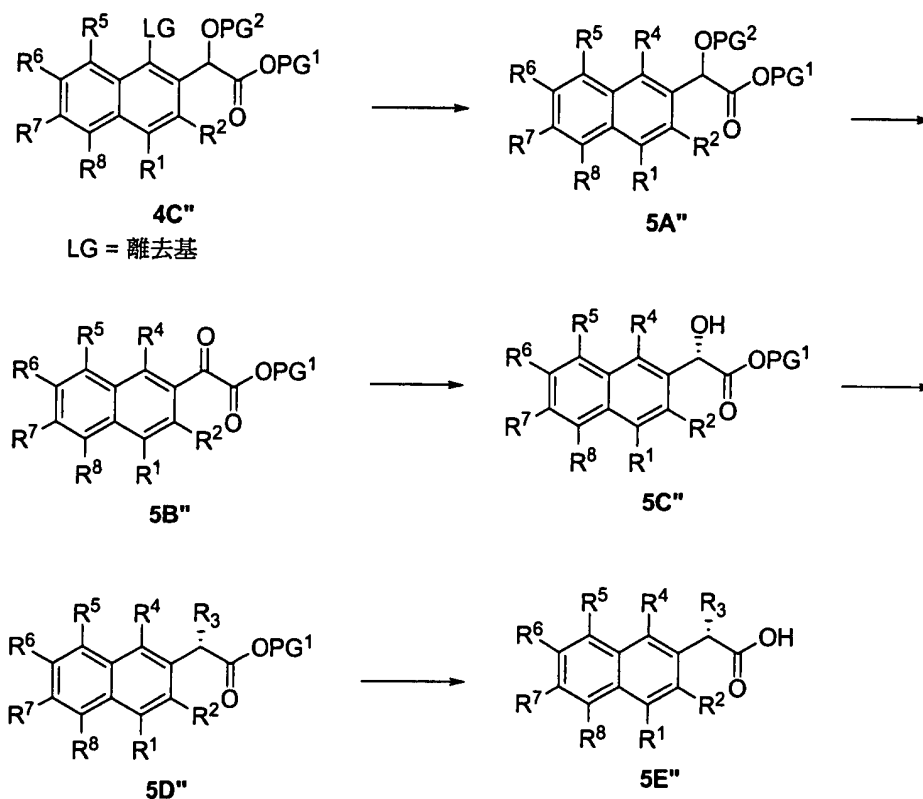
經適當官能化且經取代之萘酚(諸如例如 4A'')於適當之條件(諸如例如四氯化鈦)下經親電子劑(諸如例如乙醛酸乙酯)之親電子性芳香族取代反應可生成 4B''。該二級醇可經保護基保護且該萘酚可被轉化為習知之離去基(例如三氟甲烷磺酸酯)以進行交聯偶合反應，藉以生成 4C''。可除

去該醇保護基且使用氧化劑(諸如 Dess-Martin 高價碘氧化劑(Periodinane))使所生成之醇經氧化為酮，藉以例如生成 **4E''**。使用不對稱性還原方法(諸如例如 Corey-Bakshi-Shibata 還原法)，可使該酮立體選擇性地經還原以生成 **4F''**。

使用熟習此技藝之人士習知之方法，諸如乙酸三級丁酯和過氯酸，可將該二級羥基轉化為對應之醚(諸如三級丁醚)以生成 **4G''**。該官能化之萘 **4G''** 可進行交聯偶合反應，諸如但不限於使用硼酸或硼酸酯之鈴木(Suzuki)反應、使用三烷基錫烷反應劑之 Stille 反應及使用胺之 Buchwald-Hartwig 反應，藉以提供經碳連接和經氮連接之產物，且使用鈀觸媒(諸如含有 SPhos 之乙酸鈀(II))以生成對應經交聯偶合之萘 **4H''**。藉由熟習此技藝之人士習知之方法，諸如例如於鹼性條件(諸如例如氫氧化鈉)下使乙酯保護基去保護，可使該經保護之酯去保護以生成對應之羧酸 **4I''**。

熟習此技藝之人士習知，含有鹵素或假鹵素(例如三氟甲烷磺酸酯)之經官能化的萘(例如 **4E''**、**4G''** 或 **4H''**)可進行交聯偶合反應，諸如但不限於使用硼酸或硼酸酯之鈴木(Suzuki)反應、使用三烷基錫反應劑之 Stille 反應、使用炔之 Sonogashira 反應及使用胺之 Buchwald-Hartwig 反應，且以類似之方法進行反應以生成 **4I''**。

反應圖 5

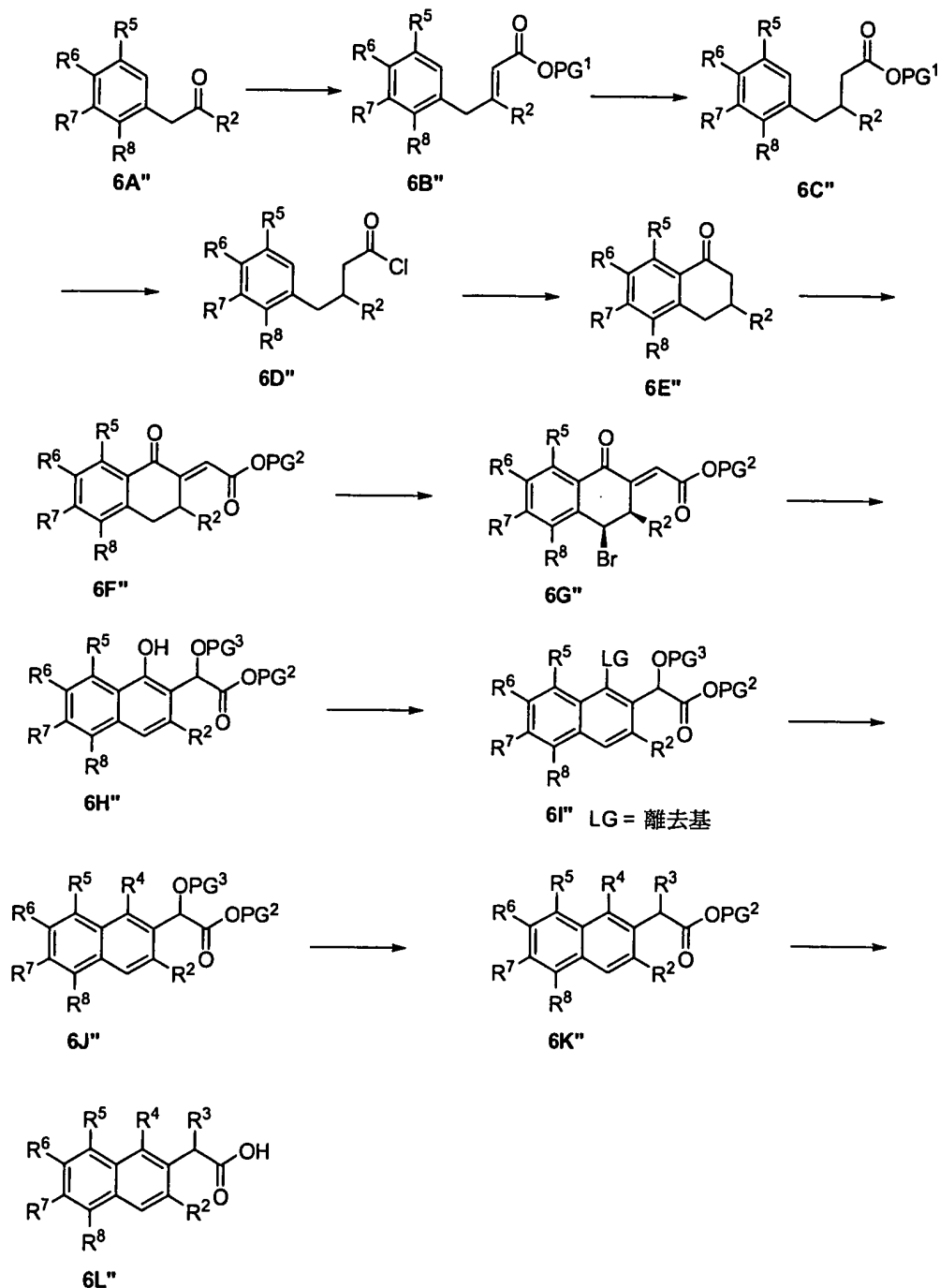


該經官能化之萘 **4C''** 可進行交聯偶合反應，諸如但不限於使用硼酸或硼酸酯之鈴木 (Suzuki) 反應、使用三烷基錫反應劑之 Stille 反應、使用快之 Sonogashira 反應及使用胺之 Buchwald-Hartwig 反應，藉以提供經碳連接和經氮連接之產物，且使用鈀觸媒 (諸如四 (三苯膦) 鈀) 以生成對應經交聯偶合之萘 **5A''**。可除去該醇保護基且使用氧化劑 (諸如 Dess-Martin 高價碘氧化劑 (Periodinane)) 使所生成之醇經氧化為酮，藉以例如生成 **5B''**。使用不對稱性還原方法 (諸如例如 Corey-Bakshi-Shibata 還原法)，可使該酮立體選擇性地經還原以生成 **5C''**。使用熟習此技藝之人士習知之方法，諸如乙酸三級丁酯和過氯酸，可將該二級羥基轉化為對應之醚 (諸如三級丁醚) 以生成 **5D''**。藉由熟習此技藝

之人士習知之方法，諸如例如於鹼性條件(諸如例如氫氧化鈉)下使乙酯保護基去保護，可使該經保護之酯去保護以生成對應之羧酸 **5E**”。

熟習此技藝之人士習知，含有鹵素或假鹵素(例如三氟甲烷磺酸酯)之經官能化的萘(例如 **5A**”或 **5D**”)可進行交聯偶合反應，諸如但不限於使用硼酸或硼酸酯之鈴木(Suzuki)反應、使用三烷基錫反應劑之 Stille 反應、使用炔之 Sonogashira 反應及使用胺之 Buchwald-Hartwig 反應，且以類似之方法進行反應以生成 **5E**”。

反應圖 6



熟習此技藝之人士習知，**6A''**可進行使用經安定之膦酸酯碳陰離子(諸如例如(二乙氧基磷鹽基)乙酸乙酯)和氫化鈉之Horner-Wadsworth-Emmons反應以生成**6B''**。藉由例如使用Pd/C之氫化反應可使該烯烴還原成**6C''**。藉由熟習此技藝之人士習知之方法，諸如例如於鹼性條件(諸如例

如氫氧化鋰)下使乙酯保護基去保護，可使該經保護之酯去保護以生成對應之羧酸，且藉由使用草醯氯可將該羧酸轉化為對應之醯基氯以生成 **6D**”。經 Lewis 酸(諸如例如三氯化鋁)催化之 Friedel Crafts 反應，生成四氫萘酮 **6E**”。

經酸催化之 **6E**”與例如乙醛酸乙酯之縮合反應生成 **6F**”，該產物於自由基反應條件(諸如例如 N-溴琥珀醯亞胺和 AIBN)下可經溴化且藉由使用例如烷氧化物(諸如自 4-甲氧基苄醇與 LHMDs 之反應所衍生之烷氧化物)可被轉化為 **6H**”。

藉由熟習此技藝之人士習知之方法，該萘酚 **6H**”可被轉化為習知之離去基(例如三氟甲烷磺酸酯)以進行交聯偶合反應。化合物 **6I**”可進行交聯偶合反應，諸如但不限於使用硼酸或硼酸酯之鈴木(Suzuki)反應、使用三烷基錫反應劑之 Stille 反應、使用炔之 Sonogashira 反應及使用胺之 Buchwald-Hartwig 反應，藉以提供經碳連接和經氮連接之產物，且使用鈀觸媒(諸如四(三苯膦)鈀)以生成對應經交聯偶合之萘 **6J**”。

藉由熟習此技藝之人士習知之方法，可除去該醇保護基，且使用熟習此技藝之人士習知之方法，諸如乙酸三級丁酯和過氧酸，可將所生成之羥基轉化為對應之醚(諸如三級丁醚)以生成 **6K**”。藉由熟習此技藝之人士習知之方法，諸如例如於鹼性條件(諸如例如氫氧化鈉)下使乙酯保護基去保護，可使該經保護之酯去保護以生成對應之羧酸 **6L**”。

前藥

於一較佳體系中，本發明提供本發明之化合物的前藥。本文使用之“前藥”係指當被投予至生物系統中時能產生可抑制 HIV 複製的本發明之化合物(即“活性抑制化合物”)的任一化合物。自該前藥可生成本發明之化合物係下述之結果：(i)自發性化學反應、(ii)酶催化性化學反應、(iii)光分解作用及/或(iv)代謝性化學反應。

“前藥部分”係指於代謝期間，經系統性，細胞內且藉由水解、酶催化裂解或某些其他過程與該活性抑制化合物分離之不安定官能基(Bundgaard, Hans, “Design and Application of Prodrugs” in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191)。能夠使本發明之前藥化合物進行酶催化性活化機轉的酶包括但不限於醯胺酶、酯酶、微生物酶、磷脂酶、膽鹼酯酶及磷酸酶。前藥部分能增加溶解性、吸收性及親脂性以使藥物投遞、生物可利用性及功效最佳化。前藥部分可包括活性代謝物或藥物本身。

前藥部分之實例包括水解敏感或不安定之醯氧基甲酯-CH₂OC(=O)R⁹⁹和碳酸醯氧基甲酯-CH₂OC(=O)OR⁹⁹，其中 R⁹⁹係 C₁-C₆烷基、經取代之 C₁-C₆烷基、C₆-C₂₀芳基或經取代之 C₆-C₂₀芳基。該醯氧基甲酯首先係作為羧酸之前藥且隨後被用於磷酸酯和磷酸酯(Farquhar et al. (1983) J.

Pharm. Sci. 72: 324; 及美國專利號 4816570、4968788、5663159及5792756)。隨後，該醯氧基烷酯係用於投遞膦酸跨越細胞膜並增加口服生物可利用性。該醯氧基烷酯之近似變異體(即(碳酸)烷氧羰基氧烷酯)於本發明之化合物組合中作為前藥部分亦能增加口服生物可利用性。醯氧基甲酯之實例係特戊醯氧基甲氧基(POM; $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。碳酸醯氧基甲酯前藥部分之實例係碳酸特戊醯氧基甲酯(POC; $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$)。

據報告，磷基之芳酯(特別是苯酯)能增加口服生物可利用性(De Lombaert et al. (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498)。亦已描述含有與磷酸酯呈鄰位之羧酸酯的苯酯(Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4109-4115)。據報告，苄酯能產生母膦酸。於某些情況下，鄰位或對位上之取代基能加速水解。經醯化之酚或經烷化之酚的苄基類似物經酶(例如酯酶、氧化酶等)之作用能產生酚性化合物，該酚性化合物之苄基C-O鍵隨後經切割以生成磷酸和醌甲基化物中間體。此類前藥之實例係描述於Mitchell et al. (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 2345和Glazier WO 91/19721。業已描述含有與苄基伸甲基連接之含羧酸酯的基之其他苄基前藥(Glazier WO 91/19721)。據報告，含硫之前藥可用於膦酸酯藥物之細胞內投遞。此等前酯含有乙基硫基，其中該巯基係經醯基酯化或與另一巯基結合以生成二硫化物。該二硫化物經去酯化反應或還原反應生成自由硫中間體，隨後該硫中間體經裂解成磷酸和環硫化物

(episulfide)(Puech et al. (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958)。

醫藥調製劑

利用慣用之載劑和賦形劑調製本發明之化合物，該等載劑和賦形劑係依據一般實務加以選用。錠劑含有賦形劑、滑動劑、填料、結合劑及類似者。製備呈無菌型式之水溶性調製劑，且當欲以非口服給予之方式給藥時，該水溶性調製劑通常係具等滲性。所有調製劑任意地含有賦形劑，諸如文獻 *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986) 所記載者。賦形劑包括抗壞血酸和其他抗氧化劑、螯合劑(諸如 EDTA)、碳水化合物(諸如糊精)、羥烷基纖維素、羥烷基甲基纖維素、硬脂酸及類似者。該等調製劑之 pH 係介於約 3 至約 11，但通常係介於約 7 至 10。

雖然可單獨給予活性成分，但是該活性成分較佳地可呈醫藥調製劑之型式。本發明之調製劑(含獸醫使用和人體使用者)包含至少一種如上述定義之活性成分及一或多種可接受之載體和任意地其他治療成分。該(等)載體必須是“可接受的”，其意義是可與該調製劑之其他成分互溶且對該調製劑之接受者係為生理上無害。

該等調製劑包括適於上述給藥途徑者。該等調製劑可方便地呈單一劑型且可藉由藥學技藝所習知之任何方法加以製備。技術和調劑方法一般可見於文獻 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton,

Pa.)。該等方法包括使活性成分與載劑結合之步驟，該(等)載劑構成一或多種輔助成分。通常，藉由使活性成分均勻地且緊密地與液體載劑或微細分開之固體載劑或該兩者結合並隨後如有需要使產物成型以製備該等調製劑。

本發明之適於口服給予的調製劑可呈分開之單位，諸如膠囊、豆狀膠囊或錠劑(每一該劑型含有預定量之活性成分)、粉末或顆粒、於水溶性液體或非水溶性液體中之溶液或懸浮液、或水包油液體乳化液或油包水液體乳化液。亦可以大丸劑、舐劑或糊劑之型式給予該活性成分。

藉由壓縮或模塑且任意地與一或多種輔助成分可製備錠劑。藉由使用適當之機器壓縮活性成分呈自由流動之形式(諸如粉末或顆粒)且任意地與結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、保存劑、表面活性劑或分散劑混合，可製備壓縮錠劑。藉由使用適當之機器模塑粉末狀活性成分經惰性液體稀釋劑濕潤之混合物，可製備模製錠劑。該等錠劑可任意地經塗覆或經劃記且可任意地經調製以生成該活性成分之緩慢或控制釋出劑型。

關於對眼或其他外部組織(例如口和皮膚)之給藥，該等調製劑較佳地係局部用軟膏或乳霜，其含有該(等)活性成分之量係例如介於0.075至20% w/w(其包括該(等)活性成分之量係介於0.1%至20% w/w之間且增量為0.1% w/w者，諸如0.6% w/w、0.7% w/w等)，較佳地介於0.2至15% w/w且最佳地介於0.5至10% w/w。當調製成軟膏時，可使用該等活性成分與石蠟底質或可與水溶混之軟膏底質。可

替代地，該等活性成分與水包油乳霜底質可經調製成乳霜。

如有需要，該乳霜底質之水相可包括例如至少30% w/w之多元醇(即含有兩或多個羥基之醇)，諸如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(其包括PEG 400)及彼等之混合物。該等局部用調製劑可如所欲地包括能促進該活性成分通過皮膚或其他受影響之區域的吸收或穿透。該等皮膚穿透促進劑之實例包括二甲亞碲及相關類似物。

本發明之乳化液的油相可由習知成分和習知方式所構成。雖然該油相可僅包含乳化劑(在其他方面已知被稱為乳膠液)，但是該油相可如所欲地包含至少一種乳化劑與脂或油或脂和油二者之混合物。較佳地，包括親水性乳化劑和親油性乳化劑，其中該親油性乳化劑係作為安定劑。亦為較佳的是包括油和脂。併有或不併有該(等)安定劑之該(等)乳化劑係一起組成所謂之乳化蠟，且該蠟與該油和脂一起組成所謂之乳化軟膏底質，該乳化軟膏底質形成乳霜調製劑之油性分散相。

適用於本發明之調製劑的乳膠液和乳化安定劑包括Tween® 60、Span® 80、十六烷基硬脂醇、苧醇、十四烷醇、單硬脂酸甘油酯及十二烷基硫酸鈉。

選擇供調製之適當油或脂係基於達到所欲之化妝品性質。乳霜應較佳地為非油膩性、非染色性且可經沖洗之呈適當濃度的產品以避免自管或其他容器漏出。可使用直鏈

或支鏈之單或二元烷酯，諸如二異己二酸酯、硬脂酸異十六烷酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、十四烷酸異丙酯、油酸癸酯、十六烷酸異丙酯、硬脂酸丁酯、十六烷酸2-乙基己酯或多種支鏈酯之摻合物(稱為 Crodamol CAP)，其中最後三者係較佳者。取決於所需要之性質，該等酯可經單獨使用或併用。可替代地，使用高熔點液體，諸如白軟石蠟及/或液體石蠟或其他礦物油。

本發明之醫藥調製劑包含本發明之一或多種化合物及一或多種醫藥上可接受之載體或賦形劑以及任意地其他治療劑。含有該活性成分之醫藥調製劑可呈任何適於所欲之給藥方法的型式。當供口服使用時，可製備例如錠劑、片劑、藥片、水性或油性懸浮液、可分散之粉末或顆粒、乳化液、硬或軟膠囊、糖漿或酏劑。依據此技藝習知之製備醫藥組成物的任何方法，可製備供口服使用之組成物，且為提供美味之製劑，該(等)組成物可含有一或多種藥劑，其包括甜味劑、芳香劑、著色劑及保存劑。含有該活性成分和適合製備錠劑之非毒性的醫藥上可接受之賦形劑的錠劑係為可接受的。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑(諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯基吡咯啉酮、磷酸鈣或磷酸鈉)、顆粒化劑和崩解劑(諸如玉米澱粉或藻朊酸)、結合劑(諸如纖維素、微結晶纖維素、澱粉、明膠或金合歡)及潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石)。錠劑可未經塗覆或可藉由習知技術(其包括微膠囊化技術)加以塗覆以延緩於胃腸道內崩解

和吸收並因此提供較長期間之持續作用。例如，可使用時間遲延材料，諸如單獨之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯或與蠟併用之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

供口服使用之調製劑亦可呈硬明膠膠囊(其中活性成分係與惰性固體稀釋劑(例如磷酸鈣或高嶺土)混合)或軟明膠膠囊(其中活性成分係與水或油性基質(諸如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合)。

本發明之水溶性懸浮液含有活性成分和適於製備水溶性懸浮液之賦形劑。該等賦形劑包括懸浮劑(諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻朊酸鈉、聚乙炔基吡咯啉酮、黃耆膠及金合歡膠)和分散劑或濕潤劑(諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、烯化氧與脂肪酸之縮合產物(例如硬脂酸聚氧乙烯酯)、乙烯化氧與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例如十七乙炔氧十六烷醇)、乙烯化氧與衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯之縮合產物(例如山梨糖醇酐單油酸聚氧乙烯酯))。該水溶性懸浮液亦可含有一或多種保存劑(諸如對羥基苯甲酸乙酯或正丙酯)、一或多種著色劑、一或多種芳香劑及一或多種甜味劑(諸如蔗糖或糖精)。

藉由令活性成分懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)中，可調製成油性懸浮液。該口服懸浮液可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇。可添加甜味劑(諸如上述所說明者)和芳香劑以生成美味的口服製劑。此等組成物可藉由添加抗氧

化劑(諸如抗壞血酸)加以保存。

本發明之適於藉由添加水以製備水溶性懸浮液的可分散之粉末和顆粒含有經混合之活性成分和分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種保存劑。適當之分散劑或濕潤劑及懸浮劑係如上述所例示者。亦可含有額外之賦形劑，例如甜味劑、芳香劑及著色劑。

本發明之醫藥組成物亦可呈水包油乳化液之型式。油相可為植物油(諸如橄欖油或花生油)、礦物油(諸如液體石蠟)或彼等之混合物。適當之乳化劑包括天然存在之膠(諸如金合歡膠和黃蓍膠)、天然存在之磷脂(諸如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酐之酯或部分酯(諸如山梨糖醇酐單油酸酯)、及彼等部分酯與乙烯化氧之縮合產物(諸如山梨糖醇酐單油酸聚氧乙烯酯)。該乳化液亦可含有甜味劑和芳香劑。糖漿和酞劑可經甜味劑(諸如甘油、山梨糖醇或蔗糖)調製。該等調製劑亦可含有潤劑、保存劑、芳香劑或著色劑。

本發明之醫藥組成物可呈無菌可注射製劑之型式，諸如無菌可注射之水溶性或油質懸浮液。依據習知技藝且利用本文已述及之適當分散劑或濕潤劑和懸浮劑可調製此懸浮液。該無菌可注射製劑亦可為於非毒性之非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液(諸如於丁-1,3-二醇中之溶液)或經製備為冷凍乾燥粉末。於該可接受之載體和溶劑中，可使用的是水、Ringer氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，慣例地可使用無菌固定油以作為溶劑或

懸浮基質。為此目的，可使用任何無刺激性之固定油，其包括合成之單或二甘油酯。此外，同樣地可使用脂肪酸(諸如油酸)以製備可注射製劑。

可與載體材料組合以生成單一劑型之活性成分的量將依據被治療之宿主和特定之給藥模式而加以變化。例如，欲供人體口服給藥之經時釋出的調製劑可含有與適當且合宜量(其可介於全體組成物之約5至約95%(重量/重量))之載體材料複合的活性成分(約1至1000 mg)。該醫藥組成物可經製備以提供給藥時可易於測量之量。例如，欲供靜脈內輸注之水溶液可含有約3至500 μg 活性成分/ml溶液，使得可以約30 ml/小時之速率輸注適當之體積。

適於經眼給藥之調製劑包括眼滴液，其中活性成分溶解或懸浮於適當之載體(特別是該活性成分之水溶性溶劑)中。較佳地，該等調製劑中活性成分之濃度係介於0.5至20% (有利地0.5至10%且特別地約1.5%) w/w。

適於經口局部給藥之調製劑包括藥片(其包含於味感底質(通常為蔗糖和金合歡或黃蓍膠)中之活性成分)、錠片(其包含於惰性底質(諸如明膠和甘油或蔗糖和金合歡)中之活性成分)及漱口液(其包含於適當液體載體中之活性成分)。

供經直腸給藥之調製劑可呈含有適當底質之栓劑，該底質包含例如椰子油或水楊酸酯。

適於肺內或經鼻給藥之調製劑含有大小介於例如0.1至500 μm (其包括大小介於0.1至500 μm 之間且增量為諸如

0.5 μm 、1 μm 、30 μm 、35 μm 等者)之粒子，該調製劑之給藥係藉由通過鼻腔迅速吸入或經口吸入以達到肺泡囊。適當之調製劑包括活性成分之水溶性或油性溶液。可依據慣用之方法製備適於氣溶膠或乾粉末給藥之調製劑且該調製劑可與其他治療劑一起給藥。

適於陰道給藥之調製劑可為陰道栓劑、塞墊、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧製劑，該等製劑含有活性成分和諸如此技藝習知之適當載體。

適於非經腸給藥之調製劑包括水溶性和非水溶性無菌注射溶液(彼等可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑及使調製劑與所欲接受者之血液等滲的溶質)及水溶性和非水溶性無菌懸浮液(彼等可包括懸浮劑和增稠劑)。

該等調製劑係於呈單一劑量或多重劑量之容器(例如密封安瓿和小瓶)中且可儲存於冷凍乾燥之條件下並僅需於使用前立即加入無菌液體載劑(例如注射用水)。自先前所描述之無菌粉末、粒子及錠劑可製備臨時使用之注射溶液和懸浮液。較佳之單位劑量調製劑係含有如本文上述之活性成分的每日劑量或每日單位次劑量者或彼等之適當部分。

應當瞭解的是，除了前揭特別描述之成分外，本發明之調製劑可包括此技藝慣用之於調製類型上仍有疑問的其他藥劑，例如適於口服給藥之調製劑可包括芳香劑。

本發明進一步提供獸用組成物，其包含至少一種上述定義的活性成分和獸用載體。

獸用載體係用於投服獸用組成物之材料且可為固體、液體或氣體材料，該等材料於獸醫技藝之其他方面係呈惰性或可接受的且可與該活性成分相容。此等獸用組成物可經口服、非經腸或任何其他所欲的途徑投藥。

本發明之化合物亦可經調製以控制活性化合物之釋出，藉以減少給藥頻率或改善活性成分之藥物動力或毒性輪廓。於是，本發明亦提供經調製成持續或控制釋出之組成物，其包含本發明之一或多種化合物。

活性成分之有效劑量係至少取決於被治療之徵狀的本性、毒性、是否該化合物係屬預防性治療使用(較低劑量)、給藥方法及醫藥調製劑，且將由臨床醫師使用慣用之階梯式劑量增加法加以決定。

給藥途徑

本發明之一或多種化合物(本文稱為活性成分)係藉由對將欲治療之徵狀為適當的任何途徑給藥。適當之途徑包括口服、經直腸、經鼻、局部(其包括經頰和舌下)、經陰道及非經腸(其包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、椎管內及硬膜外)途徑以及類似途徑。當能理解的是，較佳之途徑可能會依據例如接受者之徵狀而加以改變。本發明之化合物的優點在於為屬口服生物可利用性者且可經口服給藥。

使用下述之測試A可測定本發明之化合物的抗病毒性質。

測試 A：使用 MT4 細胞之抗病毒分析

對使用 MT4 細胞之抗病毒分析，將經 3 倍系列稀釋之化合物的 189X 測試液之 DMSO 溶液 (0.4 μ l) 加入至 384 個孔槽分析盤之每個孔槽內的細胞生長培養基 (40 μ l, 10 種濃度, 4 重複; RPMI 1640, 10% FBS, 1% 青黴素 / 鏈黴素, 1% L-麩胺醯胺, 1% HEPES) 中。

令 2×10^6 個 MT4 細胞 (1 ml 份) 於 37°C 下分別經 25 μ l 之 MT4 細胞、細胞生長培養基 (模擬感染) 或 HIV-IIIb 濃縮 ABI 儲存液之新配置 1:250 稀釋液 (其中對 MT4 細胞之感染復數 (MOI) 為 0.004) 先前感染 1 和 3 小時。經感染與未經感染之細胞經細胞生長培養基稀釋且將 2000 個 (MT4) 細胞 (35 μ l) 加入至該分析盤之每個孔槽中。

將分析盤置於 37°C 恆溫箱內進行培育。經培育 5 天後，對該分析盤之每個孔槽加入 25 μ l 之經 2 倍濃縮的 CellTiter-Glo™ 反應試劑 (批號 G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI)。室溫下經培育 2 至 3 分鐘以使細胞裂解並隨後使用 Envision 讀數計 (PerkinElmer) 讀取化學發光值。

如下表之數據顯示，本測試 (測試 A) 證實本發明之化合物的抗病毒活性。

化合物編號	EC50 (μ M)
3K	0.056
4K	0.301
4L	22
5K	4.6
6D	0.014
7D	1.7
7E	20
8	0.025
9	1.3
10	36
11	8.9
12	0.11
13	0.010
14	0.011
15	0.015
16	7.0
17	7.7
19	5.4
20	0.093
22	0.54
23	0.024
24	29
25	26
26	0.84
27	3.5
28	0.40
29A	0.13
29B	0.50
30	0.044
31	0.11
32	0.086
33	0.12
34	0.35
37	1.2
38	3.4
39	0.70
40	0.21
41	0.40
42	0.11
43	0.022
44	0.12
45	1.8
46	1.4
47	0.11
48	0.21
49	0.65
53	0.12

54	0.055
55	0.054
56	0.21
57	0.082
58	0.042
59	0.16
60	0.032
61	0.264
62	0.136
63	0.099
64	0.052
65	0.19
66	0.29
67	0.29
68A	0.014
68B	0.005
69	0.38
70	8.8
71	35
72	2.0
73	0.13
74	1.2
75	0.98
76	0.93
77	8.9
78	0.30
79	0.089
80	0.051
81	0.15
82	0.058
83	0.078
84	0.014
85	0.018
86	0.98
87	0.072
88	0.024
89	0.28
90	31
91	0.25
92	7.1
93	0.086
94	12
95	0.38
96	0.088
97	0.30
98	0.010
99	0.107
100	0.023
101	0.041
102	0.037

103	0.026
104	0.036
105	0.043
106A	0.086
106B	0.091
107	0.092
108	0.028
109	29
110	0.067
111	1.1
112	0.009
113A	0.91
113B	0.46
114	1.9
115	0.037
116	0.016
117	0.011
118	0.036
119	0.011
120	0.032
121	0.014
122	0.036
123	0.024
124	0.15
126	0.833
127	0.087
128	5.3
129	0.17
131	0.062
132	0.118
133	0.123
134	0.15
135	0.045
136	0.34
137	0.13
138	0.040
139	0.010
140	1.6
143	0.056
144	1.3
145	0.050
146	10
147	1.1
149	0.20
150A	29.150
150B	0.26
151	0.85
152	5.8
153	11
154	29

155	29
156	7.3
157	10
158	35
159	1.3
160	36
161	4.7
162	1.4
163	16
164	25
165	53
166	16
167	29
168	45
169	18
170	29
171	36
172	50
173	3.2
174	3.2
175	20
176	12
177	37
178	34
179	18.7
180	29
181	0.005
183	0.351
185	0.024
186A	1.694
186B	0.024

於某些較佳體系中，該等化合物證實 EC_{50} 值 $< 50 \mu M$ 。
 於某些較佳體系中，該等化合物證實 EC_{50} 值 $< 30 \mu M$ 。於某些較佳體系中，該等化合物證實 EC_{50} 值 $< 10 \mu M$ 。於某些較佳體系中，該等化合物證實 EC_{50} 值 $< 1 \mu M$ 。

依據且取決於所選擇之特定活性化合物或是否存有藥學載體及所使用之調製劑類型和投藥模式，所觀察之特定藥理反應可能會改變，且依據實施本發明，可想像該等預期之結果的變化或差異。

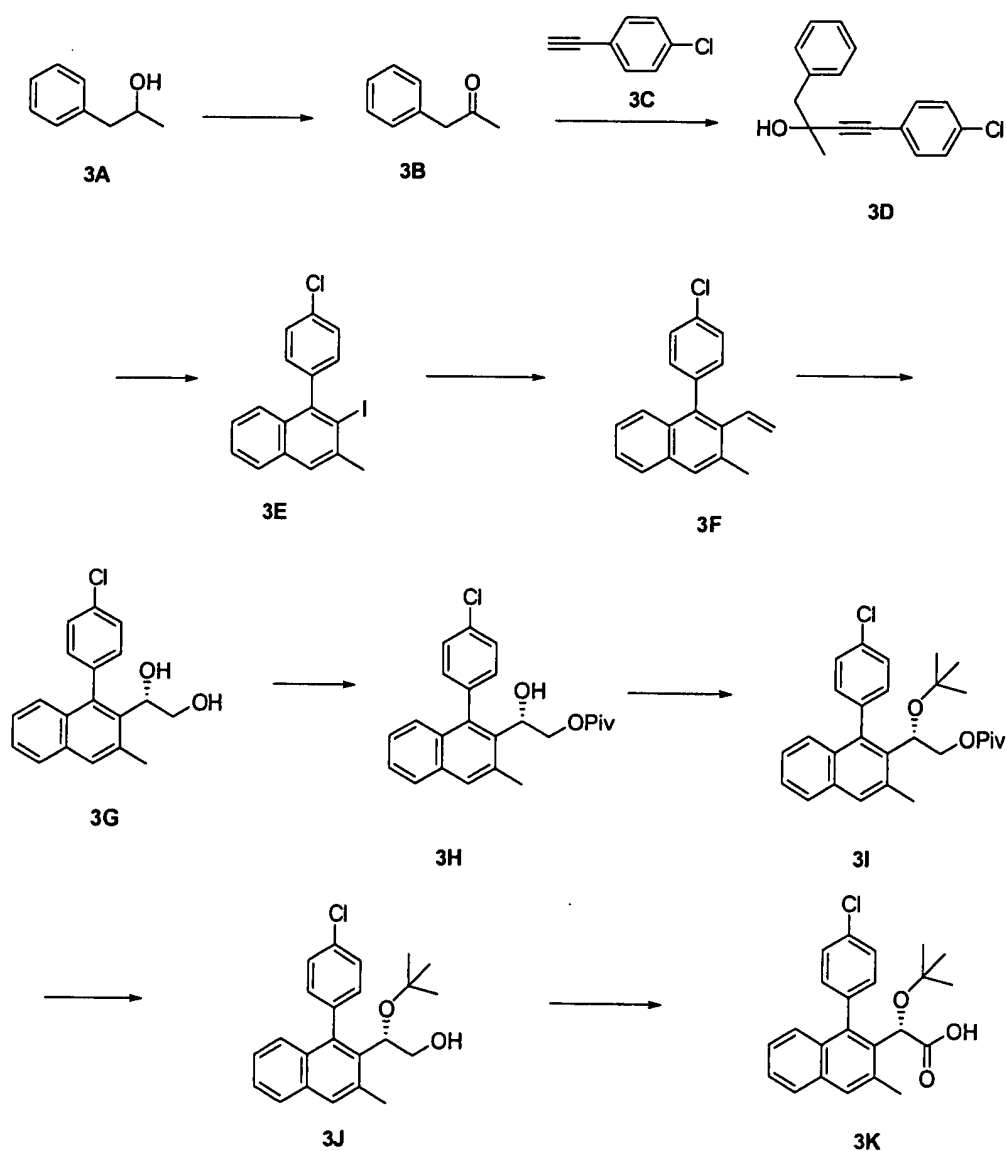
業已經由各種不同之特定及較佳體系和技術說明本發

明。但是，應當瞭解的是，在本發明之精神和範圍內可進行許多變化和修改。

現在，本發明將藉由下述之非限制性實施例加以說明。本文所提供之實施例描述合成本發明之化合物(即式I化合物)及用於製備本發明之化合物的中間體。

【實施方式】

實施例1 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(3K)



依據 WO 99/52850，藉由溶解過碘酸 (11.4 g, 50.0 毫莫耳) 和三氧化鉻 (23 mg, 1.2 毫莫耳 %) 於濕乙腈 (0.75% 水) 中至體積 114 ml，製備過碘酸 / 三氧化鉻之儲存液。將該儲存液 (0.80 ml) 加入至 0°C 下 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙醇 (**3J**) (51.7 mg, 0.14 毫莫耳) 之濕乙腈 (2.0 ml, 0.75% 水) 溶液中。令該反應混合物於 0°C 下經攪拌 30 分鐘且經 1.5M K_2HPO_4 溶液驟冷。加入乙酸乙酯並分離有機層且先後經 1:1 鹽水 / H_2O (2x) 和飽和 $NaHSO_3$ / 鹽水沖洗。令有機層經乾燥 (硫酸鎂)、過濾及濃縮且經逆相 HPLC 純化 (Gemini, 50 至 95% ACN/H_2O + 0.1% TFA) 且令產物經冷凍乾燥以生成白色粉末之化合物 **3K** (27.8 mg)。 ^1H -NMR: 300 MHz, ($CDCl_3$) δ 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): $[M-H]^-$ 計算 $C_{23}H_{22}ClO_3$: 381.88; 結果: 380.9, 382.9。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙醇 (**3J**):

製備 1-苯基丙-2-酮 (**3B**): 依據 WO 99/52850，藉由溶解過碘酸 (11.4 g, 50.0 毫莫耳) 和三氧化鉻 (23 mg, 1.2 毫莫耳 %) 於濕乙腈 (0.75% 水) 中至體積 114 ml，製備過碘酸 / 三氧化鉻之儲存液。將該儲存液 (104.5 ml) 經 1 小時加入至 0°C 下 1-苯基丙-2-醇 (**3A**) (5.0 g, 36.71 毫莫耳) 之濕乙腈 (150 ml, 0.75% 水) 溶液中並維持內部溫度低於 5°C。反應經

K_2HPO_4 (11.5 g, 50.5毫莫耳)之水(60 ml)溶液驟冷。加入二氯甲烷並分離有機層且先後經鹽水/水(2 x 100 ml)和飽和 $NaHSO_3$ /鹽水沖洗。令有機層經乾燥(硫酸鎂)、過濾及濃縮以生成黃色油之化合物 **3B** (5.1 g)。 ^1H -NMR: 300 MHz, ($CDCl_3$) δ 7.35-7.10 (m, 5H), 3.65 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

製備 4-(4-氯苯基)-2-甲基-1-苯基丁-3-炔-2-醇 (**3D**): 於 0°C 下將正丁基鋰(2.5M 己烷溶液, 5.13 ml, 12.81毫莫耳)加入至 1-氯-4-乙炔基苯(**3C**)(1.75 ml, 12.81毫莫耳)之 THF (40 ml) 溶液中並經攪拌 1 小時。加入 1-苯基丙-2-酮(**3B**)(1.38 g, 10.25毫莫耳)之 THF (5 ml) 溶液並令反應混合物經隔夜回溫至室溫。令該反應混合物經飽和 NH_4Cl 溶液驟冷並經二乙醚萃取(2x)。令結合之有機層經乾燥(硫酸鎂)、過濾及濃縮且經閃爍管柱層析(矽膠, 0至10%乙酸乙酯/己烷)純化以生成黃色油之化合物 **3D** (2.29 g)。 ^1H -NMR: 300 MHz, ($CDCl_3$) δ 7.35-7.20 (m, 9H), 3.0 (AB quart, $J = 13.2, 9.9$ Hz, 2H), 1.59 (s, 3H)。

製備 1-(4-氯苯基)-2-碘-3-甲基萘(**3E**): 先後將碳酸氫鈉(1.097 g, 13.06毫莫耳)和碘(4.974 g, 19.60毫莫耳)加入至 4-(4-氯苯基)-2-甲基-1-苯基丁-3-炔-2-醇(**3D**)(1.77 g, 6.53毫莫耳)之乙腈(50 ml)溶液中。令反應混合物經攪拌 1.5 小時並隨後經二乙醚稀釋。令有機層經 1M 硫代硫酸鈉溶液(50 ml)沖洗。令水層再經二乙醚萃取並令結合之有機層經乾燥(硫酸鎂)、過濾、濃縮、矽膠吸附且經閃爍管柱

層析(矽膠, 己烷)純化以生成灰白色固體之化合物 **3E** (1.8733 g)。¹H-NMR: 300 MHz, (CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)。

製備 1-(4-氯苯基)-3-甲基-2-乙烯基萘(**3F**): 令 1-(4-氯苯基)-2-碘-3-甲基萘(**3E**)(1.50 g, 3.98毫莫耳)、三丁基(乙烯基)錫(1.28 ml, 4.37毫莫耳)及 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.279 g, 0.398毫莫耳)之 DMF (20 ml)溶液於 90°C 和氬氣下經隔夜攪拌。令該反應混合物經冷卻、經乙酸乙酯稀釋、經 5% LiCl 溶液(2x)和鹽水沖洗且經乾燥(MgSO₄)。令該混合物經過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 己烷)純化以生成白色固體之化合物 **3F** (0.9894 g)。¹H-NMR: 300 MHz, (CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40-7.13 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 18, 11.7 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)。

製備 (S)-1-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙烷-1,2-二醇(**3G**): 令 AD-mix-α (4.928 g)於三級丁醇(17.5 ml)/水(17.5 ml)中之二相混合物經冷卻至 0°C 並加入 1-(4-氯苯基)-3-甲基-2-乙烯基-萘(**3F**)(0.980 g, 3.52毫莫耳)。令該反應混合物於 0°C 下經攪拌 6 小時並隨後於 -20°C 下隔夜儲存。令該反應於 0°C 下再進行 10 小時並隨後於 -20°C 下隔夜儲存。令該反應於 0°C 下再進行 8 小時直至反應完全。於 0°C 下加入亞硫酸鈉(5.3 g)並隨後回溫至室溫且經攪拌 30 分鐘

以生成白色混合物。令該混合物經二氯甲烷和水稀釋。令該混合物經二氯甲烷萃取(3x)並令結合之有機層經乾燥(硫酸鎂)、過濾及濃縮且經閃爍管柱層析(矽膠, 0至100%乙酸乙酯/己烷)純化以生成白色固體之化合物 **3G** (0.9813 g)。

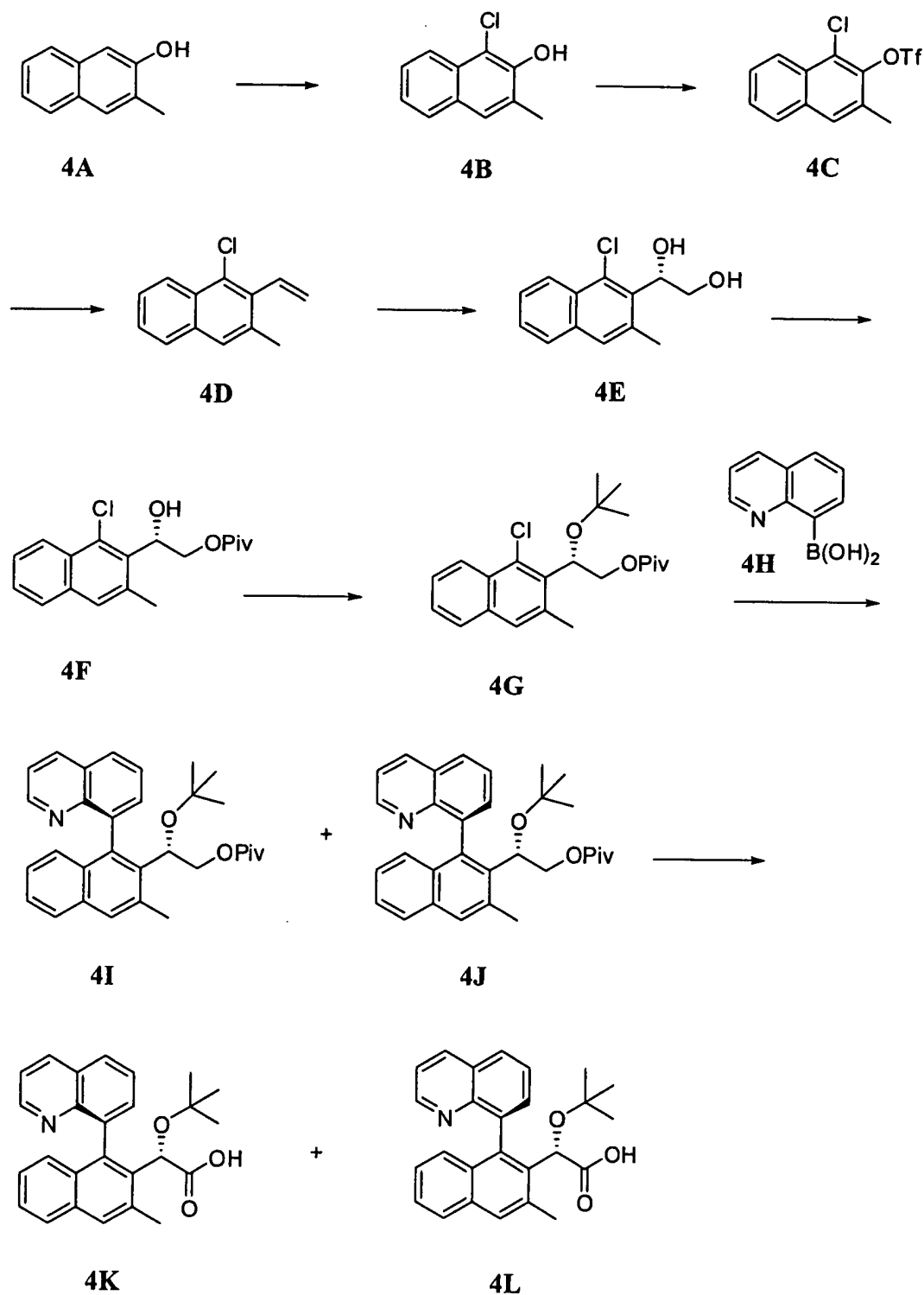
$^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50-7.303 (m, 3H), 7.26-7.07 (m, 4H), 4.92 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 10.2, 10.2 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)。

製備特戊酸(S)-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酯(**3H**): 將特戊醯氯(0.463 ml, 3.77毫莫耳)加入至(S)-1-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙烷-1,2-二醇(**3G**)(0.981 g, 3.14毫莫耳)之吡啶(5.0 ml)/DCM (15.0 ml)溶液中。令該反應混合物於室溫下經攪拌5小時並經乙酸乙酯稀釋。令有機層經1N HCl和飽和碳酸氫鈉溶液沖洗、乾燥(MgSO_4)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至30%乙酸乙酯/己烷)純化以生成白色固體之化合物 **3H** (1.296 g)。
 $^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.26-7.10 (m, 4H), 4.99 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 11.7, 9.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.11 (s, 9H)。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙醇(**3J**): 令特戊酸(S)-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酯(**3H**)(0.4582 g, 1.15毫莫耳)和過氯酸(70%,

0.138 ml, 2.3毫莫耳)之乙酸三級丁酯(10 ml)溶液於室溫下經攪拌3小時。令該反應混合物經碳酸氫鈉固體(0.5 g)驟冷1小時。加入飽和碳酸氫鈉溶液並經乙酸乙酯萃取(3x)。令結合之有機層經乾燥(硫酸鎂)、過濾及濃縮以生成特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酯(3I)，該產物未經進一步純化而用於下一個步驟中。令得自上述反應之特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酯(3I)溶解於MeOH (1 ml)和THF (7 ml)中。加入氫氧化鈉(2M, 0.75 ml, 1.5毫莫耳)並令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌。加入另一份氫氧化鈉(2M, 0.75 ml, 1.5毫莫耳)並令該反應混合物再經攪拌24小時。隨後令該反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯稀釋並令結合之有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至10%乙酸乙酯/己烷)純化以生成白色固體之化合物3J (0.1889 g)。¹H-NMR: 300 MHz, (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46-7.05 (m, 7H), 4.60 (dd, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.00 (s, 9H)。

實施例2 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-甲基-1-(喹啉-8-基)萘-2-基)乙酸(4K)和(S)-2-三級丁氧基-2-((S)-3-甲基-1-(喹啉-8-基)萘-2-基)乙酸(4L)



令特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-甲基-1-(喹啉-8-基)萘-2-基)乙酯(4I)(22 mg, 0.0468毫莫耳)溶解於THF (1.0 ml)和MeOH (0.1 ml)中並加入2.0 M NaOH (94 μ l)。令反應混合物經攪拌24小時並加入2.0 M NaOH (94 μ l)。

於室溫下經攪拌 60 小時後，令反應物於 55°C 下經加熱 1 小時，期間轉化呈些微改變。令該反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾及濃縮且未經進一步純化而用於下一個步驟中。令上述所得之殘餘物溶解於濕乙腈 (0.75% 水) 中並於 0°C 下加入 H₅IO₆/CrO₃ 儲存液 (0.439 M, 0.266 ml)。令該反應混合物經攪拌 30 分鐘並加入額外之 H₅IO₆/CrO₃ 儲存液 (0.439 M, 0.266 ml)。經攪拌 30 分鐘後，令該反應混合物經飽和 NaHCO₃ 溶液驟冷並經乙酸乙酯稀釋。令有機層經 H₂O/鹽水沖洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及逆相 HPLC (Gemini, 5 至 100% 乙腈 /H₂O + 0.1% TFA) 純化以生成呈膜之化合物 **4K** (12.1 mg, 50%)。 ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 9.35 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.86 (dd, J = 5.6, 1.2 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 8.13-8.07 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.23 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 0.84 (s, 9H)。 ¹⁹F-NMR: 376 MHz, (CD₃OD) δ -77.87。 LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₂₆H₂₆NO₃: 400.5; 結果: 400.1。

依循製備化合物 **4K** 所使用之方法，唯使用化合物 **4J** 以替代化合物 **4I**，製備化合物 **4L** (1.8 mg, 32%)。 ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 9.23 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.75 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 7.6, 7.2 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1H), 7.94

(d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.5-7.45 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 5.16 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 0.83 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[M+H]^+$ 計算 $C_{26}H_{26}NO_3$: 400.5; 結果: 400.1。

製備特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-甲基-1-(喹啉-8-基)萘-2-基)乙酯(**4I**)和特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((S)-3-甲基-1-(喹啉-8-基)萘-2-基)乙酯(**4J**):

製備 1-氯-3-甲基萘-2-醇(**4B**): 於 -78°C 下將氯化鋅(IV)(2.80 g, 12.01毫莫耳)加入至 N-氯琥珀醯亞胺(8.02 g, 60.05毫莫耳)之二氯甲烷(475 ml)溶液中, 隨後於氬氣下加入 3-甲基-萘-2-醇(**4A**)(9.5 g, 60.05毫莫耳)。令該反應混合物於 -78°C 下經攪拌 5 分鐘, 除去冷卻浴並令反應物於室溫下經攪拌 5 小時。令該反應物經飽和碳酸氫鈉溶液驟冷並經攪拌 5 分鐘。令該混合物經水稀釋, 經二氯甲烷(3x)萃取並令結合之有機層經乾燥(硫酸鎂)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至10%乙酸乙酯/己烷)純化以生成白色固體之化合物 **4B** (9.05 g, 78%)。

製備 1-氯-3-甲基萘-2-基三氟甲烷磺酸酯(**4C**): 於 -78°C 下將三氟甲烷磺酸酐(11.9 ml, 70.47毫莫耳)加入至 1-氯-3-甲基萘-2-醇(**4B**)(9.05 g, 46.98毫莫耳)之二氯甲烷(235 ml)溶液中, 隨後加入 2,6-二甲基吡啶(8.2 ml, 70.47毫莫耳)。令反應混合物經攪拌 3 小時以生成黃色溶液, 其係經二氯甲烷稀釋且經 H_2O /鹽水沖洗。令有機層經乾燥(MgSO_4)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至10%乙酸

乙酯/己烷)純化以生成白色固體之化合物 **4C** (14.75 g, 97%)。

製備 1-氯-3-甲基-2-乙烯基萘 (**4D**)：於氬氣下將二氯化二(三苯膦)鈀(II)加入至 1-氯-3-甲基萘-2-基三氟甲烷磺酸酯 (**4C**)(14.75 g, 45.43 毫莫耳)、三丁基(乙烯基)錫(14.59 ml, 49.97 毫莫耳)及氯化鋰(5.78 g, 136.29 毫莫耳)之溶液中。令反應混合物於 50°C 下經加熱 20 小時並隨後於 90°C 下經加熱 8 小時。令該反應混合物隨後冷卻至室溫，經乙酸乙酯稀釋，先後經 5% 氯化鋰溶液(3x)和鹽水沖洗並經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠，0 至 10% 乙酸乙酯/己烷)純化以生成經有機錫污染之化合物 **4D**。令殘餘物溶解於二氯甲烷中並與 10% KF 溶液經隔夜攪拌。令所生成之白色混合物經通過寅氏鹽墊過濾並經二氯甲烷(2x)萃取。令有機層經濃縮及閃爍管柱層析(矽膠，0 至 10% 乙酸乙酯/己烷)純化以生成淡黃色油之化合物 **4D** (10.1 g)。

製備 (S)-1-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙烷-1,2-二醇 (**4E**)：令 AD-mix-α (6.907 g) 於三級丁醇(24.5 ml)/H₂O (24.5 ml) 中之二相混合物經冷卻至 0°C 並加入 1-氯-3-甲基-2-乙烯基萘 (**4D**)(1.00 g, 4.93 毫莫耳)。令反應混合物於 0°C 下經攪拌 8 小時。於 0°C 下加入亞硫酸鈉(7.4 g)並令反應物經攪拌 40 分鐘以生成白色混合物。令該混合物經二氯甲烷和水稀釋。令該混合物經二氯甲烷(3x)萃取並令結合之有機層經乾燥(硫酸鎂)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠，0 至

100% 乙酸乙酯 / 己烷) 純化以生成白色固體之化合物 **4E** (0.920 g)。

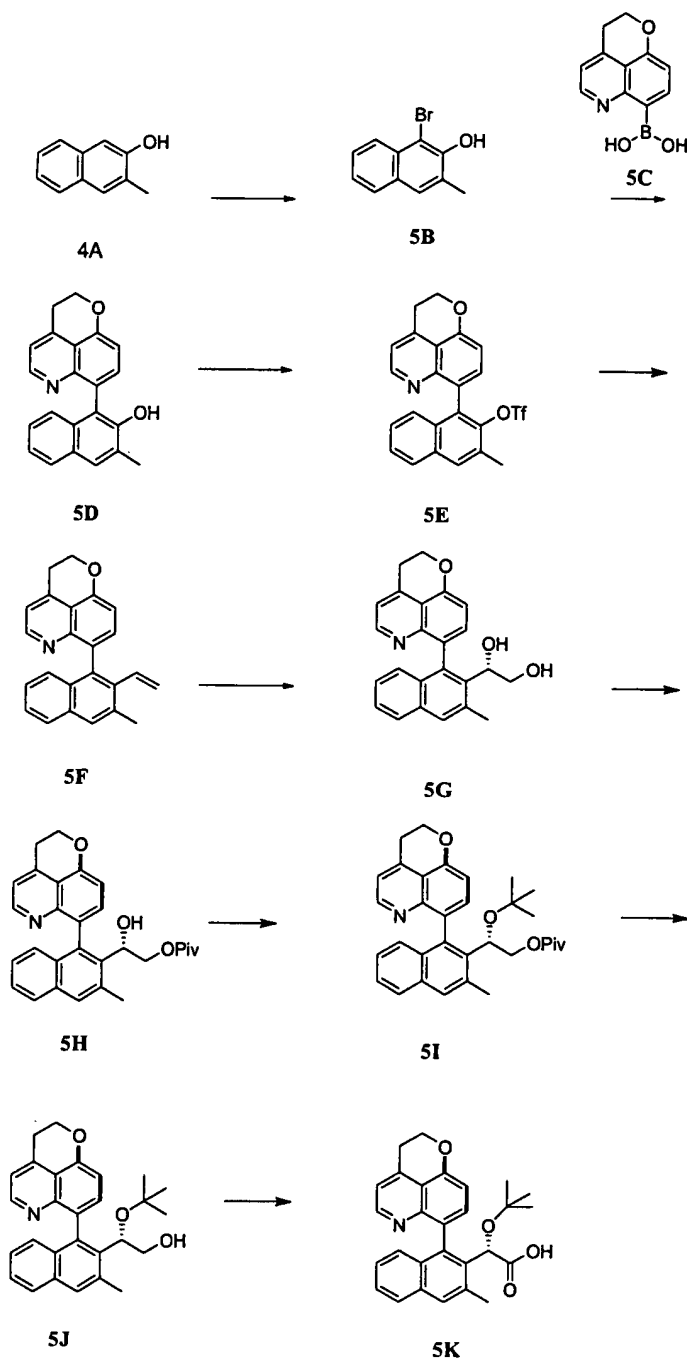
製備特戊酸 (S)-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酯 (**4F**)：將特戊醯氯 (0.574 ml, 4.67 毫莫耳) 加入至 (S)-1-(1-氯-3-甲基萘-2-基) 乙烷-1,2-二醇 (**4E**) (0.920 g, 3.89 毫莫耳) 之吡啶 (5.0 ml) / 二氯甲烷 (15.0 ml) 溶液中。令反應混合物於室溫下經攪拌 18 小時。該反應未完全並加入另一份特戊醯氯 (0.574 ml, 4.67 毫莫耳)。經攪拌 1 小時後，令該反應混合物經 1N HCl 驟冷並經乙酸乙酯稀釋。令有機層經 1N HCl 和飽和碳酸氫鈉溶液沖洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠，0 至 30% 乙酸乙酯 / 己烷) 純化以生成無色油之化合物 **4F** (1.139 g)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M-O]⁺ 計算 C₁₈H₂₁ClO₂ : 304.80 ; 結果 : 303.0, 305.0。

製備特戊酸 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基) 乙酯 (**4G**)：室溫下令特戊酸 (S)-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酯 (**4F**) (1.13 g, 3.52 毫莫耳) 和過氯酸 (70%, 0.605 ml, 7.04 毫莫耳) 之乙酸三級丁酯 (35 ml) 溶液經攪拌 1.5 小時。令反應混合物經碳酸氫鈉固體 (1.5 g) 驟冷 1 小時。加入飽和碳酸氫鈉溶液並令反應物經乙酸乙酯 (3x) 萃取。令結合之有機層經乾燥 (硫酸鎂)、過濾及濃縮且經閃爍管柱層析 (矽膠，0 至 20% 乙酸乙酯 / 己烷) 純化以生成無色油之化合物 **4G** (1.1889 g, 90%)。

製備特戊酸 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-甲基-1-(喹啉-8-基)萘-2-基) 乙酯 (**4I**) 和特戊酸 (S)-2-三級丁氧基-2-((S)-

3-甲基-1-(喹啉-8-基)萘-2-基)乙酯(**4J**): 將特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙酯(**4G**)(0.100 g, 0.265毫莫耳)、8-喹啉硼酸(**4H**)(0.069 g, 0.398毫莫耳)、乙酸鉍(II)(0.003 g, 0.013毫莫耳)、SPhos (0.011 g, 0.0265毫莫耳)及磷酸鉀(0.169 g, 0.795毫莫耳)加入至微波小管中。對該小管抽真空並再填充氬氣(3x)。加入無水THF (0.53 ml)和H₂O (53 μl)並令混合物於室溫下經攪拌2小時且隨後於50°C下經加熱2小時。LC/MS顯示微量產物。對該反應物載入PdCl₂(CH₃CN)₂ (10 mg)和SPhos (20 mg)並於100°C下經隔夜加熱。令該反應混合物經乙酸乙酯稀釋、鹽水沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成經分離之單鍵旋轉受限異構物(atropisomer); 單鍵旋轉受限異構物**4I** (22.0 mg) LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺計算C₃₁H₃₆NO₃: 470.62; 結果: 470.1; 及單鍵旋轉受限異構物**4J** (5.2 mg) LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺計算C₃₁H₃₆NO₃: 470.62; 結果: 470.1。

實施例3 (S)-2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(**5K**)



類似於製備實施例1之化合物3K，唯使用化合物5J以替代化合物3J，製備(S)-2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫嘧啶並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(5K)。¹H-NMR：300 MHz, (CD₃OD) δ 8.54(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.86(m, 2H), 7.57(m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.64(dd, 2H), 3.58 (dd, 2H),

2.66 (s, 3H), 0.84 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺計算 C₂₈H₂₈NO₄: 442.2; 結果: 442.1。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙醇 (**5J**)

製備 1-溴-3-甲基萘-2-醇 (**5B**): 將 3-甲基萘-2-醇 (**4A**) (2.09 g, 13.2毫莫耳) 置入乙酸 (50 ml) 中並加入溴 (2.11 g)。令混合物於室溫下經攪拌 20分鐘並經濃縮及閃爍層析 (矽膠, 乙酸乙酯/己烷) 純化以生成所欲之產物 (2.7 g, 80%)。 ¹H-NMR: 300 MHz, (CDCl₃) δ 7.98 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.48 (s, 3H)。

製備 1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-醇 (**5D**): 將 1-溴-3-甲基萘-2-醇 (**5B**) (340 mg, 1.43毫莫耳)、2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸 TFA 鹽 (**5C**) (566 mg, 1.72毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄ (166 mg, 0.14毫莫耳) 及 K₂CO₃ (991 mg, 7.15毫莫耳) 加入至 DMA (6 ml) 和水 (2 ml) 之脫氣溶液中並於微波下經加熱至 110°C 達 1 小時。令反應混合物經冷卻、乙酸乙酯稀釋、飽和碳酸氫鈉溶液和鹽水沖洗並經乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠, 乙酸乙酯/己烷) 純化以生成化合物 **5D** (136 mg, 29%)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺計算 C₂₂H₁₈NO₂: 328.38; 結果: 328.2。

製備 1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基三氟甲烷磺酸酯 (**5E**): 於 -78°C 下將 1-(2,3-二氫哌喃

喃並 [4,3,2-de] 喹啉 -7-基)-3-甲基萘 -2-醇 (**5D**) (136 mg, 0.415毫莫耳) 置入 DCM (2 ml) 中並先後加入 2,6-二甲基吡啶 (72 μ l, 0.622毫莫耳) 和三氟甲烷磺酸酐 (210 μ l, 1.24毫莫耳) 且令反應物於 -78°C 下經攪拌 1 小時。藉由加入飽和 NaCl 溶液使該反應驟冷。令反應物經 DCM 萃取，經鹽水沖洗且經濃縮。令粗產物經閃爍層析 (矽膠，乙酸乙酯 / 己烷) 純化以生成所欲之產物 **5E** (79 mg, 41%)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₂₃H₁₇F₃NO₄S: 460.45; 結果: 460.0。

製備 7-(3-甲基-2-乙炔基萘-1-基)-2,3-二氫哌喃並 [4,3,2-de] 喹啉 (**5F**): 令 1-(2,3-二氫哌喃並 [4,3,2-de] 喹啉 -7-基)-3-甲基萘-2-基三氟甲烷磺酸酯 (**5E**) (89 mg, 0.194毫莫耳)、三丁基(乙炔基)錫 (0.23 ml, 0.776毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0.029毫莫耳) 及 LiCl (16 mg, 0.39毫莫耳) 之二噁烷 (3 ml) 溶液於 110°C 和氬氣下經攪拌 5 小時。令反應混合物經冷卻、乙酸乙酯稀釋及飽和 NaHCO₃ 溶液 (2x) 和鹽水沖洗並經乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠，己烷) 純化以生成白色固體之化合物 **5F** (74 mg, 91%)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₂₄H₂₀NO: 338.42; 結果: 338.2。

製備 (1S)-1-(1-(2,3-二氫哌喃並 [4,3,2-de] 喹啉 -7-基)-3-甲基萘-2-基)乙烷-1,2-二醇 (**5G**): 類似於製備實施例 1 之化合物 **3G**，唯使用化合物 **5F** 以替代化合物 **3F**，製備化合物 **5G**。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₂₄H₂₂NO₃: 372.44

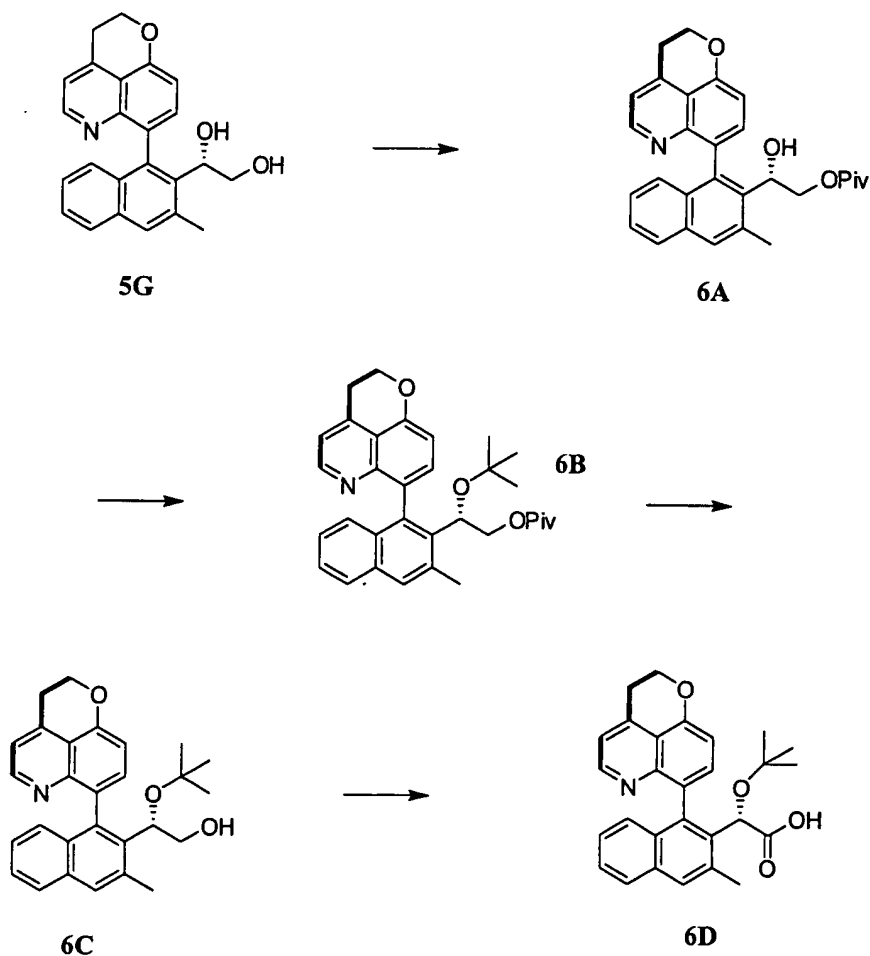
；結果：372.3。

製備特戊酸(S)-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酯(5H)：類似於製備實施例1之化合物3H，唯使用化合物5G以替代化合物3G，製備化合物5H。該兩個單鍵旋轉受限異構物(化合物5H和6A)於此階段經分離並分別進行下述之步驟。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：[M+H]⁺計算C₂₉H₃₀NO₄：456.6；結果：456.1。

製備特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酯(5I)：類似於製備實施例1之化合物3I，唯使用化合物5H以替代化合物3H，製備化合物5I。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：[M+H]⁺計算C₃₃H₃₈NO₄：512.7；結果：512.1。

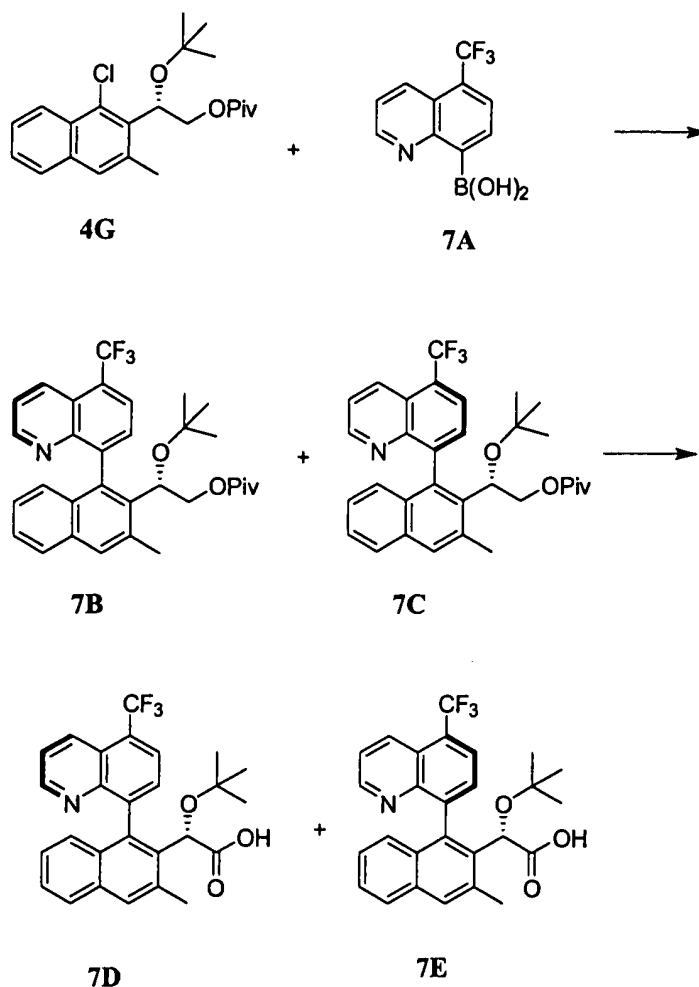
製備(S)-2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙醇(5J)：類似於製備實施例1之化合物3J，唯使用化合物5I以替代化合物3I，製備化合物5J。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：[M+H]⁺計算C₂₈H₃₀NO₃：428.5；結果：428.0。

實施例4 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(6D)



類似於製備實施例3之化合物**5K**，製備(2S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(**6D**)。 $^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (CD_3OD) δ 8.58(d, 1H), 7.83(m, 2H), 7.66(m, 2H), 7.38(m, 2H), 7.17(m, 1H), 6.80(m, 1H), 5.18(s, 1H), 4.61(m, 2H), 3.56(dd, 2H), 2.63(s, 3H), 0.84(s, 9H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 442.5 ; 結果 : 442.1。

實施例5 (R)-2-三級丁氧基-[3-甲基-1-(5-(三氟甲基)喹啉-8-基)-萘-2-基]乙酸(**7D**)和(S)-2-三級丁氧基-2-((S)-3-甲基-1-(5-(三氟甲基)喹啉-8-基)萘-2-基)乙酸(**7E**)

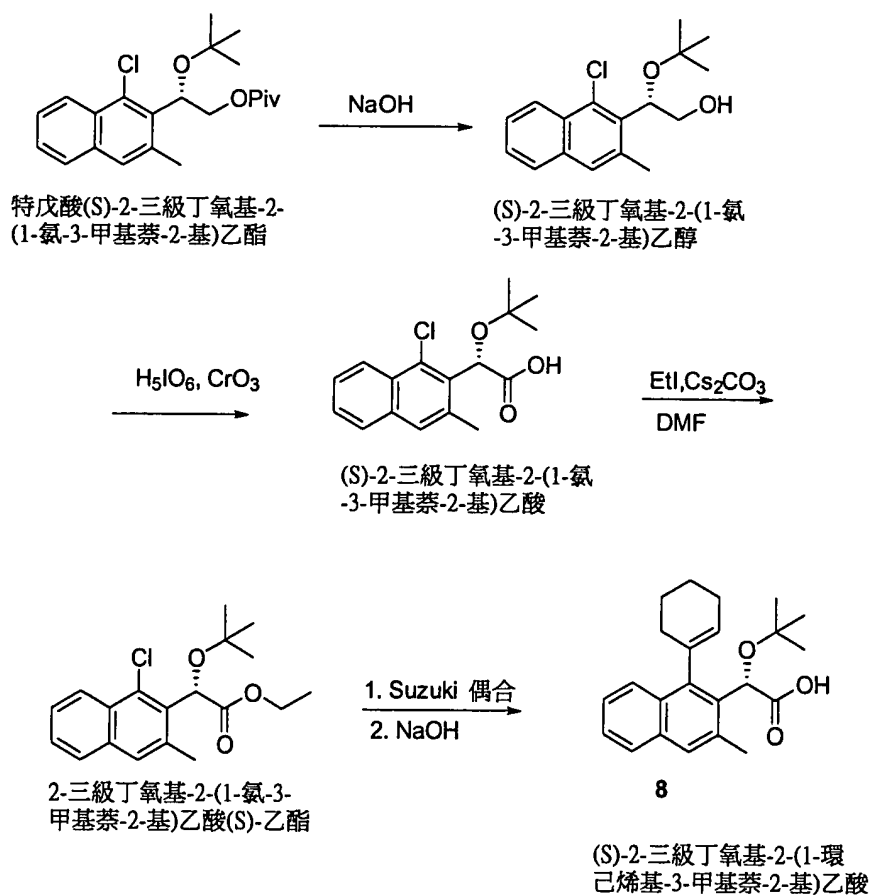


類似於製備實施例2之化合物4K，製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-甲基-1-(5-(三氟甲基)喹啉-8-基)萘-2-基)乙酸(7D)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 9.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 3H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 0.75 (s, 9H)。¹⁹F-NMR：376 MHz, (CD₃OD) δ -60.81；LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺計算C₂₇H₂₅F₃NO₃：468.5；結果：468.0。

類似於製備實施例2之化合物4L，製備(S)-2-三級丁氧基

基-2-((S)-3-甲基-1-(5-(三氟甲基)喹啉-8-基)萘-2-基)乙酸
(7E)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89-7.73 (m, 3H), 7.40 (dd, J = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 0.75 (s, 9H)。¹⁹F-NMR: 376 MHz, (CD₃OD) δ -60.87; LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算 C₂₇H₂₅F₃NO₃: 468.5; 結果: 468.0。

實施例 6 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸(8)



製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙醇:

令特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙酯(4G, 1.72 g, 4.56毫莫耳)溶解於MeOH (10 ml)和THF (10 ml)中。加入氫氧化鈉(2M, 9.13 ml)並令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌。令該反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯稀釋並令結合之有機相經乾燥(MgSO₄)、真空濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至10%乙酸乙酯/己烷)純化以生成無色液體(1.12 g, 84%)。 ¹H-NMR: 300 MHz, (CD₃OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (dd, 2H), 5.69 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙酸: 於0°C下將過碘酸/三氧化鉻儲存液(26 ml)加入至(S)-2-三級丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙醇(1.12 g, 3.83毫莫耳)之濕乙腈(50 ml, 0.75%水)溶液中。令反應混合物於0°C下經攪拌2小時並經1.5M K₂HPO₄溶液經驟冷。加入乙酸乙酯並分離有機層且先後經1:1鹽水/水(2x)和飽和NaHSO₃/鹽水沖洗。令有機層經乾燥(MgSO₄)、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至100%乙酸乙酯/己烷)純化以生成白色固體(0.9 g, 78%)。 ¹H-NMR: 300 MHz, (CDCl₃) δ 8.24 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (m, 3H), 6.22 (br, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)。 LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻計算C₁₇H₁₈ClO₃: 305.78; 結果: 304.9, 306.9。

製備2-三級丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯: 室溫下將乙基碘(0.35 ml, 1.5當量)加入至(S)-2-三級

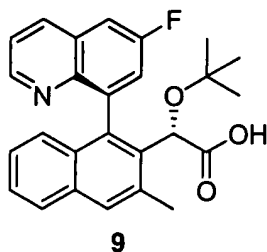
丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙酸 (900 mg, 2.93毫莫耳, 1當量)和 Cs_2CO_3 (1.91 g, 2當量)之 DMF (920 ml)混合物中。令該反應混合物於室溫下經攪拌1小時。加入乙酸乙酯並分離有機層且經鹽水 (2x) 沖洗。令有機層經乾燥 (MgSO_4)、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠, 0至100%乙酸乙酯/己烷) 純化以生成無色油 (0.911 g, 93%)。 $^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (CDCl_3) δ 8.23 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 4.06 (dd, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.08 (t, 3H)。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (8)：將 2-三級丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (15 mg, 0.045毫莫耳, 1當量)、環己烯基硼酸 (9 mg, 1.5當量)、Sphos前觸媒 (5 mg, 15%)及磷酸鉀 (29 mg, 3當量)載入 Smith製程小管中, 加入 THF (0.2 ml)和水 (0.2 ml)並令混合物經氮氣噴霧達10分鐘且隨後於 110°C 下經微波加熱1小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥 (MgSO_4)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠, 0至20%乙酸乙酯/己烷) 純化以生成 2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (8 mg)。HPLC 分析 (Gemini, 2-98% ACN/ H_2O + 0.05% TFA, 10分鐘流程): t_R (分鐘) = 7.06。

令上述中間體 2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (8 mg, 0.021毫莫耳, 1當量)之乙醇 (1.5 ml)和 1N 氫氧化鈉 (0.42 ml, 20當量)溶液於 60°C 下經隔夜加

熱。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯稀釋並令結合之有機層經乾燥(硫酸鎂)、過濾、濃縮及逆相HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。產物經冷凍乾燥以生成白色粉末之化合物 **8** (4.4 mg)。HPLC分析 (Gemini, 2-98% ACN/H₂O + 0.05% TFA, 10分鐘流程): t_R (分鐘) = 6.10。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.83 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 5.82, 5.62 (s,s, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.62-2.16 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.03 (m, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻計算 C₂₃H₂₇O₃: 351.46; 結果: 351.1。

實施例 7 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-6-氟喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (**9**)

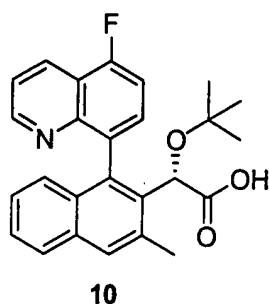


(S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-6-氟喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-6-氟喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (**9**): 依循製備實施例 6 之 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸之方法, 唯使用 6-氟喹啉-8-基硼酸以替代環己烯基硼酸, 製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-6-氟喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (**9**)。藉由閃爍管柱層析分離單鍵旋轉受限異構物。¹H-NMR:

400 MHz, (CD₃OD) δ 8.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.72 (s, 3H), 0.82 (s, 9H)。 ¹⁹F-NMR: 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.9, -113.1。 LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₂₆H₂₅FN₂O₃: 418.48; 結果: 418.11。

實施例 8 (2S)-2-三級丁氧基-2-(1-(5-氟喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (10)

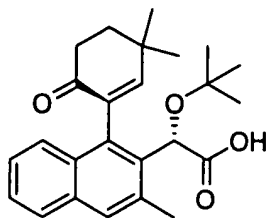


(2S)-2-三級丁氧基-2-(1-(5-氟喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (2S)-2-三級丁氧基-2-(1-(5-氟喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (10): 依循製備實施例 6 之 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸之方法, 唯使用 5-氟喹啉-8-基硼酸以替代環己烯基硼酸, 製備 (2S)-2-三級丁氧基-2-(1-(5-氟喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (10)。 ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 3.3 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42

(t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 0.80 (s, 9H)。 ^{19}F -NMR : 377 MHz, (CD_3OD) δ -77.9, -123.2。 LCMS-ESI⁺ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FNO}_3$: 418.47 ; 結果 : 418.1。

實施例 9 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(3,3-二甲基-6-側氧基環己-1-烯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (11)



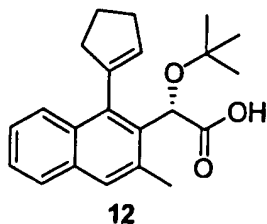
11

(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(3,3-二甲基-6-側
氧基環己-1-烯-1-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(3,3-二甲基-6-側氧基環己-1-烯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (11) : 依循製備實施例 6 之 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸之方法，唯使用 4,4-二甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)環己-2-烯酮以替代環己烯基硼酸，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(3,3-二甲基-6-側氧基環己-1-烯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (11)。藉由閃爍管柱層析分離單鍵旋轉受限異構物。 ^1H -NMR : 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.08 (s, 9H)。

LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M-H]⁻計算 C₂₅H₂₉O₄ : 393.50 ;
結果 : 393.0。

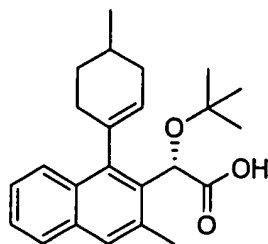
實施例 10 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環戊烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸(12)



(S)-2-三級丁氧基-2-(1-環戊
烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環戊烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸(12) : 依循製備實施例 6 之 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸之方法，唯使用環戊烯基硼酸以替代環己烯基硼酸，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環戊烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸(12)。¹H-NMR : 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.78 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.10-5.54 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.65 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 1.18 (s, 9H) 。 LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻計算 C₂₂H₂₅O₃ : 337.44 ; 結果 : 337.1。

實施例 11 (2S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(4-甲基環己-1-烯基)萘-2-基)乙酸(13)

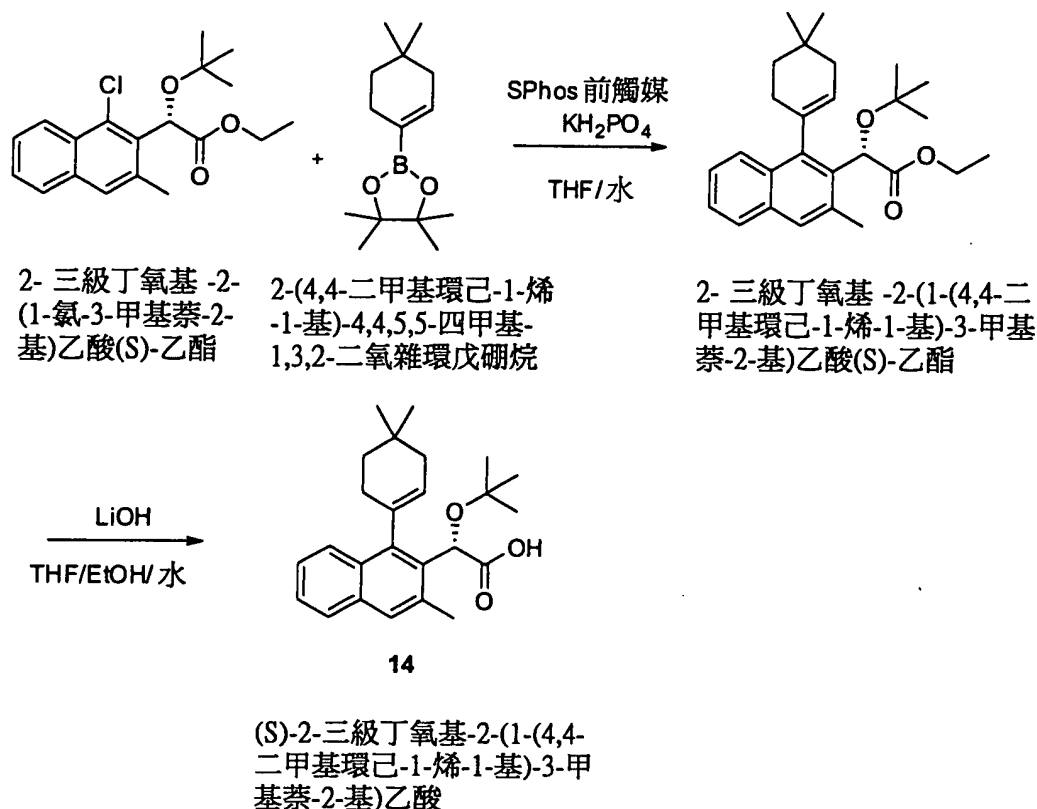


13

(2S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(4-甲基環己-1-烯基)萘-2-基)乙酸

製備 (2S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(4-甲基環己-1-烯基)萘-2-基)乙酸 (13)：依循製備實施例 6 之 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸之方法，唯使用 4-甲基環己-1-烯基硼酸以替代環己烯基硼酸，製備 (2S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(4-甲基環己-1-烯基)萘-2-基)乙酸。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.92-7.78 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.10-5.58 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.65-1.84 (m, 6H), 1.50 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.14 (t, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M-H]⁺ 計算 C₂₄H₂₉O₃：365.49；結果：365.1。

實施例 12 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4,4-二甲基環己-1-烯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (14)

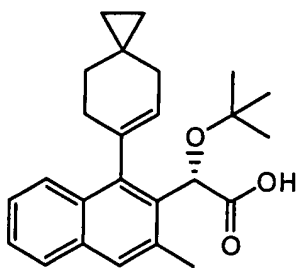


製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4,4-二甲基環己-1-烯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將磷酸鉀(153 mg, 0.66毫莫耳)和(2-二環己基-膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基苯基)]氯化鈣(II)甲基-三級丁醚加合物((SPhos)苯乙胺氯化鈣(II))(15 mg, 0.022毫莫耳))加入至2-三級丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(74 mg, 0.22毫莫耳)和2-(4,4-二甲基環己-1-烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(78 mg, 0.33毫莫耳)之四氫呋喃(2 ml)溶液中並令反應物經氬氣脫氣10分鐘。令該反應物於微波反應器內且於110°C下經加熱1小時。令粗反應物經矽膠吸附且經閃爍管柱層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷)純化以生成澄清白色油(36 mg)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.83-7.78 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.36 (m,

2H), 5.66-5.61 (m, 2H), 4.20-4.03 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.26-2.03 (m, 4H), 1.87-1.59 (m, 5H), 1.24-1.20 (m, 9H), 1.19-1.11 (m, 6H)。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4,4-二甲基環己-1-烯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (14)：將氫氧化鋰 (21 mg, 0.88 毫莫耳) 加入至 2-三級丁氧基-2-(1-(4,4-二甲基環己-1-烯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (36 mg, 0.087 毫莫耳) 之四氫呋喃：乙醇：水 (2:2:1, 5 ml) 溶液中並令反應物經隔夜加熱至 35°C。隨後令該反應物經加熱至 45°C 達 2 小時，隨後加入氫氧化鋰 (5 當量) 並令該反應物於室溫下經攪拌 2 天。令該反應物經隔夜加熱至 50°C。令粗反應經逆相 HPLC (Gemini, 20-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。產物經冷凍乾燥以生成白色粉末 (8.6 mg)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 5.66 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.13 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。LCMS-ESI⁻ (m/z)：[M-H]⁻ 計算 C₂₅H₃₁O₃：379.24；結果：379.27。

實施例 13 (S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(螺[2.5]辛-5-烯-6-基)萘-2-基)乙酸 (15)



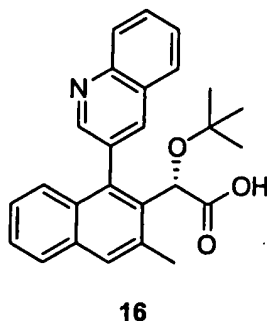
15

(S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(螺[2.5]辛-5-烯-6-基)-萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(螺[2.5]辛-5-烯-6-基)-萘-2-基)乙酸 (15)：依循製備實施例 12 之 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4,4-二甲基環己-1-烯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸之方法，唯使用 4,4,5,5-四甲基-2-(螺[2.5]辛-5-烯-6-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷以替代 2-(4,4-二甲基環己-1-烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷，且於最後步驟中令反應物經隔夜加熱至 50°C，隨後加入氫氧化鋰 (10 當量) 並經加熱至 60°C 達 4 小時且再於 45°C 經隔夜加熱，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(螺[2.5]辛-5-烯-6-基)-萘-2-基)乙酸。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.49 (m, 4H)。LCMS-ESI⁻ (m/z)：[M-H]⁻計算 C₂₅H₂₉O₃：377.22；結果：377.34。

實施例 14 (S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(喹啉-3-基)-萘-2-

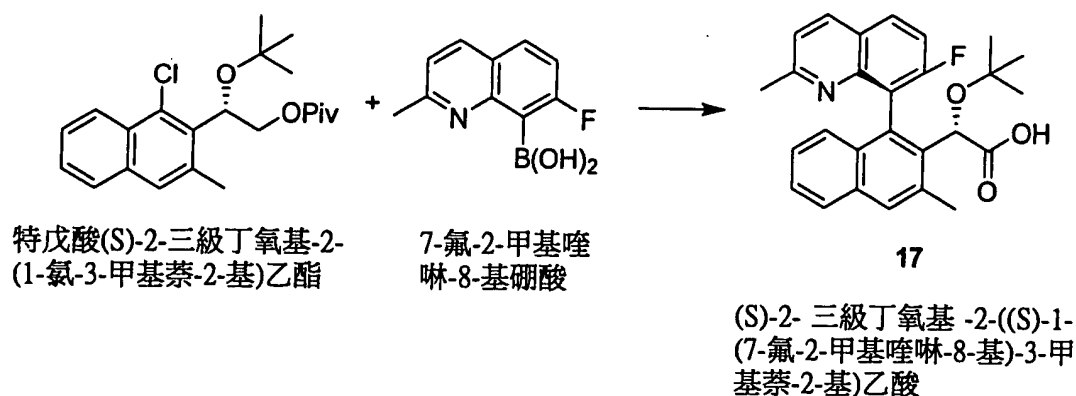
基)乙酸(16)



(S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(喹啉-3-基)萘-2-基)乙酸

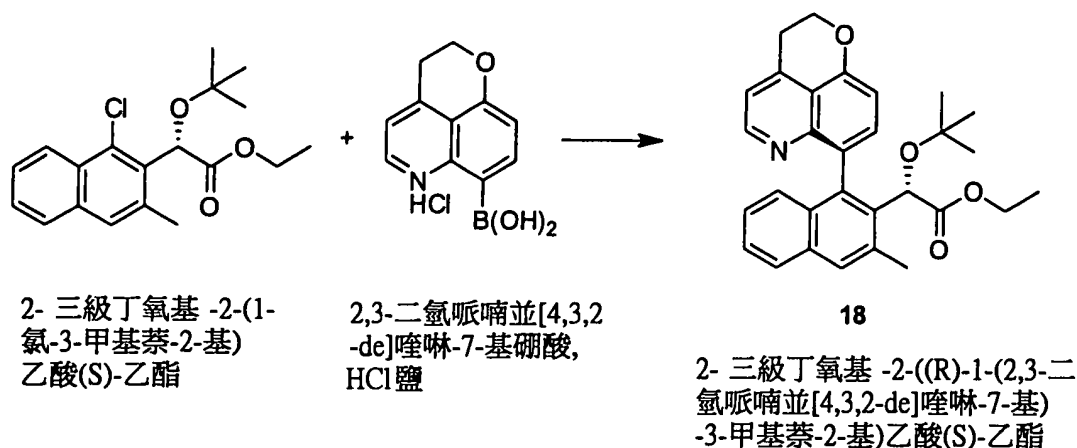
製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(喹啉-3-基)萘-2-基)乙酸(16)：依循製備實施例6之(S)-2-三級丁氧基-2-(1-環己烯基-3-甲基萘-2-基)乙酸之方法，唯使用喹啉-3-基硼酸以替代環己烯基硼酸，製備(S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(喹啉-3-基)萘-2-基)乙酸(16)。該化合物係單鍵旋轉受限異構物混合物。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 9.20-8.50 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.95(m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.25(t, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 2.62 (d, 3H), 0.95, 0.86 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺計算 C₂₆H₂₆NO₃：400.48；結果：400.2。

實施例15 (S)-2-(三級丁氧基)-2-((S)-1-(7-氟-2-甲基喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(17)



製備 (S)-2-(三級丁氧基)-2-((S)-1-(7-氟-2-甲基喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (17)：依循製備化合物 4K 之方法，唯使用 7-氟-2-甲基喹啉-8-基硼酸以替代化合物 4H，製備 (S)-2-(三級丁氧基)-2-((S)-1-(7-氟-2-甲基喹啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (17)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92-7.76 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 1H), 7.30 (dddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 0.87 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₂₇H₂₇FNO₃：432.5；結果：432.1。

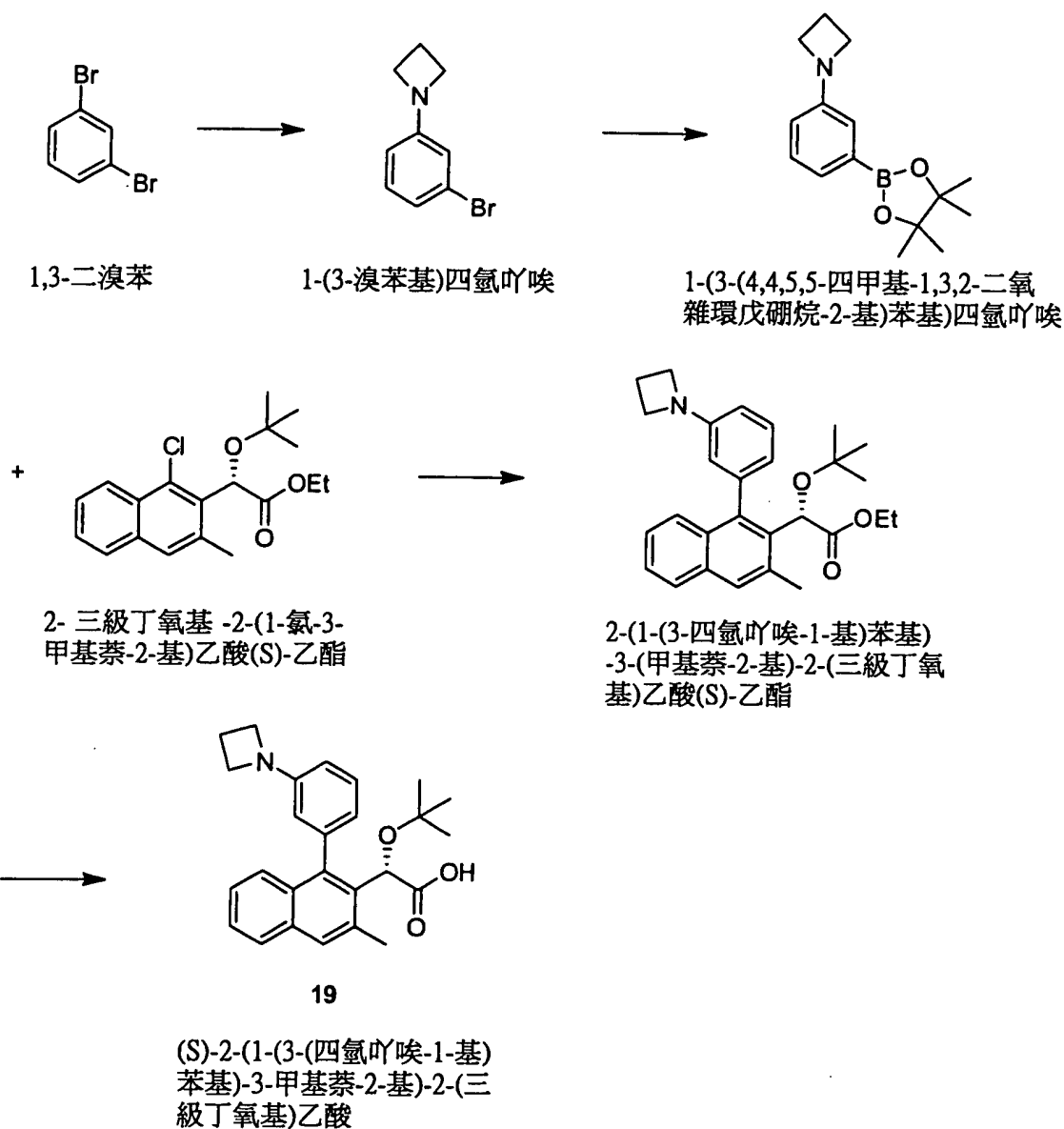
實施例 16 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (18)



製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(18)：對 Smith 製程小管載入 2-三級丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(實施例 6 之化合物；116 mg, 0.348 毫莫耳)、2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸 HCl 鹽(96 mg, 0.383 毫莫耳)、Sphos 前觸媒(35 mg, 0.0522 毫莫耳)及氟化鈹(233 mg, 1.54 毫莫耳)並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷(3.0 ml, 由 Na/二苯基酮蒸餾產出)並令混合物於 120°C 下經微波加熱 1.5 小時。令該反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經萃取並令結合之有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及逆相 HPLC (Gemini, 5-100% 乙腈/H₂O + 0.1% TFA)純化以生成黃色粉末(16.8 mg)。¹H-NMR : 400 MHz, (CD₃Cl) δ 8.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.68-4.65 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.52 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) :

$[M+H]^+$ 計算 $C_{30}H_{32}NO_4$: 470.5 ; 結果 : 470.1。

實施例 17 (S)-2-(1-(3-(四氫吡啶-1-基)苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(19)



製備 1-(3-溴苯基)四氫吡啶：令 1,3-溴苯 (1.0 g, 4.24 毫莫耳)、四氫吡啶 (0.19 ml, 2.83 毫莫耳)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.129 g, 0.142 毫莫耳)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基呔啉 (Xantphos ; 0.164 g, 0.283 毫莫耳) 及三級丁氧化鈉

(0.816 g, 8.49毫莫耳)之二噁烷(20 ml)混合物經氮氣噴霧15分鐘。令該反應混合物於100°C下經加熱3小時並隨後冷卻至室溫。令所生成之混合物經水和乙酸乙酯稀釋並經水(2x)和鹽水沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成黃色油(0.4474 g)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺計算C₉H₁₁BrN: 213.1; 結果: 212.0, 214.0。

製備1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)四氫吡啶: 令1-(3-溴苯基)四氫吡啶(0.4474 g, 2.11毫莫耳)、雙(1,1,2,2-四甲基-乙-1,2-二醇)二硼(bis-pinacolatodiboron; 0.803 g, 3.16毫莫耳)、Pd(dppf)Cl₂(0.172 g, 0.211毫莫耳)及乙酸鉀(0.621 g, 6.33毫莫耳)之二噁烷(21 ml)混合物經氮氣噴霧30分鐘。令反應混合物於90°C下經加熱1.5小時。令反應物經冷卻至室溫, 經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0-20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成黃色蠟(0.6474 g)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺計算C₁₅H₂₃BNO₂: 260.2; 結果: 260.1。

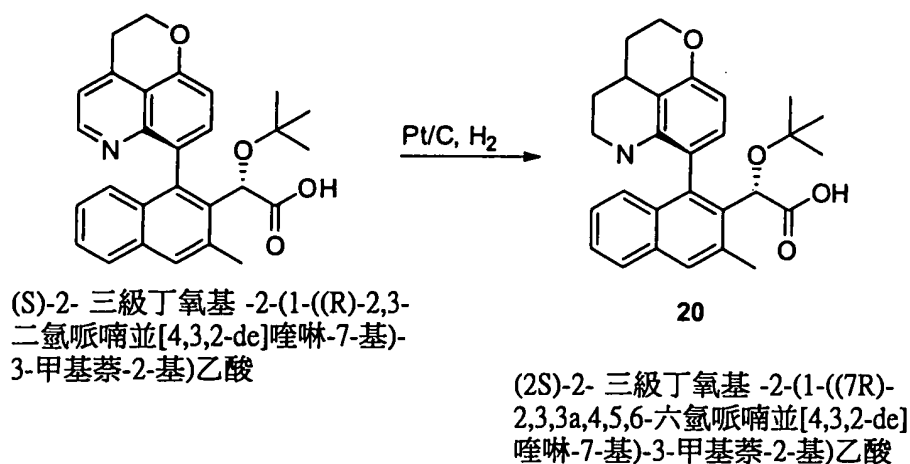
製備2-(1-(3-(四氫吡啶-1-基)苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(S)-乙酯: 對Smith製程小管載入2-三級丁氧基-2-(1-氯-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(60.5 mg, 0.181毫莫耳)、1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)四氫吡啶(93.7 mg, 0.361毫莫耳)、氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基

)Pd(II)甲基-三級丁醚加合物 (12.2 mg, 0.0181毫莫耳)及磷酸鉀 (153 mg, 0.543毫莫耳), 加入 THF (2 ml)和水 (1 ml)並令混合物經氮氣噴霧 10分鐘且隨後於 110°C下經微波加熱 1小時。令該反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠, 乙酸乙酯/己烷)純化以生成含有某些雜質之所欲產物, 其係未經進一步純化而用於下一個步驟中。

製備 (S)-2-(1-(3-(四氫吡啶-1-基)苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (19): 令上述含有 2-(1-(3-(四氫吡啶-1-基)苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (S)-乙酯之殘餘物的 THF (1.0 ml)、MeOH (0.1 ml)及 5M NaOH (0.1 ml)溶液於 45°C下經加熱 18小時。令反應混合物經濃縮, 經乙酸乙酯和水稀釋且經飽和氯化銨溶液沖洗。令水層再經乙酸乙酯稀釋並令結合之有機層經乾燥 (硫酸鎂)、過濾、濃縮及逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成白色粉末 (4.6 mg), 其係再經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令含有分級液之產物與飽和碳酸氫鈉溶液攪拌 30分鐘。令該混合物經乙酸乙酯 (3x)萃取、乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及自乙腈/水冷凍乾燥以生成白色粉末之單鍵旋轉受限異構物混合物 (1.9 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81-7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 0.6H), 7.60 (s, 0.4H), 7.4-7.18 (m, 4H), 6.78 (s, 0.5H), 6.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.5H), 6.64-6.57 (m, 1H), 5.32 (s, 0.6H), 5.30 (s,

0.4H), 3.90-3.83 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 2H), 0.99 (s, 4H), 0.97 (s, 5H)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺計算 C₂₆H₃₀NO₃: 404.5; 結果: 404.1。

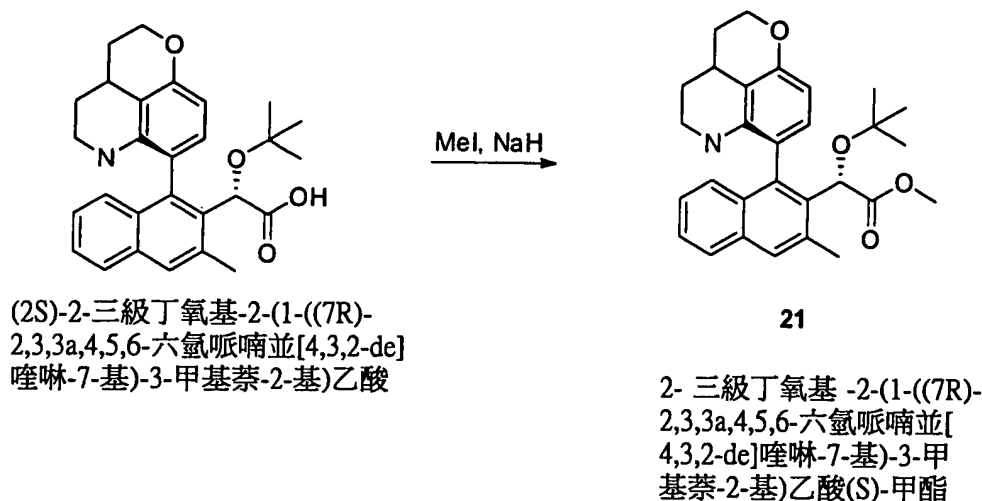
實施例 18 (2S)-2-三級丁氧基-2-(1-((7R)-2,3,3a,4,5,6-六氫
哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(20)



製備 (2S)-2-三級丁氧基-2-(1-((7R)-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(20): 令 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(130 mg)溶解於 EtOH (20 ml) 中並對該溶液加入 1 滴 HOAc。加入 10% Pt/C (30 mg) 並令反應物於室溫和 1 大氣壓(球形瓶)氫氣下經隔夜攪拌。令該反應混合物經過濾，經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0-20% MeOH/DCM) 純化以生成 (2S)-2-三級丁氧基-2-(1-((7R)-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(130 mg)。令該產物(8 mg)經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。令產物經冷凍乾燥以

生成白色粉末 (5.5 mg)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.05 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_4$: 446.55; 結果: 446.1。

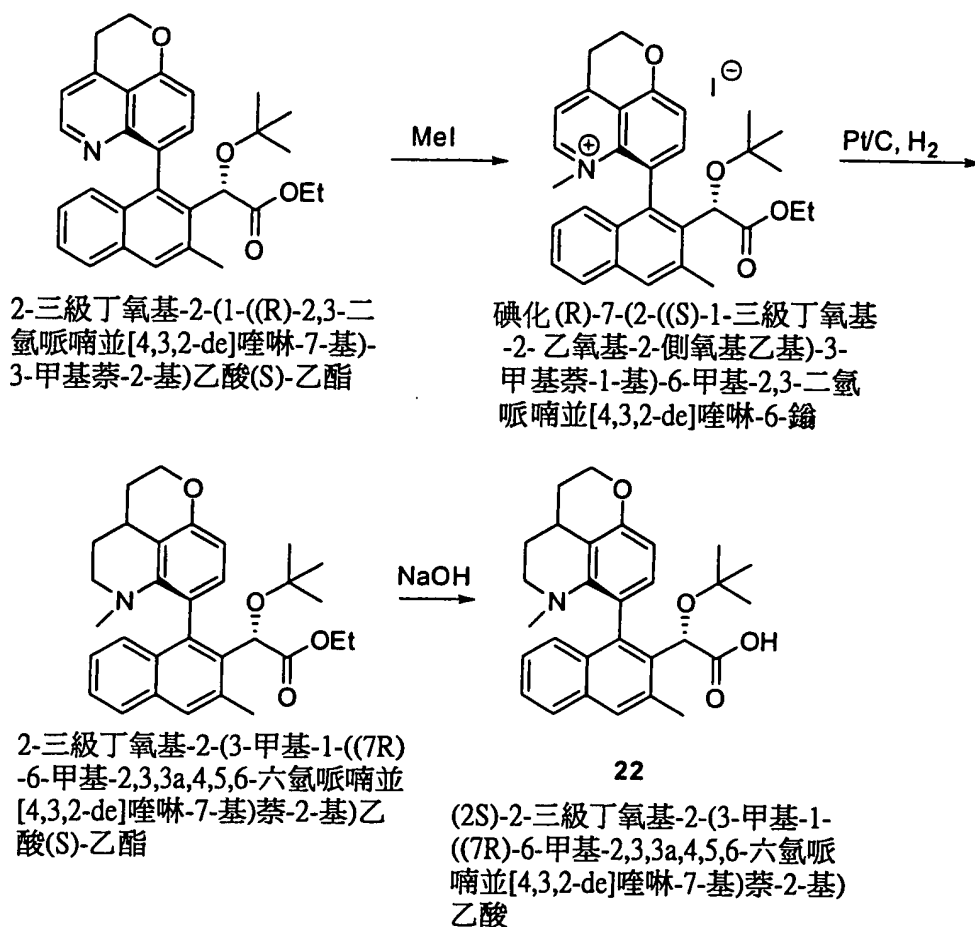
實施例 19 2-三級丁氧基-2-(1-((7R)-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(2S)-甲酯(21)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-((7R)-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(2S)-甲酯(21): 於 0°C 下將 NaH (60%, 5 mg) 加入至 (2S)-2-三級丁氧基-2-(1-((7R)-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (26 mg, 0.06 毫莫耳, 1 當量) 之 DMF (1.5 ml) 溶液中。經攪拌 30 分鐘後, 對該溶液加入 MeI (50 μl ,

過量)。令該反應物於 0°C 下經攪拌 1 小時。令該反應混合物經真空濃縮並經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。令產物經冷凍乾燥以生成白色粉末之 2-三級丁氧基-2-(1-((7R)-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (2S)-甲酯 (11 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.05 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₂₉H₃₄NO₄: 460.58; 結果: 460.1。

實施例 20 (2S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-((7R)-6-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酸 (22)



製備碘化(R)-7-(2-((S)-1-三級丁氧基-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基萘-1-基)-6-甲基-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-6-鎗：混合 MeI (0.8 ml, 大過量) 與 2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (37 mg)。令反應物於 50°C 下經加熱 2 天。令該反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗，置於 MgSO_4 上乾燥，經過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠，0-20% MeOH/DCM)純化以生成綠色油之所欲產物 (50 mg)。

LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M]⁺ 計算 $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{NO}_4$: 484.61 ; 結果 : 484.3。

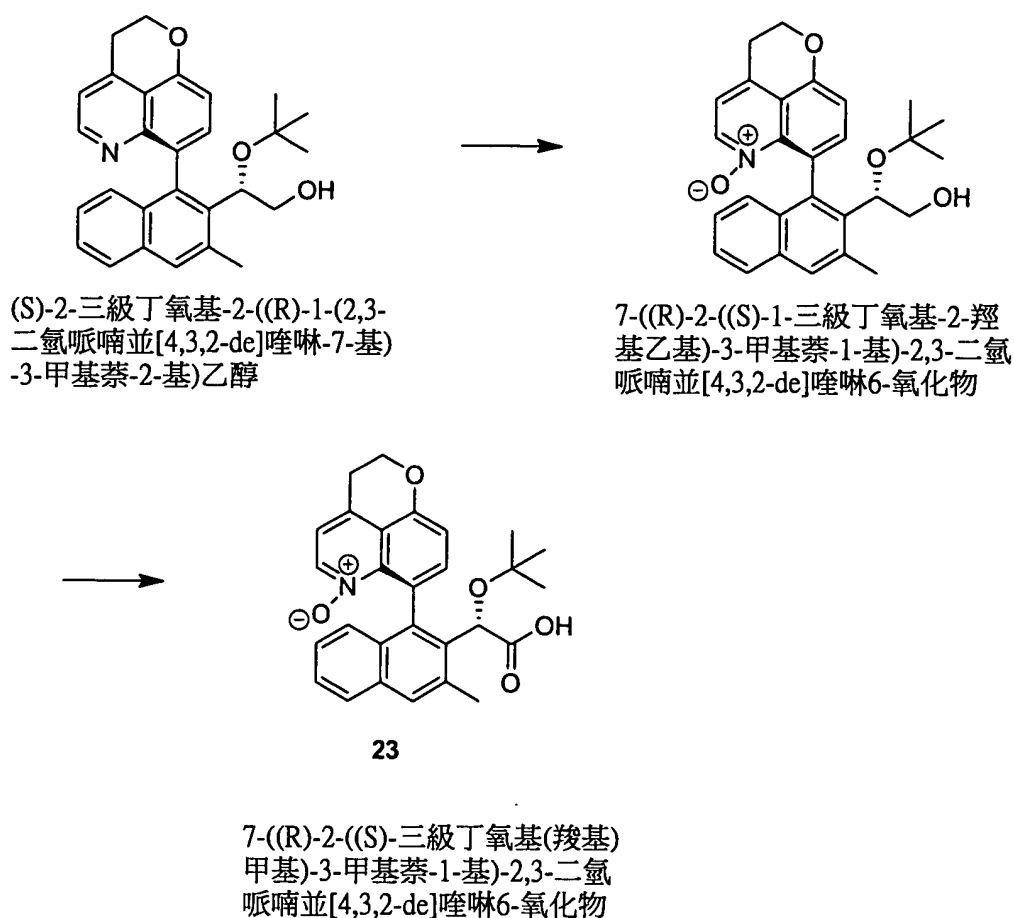
製備 2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-((7R)-6-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酸

(2S)-乙酯：令碘化(R)-7-(2-((S)-1-三級丁氧基-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基萘-1-基)-6-甲基-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-6-鎘(50 mg)溶解於EtOH (20 ml)中並對該溶液加入1滴HOAc。加入10% Pt/C (30 mg)並令所生成之反應混合物於室溫和氫氣(1 atm, 球形瓶)下經隔夜攪拌。令該反應混合物經過濾並經乙酸乙酯稀釋且經鹽水沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0-20% MeOH/DCM)純化以生成灰色固體之2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-((7R)-6-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酸(2S)-乙酯(15 mg)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算C₃₁H₃₈NO₄: 488.63; 結果: 488.2。

製備(2S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-((7R)-6-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酸(22): 將2N氫氧化鈉(1 ml)加入至2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-((7R)-6-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酸(2S)-乙酯(12 mg, 0.021毫莫耳)之乙醇(1 ml)溶液中並令所生成之反應混合物於80°C下經隔夜加熱。隨後令該反應混合物經濃縮及逆相HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成白色粉末之(2S)-2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-((7R)-6-甲基-2,3,3a,4,5,6-六氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酸(22)(2.6 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.41 (m,

1H), 4.28 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.67, 2.62 (s, s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算 C₂₉H₃₄NO₄ : 460.58 ; 結果 : 461.3。

實施例 21 7-((R)-2-((S)-三級丁氧基(羧基)甲基)-3-甲基萘-1-基)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉6-氧化物 (23)



製備 7-((R)-2-((S)-1-三級丁氧基-2-羥基乙基)-3-甲基萘-1-基)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉6-氧化物：將 3-氯過氧苯甲酸 (77%, 36 mg, 0.161 毫莫耳) 加入至 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙醇 (6C, 31 mg, 0.727 毫莫耳) 之二氯甲烷 (1.3

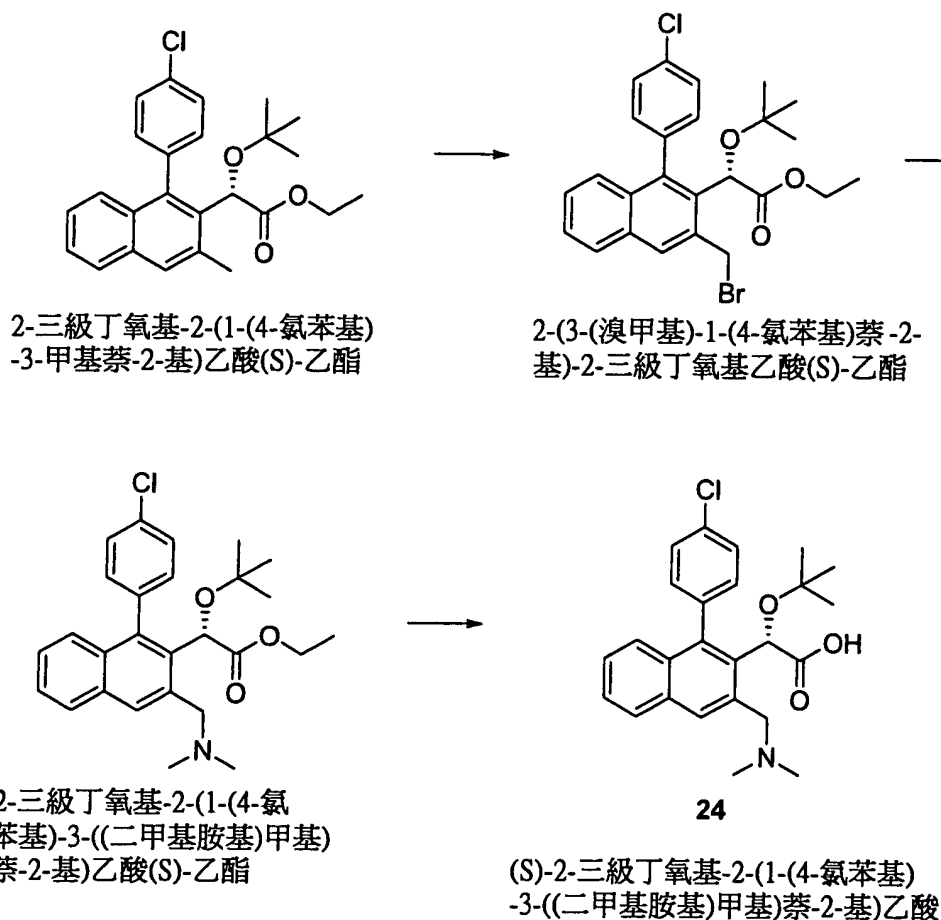
m1)溶液中並令反應混合物經攪拌7小時。加入另一份3-氯過氧苯甲酸(26 mg, 0.116毫莫耳)並令反應混合物經隔夜攪拌且經飽和硫代硫酸鈉溶液驟冷。令所生成之混合物經乙酸乙酯萃取，經飽和碳酸氫鈉溶液和鹽水沖洗，經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及逆相HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末(4.7 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M]⁺計算C₂₈H₃₀NO₄: 443.5; 結果: 443.9。

製備7-((R)-2-((S)-三級丁氧基(羧基)甲基)-3-甲基萘-1-基)-2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉6-氧化物(23): 於0°C下將H₅IO₆/CrO₃儲存液(0.439 M, 0.1 ml, 0.423毫莫耳)加入至7-((R)-2-((S)-1-三級丁氧基-2-羥基乙基)-3-甲基萘-1-基)-2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉6-氧化物(4.7 mg, 0.0106毫莫耳)之濕乙腈(0.75%水, 1 ml)溶液中。令該反應混合物於室溫下經攪拌90分鐘並加入另一份H₅IO₆/CrO₃儲存液(0.439 M, 0.1 ml)。經攪拌90分鐘後，令該反應混合物經飽和NaHCO₃溶液驟冷並經乙酸乙酯(2x)萃取。令有機層經水和飽和NaHSO₃溶液沖洗並經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及逆相HPLC (Gemini, 5-100%乙腈/H₂O + 0.1% TFA)純化以生成黃色粉末(1.2 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.67-4.55 (m,

2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)。

LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₈NO₅: 458.5; 結果: 458.1。

實施例 22 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基甲基)萘-2-基)乙酸(24)



製備 2-(3-(溴甲基)-1-(4-氯苯基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(S)-乙酯: 將 NBS (24 mg, 0.13 毫莫耳) 和 AIBN (催化量) 加入至 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (3K, 43 mg, 0.0105 毫莫耳) 之 CCl₄ (2 ml) 溶液中。令反應混合物經迴流 5 小時。經冷卻至室溫後, 令該反應混合物經 DCM 稀釋, 經飽和 NaHCO₃ 沖洗, 經 DCM

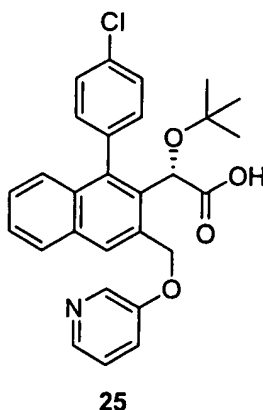
萃取並令有機層結合且置於 MgSO_4 上乾燥，經過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物 (12 mg)。 ^1H -MNR 400 MHz (CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 1H), 7.43-7.15 (m, 7H), 5.11 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 1.20-1.15 (m, 3H), 0.96 (s, 9H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((二甲基胺基)甲基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將二甲胺(2M THF溶液，0.12 μl)加入至 2-(3-(溴甲基)-1-(4-氯苯基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(S)-乙酯(12 mg, 0.0245毫莫耳)之 THF (1 ml)溶液中。令反應混合物於室溫下經攪拌1小時。真空下除去溶劑並隨後令殘餘物經閃爍層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物 (8 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClNO}_3$: 454.2; 結果: 454.2, 456.1。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((二甲基胺基)甲基)萘-2-基)乙酸(24)：將 NaOH 溶液(2N, 100 μl)加入至 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((二甲基胺基)甲基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯之 THF (0.5 ml)和 MeOH (0.5 ml)溶液中。令反應混合物於室溫下經攪拌1天。令該反應混合物經 HOAc 中和並經濃縮。令殘餘物溶解於 MeOH 中並經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)純化以生成所欲之產物 (3.7 mg)。 ^1H -NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 4.2\text{ Hz}$, 1H), 7.65-7.52 (m, 5H), 7.32-7.30 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.47

(d, $J = 7$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.12 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算 C₂₅H₂₉ClNO₃: 426.2; 結果: 426.1, 428.1 (M+H⁺)。

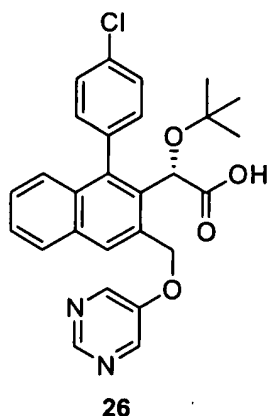
實施例 23 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((吡啶-3-基氧)甲基)萘-2-基)乙酸 (25)



(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((吡啶-3-基氧)甲基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((吡啶-3-基氧)甲基)萘-2-基)乙酸 (25): 藉由類似實施例 22 之方法, 唯於步驟 2 中使用 K₂CO₃ 和吡啶-3-醇以替代二甲胺, 製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((吡啶-3-基氧)甲基)萘-2-基)乙酸 (25)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 3H), 7.64-7.49 (m, 5H), 7.34-7.31 (m, 2H), 6.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 0.92 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算 C₂₈H₂₇ClNO₄: 476.2; 結果: 476.0, 478.0。

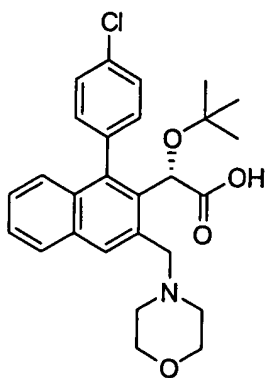
實施例 24 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((嘧啶-5-基氧)甲基)萘-2-基)乙酸 (26)



(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((嘧啶-5-基氧)甲基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((嘧啶-5-基氧)甲基)萘-2-基)乙酸 (26)：藉由類似實施例 22 之方法，唯於步驟 2 中使用 K_2CO_3 和嘧啶-5-醇以替代二甲胺，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-((嘧啶-5-基氧)甲基)萘-2-基)乙酸 (26)。 ^1H -NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.58-7.26 (m, 4H), 5.72-5.70 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 1.02 (s, 9H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z)：[M+H] $^+$ 計算 $C_{27}H_{26}ClN_2O_4$ ：477.2；結果：477.1, 478.1。

實施例 25 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(咪啉基甲基)萘-2-基)乙酸 (27)

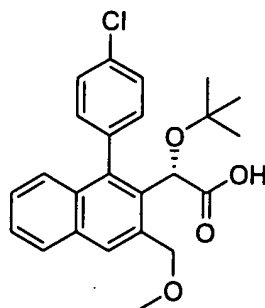


27

(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(咪啉基甲基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(咪啉基甲基)萘-2-基)乙酸 (27)：藉由類似實施例 22 之方法，唯於步驟 2 中使用咪啉以替代二甲胺，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(咪啉基甲基)萘-2-基)乙酸 (27)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.81-4.78 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 4H), 1.16 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₂₇H₃₁ClNO₄：468.2；結果：468.0, 470.1。

實施例 26 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(甲氧基甲基)萘-2-基)乙酸 (28)

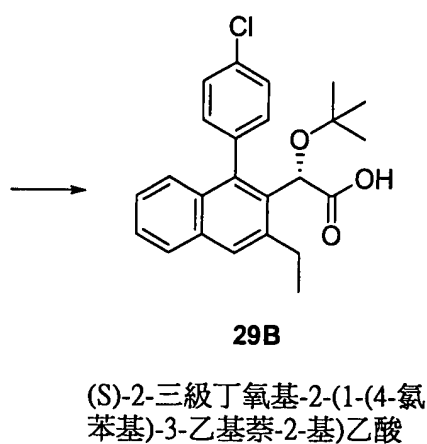
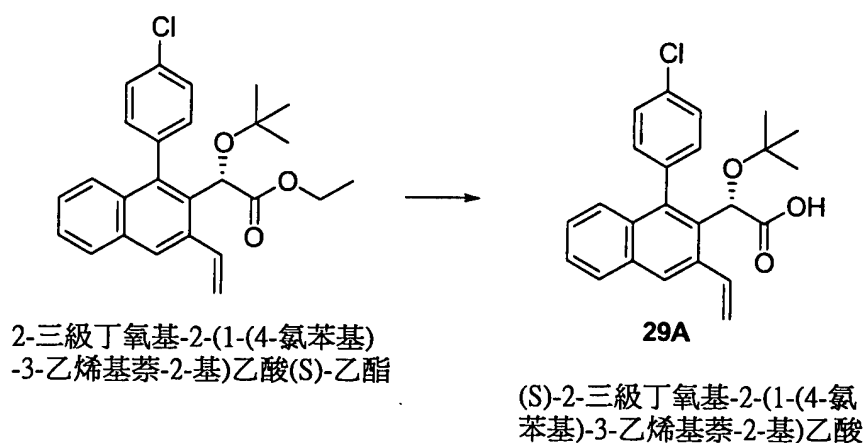
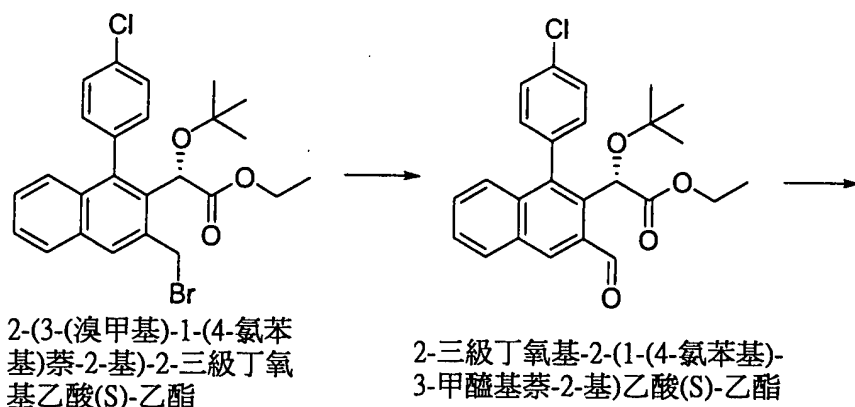


28

(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(甲氧基甲基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(甲氧基甲基)萘-2-基)乙酸 (28)：藉由類似實施例 22 之方法，唯於使用甲氧化鈉和甲醇以替代二甲胺和 THF 且令反應物於 50°C 下經加熱 3 小時，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(甲氧基甲基)萘-2-基)乙酸 (28)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.50-7.13 (m, 7H), 5.06 (s, 1H), 4.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M-H]⁺ 計算 C₂₄H₂₄ClO₄：411.1；結果：411.0, 413.0。

實施例 27 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-乙烯基萘-2-基)乙酸 (29A) 和 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-乙基萘-2-基)乙酸 (29B)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲醯基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 N-甲基咪啉 N-氧化物 (478 mg, 4.08 毫莫耳) 和 4Å 分子篩 (200 mg) 加入至得自實施例 22 之 2-(3-(溴甲基)-1-(4-氯苯基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(S)-乙酯 (200 mg, 0.408 毫莫耳) 之乙腈 (4 ml) 溶液中。令反應混合物於室溫下經攪拌 2 小時。加入另一份 N-甲基咪啉 N-氧化物 (500 mg, 4.27 毫莫耳) 並令該反應混合物於室溫下再經攪拌 2 小

時。隨後令該反應混合物經過濾並令有機相經飽和 NaHCO_3 沖洗，經 DCM 萃取且置於 MgSO_4 上乾燥。令有機層經過濾和濃縮且經閃爍管柱層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物(110 mg, 64%)。 ^1H -MNR 400 MHz (CDCl_3) δ 10.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.55-7.23 (m, 7H), 5.19 (s, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-乙炔基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：於 -78°C 下將 $n\text{-BuLi}$ (1.6M 己烷溶液, 90 μl) 逐滴加入至溴化甲基三苯膦鎢(60 mg, 0.168 毫莫耳)之 THF (1 ml) 懸浮液中，並經 30 分鐘後加入 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲醯基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(12 mg, 0.028 毫莫耳)之 THF (1 ml) 溶液。令反應混合物回溫至室溫並於室溫下經攪拌 2 小時。對該混合物加入藉由將 $n\text{-BuLi}$ (1.6M 己烷溶液, 300 μl) 加入至溴化甲基三苯膦鎢(200 mg, 0.65 毫莫耳)之 THF (2 ml) 懸浮液所製備之另一混合物中且於 -78°C 下經攪拌 15 分鐘。隨後令反應混合物回溫至室溫並於室溫下經攪拌 1 小時。令該反應混合物經 EtOAc 稀釋，經飽和 NH_4Cl 沖洗且經 EtOAc 萃取。令有機層結合，置於 MgSO_4 乾燥，經過濾和真空濃縮且經閃爍管柱層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物(7.4 mg)。 ^1H -MNR 400 MHz (CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.43-7.17 (m, 6H), 5.62 (dd, $J = 8.1, 2$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 5.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H),

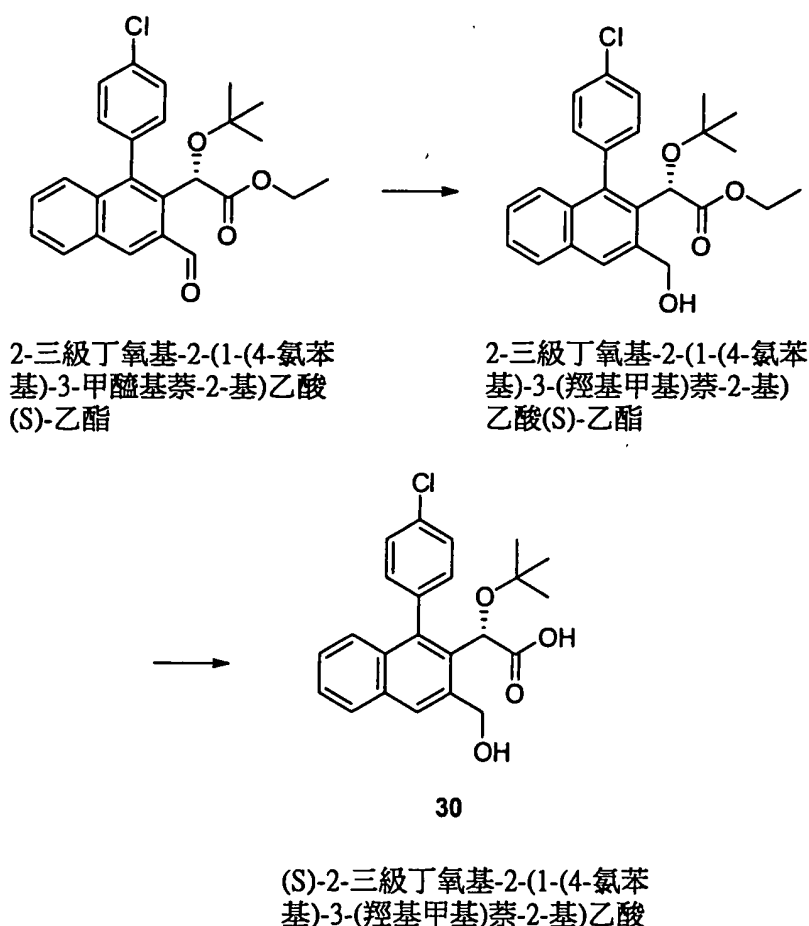
4.06-4.02 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H), 0.93 (s, 9H)。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-乙烯基萘-2-基)乙酸 (29A)：將 2N NaOH (280 μl) 加入至 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-乙烯基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (7.4 mg, 0.0175 毫莫耳) 之 THF/MeOH (1/1, 1 ml) 溶液中。令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌。隨後提升溫度至 40°C 並令該反應混合物經攪拌 4 小時。隨後令反應物冷卻並藉由加入 HOAc 加以中和。令該反應混合物經真空濃縮並令殘餘物經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化以生成所欲之產物 (5.3 mg)。¹H-NMR : 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ 計算 C₂₄H₂₃ClO₃ : 393.1 ; 結果 : 393.0。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-乙基萘-2-基)乙酸 (29B)：將 Rh/Al₂O₃ (催化量) 加入至 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-乙烯基萘-2-基)乙酸 (4 mg, 0.010 毫莫耳) 之 EtOH (1.5 ml) 溶液中並令所生成之混合物於室溫和氫氣 (1 atm, 球形瓶) 下經攪拌 2 小時。令該反應混合物經通過寅氏鹽過濾，經真空濃縮且令殘餘物經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化以生成所欲之產物 (0.8 mg)。¹H-NMR : 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.81

(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.33-7.20 (m, 3H), 5.20 (s, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): $[M-H]^-$ 計算 $C_{24}H_{24}ClO_3$: 395.1; 結果: 395.0。

實施例 28 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(羥基甲基)萘-2-基)乙酸(30)

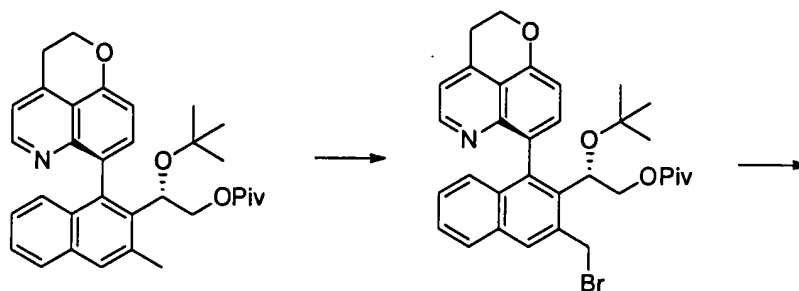


製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(羥基甲基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯: 於 0°C 下將 $NaBH_4$ (2 mg, 0.053 毫莫耳) 加入至 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲醯基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (12 mg, 0.0283 毫莫耳) 之 DCM/EtOH (1/1, 1

m1) 溶液中並令反應混合物於 0°C 下經攪拌 2 小時。藉由加入飽和 NH_4Cl 使該反應驟冷。令所生成之混合物經 DCM 萃取，置於 MgSO_4 上乾燥，並經過濾、真空濃縮及閃爍管柱層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物(8 mg)。
 ^1H -MNR 400 MHz (CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.02 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.82 (bs, 1H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H)。

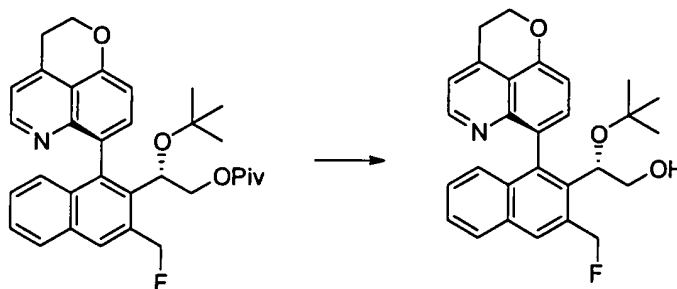
製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(羥基甲基)萘-2-基)乙酸 (30)：使用類似於製備實施例 22 之 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基甲基)萘-2-基)乙酸之方法，製備標的化合物。該化合物係藉由逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/ H_2O) 純化。 ^1H -NMR : 400 MHz (CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 5.09 (s, 1H), 5.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $[\text{M}-\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClO}_4$: 397.1 ; 結果 : 396.9, 399.0。

實施例 29 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙酸 (31)



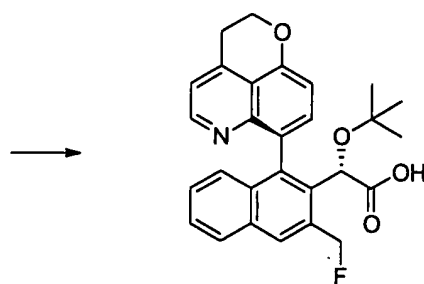
特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酯

特戊酸(S)-2-((R)-3-(溴甲基)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酯



特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙酯

(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙醇



31

(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙酸

製備特戊酸(S)-2-((R)-3-(溴甲基)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酯：使用類似於製備實施例22之2-(3-(溴甲基)-1-(4-氯苯基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(S)-乙酯之方法，製備標的化合物。
LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₃H₃₇BrNO₄ : 590.2 ; 結果 : 590.0, 592.0。

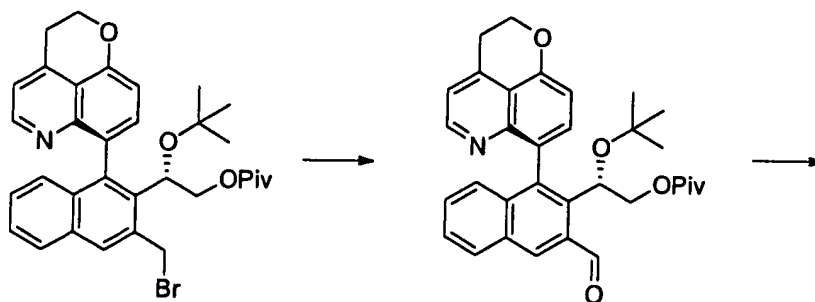
製備特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙酯：將 AgF (8 mg, 0.063毫莫耳)加入至特戊酸(S)-2-(3-(溴甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酯(15 mg, 0.0255毫莫耳)之乙腈(1 ml)溶液中。令反應混合物於室溫下經攪拌1天。令該反應混合物隨後經飽和 NaHCO₃沖洗，經 EtOAc萃取，置於 MgSO₄上乾燥並經過濾、真空濃縮及閃爍管柱層析(矽膠，0-30%乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物(13 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：[M+H]⁺計算 C₃₃H₃₇FNO₄：530.3；結果：530.1。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙醇：將 2N NaOH (240 μl)加入至特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙酯(13 mg, 0.024毫莫耳)之 THF (1 ml)和 MeOH (0.5 ml)溶液中。令反應混合物於室溫下反應1天。令該反應混合物經飽和 NaHCO₃沖洗並經 EtOAc萃取。令有機層結合，置於 MgSO₄乾燥，經過濾和閃爍管柱層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物(5 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：[M+H]⁺計算 C₂₈H₂₉FNO₃：446.2；結果：446.0。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙酸(31)：於 0°C 下將 H₅IO₆/CrO₃ (0.439M之濕乙腈儲存液，400 μl)加入至 (2S)-2-三級丁氧基-2-(1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-

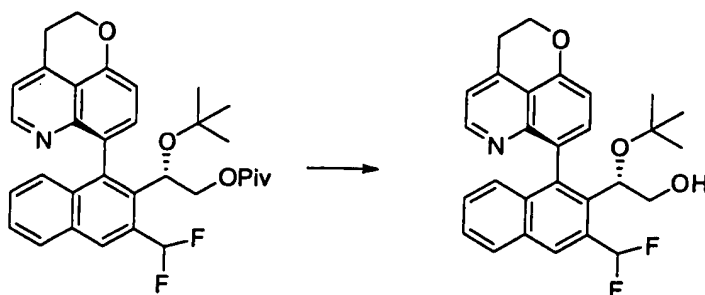
基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙醇(5 mg, 0.0112毫莫耳)之濕乙醇(0.75重量%水)溶液中。令反應混合物於0°C下經攪拌30分鐘。令該反應混合物經過濾及逆相HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化以生成所欲之產物(0.8 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.01-5.74 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.59 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6Hz, 2H), 0.81 (s, 9H)。¹⁹F-NMR 400 MHz (CD₃OD) δ -77.51 (s, 1F)。¹⁹F-NMR 400 MHz (CD₃OD) δ -77.51 (s, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算 C₂₈H₂₇FNO₄: 460.2; 結果: 460.1。

實施例30 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酸(32)



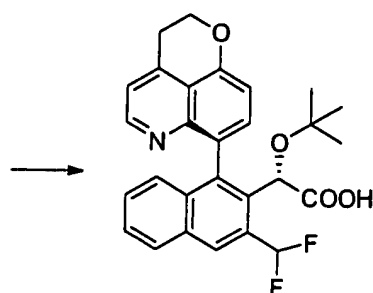
特戊酸(S)-2-((R)-3-(溴甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酯

特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲醯基萘-2-基)乙酯



特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酯

(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙醇



32

(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酸

製備特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲醯基萘-2-基)乙酯：類似於製備實施例27之2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲醯基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯之方法，製備標的化合物。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺計算C₃₃H₃₆NO₅: 526.2; 結果: 526.1。

製備特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-(二氟甲基)-1-

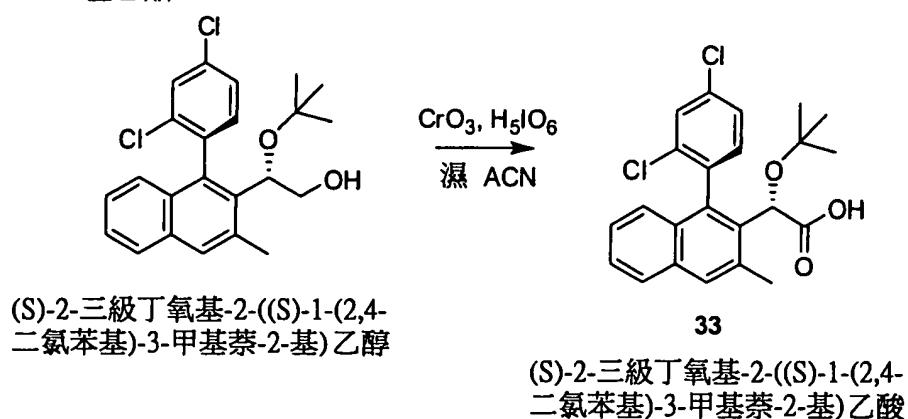
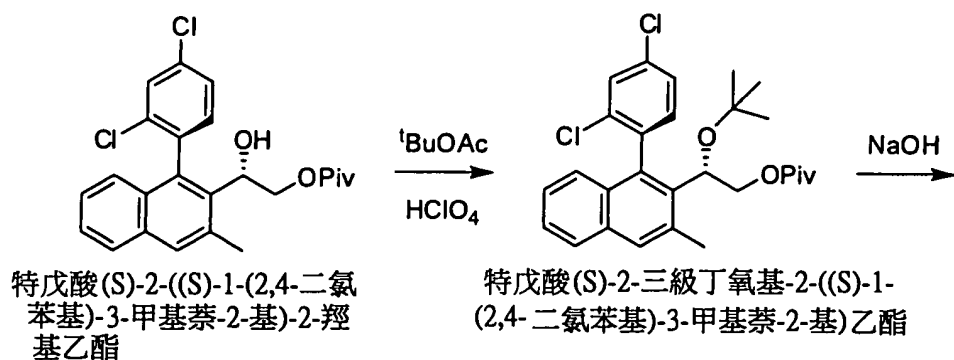
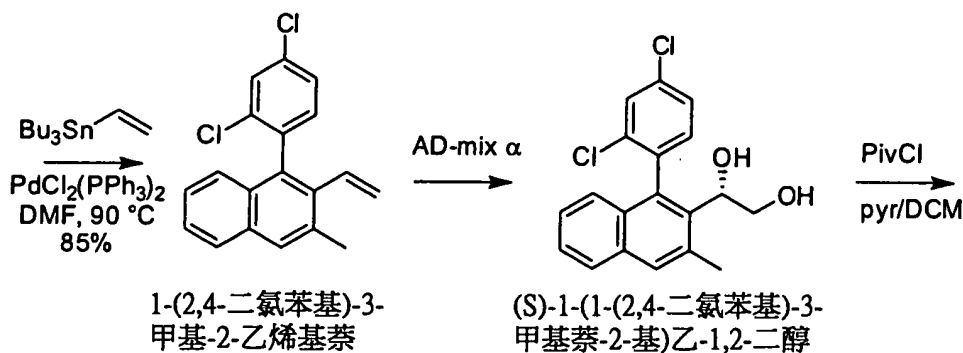
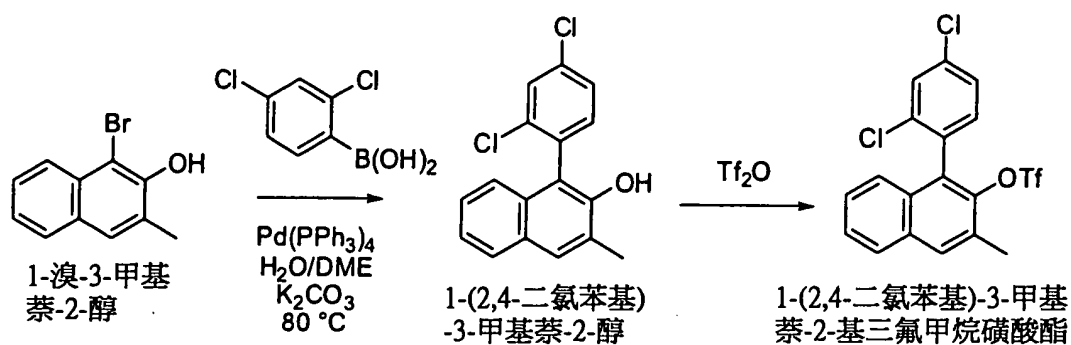
(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酯：將雙(2-甲氧基乙基)胺三氟化硫(Deoxofluor; 20 μ l, 0.105毫莫耳)加入至特戊酸(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲醯基萘-2-基)乙酯(18 mg, 0.0343毫莫耳)之DCM (1.5 ml)溶液中。令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌。加入更多之Deoxofluor (300 μ l, 1.6毫莫耳)並令該反應混合物於室溫下經週末攪拌。令該反應混合物經飽和NaHCO₃沖洗並經DCM萃取。令有機層結合，經真空濃縮且經閃爍管柱層析(矽膠，0-30%乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物(20 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺計算C₃₃H₃₆F₂NO₄ : 548.2 ; 結果 : 548.1。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙醇：藉由類似於製備實施例29之(2S)-2-三級丁氧基-2-(1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙醇之方法，製備標的化合物。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺計算C₂₈H₂₈F₂NO₃ : 464.2 ; 結果 : 464.1。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-3-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)萘-2-基)乙酸(32)：藉由類似於製備實施例29之(2S)-2-三級丁氧基-2-(1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-(氟甲基)萘-2-基)乙酸之方法，製備標的化合物。¹H-NMR : 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.00-7.81 (m, 3H), 7.69-7.54 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz,

1H), 7.04 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.75 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.07 (s, 9H)。 ^{19}F -NMR 400 MHz (CD_3OD) δ -77.77 (s, 2F)。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{NO}_4$: 478.1; 結果: 478.1。

實施例 31 三級丁氧基-[1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸 (33)



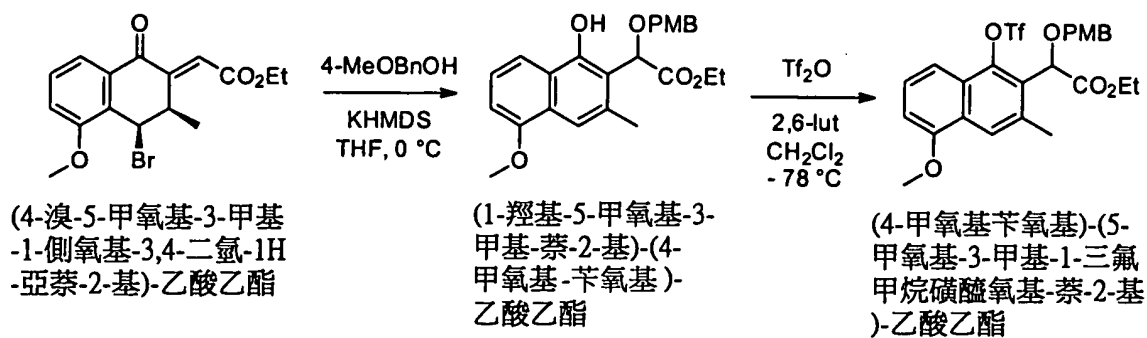
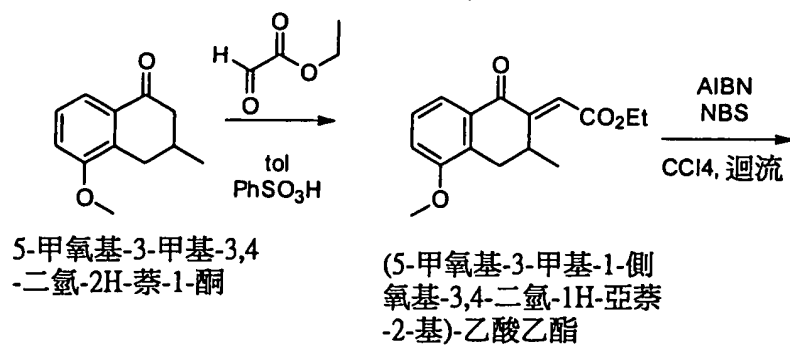
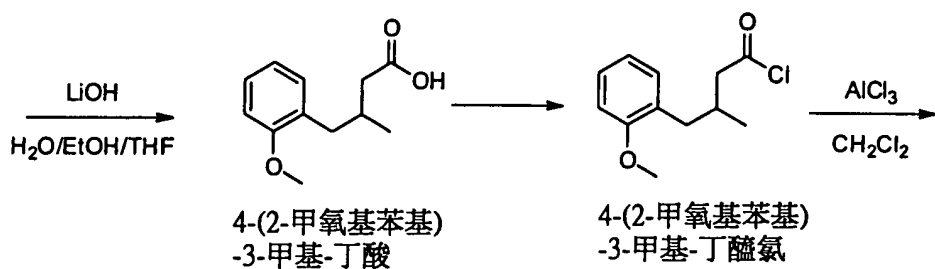
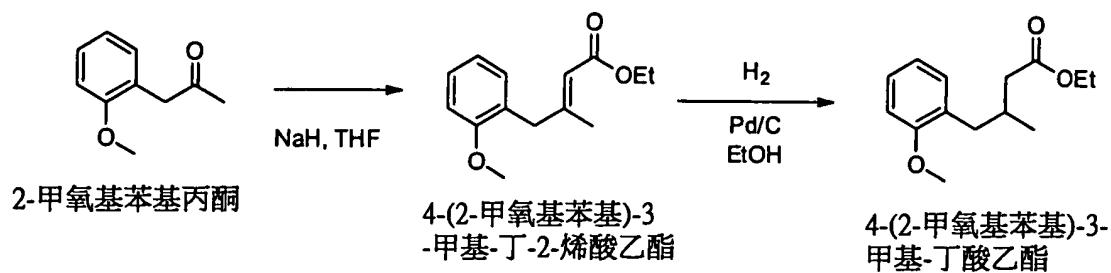
製備 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基萘-2-醇：令 2,4-二氯苯基硼酸 (1.0 g)、四(三苯膦)鈀(0) (300 mg) 及 1-溴-3-甲基萘-2-醇 (5B, 625 mg) 於 2M K_2CO_3 (5.3 ml) 和 DME (26 ml)

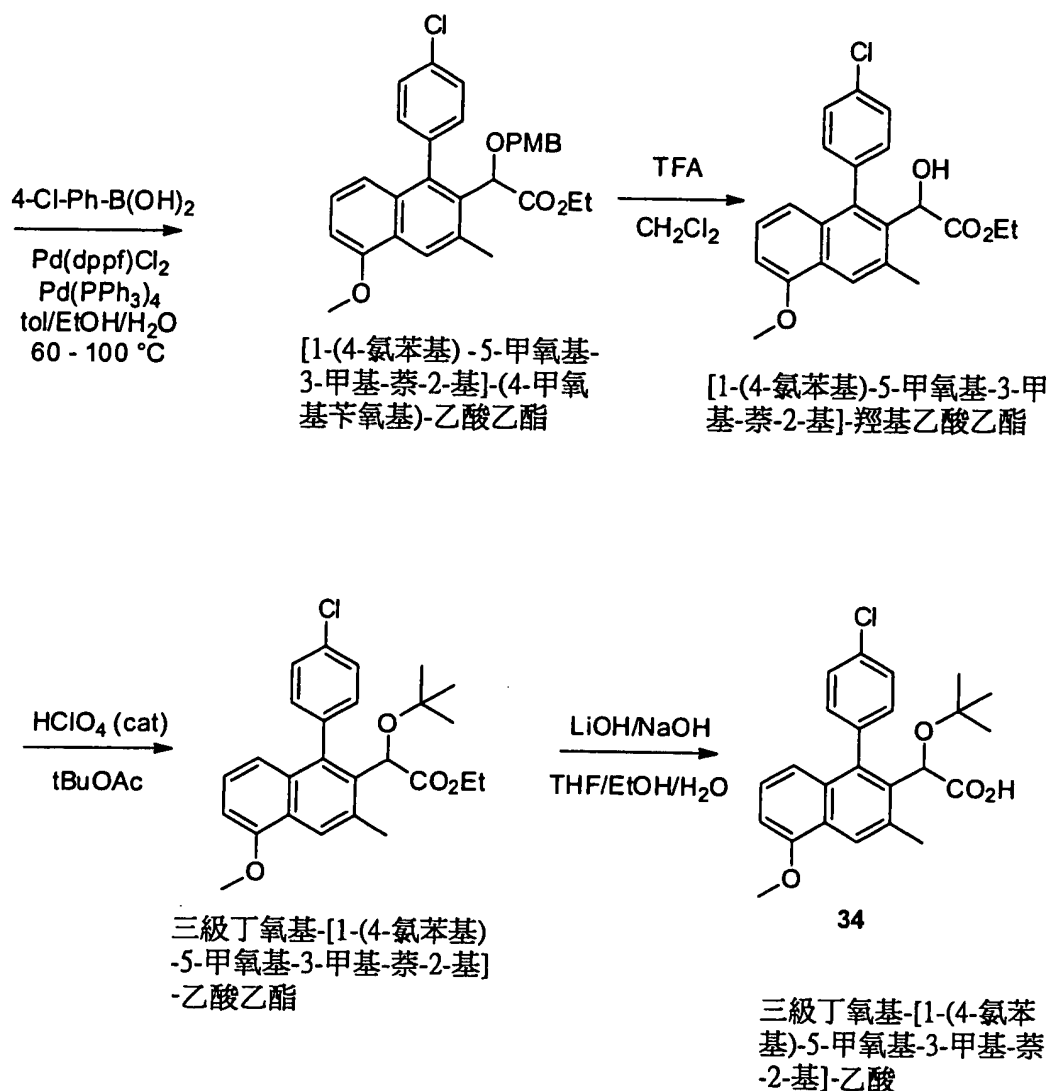
中之混合物經氫氣脫氣並密封於 Schlenk 管中。加熱反應物至 80°C 達 75 分鐘並隨後冷卻至室溫。令反應物經 EtOAc 稀釋並經通過矽膠墊過濾。令該矽膠經 EtOAc 沖洗並令結合之有機相經濃縮。令粗殘餘物經閃爍管柱層析 (0-18% EtOAc 之己烷溶液) 純化以生成所欲之產物 (784 mg)。

製備 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基萘-2-基三氟甲烷磺酸酯：類似於製備實施例 2 之化合物 **4C**，唯使用起始物 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基萘-2-醇以替代化合物 **4B**，製備 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基萘-2-基三氟甲烷磺酸酯。¹H-NMR：400 MHz, (CDCl₃) δ 7.85-7.90 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (app dt, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.32-7.49 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)。

製備三級丁氧基-[1-(2,4-二氯-苯基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸 (**33**)：類似於製備實施例 1 之化合物 **3K**，唯使用起始物 1-(2,4-二氯苯基)-3-甲基萘-2-基三氟甲烷磺酸酯以替代化合物 **3E**，製備三級丁氧基-[1-(2,4-二氯-苯基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸 (**33**)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃CN) δ 7.84 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.37 (app dt, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.06 (s, 9H)。

實施例 32 三級丁氧基-[1-(4-氯-苯基)-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸 (**34**)





製備 4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-丁-2-烯酸乙酯：令於配備有內部溫度計和添加漏斗之三頸圓底燒瓶內的氫化鈉(60%礦物油溶液，4.14 g)之 THF (200 ml)混合物於氬氣下經冷卻至 10°C。逐滴加入(二乙氧基磷鹽基)乙酸乙酯(21 ml)(產生熱和氣體)並維持內部溫度低於室溫。經加入後，令反應混合物於室溫下經攪拌 10 分鐘並隨後冷卻至 0°C。歷經 5 分鐘逐滴加入 2-甲氧基苯基丙酮(5 g)之 THF (25 ml)溶液。令反應物經隔夜回溫至室溫。於有效冷卻下，令該反應物經水(200 ml)驟冷，隨後加入 AcOH (至 pH 約 6)並經 EtOAc 萃取。令結合之有機相先後經 NaHCO₃ 溶液、水及鹽

水沖洗，置於 Na_2SO_4 上乾燥且經濃縮。令粗殘餘物經閃爍管柱層析純化以生成所欲之化合物 (5.73 g)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.24 (app dt, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 1.26 (t, 3H)。

製備 4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-丁酸乙酯：令 Pd/C (10%, 濕 Degussa, 300 mg) 脫氣。先後加入經氬氣脫氣之乙醇 (60 ml) 和 4-(2-甲氧基-苯基)-3-甲基-丁-2-烯酸乙酯 (5.7 g, 24 毫莫耳)。氬氣通過該乙醇冒出並令反應物於氬氣 (1 atm; 球形瓶) 下經隔夜攪拌。除去該球形瓶並令該反應物經氬氣沖洗且經通過寅氏鹽過濾。令該寅氏鹽經乙酸乙酯沖洗並令濾液置於硫酸鎂上乾燥且經濃縮。使用未經進一步純化之粗殘餘物。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}]^+$ 計算 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 236.14; 結果: 236.96。

製備 4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-丁酸：令 4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-丁酸乙酯 (24 毫莫耳，得自前反應之粗產物) 之 THF (50 ml)、EtOH (50 ml) 及 LiOH (1M, 50 ml) 溶液於室溫下經隔夜攪拌。令反應物經 1M HCl 酸化並經 EtOAc 萃取。令結合之萃取液經鹽水沖洗並置於硫酸鈉上乾燥。經濃縮生成所欲之產物，且使用未經進一步純化之該產物。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}]^+$ 計算 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 208.11; 結果: 208.86。

製備 4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-丁醯氯：將草醯氯 (2M DCM 溶液, 36 ml) 加入至丁酸 4-(2-甲氧基苯基)-3-甲酯 (24

毫莫耳，得自前反應之粗產物)之二氯甲烷(36 ml)溶液中。令反應物於室溫下經攪拌1小時。真空下除去所有揮發物並使用未經進一步純化之粗殘餘物。

製備 5-甲氧基-3-甲基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮：令 AlCl_3 (6.4 g)和 CH_2Cl_2 (100 ml)之混合物經冷卻至 0°C 。對該混合物加入 4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基丁醯氯(24毫莫耳，得自前反應之粗產物)。令反應物緩慢回溫至室溫並隨後經緩慢倒至冰上加以驟冷。令該混合物經二氯甲烷(3x)萃取並令結合之有機相經 1M HCl 和水沖洗，置於硫酸鈉上乾燥且經濃縮。經閃爍管柱層析純化生成所欲之產物(1.65 g，自 4-(2-甲氧基-苯基)-3-甲基-丁-2-烯酸乙酯呈 36% 產率)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$: 191.11; 結果: 191.19。

製備 (5-甲氧基-3-甲基-1-側氧基-3,4-二氫-1H-亞萘-2-基)-乙酸乙酯：令於重壁密封管內之 5-甲氧基-3-甲基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮(1.3 g, 6.8毫莫耳)、乙醛酸乙酯(3 ml, 50% 甲苯溶液)、苯磺酸(100 mg)、硫酸鎂(5 g)及甲苯(30 ml)經加熱至 120°C 達 13 小時。令反應物經冷卻至室溫，經過濾，經水稀釋且經乙酸乙酯萃取。令萃取物經鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥且經濃縮。令粗殘餘物經閃爍管柱層析純化以生成所欲之產物(960 mg, 51% 產率)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 275.13; 結果: 275.26。

製備 (4-溴-5-甲氧基-3-甲基-1-側氧基-3,4-二氫-1H-亞萘-2-基)-乙酸乙酯：令 (5-甲氧基-3-甲基-1-側氧基-3,4-二氫-

1H-亞萘-2-基)-乙酸乙酯 (480 mg)、NBS (420 mg)及 AIBN (30 mg)之 CCl_4 (18 ml)混合物經迴流3小時。令反應混合物隨後冷卻至室溫，經飽和碳酸氫鈉溶液驟冷並經二氯甲烷 (2x)萃取。令結合之有機相經水沖洗、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮及閃爍管柱層析純化以生成淡褐色固體 (420 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrO}_4$: 353.03; 結果: 352.91。

製備 (1-羥基-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基)-(4-甲氧基-苧氧基)-乙酸乙酯: 於 0°C 下將 KHMDS (0.5M 甲苯溶液, 3.4 ml, 3當量)加入至 4-甲氧基苧醇 (0.27 ml, 4當量)之 THF (11 ml)溶液中並令所生成之混合物於 0°C 下經攪拌10分鐘。緩慢加入 (4-溴-5-甲氧基-3-甲基-1-側氧基-3,4-二氫-1H-亞萘-2-基)-乙酸乙酯 (200 mg)之 THF (1 ml)溶液。經於 0°C 下經攪拌3分鐘後，令反應物經檸檬酸 (1M)驟冷並經 EtOAc 萃取。令有機萃取液經鹽水沖洗，置於 Na_2SO_4 上乾燥且經濃縮。令粗殘餘物經閃爍管柱層析 (5-20% EtOAc/己烷)純化以生成微橙色油 (157 mg, 68%產率)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_6$: 411.18; 結果: 411.21。

製備 (4-甲氧基苧氧基)-(5-甲氧基-3-甲基-1-三氟甲烷磺醯氧基-萘-2-基)-乙酸乙酯: 令 (1-羥基-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基)-(4-甲氧基苧氧基)-乙酸乙酯 (157 mg, 0.38毫莫耳)之二氯甲烷 (3.8 ml)溶液於氬氣下經冷卻至 -78°C 。對該溶液加入 2,6-二甲基吡啶 (0.1 ml)和三氟酸酐 (0.1 ml)並於 -78°C 下經攪拌2.5小時。加入飽和碳酸氫鈉 (3 ml)並

令反應混合物回溫至室溫且經二氯甲烷稀釋。分離該二氯甲烷，令水層經 CH_2Cl_2 萃取並令結合之有機相置於硫酸鈉上乾燥且經濃縮。令粗殘餘物經閃爍管柱層析純化以生成所欲之產物 (128 mg, 62% 產率)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 計算 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NaO}_8\text{S}$: 565.11; 結果: 565.23。

製備 [1-(4-氯苯基)-5-甲氧基-3-甲基萘-2-基]-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯: 令 (4-甲氧基苄氧基)-(5-甲氧基-3-甲基-1-三氟甲烷磺醯氧基-萘-2-基)乙酸乙酯 (128 mg, 0.236 毫莫耳)、4-氯苯基硼酸 (74 mg, 2 當量)、EtOH (0.5 ml)、 K_2CO_3 (2M, 0.5 ml) 及甲苯 (1.3 ml) 之溶液於室溫下且於 Schlenk 管中經氬氣脫氣。隨後加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (17 mg) 並密封該管。令反應物經加熱至 60°C 達 14 小時。該反應混合物經 LC/MS 分析顯示 40% 轉化，且目視分析顯示存有顯著量之鈀黑。令粗混合物經注射器通過微濾器過濾至載有 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 之可密封新管中。密封該管並加熱至 100°C 達 16 小時。令反應物冷卻至室溫，經 EtOAc 稀釋並經通過寅氏鹽過濾。濃縮濾液並令粗殘餘物經閃爍管柱層析純化以生成所欲之產物 (60 mg, 50% 產率)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 計算 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClNaO}_5$: 527.99; 結果: 527.44。

製備 [1-(4-氯-苯基)-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基]-羥基-乙酸乙酯: 將三氟乙酸 (58 μl) 加入至 [1-(4-氯-苯基)-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基]-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯 (58 mg, 0.115 毫莫耳) 之二氯甲烷 (3 ml) 溶液中。令反應混合物於室溫下經攪拌 2 小時並隨後小心地經飽和 NaHCO_3 驟冷。令

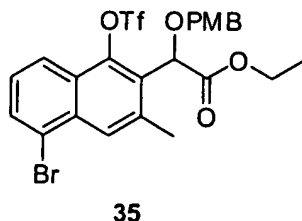
水層經二氯甲烷萃取2次並隨後令結合之有機層經水沖洗、乾燥(Na_2SO_4)、濃縮及閃爍管柱層析純化以生成所欲之產物(23 mg)。

製備三級丁氧基-[1-(4-氯苯基)-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基]乙酸乙酯：令[1-(4-氯苯基)-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基]-羥基-乙酸乙酯(23 mg)和70%過氯酸(3 μl)之乙酸三級丁酯(1 ml)溶液於室溫下經攪拌2小時。經2小時後，該反應顯然已停止，因此加入額外之過氯酸(3 μl)。再經2小時後，未觀察到進一步之轉化(LC/MS分析)。加入飽和碳酸氫鈉溶液並令混合物經乙酸乙酯(3x)萃取。令結合之有機層經乾燥(Na_2SO_4)和濃縮。令粗混合物經閃爍管柱層析純化以生成三級丁氧基-[1-(4-氯苯基)-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基]乙酸乙酯(9 mg)和經回收之起始物(7 mg)。令該經回收之起始物再經類似之反應條件以生成額外之所欲產物(3 mg)。 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (app t, 1H), 6.78 (app t, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.06-4.20 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.185 (t, 3H), 0.98 (s, 9H)。

製備三級丁氧基-[1-(4-氯苯基)-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基]乙酸(34)：將1M LiOH (0.1 ml)加入至三級丁氧基-[1-(4-氯苯基)-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基]乙酸乙酯(12 mg)之THF (0.3 ml)和EtOH (0.1 ml)之溶液中。令反應物於室溫下經攪拌30分鐘並隨後加入THF (0.3 ml)、EtOH (0.3 ml)及1M NaOH (0.3 ml)。令該反應物經加熱至70°C達2.5

小時並隨後冷卻至室溫。加入甲酸直至 pH 約 5。令反應混合物直接經 HPLC (Gemini, 50-100% MeCN/H₂O, 含有 0.1% TFA) 純化。令產物經冷凍乾燥以生成白色粉末 (8 mg)。
¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ 8.09 (s, 1H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.32 (br d, 1H), 7.26 (app t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M-OTfBu]⁺ 計算 C₂₀H₁₆ClO₃: 339.79; 結果: 339.07。

實施例 33 2-(5-溴-3-甲基-1-((三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯 (35)

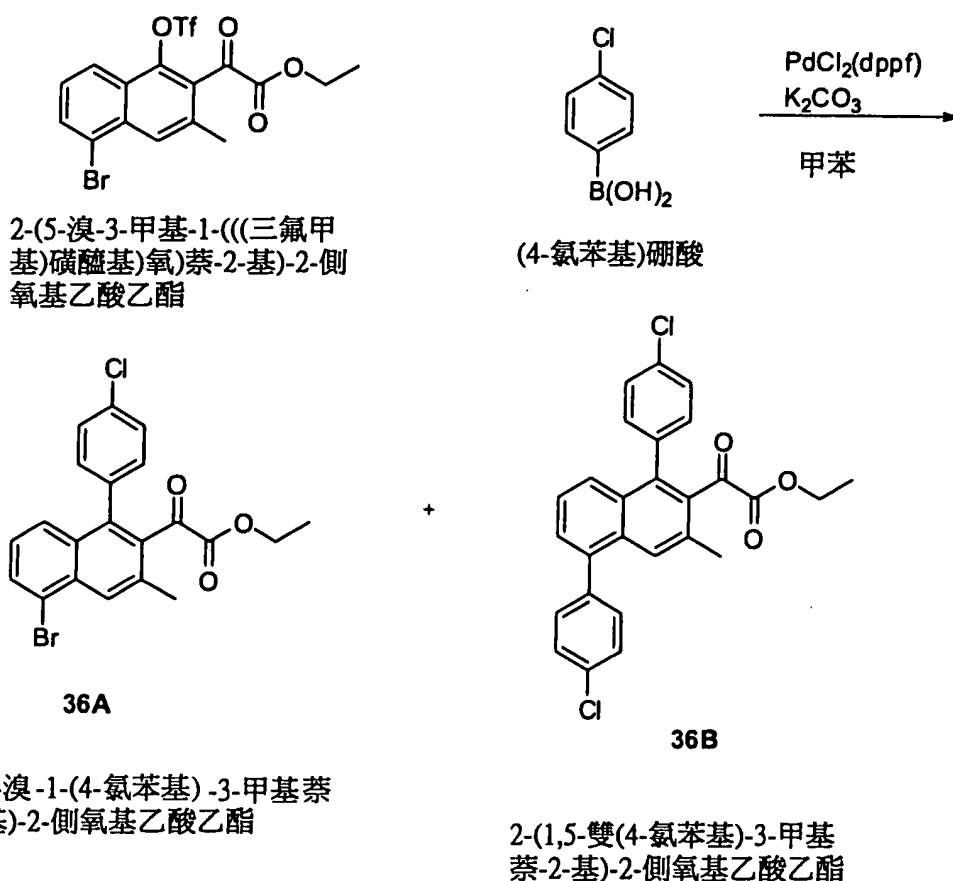


35
 2-(5-溴-3-甲基-1-((三氟甲基磺酰基)氧)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄基)氧乙酸乙酯

製備 2-(5-溴-3-甲基-1-((三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯 (35): 類似於製備實施例 32 之 2-(6-甲氧基-3-甲基-1-((三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯, 使用 1-(2-溴苯基)丙-2-酮作為起始物以替代 1-(3-甲氧基苯基)丙-2-酮, 製備 2-(5-溴-3-甲基-1-((三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯 (35)。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H),

7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.62 (q, $J = 11.2$ Hz, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實施例 34 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (36A) 和 2-(1,5-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (36B)



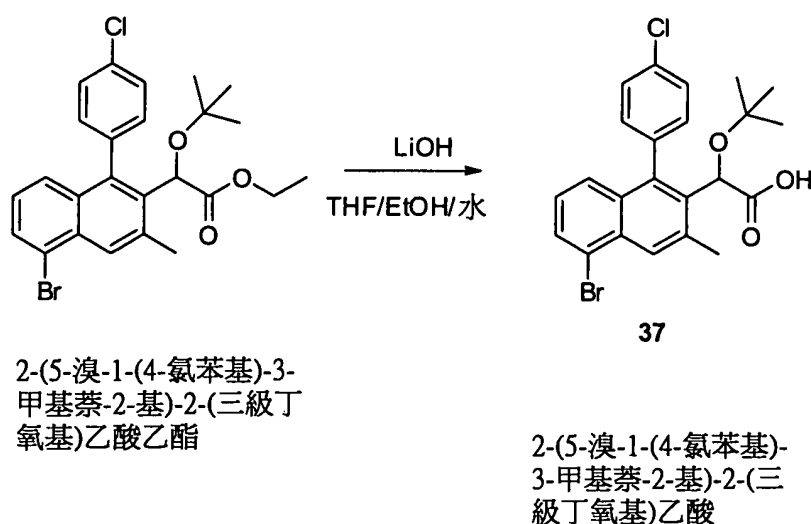
製備 2-(5-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯：類似於製備實施例 67 之 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯，使用 2-(5-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰基)萘-2-基)-2-(4-甲

氧基苄氧基)乙酸乙酯以替代 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯，製備標的化合物。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.40 t, J = 7.6 Hz, 3H)。

製備 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (36A) 和 2-(1,5-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (36B): 將 2M 碳酸鉀 (2.8 ml, 5.63 毫莫耳) 和 PdCl₂(dppf) (187 mg, 0.256 毫莫耳) 加入至 2-(5-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (1.2 g, 2.56 毫莫耳) 和 4-氯苯基硼酸 (440 mg, 2.81 毫莫耳) 之甲苯溶液中並令反應物經氫氣脫氣 10 分鐘。令該反應物於室溫下經攪拌 4 小時。令該反應物經過濾，經水稀釋，經乙酸乙酯萃取且經濃縮。令粗反應物先後經閃爍管柱層析 (矽膠，乙酸乙酯 / 己烷) 和逆相 HPLC (Gemini, 40-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色油之 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (36A) (670 mg; ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 5H)) 和白色固體之 2-(1,5-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (36B) (109 mg; ¹H-

NMR : 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46-7.44 (m, 5H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例 35 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (37)

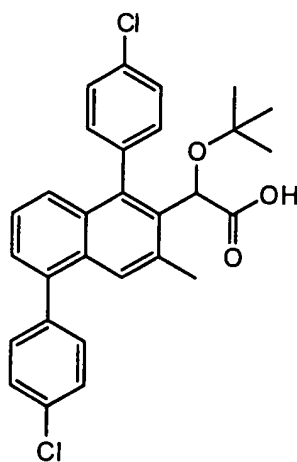


製備 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯：類似於製備實施例 67 之 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯，使用 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯以替代 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯，製備標的化合物。粗產物係用於下一個反應中。

製備 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (37)：將氫氧化鋰 (7 mg, 0.31 毫莫耳) 加入至 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯 (30 mg, 0.061 毫莫耳) 之四氫呋喃：乙醇：水 (2:2:1, 3 ml) 溶

液中並令反應物經隔夜加熱至 50°C。令粗反應物經逆相 HPLC (Gemini, 40-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。令產物經冷凍乾燥以生成白色粉末 (5.9 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.55 (as, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M-H]⁺ 計算 C₂₃H₂₁BrClO₃: 460.8; 結果: 460.2。

實施例 36 2-(1,5-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (38)



38

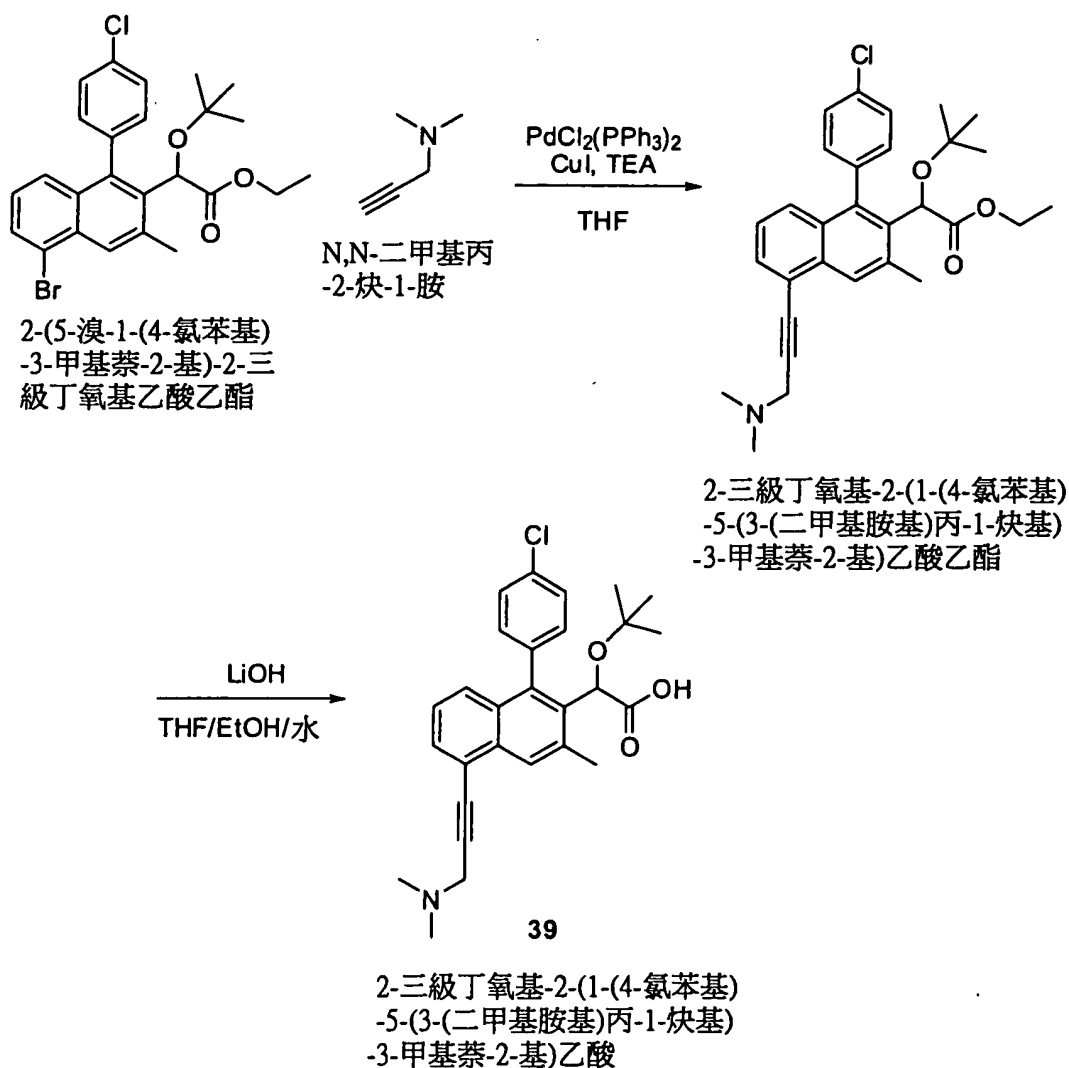
2-(1,5-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸

製備 2-(1,5-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (38): 類似於製備實施例 35 之 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸, 使用 2-(1,5-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯以替代 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯, 製備 2-

(1,5-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(38)

。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.59 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)。
LCMS-ESI $^-$ (m/z) : $[\text{M-H}]^-$ 計算 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{O}_3$: 491.13 ; 結果 : 491.42。

實施例 37 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-5-(3-(二甲基胺基)丙-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(39)



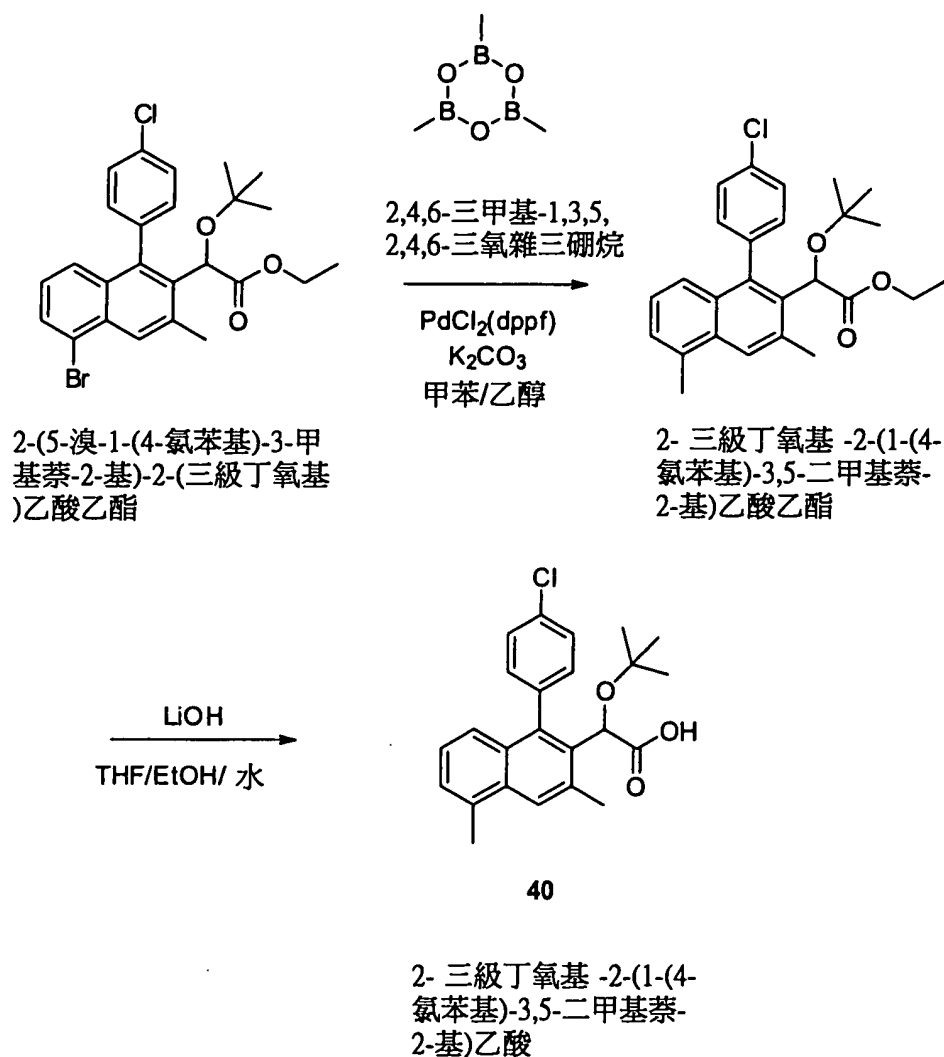
製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-5-(3-(二甲基胺基)丙-

1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯：將碘化銅(8 mg, 0.04毫莫耳)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14 mg, 0.02毫莫耳)加入至 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯(100 mg, 0.20毫莫耳)和 N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(0.065 ml, 0.61毫莫耳)之無水四氫呋喃溶液中。令反應物經隔夜加熱至 100°C 。經冷卻至室溫後，對該反應物載入 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14 mg, 0.02毫莫耳)、碘化銅(8 mg, 0.04毫莫耳)、N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(0.065 ml, 0.61毫莫耳)及三乙胺(1 ml)。令該反應物經隔夜加熱至 100°C 。隨後對該反應物加入 N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(0.065 ml, 0.61毫莫耳)並經隔夜加熱至 100°C 。令粗反應混合物經矽膠吸附並經閃爍管柱層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷，甲醇/乙酸乙酯)純化以生成黃色油(6.5 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClNO}_3$: 492.22 ; 結果 : 492.15。

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-5-(3-(二甲基胺基)丙-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(39)：將氫氧化鋰(2 mg, 0.066毫莫耳)加入至 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-5-(3-(二甲基胺基)丙-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯(6.5 mg, 0.013毫莫耳)之四氫呋喃:乙醇:水(2:2:1, 4 ml)溶液中並令反應物經隔夜加熱至 50°C 。令該反應物經逆相 HPLC (Gemini, 40-60% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成白色粉末(1.2 mg)。¹H-NMR : 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 5.18 (s, 1H), 4.42 (s,

2H), 3.04 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺
(*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₂₈H₃₁ClNO₃ : 464.19 ; 結果 : 464.51
。

實施例 38 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,5-二甲基萘-2-基)乙酸(40)

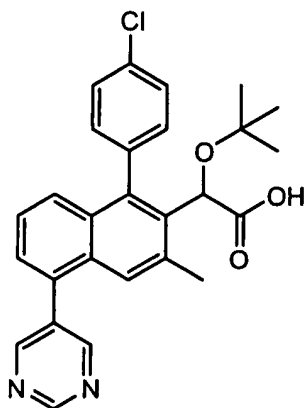


製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,5-二甲基萘-2-基)乙酸乙酯：將碳酸鉀 (282 mg, 2.04 毫莫耳) 和 PdCl₂(dppf) (15 mg, 0.02 毫莫耳) 加入至 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯 (100 mg, 0.204

毫莫耳)和 2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼烷(0.086 ml, 0.61毫莫耳)之甲苯:乙醇(2:1, 3 ml)和水(1 ml)溶液中並令反應物經氫氣脫氣10分鐘。令該反應物於微波反應器內經加熱至100°C達20分鐘。令粗反應經閃爍管柱層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷)純化以生成黃色油(32 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.08-7.87 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.35 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,5-二甲基萘-2-基)乙酸(40): 將氫氧化鋰(9 mg, 0.377毫莫耳)加入至 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,5-二甲基萘-2-基)乙酸乙酯(32 mg, 0.075毫莫耳)之四氫呋喃:乙醇:水(2:2:1, 3 ml)溶液中並令反應物經隔夜加熱至50°C。令該反應物經逆相 HPLC (Gemini, 40-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成白色粉末(16.8 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻計算 C₂₄H₂₄ClO₃: 395.15; 結果: 394.97。

實施例 39 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸(41)

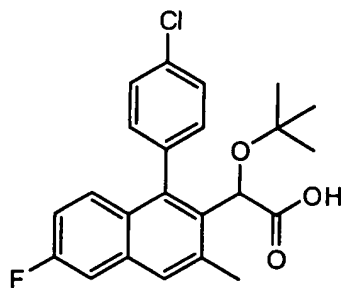


41

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-
甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (41)：類似於製備實施例 38 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,5-二甲基萘-2-基)乙酸，使用嘧啶-5-基硼酸以替代 2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼烷，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (41)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 9.27 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.00 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺計算 C₂₇H₂₆ClN₂O₃：461.16；結果：461.45。

實施例 40 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (42)

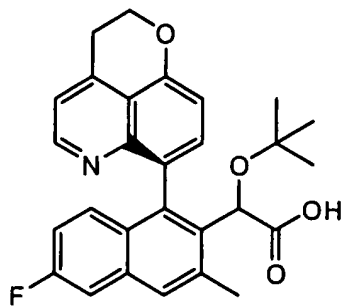


42

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (42)：類似於製備實施例 35 之 2-(5-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸，使用 6-氟-3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮以替代 5-溴-3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (42)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H) 5.16 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 0.98 (s, 9H)。¹⁹F-NMR：377 MHz, (CD₃OD) δ -118.01 (s)。LCMS-ESI⁻ (m/z)：[M-H]⁻計算 C₂₃H₂₁ClFO₃：399.12；結果：399.19。

實施例 41 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (43)



43

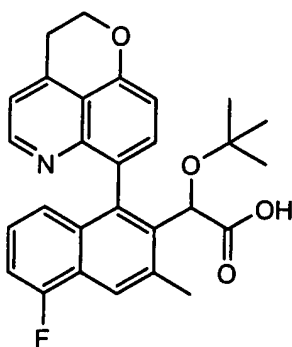
2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]
喹啉-7-基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (43)：類似於製備實施例 40 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸，使用 1-(3-氟苯基)丙-2-酮以替代 1-(2-溴苯基)丙-2-酮及 2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸以替代 4-氯苯基硼酸，製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (43)。

$^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ ：377 MHz, (CD_3OD) δ -116.92 (s)。

• LCMS-ESI $^+$ (m/z)：[M+H] $^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FNO}_4$ ：460.18；結果：460.15。

實施例 42 2-三級丁氧基-2-(1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (44)

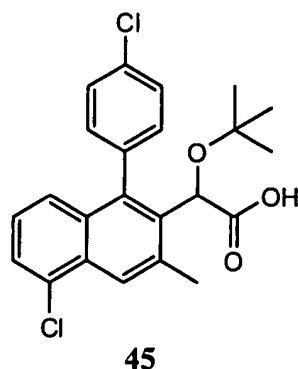


44

2-三級丁氧基-2-(1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (44)：類似於製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (43)，使用 1-(2-氟苯基)丙-2-酮以替代 1-(3-氟苯基)丙-2-酮，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (44)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 0.85 (s, 9H)。¹⁹F-NMR：377 MHz, (CD₃OD) δ -125.97 (t, J = 7.54 Hz)。LCMS-ESI⁻ (m/z)：[M-H]⁻計算 C₂₈H₂₇FNO₄：458.18；結果：457.76。

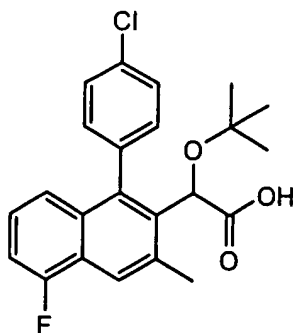
實施例 43 2-三級丁氧基-2-(5-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (45)



2-三級丁氧基-2-(5-氯-1-(4-氯
苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(5-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (45)：類似於製備實施例 40 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸，使用 1-(2-氯苯基)丙-2-酮以替代 1-(3-氟苯基)丙-2-酮，製備 2-三級丁氧基-2-(5-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (45)。¹H-NMR：400 MHz, (CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 5.27 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.03 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z)：[M-H]⁻計算 C₂₃H₂₁Cl₂O₃：415.09；結果：415.09。

實施例 44 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (46)

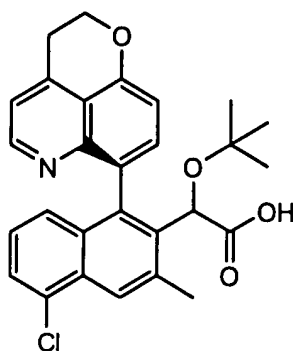


46

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-5-
-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (46)：類似於製備實施例 40 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸，使用 1-(2-氟苯基)丙-2-酮以替代 1-(3-氟苯基)丙-2-酮，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (46)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1h), 7.27 (m, 1h), 7.16 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.01 (s, 9H)。¹⁹F-NMR：377 MHz, (CD₃OD) δ -126.85 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz)。LCMS-ESI⁻ (m/z)：[M-H]⁻計算 C₂₃H₂₁ClFO₃：399.12；結果：399.14。

實施例 45 2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (47)

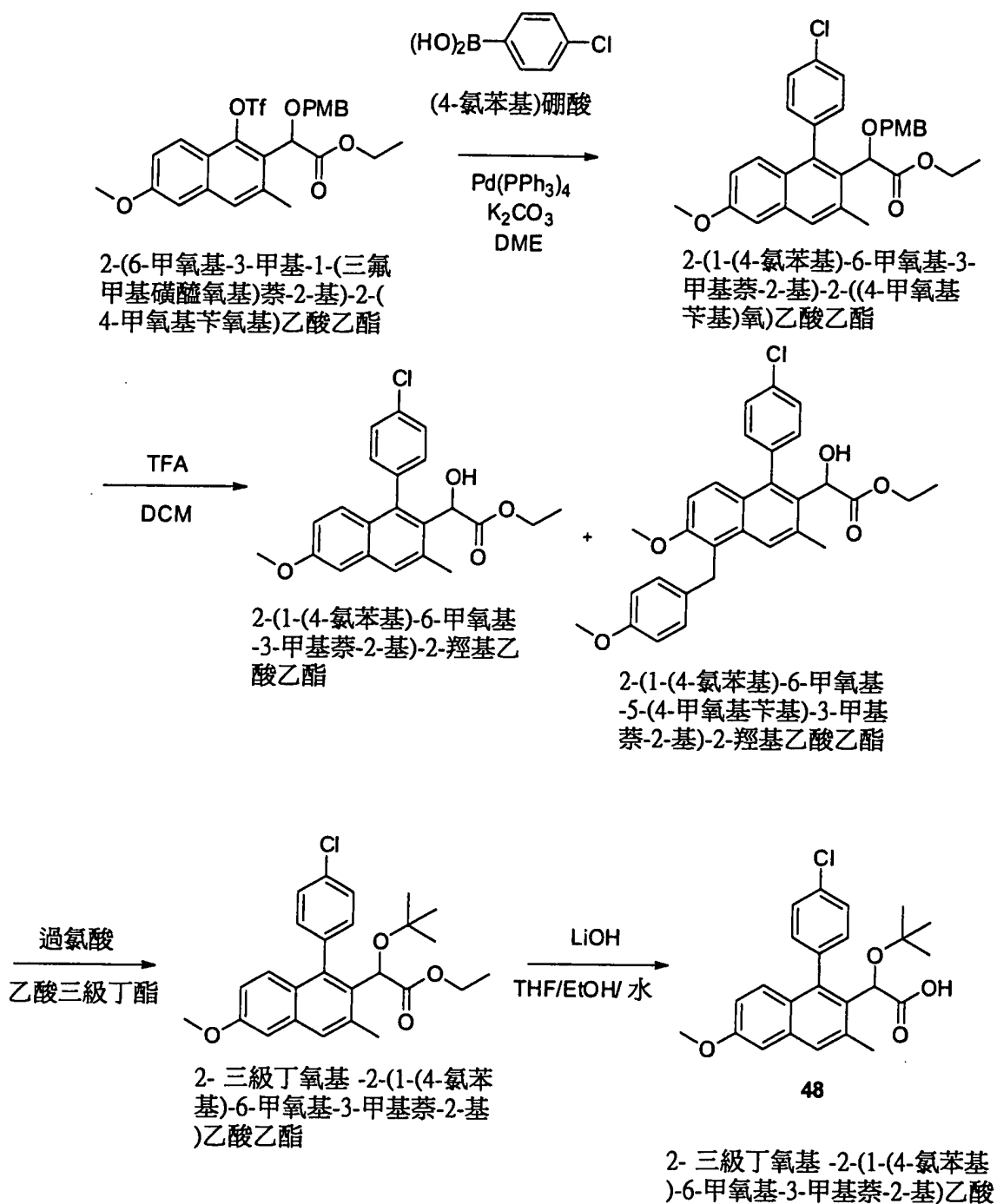


47

2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並
並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並
[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (47)：類似於製
備實施例 41 之 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並
[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸，使用 1-
(2-氯苯基)丙-2-酮以替代 1-(3-氟苯基)丙-2-酮，製備 2-三
級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-
基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (47)。¹H-NMR：400 MHz,
(CD₃OD) δ 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.76 (d,
J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6
Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz,
1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.70 (m, 2H),
3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。
LCMS-ESI⁻ (m/z)：[M-H]⁻計算 C₂₈H₂₅ClNO₄：474.16；結
果：474.08。

實施例 46 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-3-甲基
萘-2-基)乙酸 (48)



製備 2-(6-甲氧基-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯：類似於製備實施例 32 之 2-(5-甲氧基-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯，使用 6-甲氧基-3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮以替代 5-甲氧基-3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮，製備 2-(6-甲氧基-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰基)萘-2-

基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.62-4.55 (m, 2H), 4.27-4.13 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.18 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

製備 2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯：將 2M 碳酸鉀 (0.368 ml, 0.74 毫莫耳) 和 Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0.018 毫莫耳) 加入至 2-(6-甲氧基-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯 (100 mg, 0.184 毫莫耳) 和 4-氯苯基硼酸 (58 mg, 0.37 毫莫耳) 之 1,2-二甲氧基乙烷 (2 ml) 溶液中並令反應物經氫氣脫氣 15 分鐘。令該混合物於微波反應器內經加熱至 120°C 達 20 分鐘。令粗反應物經矽膠吸附並經閃爍管柱層析 (矽膠, 乙酸乙酯/己烷) 純化以生成黃色油 (66 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 4H), 7.01 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.42 (ABd, J = 11.2 Hz, 1H), 4.34 (ABd, J = 11.2 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

製備 2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯和 2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-5-(4-甲氧基苄基

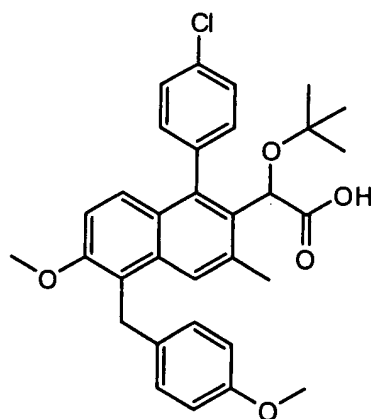
) - 3 - 甲基萘 - 2 - 基) - 2 - 羥基乙酸乙酯：將三氟乙酸 (0.185 ml, 2.4 毫莫耳) 加入至於 0°C 下 2 - (1 - (4 - 氯苯基) - 6 - 甲氧基 - 3 - 甲基萘 - 2 - 基) - 2 - (4 - 甲氧基苄氧基) 乙酸乙酯 (185 mg, 0.37 毫莫耳) 之二氯甲烷溶液中並令反應物經 2 小時回溫至室溫。令該反應物於有效冷卻下經飽和碳酸氫鈉溶液驟冷，經二氯甲烷萃取且經濃縮。令粗反應物先後經閃爍管柱層析 (矽膠，乙酸乙酯 / 己烷) 和逆相 HPLC (Gemini, 20-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化以生成兩個產物：2 - (1 - (4 - 氯苯基) - 6 - 甲氧基 - 3 - 甲基萘 - 2 - 基) - 2 - 羥基乙酸乙酯 (27 mg, 澄清油)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H-H₂O]⁺ 計算 C₂₂H₁₉ClO₃ : 367.09 ; 結果 : 367.05。2 - (1 - (4 - 氯苯基) - 6 - 甲氧基 - 5 - (4 - 甲氧基苄基) - 3 - 甲基萘 - 2 - 基) - 2 - 羥基乙酸乙酯 (105 mg, 褐色油)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H-H₂O]⁺ 計算 C₃₀H₂₇ClO₄ : 487.15 ; 結果 : 486.90。

製備 2 - 三級丁氧基 - 2 - (1 - (4 - 氯苯基) - 6 - 甲氧基 - 3 - 甲基萘 - 2 - 基) 乙酸乙酯：將 70% 過氯酸 (0.012 ml, 0.14 毫莫耳) 加入至 2 - (1 - (4 - 氯苯基) - 6 - 甲氧基 - 3 - 甲基萘 - 2 - 基) - 2 - 羥基乙酸乙酯 (27 mg, 0.07 毫莫耳) 之乙酸三級丁酯 (1.0 ml) 溶液中並令反應物於室溫下經攪拌 1.5 小時。令該反應經碳酸氫鈉固體驟冷，加入水 (2 ml) 並經攪拌 1 小時。令產物經乙酸乙酯萃取，經濃縮且經閃爍管柱層析 (矽膠，乙酸乙酯 / 己烷) 純化以生成澄清油 (16.2 mg)。¹H-NMR : 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.48 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.19 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.99 (br s, 1H),

6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-3-甲基萘-2-基)乙酸(48)：將氫氧化鋰(4 mg, 0.183毫莫耳)加入至 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯(16.2 mg, 0.037毫莫耳)之四氫呋喃：乙醇：水(2:2:1, 2.5 ml)溶液中並令反應物於 50°C 下經隔夜加熱。令該反應物經逆相 HPLC (Gemini, 20-90% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化以生成白色粉末(12 mg)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.60 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z)：[M-H]⁻計算 C₂₄H₂₄ClO₄：411.14；結果：411.14。

實施例 47 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-5-(4-甲氧基苄基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(49)

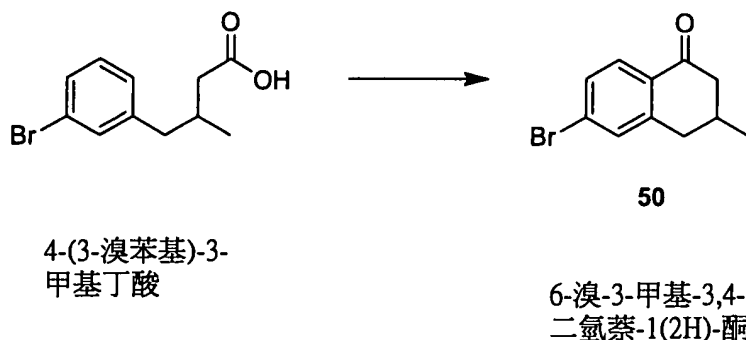


49

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-5-(4-甲氧基苄基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

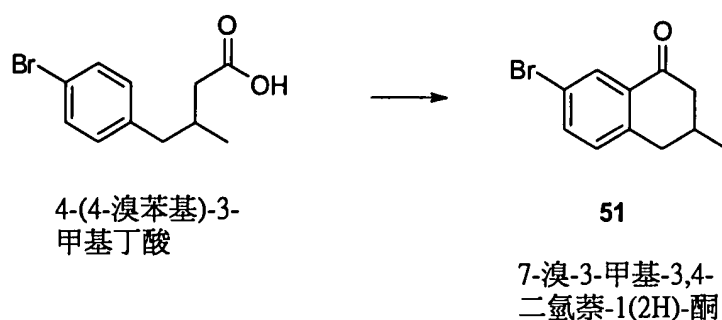
製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-5-(4-甲氧基苄基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (49)：依循製備實施例 46 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-3-甲基萘-2-基)乙酸之方法，使用 2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-5-(4-甲氧基苄基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯以替代 2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-5-(4-甲氧基苄基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (49)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M-H]⁺計算 C₃₂H₃₂ClO₅：531.20；結果：531.01。

實施例 48 6-溴-3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮 (50)



製備 6-溴-3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮 (50)：將三氟甲烷磺酸 (450 g, 3 莫耳) 載入燒瓶內並藉由冰水浴冷卻至 0°C。緩慢加入經類似於實施例 32 描述之方法所製備之 4-(3-溴苯基)-3-甲基丁酸 (15.5 g, 60 毫莫耳) 之 DCM (30 ml) 溶液以產生暗褐色澄清溶液。經 15 分鐘後，令反應物經 CHCl_3 (500 ml) 稀釋並緩慢倒入至碎冰 (約 1L) 上。攪拌所生成之漿泥直至該溶液回溫至室溫且呈現兩相。分離相層並令水層經 CHCl_3 萃取。令結合之有機相經鹽水沖洗，真空下濃縮及無水 MgSO_4 上乾燥。經 Isco 管柱層析 (50% 等強度 DCM/己烷) 純化以生成淡黃色無定形固體之標的化合物 (定量產率)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $[\text{M}]^+$ 計算 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}$: 239.11 ; 結果 : 239.20。

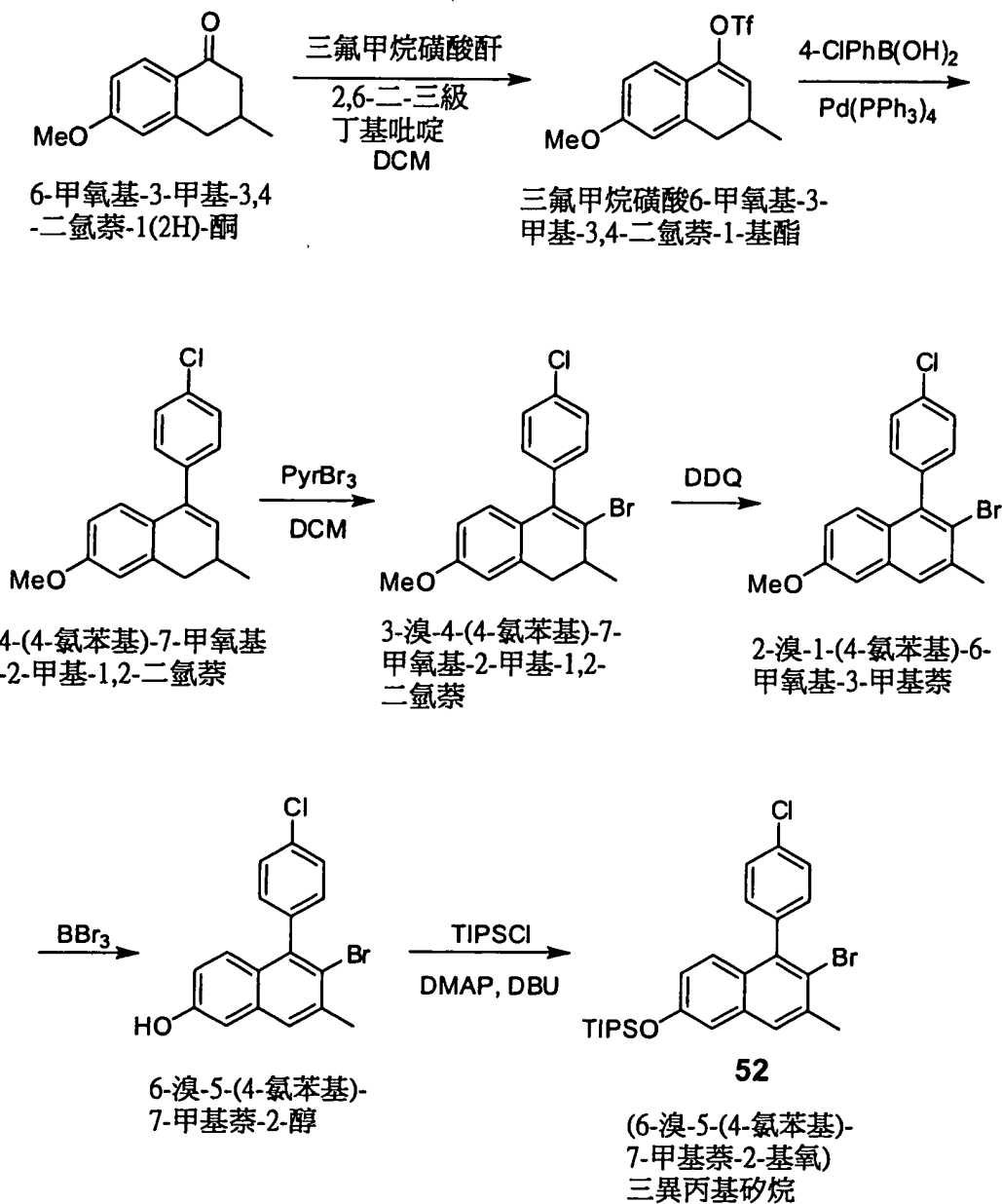
實施例 49 7-溴-3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮 (51)



製備 7-溴-3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮 (51)：令類似於

實施例 32 描述之方法所製備之 4-(4-溴苯基)-3-甲基丁酸 (6.43 g, 25.0 毫莫耳) 之 H_2SO_4 (25 ml) 溶液於 75°C 下經攪拌 3 小時。將該混合物緩慢倒入至冰上。令所生成之漿泥經 EtOAc (2 x 100 ml) 萃取。令結合之有機層經鹽水沖洗、乾燥、過濾及真空濃縮。令粗產物經管柱層析 (EtOAc/己烷) 純化以生成標的化合物 (5.74 g, 96%)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 16$ Hz), 2.71 (d, $J = 13$ Hz), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6$ Hz, 3H)。

實施例 50 (6-溴-5-(4-氯苯基)-7-甲基萘-2-基氧)三異丙基矽烷 (52)



製備 (6-溴-5-(4-氯苯基)-7-甲基萘-2-基氧)三異丙基矽烷：

步驟 1：製備三氟甲烷磺酸 6-甲氧基-3-甲基-3,4-二氫萘-1-基酯：將 2,6-二-三級丁基-4-甲基吡啶 (19.6 g, 95.4 毫莫耳) 和三氟甲烷磺酸酐 (13.3 ml, 79.4 毫莫耳) 加入至經冷卻至 0°C 下 6-甲氧基-3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮 (10.06 g, 53 毫莫耳)；經類似於實施例 48 之 6-溴-3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮 (50) 之方法製備，起始自 1-(3-甲氧基苯基)丙-2-

酮)之溶液中。令所生成之溶液經1.5小時緩慢回溫至室溫並隨後藉由加入1M HCl (100 ml)加以驟冷。經相分離後，令水層經DCM (3 x 100 ml)萃取並令結合之有機相經鹽水沖洗。經真空濃縮後，令殘餘物置入己烷中。經過濾移除所生成之沉澱固體並令母液置於無水MgSO₄上乾燥且隨後經真空濃縮。令所生成之殘餘物經Yamazen管柱層析(3%至35% EtOAc/己烷)純化以生成無色漿液之標的化合物(9.88 g, 57%)。 ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.28 (s, 1H); 6.75 (m, 2H); 5.74 (d, J = 4 Hz, 1H); 3.82 (s, 3H); 2.77 (m, 1H); 2.89 (dd, J = 15.2, 10 Hz, 1H); 2.61 (dd, J = 15.2, 10 Hz, 1H); 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2：製備4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-甲基-1,2-二氫萘：於重壁壓力燒瓶內且於室溫下令三氟甲烷磺酸6-甲氧基-3-甲基-3,4-二氫萘-1-基酯(9.88 g, 30.7毫莫耳)、4-氯苯基硼酸(6.23 g, 39.9毫莫耳)及K₂CO₃ (12.7 g, 91.9毫莫耳)與甲苯/乙醇/水(80 ml/40 ml/40 ml)之混合液混合。經該混合液經氫氣噴霧30分鐘後，一次加入PdCl₂(dppf) (1.12 g, 1.53毫莫耳)並密封該燒瓶且加熱至50°C達2.5小時。經返回室溫後，分離相層並令水層經EtOAc (2 x 50 ml)和己烷(2 x 50 ml)萃取。令結合之有機相經鹽水沖洗，經通過寅氏鹽墊過濾且置於無水MgSO₄上乾燥。令所生成之溶液於真空下經矽膠吸附且經Yamazen管柱層析(0-15% EtOAc/己烷)純化以生成白色無定形固體之標的化合物(7.7 g, 88%)。 ¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.32 (d, J = 8 Hz,

2H); 7.26 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H); 6.87 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H); 6.57 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H); 6.62 (dd, $J = 8.4, 2.8\text{ Hz}$, 1H); 5.74 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H); 3.79 (s, 3H); 2.81 (ABq, $J = 20.8, 12.4\text{ Hz}$, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.59 (ABq, $J = 8.4, 2.8\text{ Hz}$, 1H); 1.14 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H)。

步驟3：製備3-溴-4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-甲基-1,2-二氫萘：令4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-甲基-1,2-二氫萘(5 g, 17.6毫莫耳)之DCM (120 ml)溶液經冰水浴冷卻，隨後一次加入過溴化吡啶鎂固體(6.2 g, 19.3毫莫耳)。令該暗藍色溶液經攪拌30分鐘並藉由加入飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 ml)加以驟冷。令反應物進一步經水和DCM稀釋，隨後經相分離且令水層經DCM萃取。令結合之粉紅色有機相經鹽水沖洗並置於無水 MgSO_4 上乾燥。經過濾和真空濃縮後，令所生成之殘餘物經Yamazen管柱層析(0-10% EtOAc/己烷)純化以生成橙色無色凝膠之標的化合物(5.5 g, 86%)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrClO}$: 364.68; 結果: 364.89。

步驟4：製備2-溴-1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-3-甲基萘：令3-溴-4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-甲基-1,2-二氫萘(5.5 g, 15.1毫莫耳)之甲苯(100 ml)溶液經氫氣真空沖洗。加入DDQ (5.2 g, 22.7毫莫耳)並加熱該混合物至迴流狀態達1.5小時。令該異相紅褐色混合物經冷卻至室溫並於真空下除去甲苯。將所生成之殘餘物置於DCM (300 ml)中並經過濾以除去沉澱之DDHQ。令所生成之母液經矽膠吸附並經

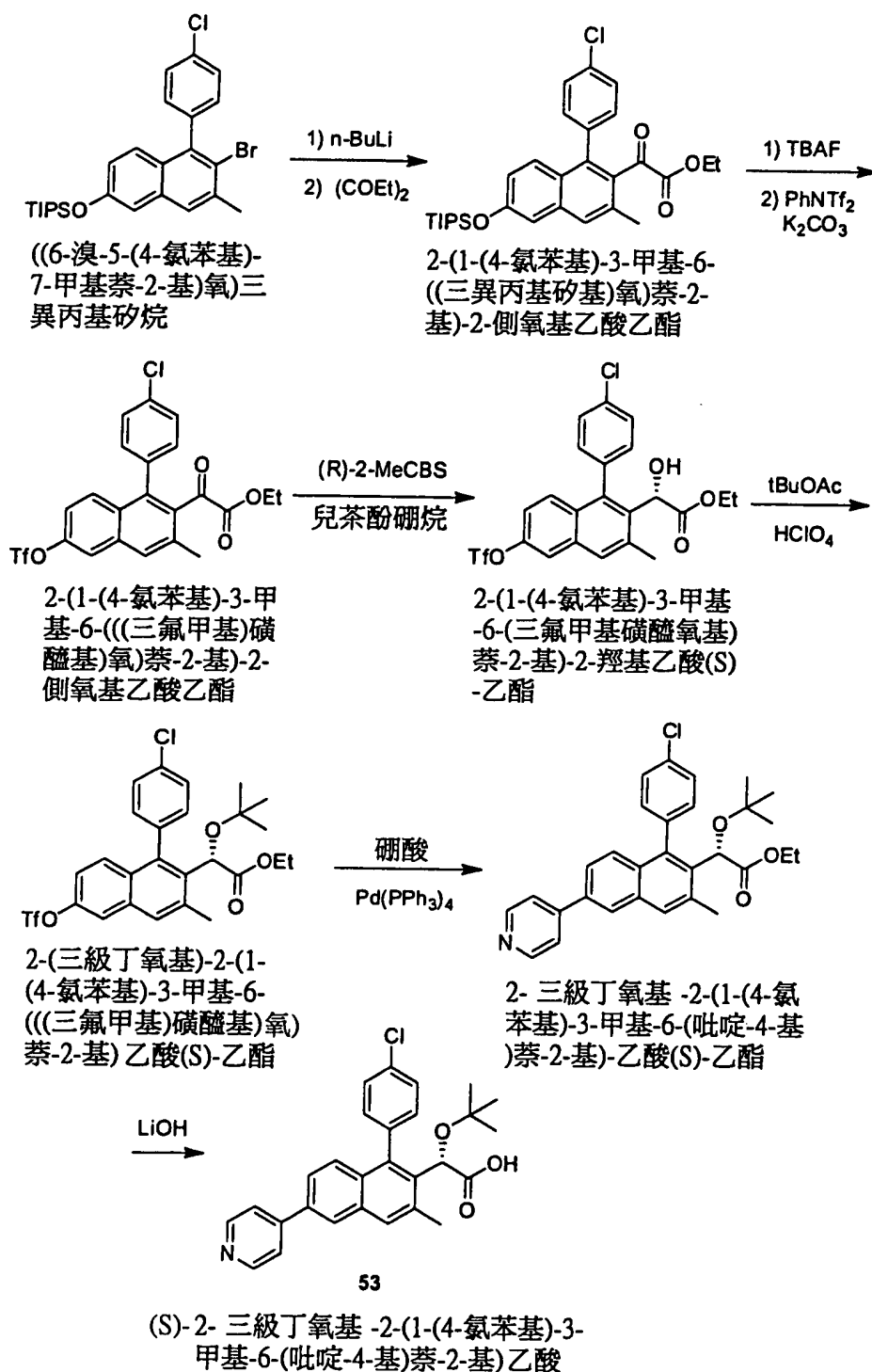
Yamazen管柱層析(15% DCM/己烷)純化以生成黃色無定形固體之標的化合物(5.21 g, 95%)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H); 7.49 (br d, $J = 2$ Hz, 2H); 7.24-7.18 (m, 3H); 7.07 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 6.97 (dd, $J = 9.2, 2$ Hz, 1H); 3.91 (s, 3H); 2.60 (s, 3H)。

步驟5：製備6-溴-5-(4-氯苯基)-7-甲基萘-2-醇：將三溴化硼(1M DCM溶液, 0.7 ml, 0.7毫莫耳)載入容器內並冷卻至 -78°C 。加入2-溴-1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-3-甲基萘(0.1 g, 0.28毫莫耳)之DCM (0.5 ml)溶液。令反應物經3.5小時緩慢回溫至室溫。此程序重複2次，其中分別使用1 g和4.1 g之2-溴-1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-3-甲基萘和適當調整量之其他反應試劑。結合該3批反應物，冷卻至 0°C 並使用MeOH使該反應物之體積緩慢地倍增。經回溫至室溫後，令該混合物經真空濃縮並將殘餘物置於EtOAc (150 ml)中，且先後經飽和 NaHCO_3 (150 ml)和小份量之 NaHCO_3 處理直至該溶液之pH約7。分離相層並令水層經EtOAc萃取。令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水 MgSO_4 上乾燥且經真空濃縮。令所生成之殘餘物經Yamazen管柱層析(5-25% EtOAc/己烷)純化以生成無色漿液之標的化合物(4.54 g, 91%)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrClO}$: 348.64; 結果: 348.79。

步驟6：製備(6-溴-5-(4-氯苯基)-7-甲基萘-2-基氧)三異丙基矽烷(52)：將6-溴-5-(4-氯苯基)-7-甲基萘-2-醇(4.5 g, 12.9毫莫耳)置入DCM (65 ml)中。對該溶液加入TIPSCl

(4.1 ml, 19.4毫莫耳)、DBU (3.5 ml, 23.2毫莫耳)及 DMAP (0.16 g, 1.3毫莫耳)。經室溫下經隔夜攪拌後，真空下除去 DCM 並將殘餘物置於己烷 (200 ml) 中。令該溶液經 1M HCl (100 ml) 沖洗並分離相層。於水層經己烷萃取後，令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水 MgSO_4 上乾燥且經真空濃縮。令所生成之殘餘物經 Yamazen 管柱層析 (2-5% DCM/己烷) 純化以生成無色漿液之標的化合物 (5.12 g, 79%)。 ^1H -NMR: 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H); 7.49 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.23 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); 6.95 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz; 1H); 2.60 (s, 3H); 1.30 (hep, $J = 7.2$ Hz, 3H); 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 18H)。

實施例 51 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-4-基)萘-2-基)乙酸 (53)



步驟 1：製備 2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三異丙基矽氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯：將 n-BuLi (1.6M 己烷溶液，4.6 ml，7.4 毫莫耳) 逐滴加入至經冷卻至 -78°C 的 (6-溴-5-(4-氯苯基)-7-甲基萘-2-基氧)三異丙基矽烷 (2.5 g，4.9 毫莫耳) 之 THF (50 ml) 溶液中。令所生成之溶液於 -78°C 下經攪

拌 30 分鐘，隨後加入草酸二乙酯 (1.7 ml, 12.4 毫莫耳)。於 -78°C 下經 45 分鐘後，除去冰浴並令反應物經 1 小時回溫至室溫。加入 5% 檸檬酸 (50 ml) 溶液並分離相層。經 EtOAc 萃取後，令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水 MgSO₄ 上乾燥並經真空濃縮。令所生成之殘餘物經 Yamazen 管柱層析 (0-10% EtOAc/己烷) 純化以生成無色漿液之標的化合物 (2.10 g, 81%)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₈ClO₄Si : 526.16 ; 結果 : 526.89。

步驟 2：製備 2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯：將 TBAF (1M THF 溶液, 10.7 ml, 10.7 毫莫耳) 加入至經冷卻至 0°C 的 2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三異丙基矽氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (5.11 g, 9.7 毫莫耳) 之 THF (25 ml) 溶液中。經 15 分鐘後，加入 N-苯基-雙(三氟甲烷磺酰亞胺) (5.2 g, 14.6 毫莫耳) 之 THF (20 ml) 溶液以產生黃色澄清溶液。加入碳酸鉀固體 (2.7 g, 19.4 毫莫耳) 並除去冰浴。室溫下經 4 小時後，令反應物經 EtOAc (100 ml) 和 1M NaOH (100 ml) 稀釋並經劇烈搖晃 5 分鐘。分離相層並令水層經 EtOAc 萃取。令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水 MgSO₄ 上乾燥並經真空濃縮。令所生成之殘餘物經 Yamazen 管柱層析 (0-20% EtOAc/己烷) 純化以生成淡黃色無定形固體之標的化合物 (3.12 g, 64%)。 ¹H-NMR : 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H); 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 7.48 (br d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.30 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H); 7.25 (br d, J =

8.4 Hz, 2H); 3.95 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2.53 (s, 3H); 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟3：製備2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯：將新經蒸餾的兒茶酚硼烷(0.29 ml, 2.6毫莫耳)之甲苯(3 ml)溶液加入至經冷卻至 -20°C 的2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯(1 g, 2毫莫耳)和(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼啉(oxazaborolidine)(0.11 g, 0.4毫莫耳)之甲苯(7 ml)溶液中。經3小時後，加入飽和 Na_2CO_3 (10 ml)，令混合物回溫至室溫並分離相層。經EtOAc萃取後，令結合之有機層經額外飽和 Na_2CO_3 (多份15 ml)沖洗直至沖洗液不再呈現顏色並隨後再經飽和 NH_4Cl (15 ml)沖洗1次。經置於無水 MgSO_4 上乾燥後，令該溶液於真空下經矽膠吸附並經Yamazen管柱層析(10-65% EtOAc/己烷)純化以生成無色無定形固體之標的化合物(0.61 g, 61%, 98% ee)。

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H); 7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.19 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H); 5.21 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 4.21 (m, 2H); 3.25 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 2.53 (s, 3H); 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟4：製備2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將過氯酸(70%, 0.28 ml, 3.2毫莫耳)加入至室溫下的2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-

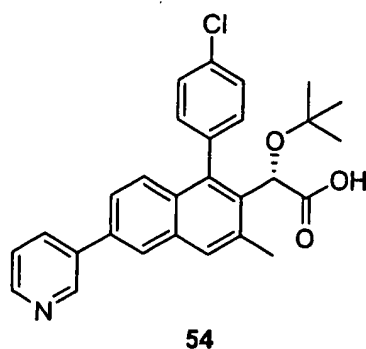
乙酯 (0.82 g, 1.6 毫莫耳) 之乙酸三級丁酯 (5 ml) 溶液中。經 3 小時後，加入 NaHCO_3 固體並令該漿泥經激烈攪拌 30 分鐘。緩慢加入飽和 NaHCO_3 直至該混合物之 pH 約 8。於有機層經 EtOAc 萃取後，令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水 MgSO_4 上乾燥並經真空濃縮。令所生成之殘餘物經 Yamazen 管柱層析 (0-35% EtOAc /己烷) 純化以生成無定形固體之標的化合物 (0.52 g, 57%)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H); 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); 7.51 (m, 2H); 7.44 (m, 1H); 7.34 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.15 (dd, $J = 9.4, 2.4$ Hz, 1H); 5.12 (s, 1H); 4.17 (m, 2H); 2.63 (s, 3H); 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 1.01 (s, 9H)。

步驟 5：製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-4-基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯：令 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (0.060 g, 0.11 毫莫耳)、吡啶-4-基硼酸 (0.020 g, 0.16 毫莫耳) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.012 g, 0.011 毫莫耳) 之 DME (1 ml) 溶液經 2M K_2CO_3 (0.16 ml, 0.32 毫莫耳) 處理並經氫氣噴霧 10 分鐘。於 110°C 下經微波加熱 20 分鐘後，令反應混合物於真空下經矽膠吸附並經 Yamazen 管柱層析 (15-100% EtOAc /己烷) 純化以生成無色玻璃之標的化合物 (0.043 g, 82%)。 LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClINO}_3$: 488.20; 結果: 488.70。

步驟 6：製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-4-基)萘-2-基)乙酸 (53)：令 2-三級丁氧基-2-(1-

(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-4-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(0.043 g, 0.088毫莫耳)之 THF (1 ml)/MeOH (1 ml)/H₂O (1 ml)溶液經 LiOH·H₂O (0.025 g, 0.59毫莫耳)處理並經隔夜加熱至 50°C。令所生成之溶液經 DMF 稀釋並經製備性逆相 HPLC (Gemini管柱, 15-100% MeCN/H₂O, 0.1% TFA)純化。適當之分級液經冷凍乾燥後生成灰白色無定形粉末之化合物(53)(0.021 g)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ 8.77 (br s, 2H); 8.37 (br s, 1H); 8.17 (br s, 2H); 7.91 (s, 1H); 7.76 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H); 7.62-7.54 (m, 3H); 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.38 (br d, J = 8.8 Hz, 1H); 5.25 (s, 1H); 2.61 (s, 3H); 0.99 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [2M-H]⁻計算 C₅₆H₅₁Cl₂N₂O₆: 917.31; 結果: 917.51。

實施例 52 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-3-基)萘-2-基)乙酸(54)

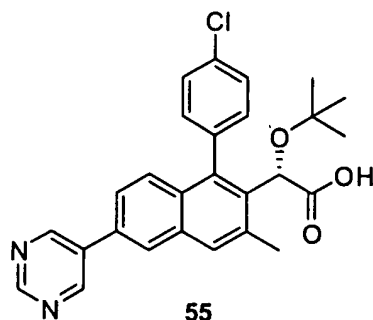


(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-3-基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-3-基)萘-2-基)乙酸(54): 類似於製備實施例 51 之化合物 53 之方法, 於步驟 5 中使用吡啶-3-基硼酸以替代吡啶-4-基

硼酸，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-3-基)萘-2-基)乙酸 (54)。分離白色無定形粉末之標的化合物 (0.024 g)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*) : [2M-H]⁻ 計算 C₅₆H₅₁Cl₂N₂O₆ : 917.31 ; 結果 : 917.39。 ¹H-NMR : 400 MHz, (CD₃CN) δ 9.08 (s, 1H); 8.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 8.61 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.93-7.88 (m, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.66-7.53 (m, 4H); 7.44-7.35 (m, 2H); 5.24 (s, 1H); 2.59 (s, 3H); 0.99 (s, 9H)。

實施例 53 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (55)

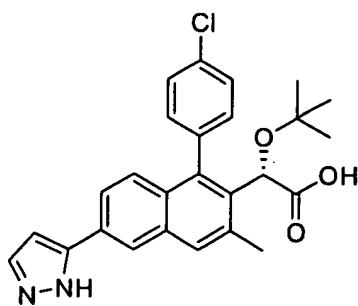


(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (55) : 類似於製備實施例 51 之化合物 53 之方法，於步驟 5 中使用嘧啶-5-基硼酸以替代吡啶-4-基硼酸，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (55)。分離白色無定形粉末之標的化合物 (0.004 g)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*) : [2M-H]⁻ 計算 C₅₄H₄₉Cl₂N₄O₆ : 919.30 ; 結果 : 919.76。 ¹H-NMR : 400

MHz, (CD₃CN) δ 9.16 (s, 1H); 9.12 (br s, 2H); 8.19 (br s, 1H); 7.85 (br s, 1H); 7.67 (dd, J = 9.2 Hz, 1.6 Hz, 1H); 7.61-7.54 (m, 3H); 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.41-7.37 (m, 1H); 5.24 (s, 1H); 2.60 (s, 3H); 0.99 (s, 9H)。

實施例 54 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)萘-2-基)乙酸 (56)

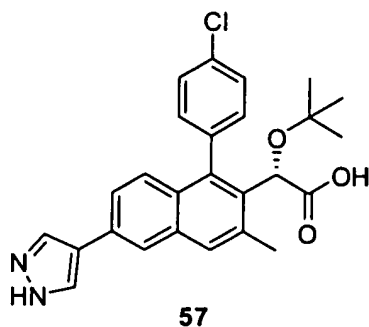


56

(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)萘-2-基)乙酸 (56)：類似於製備實施例 51 之化合物 53 之方法，於步驟 5 中使用 1H-吡唑-5-基硼酸以替代吡啶-4-基硼酸，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)萘-2-基)乙酸 (56)。分離白色無定形粉末之標的化合物 (0.004 g)。LCMS-ESI⁻ (m/z)：[2M-H]⁻ 計算 C₅₂H₄₉Cl₂N₄O₆：895.30；結果：895.45。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃CN) δ 8.23 (br s, 1H); 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.61-7.53 (m, 3H); 7.40-7.35 (m, 1H); 7.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 5.22 (s, 1H); 2.57 (s, 3H); 0.99 (s, 9H)。

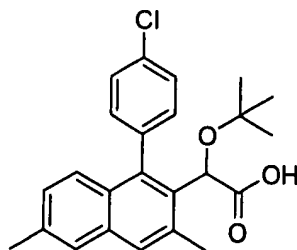
實施例 55 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)萘-2-基)乙酸 (57)



(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)萘-2-基)乙酸 (57)：類似於製備實施例 51 之化合物 53 之方法，於步驟 5 中使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡唑以替代吡啶-4-基硼酸，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)萘-2-基)乙酸 (57)。分離白色無定形粉末之標的化合物 (0.004 g)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：[M+H]⁺ 計算 C₂₆H₂₆ClN₂O₃：449.95；結果：449.57。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃CN) δ 8.03 (br s, 2H); 8.00 (br s, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.59-7.52 (m, 4H); 7.38-7.34 (m, 1H); 7.26 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H); 5.20 (1H); 2.56 (3H); 0.98 (s, 9H)。

實施例 56 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (58)

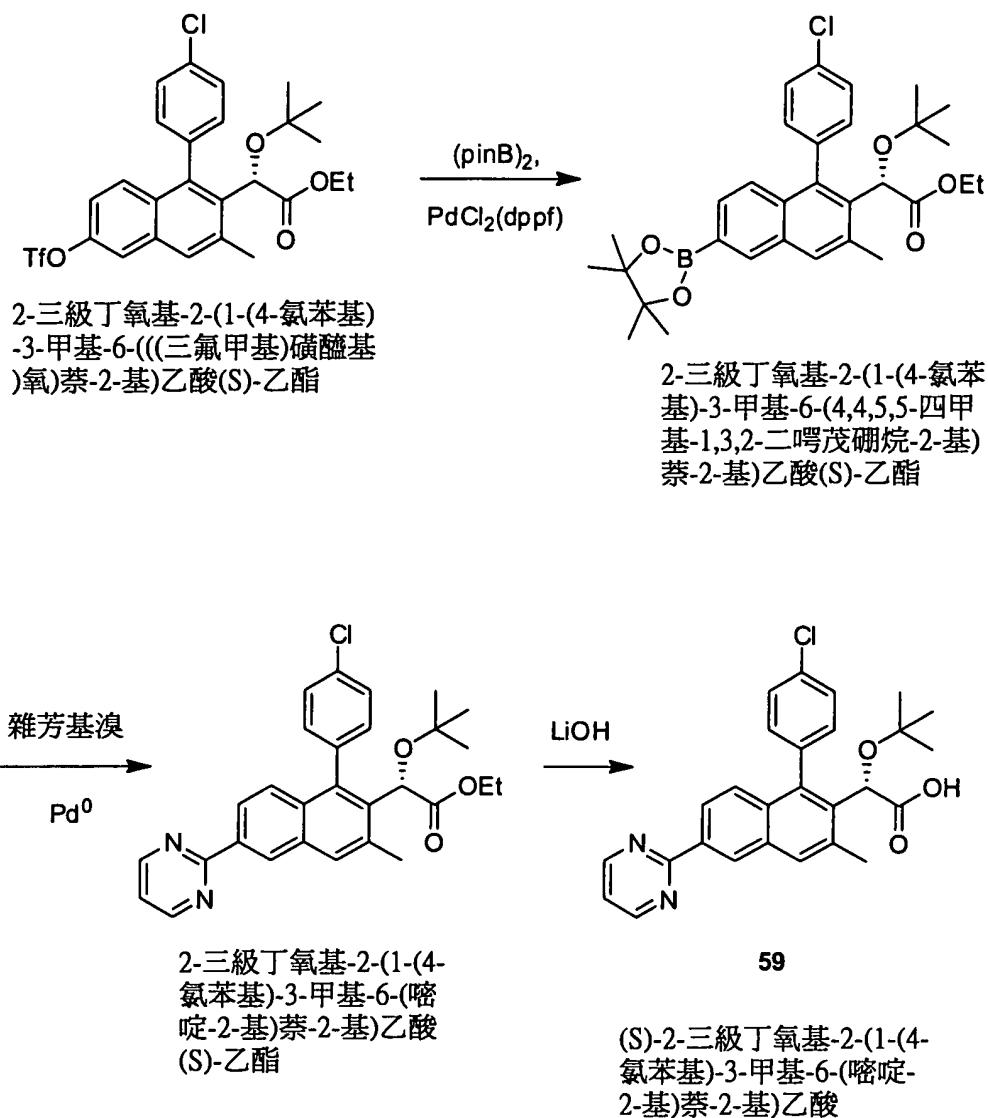


58

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (58)：類似於製備實施例 51 之化合物 53 所描述之途徑，起始自 3,6-二甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮 (其係自 1-(3-甲基苯基)丙-2-酮製備) 並省略實施例 50 之步驟 5 和 6 及實施例 51 之步驟 2 和 5，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (58)。實施例 51 之步驟 3 係由室溫下與 NaBH_4 之 EtOH 溶液反應以生成消旋物所取代。分離白色無定形粉末之標的化合物 (0.075 g)。LCMS-ESI⁻ (m/z)：[M-H]⁻ 計算 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClO}_3$ ：395.14；結果：394.96。¹H-NMR：400 MHz, (CDCl_3) δ 7.69-7.61 (m, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.53-7.46 (m, 2H); 7.30-7.23 (m, 1H); 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 5.27 (s, 2H); 2.56 (s, 3H); 2.48 (s, 3H); 1.01 (s, 9H)。

實施例 57 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(嘧啶-2-基)萘-2-基)乙酸 (59)



步驟 1：製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁茂硼烷-2-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：令 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺酰基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (0.56 g, 1 毫莫耳) 之 DME (6.5 ml) 溶液與雙(1,1,2,2-四甲基-乙-1,2-二醇)二硼 (0.51 g, 2 毫莫耳)、乙酸鉀 (0.20 g, 2 毫莫耳) 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.073 g, 0.1 毫莫耳) 反應並經氬氣噴霧 10 分鐘。經於密封管內於 100°C 下經加熱 3 小時後，令混合物冷卻至室溫並經矽膠真空吸附。經 Yamazen 管柱層析 (2-35% EtOAc/己烷)

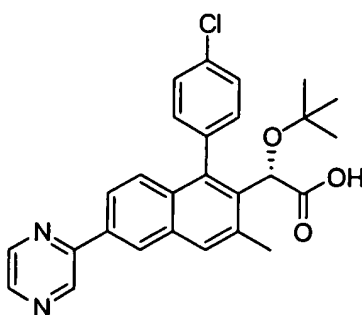
純化生成無色油之標的化合物 (0.46 g, 85%)，其受少量之 2,3-二甲基-2,3-丁二醇 (pinacol) 污染。該產物未經進一步純化而用於隨後之反應中。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.63 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.51-7.42 (m, 3H); 7.29-7.26 (m, 1H); 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 5.13 (s, 1H); 4.15 (m, 2H); 2.61 (s, 3H); 1.38 (s, 12H); 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 0.99 (s, 9H)。

步驟 2：製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(嘧啶-2-基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁茂硼烷-2-基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (0.072 g, 0.13 毫莫耳)、2-溴嘧啶 (0.032 g, 0.20 毫莫耳) 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.005 g, 0.007 毫莫耳) 置入 3/1 PhMe/EtOH (1 ml) 中。令所生成之溶液經 2M K_2CO_3 (0.35 ml, 0.70 毫莫耳) 處理，經密封並經氬氣噴霧 10 分鐘。於 50°C 下經加熱 2.5 小時且經冷卻至室溫後，令該粗反應混合物經 Yamazen 管柱層析 (20-100% EtOAc/己烷) 純化以生成無色膜 (0.042 g, 64%)。LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $[\text{M}]^+$ 計算 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 489.01 ; 結果 : 489.51。

步驟 3：製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(嘧啶-2-基)萘-2-基)乙酸 (59)：使用類似實施例 51 之步驟 6 的方法，製備灰白色無定形粉末之 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(嘧啶-2-基)萘-2-基)乙酸 (59) (0.021 g)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.63 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.51-7.42 (m, 3H); 7.29-7.26 (m, 1H); 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 5.13 (s, 1H); 4.15 (m, 2H); 2.61 (s, 3H); 1.38 (s, 12H); 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 0.99 (s, 9H)。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 461.96 ; 結果 : 461.34。

MHz, (CD₃CN) δ 8.92 (s, 1H); 8.87 (d, J = 4.4 Hz, 2H); 8.36 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.61-7.55 (m, 3H); 7.43-7.36 (m, 2H); 7.34 (t, J = 4.4 Hz, 1H); 5.24 (s, 1H); 2.59 (s, 3H); 1.0 (s, 9H)。

實施例 58 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-2-基)萘-2-基)乙酸 (60)



60

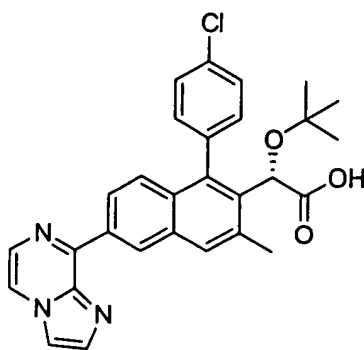
(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-2-基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-2-基)萘-2-基)乙酸 (60)：類似製備化合物 59 之方式，於步驟 2 中使用 2-氯吡啶以替代 2-溴嘧啶，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-2-基)萘-2-基)乙酸。分離呈淡黃色無定形粉末之標的化合物 (0.026 g)。

LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₂₇H₂₆ClN₂O₃：461.96；結果：461.30。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃CN) δ 9.23 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.56 (s, 2H); 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.61-7.54 (m, 3H); 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.39 (br d, J = 8.8 Hz, 1H); 5.23 (s, 1H); 2.60 (s, 3H); 1.00 (s,

9H)。

實施例 59 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-(咪唑並[1,2-a]吡啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(61)



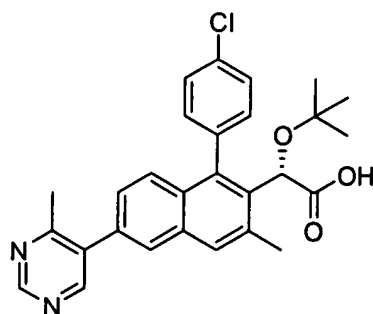
61

(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-(咪唑並[1,2-a]吡啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-(咪唑並[1,2-a]吡啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(61)：類似製備化合物 59 之方式，於步驟 2 中使用 8-氯咪唑並[1,2-a]吡啉氫溴化物(參閱 Guzi, T.J., Paruch, K., *et. al.* US 20070105864, p. 121)以替代 2-溴嘧啶，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-6-(咪唑並[1,2-a]吡啉-8-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(61)。分離呈淡黃色無定形粉末之標的化合物(0.017 g)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：[M+H]⁺ 計算 C₂₉H₂₇ClN₃O₃：500.7；結果：500.0。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃CN) δ 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 8.20 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H); 8.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 8.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 7.99 (s, 1 H); 7.62-7.56 (m, 3H); 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.36 (br d, J = 8.8 Hz, 1H); 5.25 (s, 1H); 2.58 (s,

3 H); 0.99 (s, 9H)。

實施例 60 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(4-甲基嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (62)

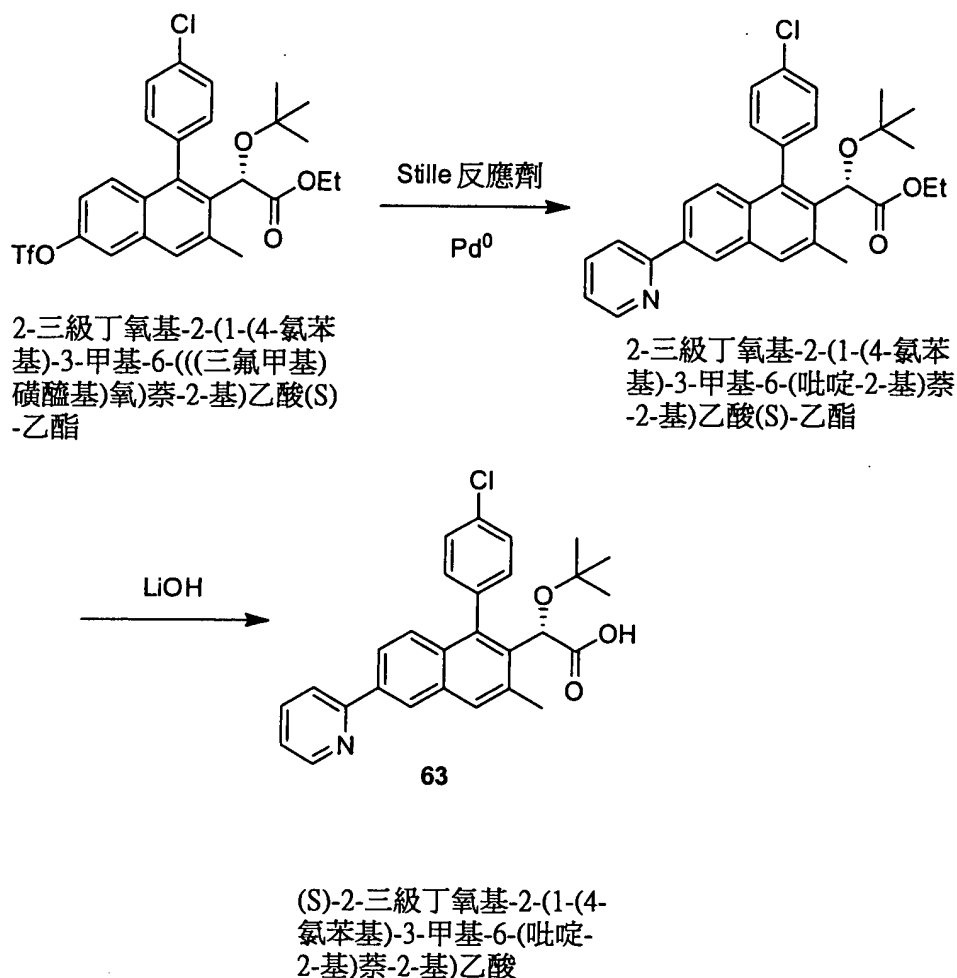


62

(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(4-甲基嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(4-甲基嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (62)：類似製備化合物 59 之方式，於步驟 2 中使用 5-溴-4-甲基嘧啶以替代 2-溴嘧啶，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(4-甲基嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (62)。分離呈白色無定形粉末之標的化合物 (0.015 g)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₈ClN₂O₃：475.99；結果：475.69。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃CN) δ 9.13 (br s, 1H); 8.77 (br s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.60-7.54 (m, 3H); 7.42-7.37 (m, 3H); 5.25 (s, 1H); 2.59 (s, 3H); 2.50 (s, 3H); 1.00 (s, 9H)。

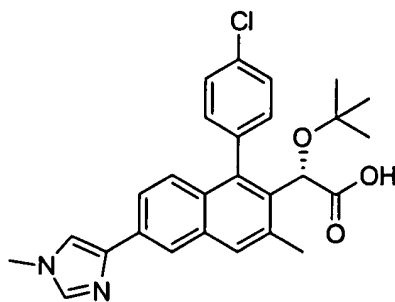
實施例 61 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-2-基)萘-2-基)乙酸 (63)



步驟 1：製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-2-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：令 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺酰基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(0.070 g, 0.13 毫莫耳)之 NMP (1 ml) 溶液與 LiCl (0.008 g, 0.19 毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄ (0.014 g, 0.013 毫莫耳) 及 2-(三丁基甲錫烷基)吡啶(85%, 0.071 ml, 0.19 毫莫耳)反應。於該混合物經氫氣噴霧 10 分鐘且於 100°C 下經微波加熱 10 分鐘後，令該反應混合物經冷卻至室溫並直接載於矽膠上以經 Yamazen 管柱層析(20-100% EtOAc/己烷)純化，生成無色膜(0.015 g, 25%)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₁ClNO₃：488.20；結果：488.90。

步驟 2：製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-2-基)萘-2-基)乙酸 (63)：使用類似實施例 51 之步驟 6 的方法，製備灰白色無定形粉末之 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(吡啶-2-基)萘-2-基)乙酸 (63) (0.0041 g)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：[M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₇ClNO₃：460.97；結果：460.70。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃CN) δ 8.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H); 8.49 (br s, 1H); 8.07-7.96 (m, 3H); 7.87 (s, 3H); 7.60-7.53 (m, 3H); 7.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H); 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.39 (br s, 1H); 5.23 (s, 1H); 2.59 (s, 3H); 0.99 (s, 9H)。

實施例 62 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)萘-2-基)乙酸 (64)



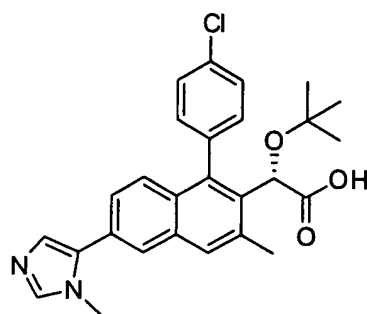
64

(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)萘-2-基)乙酸 (64)：類似於製備化合物 63 之方法，於步驟 1 中使用 1-甲基-4-(三丁基甲錫烷基)-1H-咪唑以替代 2-(三丁基甲錫烷基)吡啶，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)萘-2-基)乙酸 (64)。

萘-2-基)乙酸(64)。分離呈白色無定形粉末之標的化合物(0.026 g)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₂₇H₂₈ClN₂O₃: 463.98; 結果: 463.86。 ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ 6.46 (br s, 1H); 8.24 (br s, 1H); 7.73 (br s, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.62-7.51 (m, 4H); 7.36-7.25 (m, 2H); 5.21 (s, 1H); 3.85 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 0.97 (s, 9H)。

實施例 63 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)萘-2-基)乙酸(65)



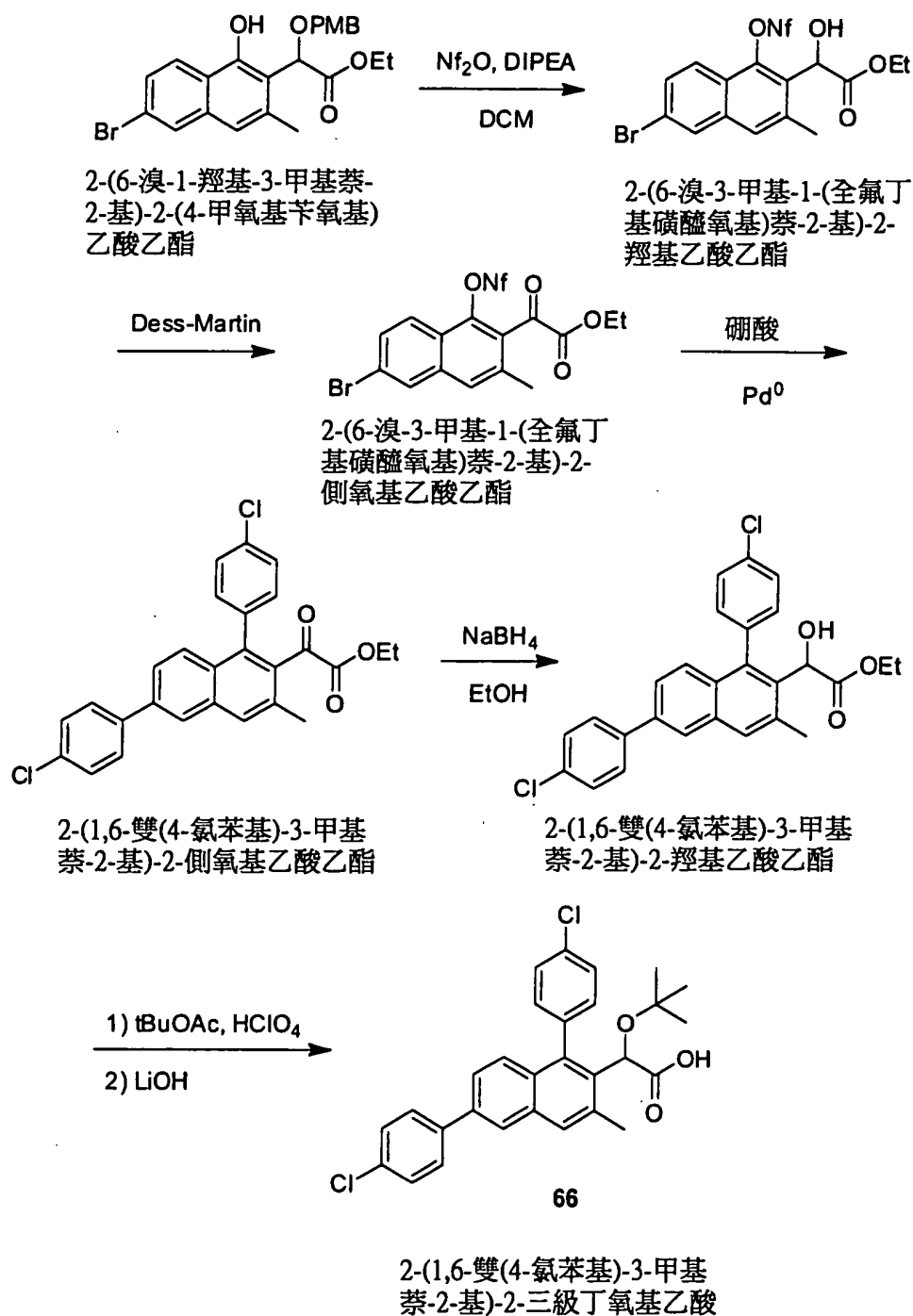
65

(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)萘-2-基)乙酸(65): 類似於製備化合物 63 之方法, 於步驟 1 中使用 1-甲基-5-(三丁基甲錫烷基)-1H-咪唑以替代 2-(三丁基甲錫烷基)吡啶, 製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)萘-2-基)乙酸(65)。分離呈白色無定形粉末之標的化合物(0.026 g)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₂₇H₂₈ClN₂O₃: 463.98; 結果: 463.81。 ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ

8.54 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.62-7.50 (m, 3H); 7.45-7.32 (m, 3H), 5.24 (s, 1H); 3.80 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 0.99 (s, 9H)。

實施例 64 2-(1,6-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(66)



步驟 1：製備 2-(6-溴-3-甲基-1-(全氟丁基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯：令 2-(6-溴-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯 (0.78 g, 1.7 毫莫耳；使用類似於製備實施例 32 之 (1-羥基-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基)-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯的方法，起始自 1-(3-溴苯基)丙-2-酮進行製備) 之 DCM (17 ml) 溶液冷卻至 -78°C 並與 DIPEA (0.44 ml, 2.6 毫莫耳) 和全氟丁烷磺酸酐 (0.68 ml, 2.2 毫莫耳) 反應。令所生成之漿泥隔夜緩慢回溫至室溫。加入飽和 NaHCO_3 並令混合物經 EtOAc 萃取。令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水 MgSO_4 上乾燥並經真空濃縮。令殘餘物經 Yamazen 管柱層析 (0-15% EtOAc/己烷) 純化以生成黃色固體之標的化合物 (0.52 g, 95%)，其係未經進一步純化而使用。 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CDCl_3) δ 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.66 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H); 7.59 (s, 1H); 5.78 (br s, 1H); 4.31 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 3.39 (br s, 1H); 2.50 (s, 3H); 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 2：製備 2-(6-溴-3-甲基-1-(全氟丁基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯：令 2-(6-溴-3-甲基-1-(全氟丁基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯 (0.52 g, 0.84 毫莫耳) 之 DCM (8.5 ml) 溶液於室溫下與 Dess-Martin 過碘烷 (0.43 g, 1.01 毫莫耳) 反應。經 1.5 小時後，加入飽和 NaHCO_3 與飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 之 1/1 混合物 (10 ml) 並令該漿泥於室溫下經攪拌 10 分鐘。令反應物進一步經水和 DCM 稀釋並令水層經 DCM

萃取。令結合之有機相經水和鹽水沖洗並置於無水 MgSO_4 上乾燥。經真空濃縮後，令殘餘物經 Yamazen 管柱層析 (0-15% EtOAc/己烷) 純化以生成無定形固體之標的化合物 (0.38 g, 73%)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H); 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H); 7.68 (s, 1H); 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2.50 (s, 3H); 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟 3：製備 2-(1,6-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯：製備 2-(6-溴-3-甲基-1-(全氟丁基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (0.379 g, 0.612 毫莫耳)、4-氯苯基硼酸 (0.105 g, 0.67 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.254 g, 1.84 毫莫耳) 及 Pd(dppf)Cl_2 (0.022 g, 0.031 毫莫耳) 於 PhMe (3 ml)、EtOH (1.5 ml) 及水 (1.5 ml) 中之溶液。令該暗褐色溶液經氫氣噴霧 10 分鐘並隨後於室溫下經攪拌 2.5 小時。經純化後，測定產物為單取代和雙取代之混合物。令該混合物再置於反應條件下並經加熱至 50°C 達 2 小時。經冷卻至室溫後，令反應物經 EtOAc 稀釋並經水沖洗。令有機層經矽膠真空吸附並經 Yamazen 管柱層析 (0-20% EtOAc/己烷) 純化以生成呈無定形固體之標的化合物 (0.145 g, 53%)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.64-7.56 (m, 4H); 7.48-7.41 (m, 4H); 7.30-7.22 (m, 2H); 3.91 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2.51 (s, 3H); 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

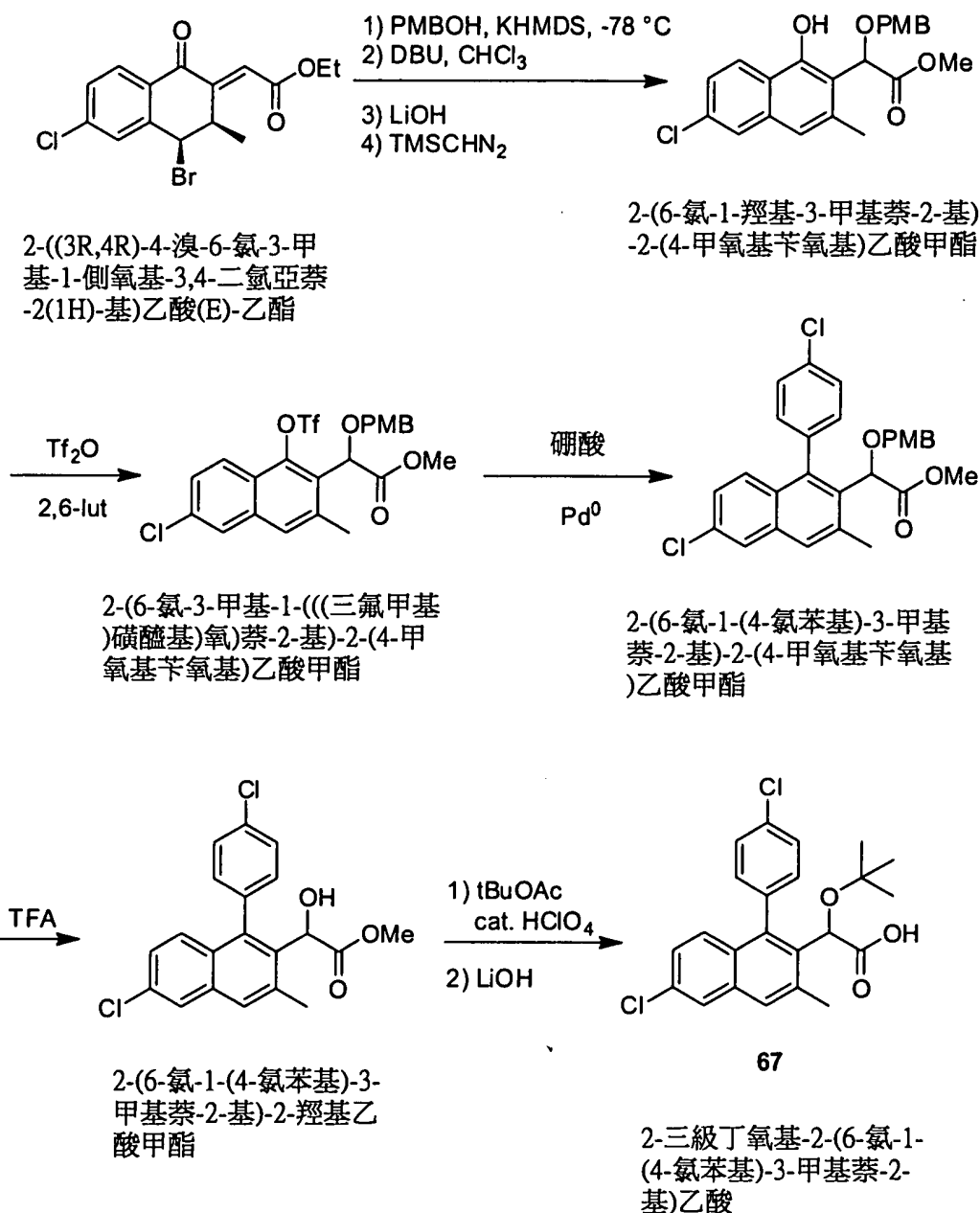
步驟 4：製備 2-(1,6-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-

經基乙酸乙酯：令 2-(1,6-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (0.145 g, 0.31 毫莫耳) 之 EtOH (2 ml) 和 DCM (1 ml) 溶液於 0°C 下與一份 NaBH₄ (0.018 g, 0.048 毫莫耳) 反應。令反應物回溫至室溫達 30 分鐘並經飽和 NaHCO₃ (3 ml) 處理。令混合物經激烈攪拌 30 分鐘並隨後經 EtOAc 和水稀釋。經 EtOAc 萃取後，令有機相經鹽水沖洗，置於無水 Na₂SO₄ 上乾燥並經濃縮以生成白色泡沫之標的化合物 (0.121 g, 84%)，其未經進一步純化而用於隨後之步驟中。
¹H-NMR：400 MHz, (CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.56-7.42 (m, 6H); 7.38-7.30 (m, 2H); 5.23 (s, 1H); 4.20 (m, 2H); 2.52 (s, 3H); 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 5 和 6：製備 2-(1,6-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(66)：類似於實施例 51 之步驟 4，實施步驟 5。類似於實施例 51 之步驟 6 且於 60°C 下隔夜加熱，實施步驟 6 以生成白色無定形粉末之標的化合物 (0.053 g)。
 LCMS-ESI⁻ (m/z)：[2M-2H+Na]⁻ 計算 C₅₈H₅₀Cl₄NaO₆：1007.82；結果：1007.05。¹H-NMR：400 MHz, (CDCl₃) δ 7.93 (br s, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.60 (br d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.58-7.49 (m, 3H); 7.43 (br d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.39 (br d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.32 (br s, 1H); 5.30 (s, 1H); 2.60 (s, 3H); 1.03 (s, 9H)。

實施例 65 2-三級丁氧基-2-(6-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-

基)乙酸(67)



步驟 1 至 4：製備 2-(6-氯-1-羟基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸甲酯：令對甲氧基苄醇(5.9 ml, 47.2 毫莫耳)經 THF (180 ml)稀釋並於氬氣下經冷卻至 -78°C 。經 20 分鐘逐滴加入 KHMDS (0.5M PhMe 溶液, 71 ml, 35.4 毫莫耳)並令該溶液於此溫度下熟成 20 分鐘以生成晦暗之白色懸浮液。製備 2-((3R,4R)-4-溴-6-氯-3-甲基-1-側氧基-3,4-

二氫亞萘-2(1H)-基)乙酸(E)-乙酯(4.22 g, 11.8毫莫耳；類似於製備實施例32之(4-溴-5-甲氧基-3-甲基-1-側氧基-3,4-二氫-1H-亞萘-2-基)乙酸乙酯的方法製備，起始自1-(3-氯苯基)丙-2-酮)之THF (50 ml)溶液並將該溶液以維持內部溫度低於-65°C之速度加入至該反應物中。經5分鐘後，加入丙酸(10 ml, 134毫莫耳)並令反應物經1.5小時回溫至室溫且隨後經水(150 ml)稀釋。令水層經乙酸乙酯萃取，隨後令結合之有機相經飽和NaHCO₃、水及鹽水沖洗。經置於無水MgSO₄上乾燥及真空濃縮後，令所生成之殘餘物經Yamazen管柱層析洗提以生成產物(5.56 g)之不可分離的混合物，其包括2-(6-氯-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯、2-(6-氯-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸4-甲氧基苄酯、2-((3R,4R)-4-溴-6-氯-3-甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯及2-((3R,4R)-4-溴-6-氯-3-甲基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸4-甲氧基苄酯。將該產物置入氯仿(60 ml)中並於室溫下與DBU (5.1 ml, 33.9毫莫耳)反應。經1小時後，加入5%檸檬酸溶液並令水相經DCM萃取。令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水MgSO₄上乾燥並經真空濃縮。經Yamazen管柱層析洗提後，回收產物(1.68 g)，其主要係2-(6-氯-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯與2-(6-氯-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸4-甲氧基苄酯之混合物。將該產物置入THF/MeOH/H₂O (分別為10/5/5 ml)

中並經 LiOH 單水合物 (0.86 g, 20.5 毫莫耳) 處理。令該混合物經加熱至 50°C 達 1.5 小時並隨後冷卻且經 2M HCl 溶液酸化。令水相經 EtOAc 萃取。令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水 Na₂SO₄ 上乾燥且經真空濃縮以生成白色泡沫之 2-(6-氯-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸 (0.658 g)，其未經進一步純化而用於下一個步驟中。令 2-(6-氯-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸 (0.658 g, 1.7 毫莫耳) 經 DCM (20 ml) 和 MeOH (20 ml) 稀釋並與 TMSCHN₂ (2M 己烷溶液) 反應，直至反應物仍呈亮黃色。經 45 分鐘後，逐滴加入冰醋酸直至反應物褪色呈淡黃色，其表示任何殘留之 TMSCHN₂ 業已遭破壞。令反應物經矽膠真空吸附並經 Yamazen 管柱層析純化以生成白色無定形固體之標的化合物 (0.649 g, 經 4 步驟 14%)，其未經進一步純化而使用。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H); 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.33 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H); 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.09 (s, 1H); 6.90 (s, J = 8.8 Hz, 2H); 5.38 (s, 1H); 4.65 (AB d, J = 11.2 Hz, 1H); 4.59 (AB d, J = 11.2 Hz, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 2.39 (s, 3H)。

步驟 5：製備 2-(6-氯-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸甲酯：令 2-(6-氯-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸甲酯 (0.649 g, 1.62 毫莫耳) 之 DCM (16 ml) 溶液於氬氣下經冷卻至 -78°C 並與 2,6-二甲基吡啶 (0.56 ml, 4.9 毫莫耳) 和三氟甲烷磺酸酐

(1.15 ml, 2.4毫莫耳)反應。經4小時後，於-78°C下加入飽和NaHCO₃溶液並令反應物於攪拌下回溫至室溫。經水和DCM稀釋後，令水層經DCM萃取並令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水MgSO₄上乾燥並經真空濃縮。令殘餘物經Yamazen管柱層析(5-25% EtOAc/己烷)純化以生成無定形固體之標的化合物(0.765 g)。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.53 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H); 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 5.62 (s, 1H); 4.66 (ABd, J = 11.2 Hz, 1H); 4.59 (ABd, J = 11.2 Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 2.55 (s, 3H)。

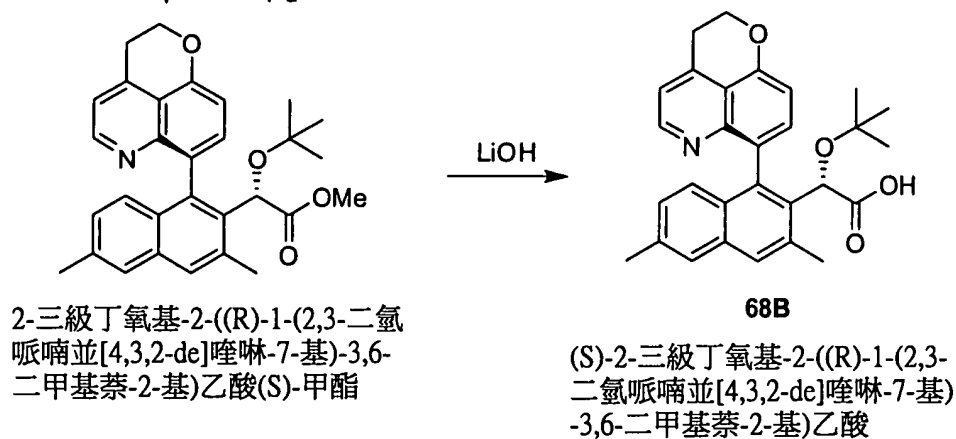
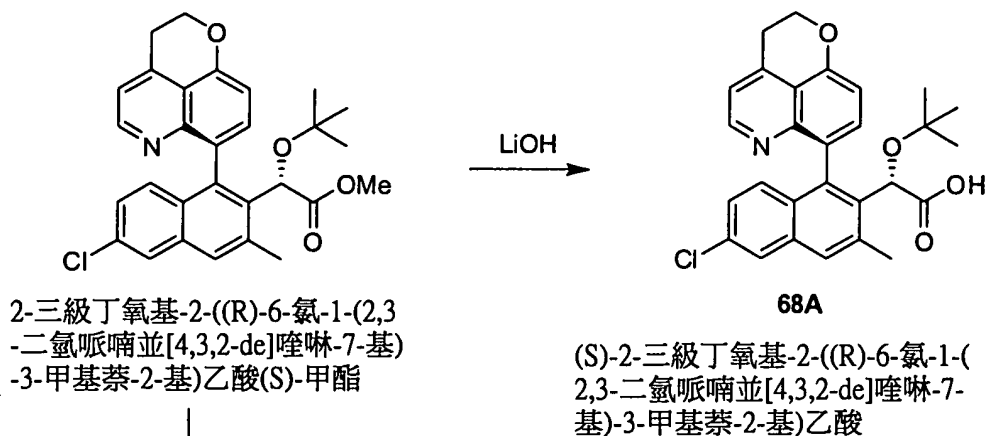
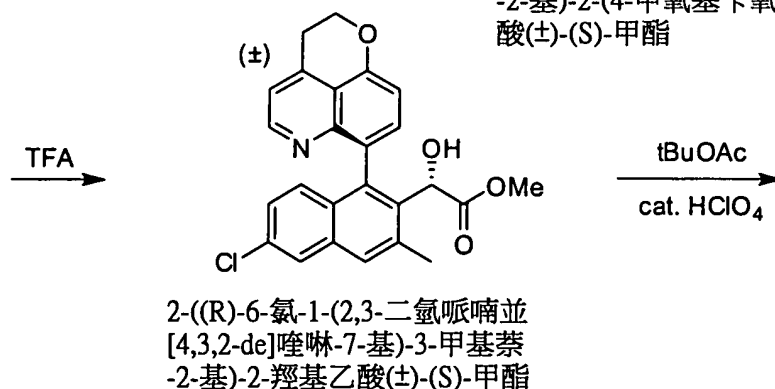
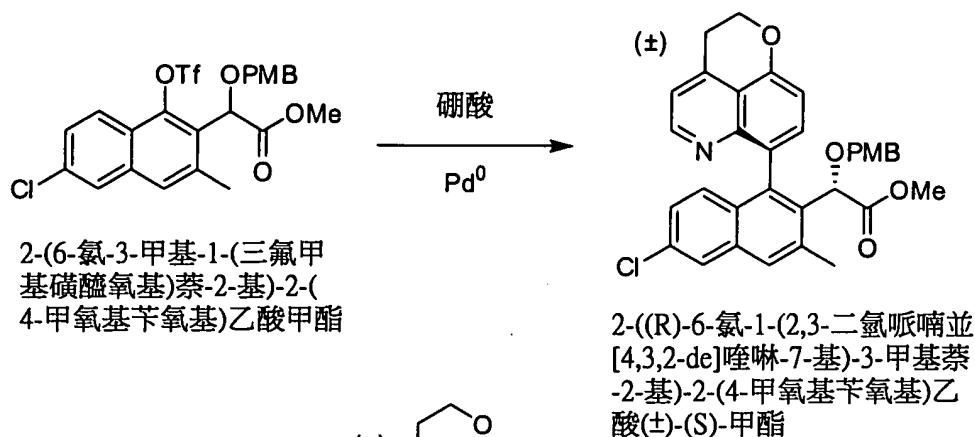
步驟6：製備2-(6-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸甲酯：令2-(6-氯-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸甲酯(0.106 g, 0.2毫莫耳)、4-氯苯基硼酸(0.038 g, 0.24毫莫耳)及Pd(PPh₃)₄ (0.23 g, 0.02毫莫耳)於DME (1 ml)中混合並經2M K₂CO₃溶液(1.2 ml, 0.6毫莫耳)處理。令所生成之混合物經氫氣噴霧10分鐘並隨後於微波反應器中且於100°C下經加熱20分鐘。將所生成之混合物直接載於矽膠上並經Yamazen管柱層析(3-25% EtOAc/己烷)純化以生成無定形泡沫之標的化合物(0.051 g)。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.42 (dd, J = 8, 2.4 Hz, 1H); 7.32 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H); 7.28 (dd (微暗的), J = 8.2, 2.4 Hz, 1H); 7.22 (dd, J = 8.8, 2 Hz, 1H);

7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.08 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.99 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H); 6.79 (br d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 5.05 (s, 1H); 4.46 (ABd, $J = 11.6$ Hz, 1H); 4.35 (ABd, $J = 11.6$ Hz, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 2.57 (s, 3H)。

步驟 7：製備 2-(6-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸甲酯：令 2-(6-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸甲酯之 DCM (1 ml) 溶液於室溫下與三氟乙酸 (0.052 ml, 0.67 毫莫耳) 反應。經 45 分鐘後，令反應物經 DCM 稀釋並經飽和 NaHCO_3 處理。經分離後，令有機層直接經真空吸附至矽膠上。經 Yamazen 管柱層析純化，生成無色膜 (0.039 g)。 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.52-7.45 (m, 2H); 7.34-7.27 (m, 2H); 7.25 (dd (微暗的) $J = 8.8, 2$ Hz, 1H); 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 5.23 (s, 1H); 3.74 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

步驟 8 和 9：製備 2-三級丁氧基-2-(6-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (67)：類似於實施例 51 之步驟 4，實施步驟 8。類似於實施例 51 之步驟 6，實施步驟 9，於適當之劑量調整下，生成白色無定形粉末之標的化合物的消旋混合物 (0.006 g)。 LCMS-ESI^- (m/z)：[M-H] $^-$ 計算 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{O}_3$ ：415.09；結果：415.56。 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CD_3CN) δ 7.85 (d, $J = 2$ Hz, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.59-7.50 (m, 3H); 7.36-7.23 (m, 3H); 5.20 (s, 1H); 2.56 (s, 3H); 0.97 (s, 9H)。

實施例 66 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(68A)和(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(68B)



步驟 1：製備 2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氢吡喃並[4,3,2-de]

喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸(±)-(S)-甲酯：令2-(6-氯-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸甲酯(1.24 g, 2.32毫莫耳)、2,3-二氫呋喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸氫氯化物(0.70 g, 2.79毫莫耳)及Pd(PPh₃)₄(0.27 g, 0.232毫莫耳)於DME(6.2 ml)中混合並經2M K₂CO₃(4.6 ml, 9.3毫莫耳)處理。經氫氣噴霧10分鐘後，令反應物於微波反應器中且於100°C下經加熱20分鐘。隨後令該反應混合物直接吸附於矽膠上並經Yamazen管柱層析(20-59% EtOAc/己烷)純化以生成白色無定形固體之兩個非鏡像異構物對。逆消旋物(0.348 g)。¹H-NMR：400 MHz, (CDCl₃) δ 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 7.75 (d, J = 2 Hz, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H); 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 7.06 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H); 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H); 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.97 (s, 1H); 4.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 4.53 (AX d, J = 11.2 Hz, 1H); 4.24 (AX d, J = 11.2 Hz, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.58 (s, 3H); 3.33 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.59 (s, 3H)。同消旋物(0.166 g)。¹H-NMR：400 MHz, (CDCl₃) δ 8.64 (d, J = 4 Hz, 1H); 7.74 (d, J = 2 Hz, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.57 (d, J = 8 Hz, 1H); 7.08 (br d, J = 4 Hz, 1H); 7.04 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H); 7.03 (d, J = 9 Hz, 1H); 6.87 (d, J = 9 Hz, 1H); 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 5.04 (s, 1H); 4.52 (m, 2H); 4.23 (AM d, J = 12.4 Hz, 1H); 3.99

(AM d, $J = 12.4$ Hz, 1H); 3.71 (s, 3H); 3.67 (s, 3H); 3.31 (m, 2H); 2.56 (s, 3H)。

步驟 2：類似於實施例 65 之步驟 7，製備 2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸(±)-(S)-甲酯以生成無定形泡沫(0.238 g)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₂₅H₂₁ClNO₄: 434.89; 結果: 434.53。該同消旋物經相同之方式處理以生成無定形泡沫(0.106 g)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₂₅H₂₁ClNO₄: 434.89; 結果: 434.57。

步驟 3：類似於實施例 51 之步驟 4，於適當之劑量調整下，製備 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-甲酯以生成無色膜之逆鏡像異構物(0.154 g)，其係經使用 Chiracel OJ-H 管柱(4.6 x 250 mm, 15 ml/分鐘)之製備性 HPLC (100% MeOH 洗提)進行分離以生成無色膜之 2-三級丁氧基-2-((S)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸-(R)-甲酯(0.063 g)和 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-甲酯(0.057 g)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₂₉H₂₉ClNO₄: 490.99; 結果: 490.59。該同鏡像異構物經相同之方式處理以生成無色膜之消旋混合物(0.047 g)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₂₉H₂₉ClNO₄: 490.99; 結果: 490.62。

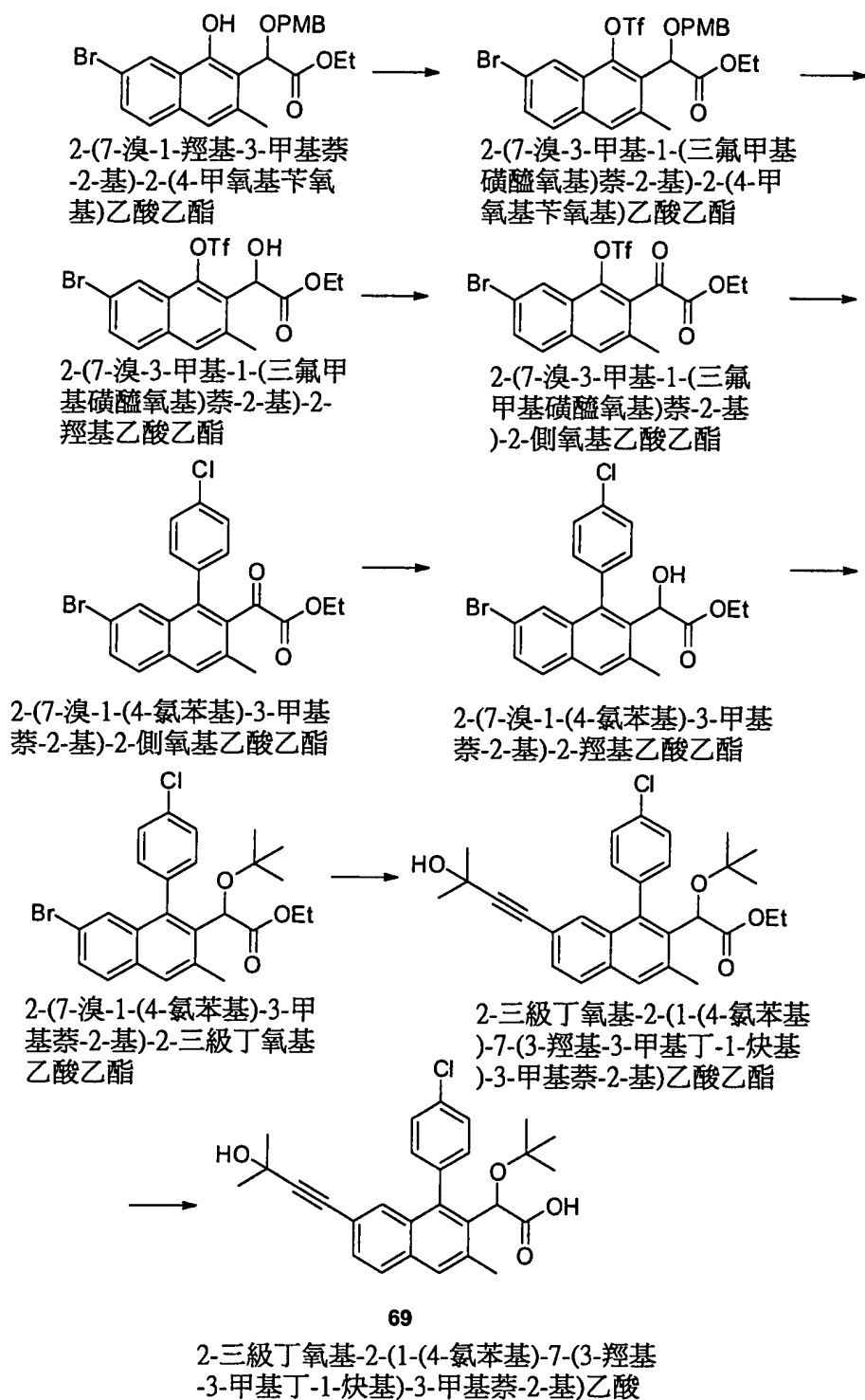
步驟 4：類似於實施例 51 之步驟 6，於適當之劑量調整

下，製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(68A)以生成淡黃色無定形粉末(0.043 g)。LCMS-ESI⁻(*m/z*): [M-H]⁻ 計算 C₂₈H₂₅ClNO₄: 474.96; 結果: 474.37。 ¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃CN) δ 8.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 7.93 (d, *J* = 2 Hz, 1H); 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 7.34 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 7.20 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H); 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 5.16 (s, 1H); 4.64 (m, 2H); 3.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H); 2.68 (s, 3H); 0.92 (s, 9H)。

步驟5和6: 製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(68B): 令2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-甲酯(0.020 g, 0.041毫莫耳)之甲苯(0.5 ml)和EtOH (0.25 ml)溶液與三甲基環氧硼烷(0.021 ml, 0.123毫莫耳)、S-Phos預觸媒(0.001 g, 0.002毫莫耳)及K₂CO₃ (2M, 0.105 ml, 0.21毫莫耳)反應。令混合物經氫氣噴霧10分鐘並隨後於微波反應器中且於100°C下經加熱30分鐘。將該反應混合物直接載入矽膠上並經Yamazen管柱層析洗提。將回收產物置入THF (1 ml)/MeOH (1 ml)/H₂O (1 ml)中並於50°C下經LiOH•H₂O (0.030 g, 0.72毫莫耳)隔夜處理。經製備性HPLC純化後，生成(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(68B)(0.007 g)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₂₉H₃₀NO₄: 456.55; 結

果：456.15。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃CN) δ 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.72 (br d, J = 8, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.53 (br s, 1H); 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H); 7.08 (d, J = 8 Hz, 1H); 6.76 (d, J = 8 Hz, 1H); 5.15 (br s, 1H); 4.62 (m, 2H); 3.49 (t, J = 6 Hz, 2H); 2.65 (s, 3H); 2.44 (s, 3H); 0.92 (s, 9H)。

實施例 67 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(69)



步驟 1：製備 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯：將三乙胺 (1.46 ml, 10.5 毫莫耳) 和三氟甲烷磺酸酐 (1.0M CH₂Cl₂ 溶液, 9.6 ml, 9.6 毫莫耳) 加入至於 -78°C 下 2-(7-溴-1-羟基-3-甲基萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯 (4.0 g, 8.7 毫莫耳) 之

CH₂Cl₂ (40 ml) 溶液中。經 15 分鐘後，加入飽和 NH₄Cl 溶液。令混合物回溫至室溫。分離相層並經乾燥、過濾及真空濃縮。使用未經進一步純化之粗產物。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.35 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H)。

步驟 2：製備 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯：將三氟乙酸 (TFA; 4 ml) 加入至 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯 (8.7 毫莫耳，得自前述步驟) 之 CH₂Cl₂ (40 ml) 溶液中。經 1.5 小時後，加入水 (40 ml)。分離相層。令有機層經飽和 NaHCO₃ 溶液沖洗。令該有機層經乾燥、過濾及真空濃縮。使用未經進一步純化之粗產物。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR: 377 MHz, (CDCl₃) δ -73.0。

步驟 3：製備 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯：將 Dess-Martin 過碘烷 (4.07 g, 9.6 毫莫耳) 加入至 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯 (約 8.7 毫莫耳) 之 CH₂Cl₂ (40 ml) 溶液中。經 1.5 小時後，加入飽和 Na₂S₂O₄ 溶液 (20 ml) 和水 (20 ml)。令混合物經劇烈攪拌 30 分鐘。分離相層並令有機層經乾燥、過濾及真空濃縮。令粗產物經管柱層析

(EtOAc/己烷)純化以生成標的化合物 (3.22 g, 79%)。 ^1H -NMR : 400 MHz, (CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 4.41 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7$ Hz, 3H)。
 ^{19}F -NMR : 377 MHz, (CDCl_3) δ -73.2。

步驟 4 : 製備 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 : 將 4-氯苯基硼酸 (86 mg, 0.55 毫莫耳)、 K_2CO_3 (207 mg, 1.5 毫莫耳) 及 PdCl_2dppf (11 mg, 0.015 毫莫耳) 加入至 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (235 mg, 0.50 毫莫耳) 之 PhCH_3 (1.2 ml)、EtOH (0.6 ml) 及水 (0.6 ml) 溶液中。令反應混合物於室溫下經攪拌 2 小時並隨後經水和 EtOAc 稀釋。分離相層並令有機層經乾燥、過濾及真空濃縮。令粗產物經管柱層析 (EtOAc/己烷) 純化以生成標的化合物 (129 mg, 60%) 和雙偶合產物 (2-(1,7-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯) (37 mg)。 ^1H -NMR : 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.60-7.72 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 3.93 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7$ Hz, 3H)。

步驟 5 : 製備 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯 : 將氫硼化鈉 (NaBH_4 ; 157 mg, 4.17 毫莫耳) 加入至 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (1.6 g, 2.78 毫莫耳) 之 EtOH (10 ml) 溶液中。經 20 分鐘後, 加入飽和 NH_4Cl 溶液和 EtOAc。分離相層並令有機層經乾燥、過濾及真空濃縮。使用未經進一步純化之粗產物。 ^1H -NMR : 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.64 (m, 2H), 7.45 (m,

3H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7$ Hz, 3H)。

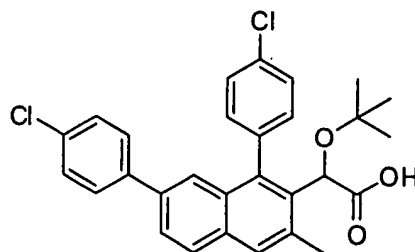
步驟 6：製備 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯：將過氯酸(HClO_4 ; 334 μl , 5.56 毫莫耳)加入至 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯(約 2.78 毫莫耳)之 *t*-BuOAc (14 ml) 溶液中。經 3 小時後，加入水。分離相層並令有機層經乾燥、過濾及真空濃縮。令粗產物經管柱層析(EtOAc/己烷)純化以生成標的化合物(877 mg)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。

步驟 7：製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯：將 2-甲基丁-3-炔-2-醇(15 mg, 0.18 毫莫耳)、CuI (1 mg, 0.006 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mg, 0.003 毫莫耳)及 Et_3N (50 μl , 0.36 毫莫耳)加入至 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯(30 mg, 0.061 毫莫耳)之 THF (1 ml) 溶液中。令反應混合物於 65°C 下經攪拌 1 小時。加入飽和 NH_4Cl 溶液。分離相層並令有機層經乾燥、過濾及真空濃縮。令粗產物經管柱層析(EtOAc/己烷)純化以生成標的化合物(22 mg)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.73 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.20 (t, $J =$

7 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H)。

步驟 8：製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(69)：將 NaOH 溶液(4M, 0.2 ml)加入至 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯(22 mg, 0.045毫莫耳)之 2:2:1 THF/MeOH/H₂O (共 1 ml)溶液中。令反應混合物於 60°C 下經攪拌 2 小時。令該混合物經局部濃縮並經 MeCN 和水稀釋且經逆相 HPLC (MeCN/H₂O)純化以生成標的化合物(12 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 7.73 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 0.98 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O + 0.05% HOAc, 5分鐘流程): t_R (分鐘) = 3.40。

實施例 68 2-(1,7-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(70)



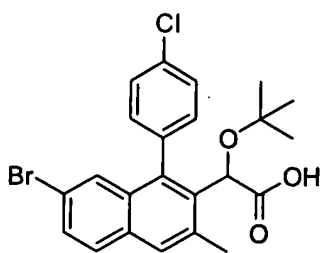
70

2-(1,7-雙(4-氯苯基)-3-甲基
萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸

製備 2-(1,7-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(70)：藉由實施例 67 的步驟 5、6 及 8 之方法，自 2-

(1,7-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯(即步驟4之副產物)製備2-(1,7-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(70)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.88 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.44 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 0.98 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/ H_2O + 0.05% HOAc, 5分鐘流程): t_R (分鐘) = 3.83。

實施例 69 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(71)



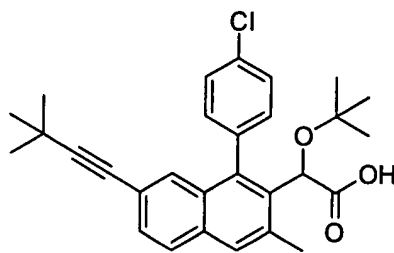
71

2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基
萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸

製備2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(71): 藉由實施例67之方法(其中略過步驟7), 自2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(71)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.71 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.52 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/ H_2O + 0.05%

HOAc, 5分鐘流程) : t_R (分鐘) = 3.67。

實施例 70 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (72)



72

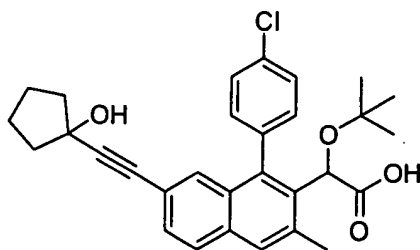
2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (72) : 藉由實施例 67 之方法, 使用三級丁基乙炔, 自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (72)。

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CD_3OD) δ 7.70 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 0.97 (s, 9H)。

HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/ H_2O + 0.05% HOAc, 5分鐘流程) : t_R (分鐘) = 3.78。

實施例 71 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((1-羥基環戊基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (73)

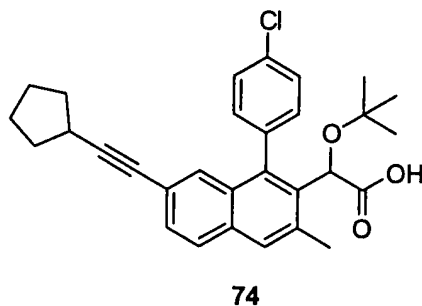


73

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((1-羥基環戊基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((1-羥基環戊基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (73)：藉由實施例 67 之方法，使用 1-乙炔基環戊醇，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((1-羥基環戊基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (73)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.73 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.93 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 0.98 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O + 0.05% HOAc, 5分鐘流程)：t_R (分鐘) = 3.56。

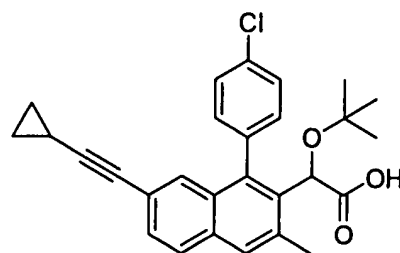
實施例 72 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(環戊基乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (74)



2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(環戊基乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(環戊基乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (**74**)：藉由實施例 67 之方法，使用乙炔基環戊烷，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(環戊基乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (**74**)。 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.56-7.71 (m, 6H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.57-1.75 (m, 8H), 0.97 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/ H_2O + 0.05% HOAc, 5分鐘流程)： t_R (分鐘) = 4.10。

實施例 73 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(環丙基乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (**75**)

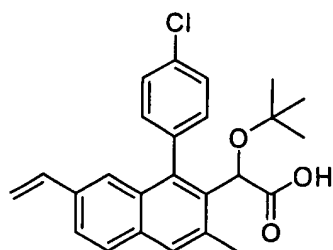


75

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(
環丙基乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(環丙基乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (75)：藉由實施例 67 之方法，使用乙炔基環丙烷，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(環丙基乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (75)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.69 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.42 (br m, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.83 (br m, 2H), 0.68 (br m, 2H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O + 0.05% HOAc, 5分鐘流程)：t_R (分鐘) = 3.78。

實施例 74 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-乙烯基萘-2-基)乙酸 (76)

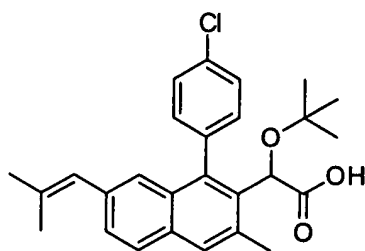


76

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-
甲基-7-乙炔基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-乙炔基
萘-2-基)乙酸 (76)：藉由實施例 67 之方法，使用三丁基(乙
炔基)錫且不存有三乙胺，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基
萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-
(4-氯苯基)-3-甲基-7-乙炔基萘-2-基)乙酸 (76)。¹H-NMR：
400 MHz, (CD₃OD) δ 7.74 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H),
7.55 (m, 3H), 7.32 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.65
(dd, J = 18, 11 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 18 Hz, 1H), 5.19 (d,
J = 11 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 0.98 (s, 9H)。
HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O +
0.05% HOAc, 5分鐘流程)：t_R (分鐘) = 3.99。

實施例 75 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-(2-甲基
丙-1-烯基)萘-2-基)乙酸 (77)

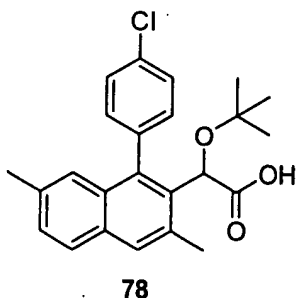


77

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-(2-甲基丙-1-烯基)萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-(2-甲基丙-1-烯基)萘-2-基)乙酸 (77)：藉由實施例 67 之方法，使用 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二噁茂硼烷和 K_2CO_3 以替代三乙胺、及甲苯、乙醇及水作為溶劑混合物，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-(2-甲基丙-1-烯基)萘-2-基)乙酸 (77)。 ^1H -NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)。
 • HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/ H_2O + 0.05% HOAc, 5分鐘流程)： t_R (分鐘) = 3.98。

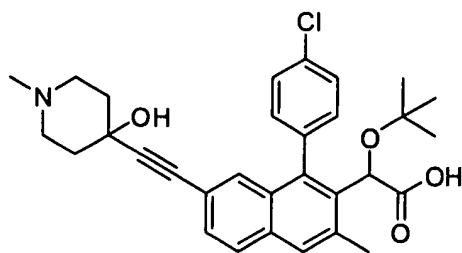
實施例 76 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,7-二甲基萘-2-基)乙酸 (78)



2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,7-二甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,7-二甲基萘-2-基)乙酸 (78)：藉由實施例 67 之方法，使用三甲基環氧硼烷和 K_2CO_3 以替代三乙胺、及甲苯、乙醇及水作為溶劑混合物，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,7-二甲基萘-2-基)乙酸 (78)。 ^1H -NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.96 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/ H_2O + 0.05% HOAc, 5分鐘流程)： t_R (分鐘) = 4.06。

實施例 77 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (79)

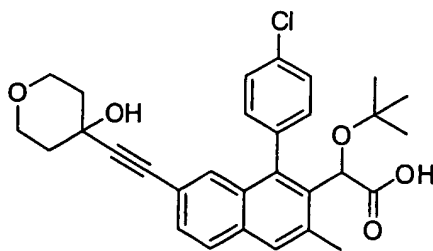


79

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (79)：藉由實施例 68 之方法，使用 4-乙炔基-1-甲基哌啶-4-醇，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (79)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.77 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 3.35 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.15 (m, 4H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₃₁H₃₅ClNO₄：520.2；結果：520.1。

實施例 78 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((4-羥基四氫-2H-嘧喃-4-基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (80)

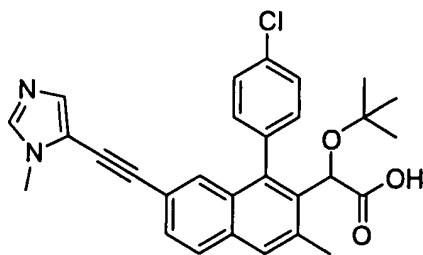


80

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (80)：藉由實施例 67 之方法，使用 4-乙炔基四氫-2H-吡喃-4-醇，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (80)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.76 (d, J = 8 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.42 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 3.85 (br m, 2H), 3.65 (br m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.92 (br m, 2H), 1.77 (br m, 2H), 0.98 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O + 0.05% HOAc, 3.5 分鐘流程)：t_R (分鐘) = 2.41。

實施例 79 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)萘-2-基)乙酸 (81)

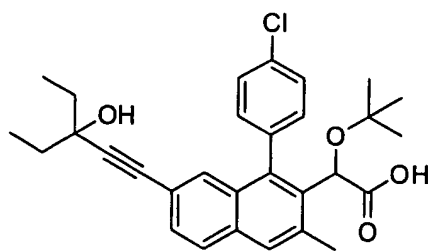


81

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)萘-2-基)乙酸 (81)：藉由實施例 67 之方法，使用 5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)萘-2-基)乙酸 (81)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8.80 (br s, 1H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 0.98 (s, 9H)。
LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₂₉H₂₈ClN₂O₃：487.2；
結果：487.2。

實施例 80 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (82)

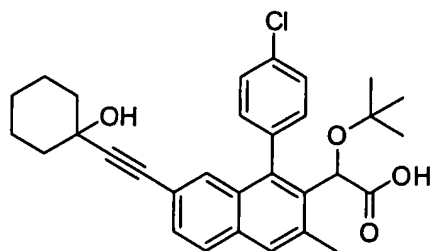


82

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (82)：藉由實施例 67 之方法，使用 3-乙基戊-1-炔-3-醇，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-乙基-3-羥基戊-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (82)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.69 (m, 4H), 1.01 (m, 6H), 0.98 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O + 0.05% HOAc, 3.5 分鐘流程)：t_R (分鐘) = 2.64。

實施例 81 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((1-羥基環己基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (83)

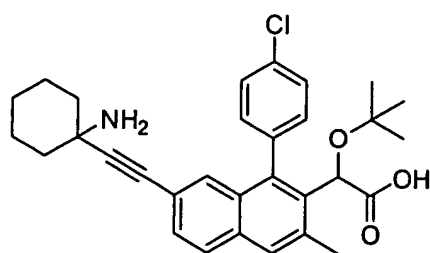


83

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-
((1-羥基環己基)乙炔基)-3-甲基
萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((1-羥基環己基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (83)：藉由實施例 67 之方法，使用 1-乙炔基環己醇，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((1-羥基環己基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (83)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.57-1.71 (m, 8H), 0.98 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O + 0.05% HOAc, 3.5 分鐘流程)：t_R (分鐘) = 2.66。

實施例 82 2-(7-((1-胺基環己基)乙炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (84)

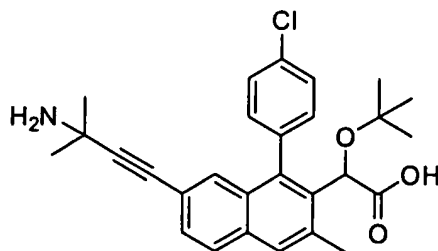


84

2-(7-((1-胺基環己基)乙炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸

製備 2-(7-((1-胺基環己基)乙炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(84)：藉由實施例 67 之方法，使用 1-乙炔基環己胺，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-(7-((1-胺基環己基)乙炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(84)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.63-1.85 (m, 8H), 0.99 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M-NH₂]⁺ 計算 C₃₁H₃₂ClO₃：487.2；結果：487.2。

實施例 83 2-(7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(85)

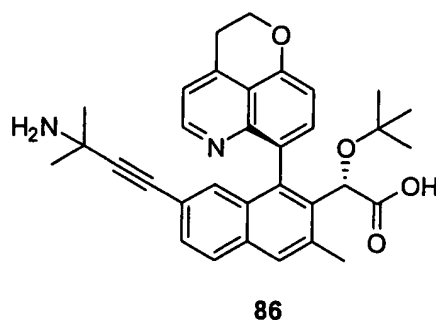


85

2-(7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸

製備 2-(7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (85)：藉由實施例 67 之方法，使用 2-甲基丁-3-炔-2-胺，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-(7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (85)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M-NH₂]⁺ 計算 C₂₈H₂₈ClO₃：447.2；結果：446.9。

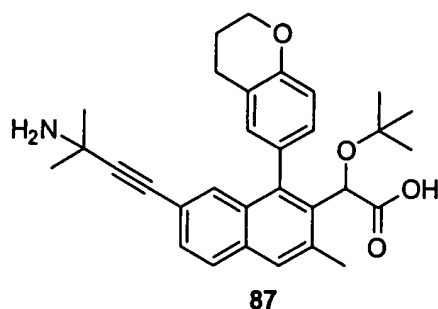
實施例 84 (S)-2-((R)-7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (86)



(S)-2-((R)-7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸

製備 (S)-2-((R)-7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (86)：藉由實施例 67 之方法，使用 2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸，自 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯製備 (S)-2-((R)-7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (86) (具有相關立體化學之消旋性)。殘餘之序列反應依循實施例 67 之方法，其中步驟 7 中使用 2-甲基丁-3-炔-2-胺。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8.72 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 3.68 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 0.92 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₃₃H₃₅N₂O₄：523.3；結果：523.1。

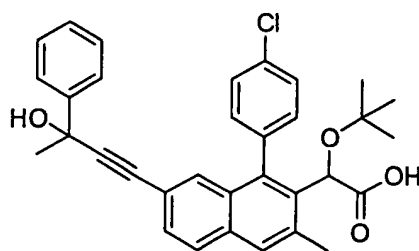
實施例 85 2-(7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(吡啶-6-基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (87)



2-(7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(吡喃-6-基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸

製備 2-(7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(吡喃-6-基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (**87**)：藉由實施例 67 之方法，使用吡喃-6-基硼酸，自 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯製備 2-(7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(吡喃-6-基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (**87**)。殘餘之序列反應依循實施例 67 之方法，其中步驟 7 中使用 2-甲基丁-3-炔-2-胺。 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.77 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.28 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 0.99 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M-NH₂]⁺ 計算 C₃₁H₃₃O₄：469.2；結果：469.2。

實施例 86 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-苯基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (**88**)

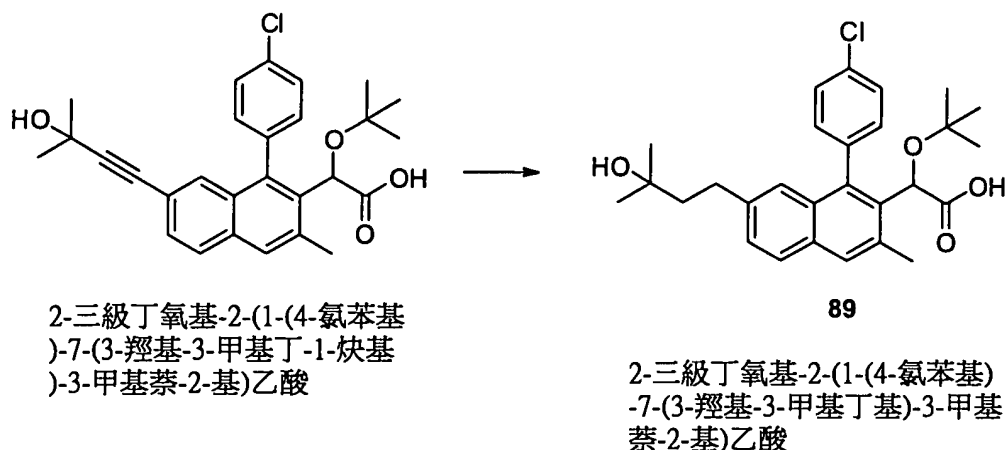


88

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-
7-(3-羥基-3-苯基丁-1-炔基)-3-
甲基萘-2-基)乙酸

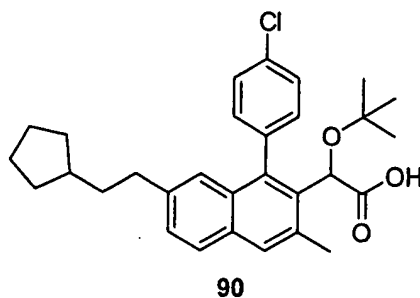
製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-苯基
丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (88)：藉由實施例 67 之方
法，使用 2-苯基丁-3-炔-2-醇，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-
甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯製備 2-三級丁氧基-2-
(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-苯基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基
)乙酸 (88)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.76 (d, J = 8
Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.57 (m,
3H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 5.18 (s, 1H),
2.61 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)
：[M-OH]⁺ 計算 C₃₃H₃₀ClO₃：509.1；結果：508.8。

實施例 87 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基
丁基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (89)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (89)：將氧化鋁上之銻 (Rh/Al₂O₃, 2 mg) 加入至 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (8 mg, 0.017 毫莫耳) 之 EtOH (1 ml) 溶液中。令反應物經氫氣沖洗並隨後於氫氣下經攪拌 1 小時。令該反應物經過濾及真空濃縮以生成標的化合物 (7 mg)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 0.96 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O + 0.05% HOAc, 4.0 分鐘流程)：t_R (分鐘) = 3.52。

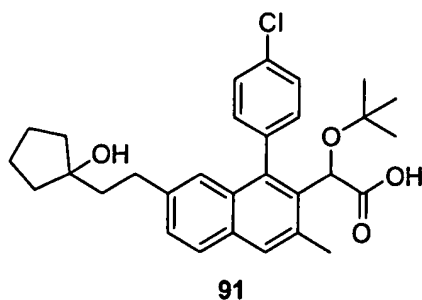
實施例 88 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(2-環戊基乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (90)



2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(
2-環戊基乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(2-環戊基乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (90)：使用實施例 87 之方法，自 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(環戊基乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(2-環戊基乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (90)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.69 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.71 (m, 3H), 1.52 (m, 6H), 1.07 (m, 2H), 0.98 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O + 0.05% HOAc, 5.0 分鐘流程)：t_R (分鐘) = 4.54。

實施例 89 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(2-(1-羥基環戊基)乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (91)

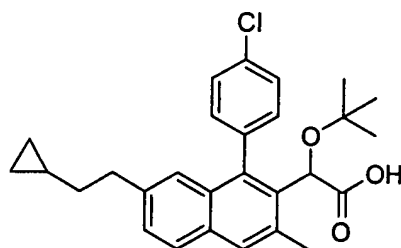


2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(2-(1-羥基環戊基)乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(2-(1-羥基環戊基)乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (91)：使用實施例 87 之方法，自 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-((1-羥基環戊基)乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(2-(1-羥基環戊基)乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (91)。

$^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.61 (m, 6H), 0.94 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/ H_2O + 0.05% HOAc, 4.0 分鐘流程)： t_R (分鐘) = 3.69。

實施例 90 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(2-環丙基乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (92)

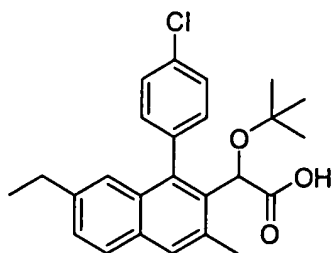


92

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-
-7-(2-環丙基乙基)-3-甲基萘-2-
基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(2-環丙基乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (92)：使用實施例 87 之方法，自 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(環丙基乙炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(2-環丙基乙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (92)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.73 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 2.72 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.48 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.65 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.01 (m, 2H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O + 0.05% HOAc, 5.0 分鐘流程)：t_R (分鐘) = 4.02。

實施例 91 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-乙基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (93)

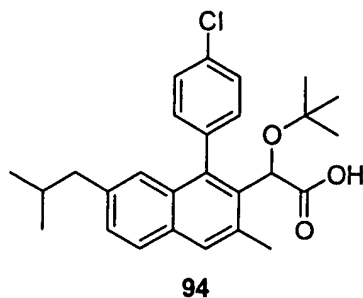


93

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-乙基-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-乙基-3-甲基萘-2-基)乙酸(93)：使用實施例 87 之方法，自 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-乙基萘-2-基)乙酸製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-乙基-3-甲基萘-2-基)乙酸(93)。
 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 2.60 (m, 5H), 1.15 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/ H_2O + 0.05% HOAc, 4.0分鐘流程)：
 t_R (分鐘) = 3.81。

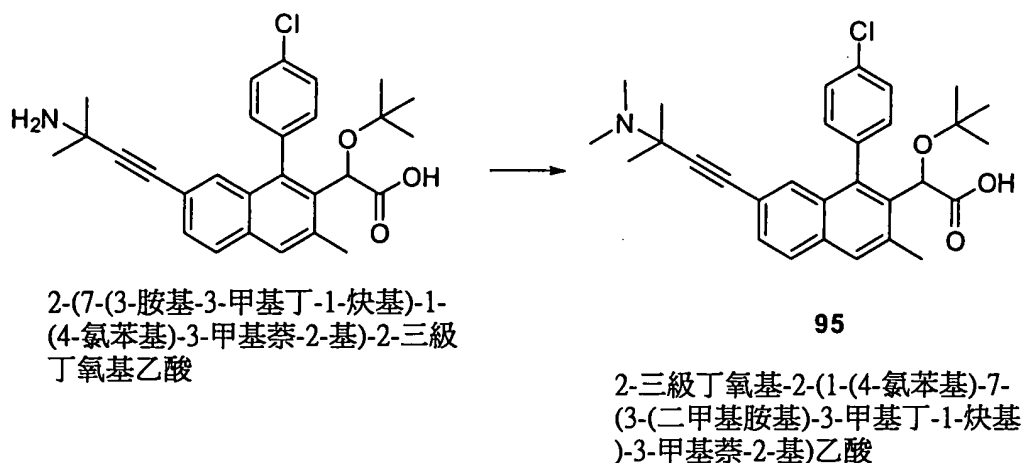
實施例 92 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-異丁基-3-甲基萘-2-基)乙酸(94)



2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-
7-異丁基-3-甲基萘-2-基)乙酸

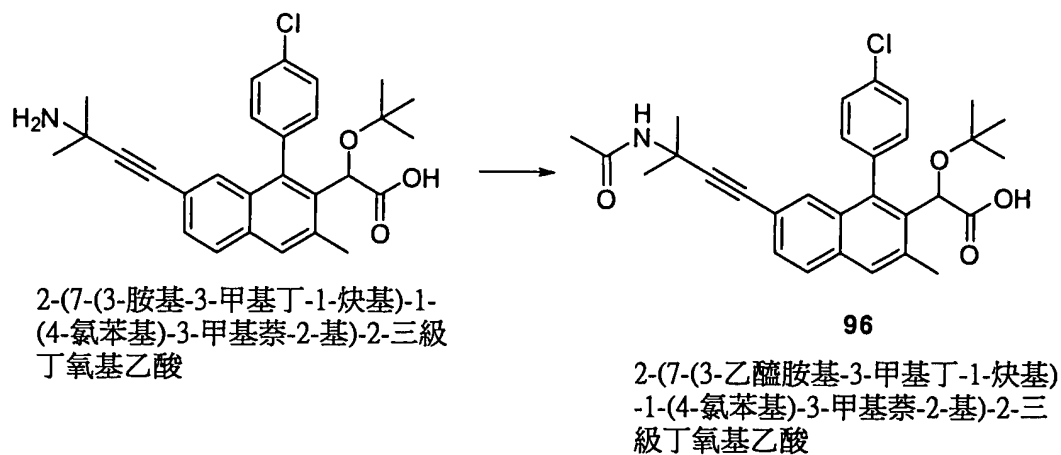
製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-異丁基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (94)：使用實施例 87 之方法，自 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-7-(2-甲基丙-1-烯基)萘-2-基)乙酸製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-異丁基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (94)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.66 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (d, J = 7 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.83 (m, 6H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/H₂O + 0.05% HOAc, 4.0 分鐘流程)：t_R (分鐘) = 3.03。

實施例 93 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-(二甲基胺基)-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (95)



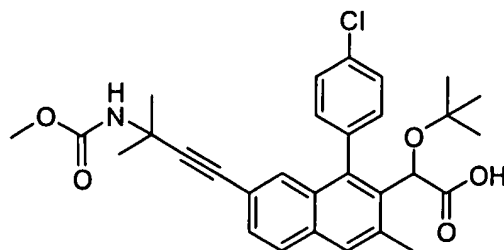
製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-(二甲基氨基)-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (95)：將乙酸 (100 μ l)、甲醛 (50 μ l, 37% 水溶液) 及三乙醯氧基氫硼化鈉 (10 mg) 加入至 2-(7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (12 mg, 0.026 毫莫耳) 之 MeOH (1 ml) 溶液中。經 30 分鐘後，令反應混合物經過濾及逆相 HPLC (MeCN/H₂O w/ 0.1% TFA) 純化以生成標的化合物 (4 mg)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₅ClNO₃：492.2；結果：492.0。

實施例 94 2-(7-(3-乙醯氨基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (96)



製備 2-(7-(3-乙醯胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (96)：將三乙胺 (50 μ l)、乙酸酐 (10 μ l) 及微量 DMAP 加入至 2-(7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (12 mg, 0.026 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (1 ml) 溶液中。經 30 分鐘後，令反應混合物經過濾及逆相 HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ w/ 0.1% TFA) 純化以生成標的化合物 (10 mg)。 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.73 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 0.98 (s, 9H)。 LCMS-ESI^+ (m/z)：[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 計算 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClNO}_4$ ：506.2；結果：506.0。

實施例 95 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-(甲氧羰基)-3-氨基)-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (97)

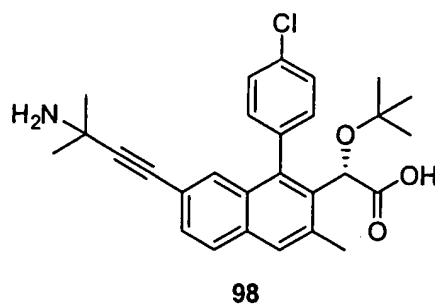


97

2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (97)：藉由實施例 94 之方法，使用氯甲酸甲酯，自 2-(7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (97)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 7.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₃ClNO₅：522.2；結果：522.1。

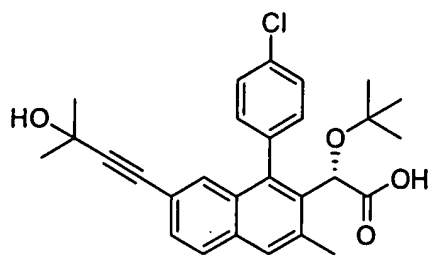
實施例 96 (S)-2-(7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (98)



(S)-2-(7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-
1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三
級丁氧基乙酸

製備 (S)-2-(7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (98)：藉由實施例 67 之方法，使用實施例 51 之步驟 3 針對 2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸 (S)-乙酯之還原方法以替代步驟 5 之 NaBH_4 步驟，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯製備 (S)-2-(7-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (98)。殘餘之序列反應依循實施例 67 之方法，其中步驟 7 中使用 2-甲基丁-3-炔-2-胺。 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z)：[M-NH $_2$] $^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClO}_3$ ：447.2；結果：446.9。

實施例 97 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (99)

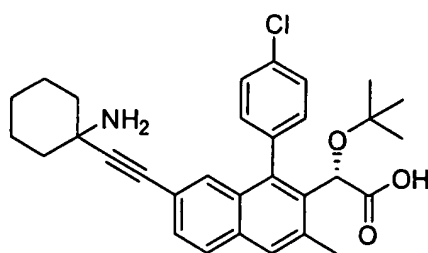


99

(S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (99)：藉由實施例 67 之方法，使用實施例 51 之步驟 3 針對 2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸 (S)-乙酯之還原方法以替代步驟 5 之 NaBH_4 步驟，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (99)。殘餘之序列反應依循實施例 67 之方法，其中步驟 7 中使用 2-甲基丁-3-炔-2-醇。 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.73 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 0.98 (s, 9H)。HPLC (Kinetex 2.6u, 50 x 4.6 mm, 2-100% MeCN/ H_2O + 0.05% HOAc, 5分鐘流程)： t_R (分鐘) = 3.40。

實施例 98 (S)-2-(7-((1-胺基環己基)乙炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (100)

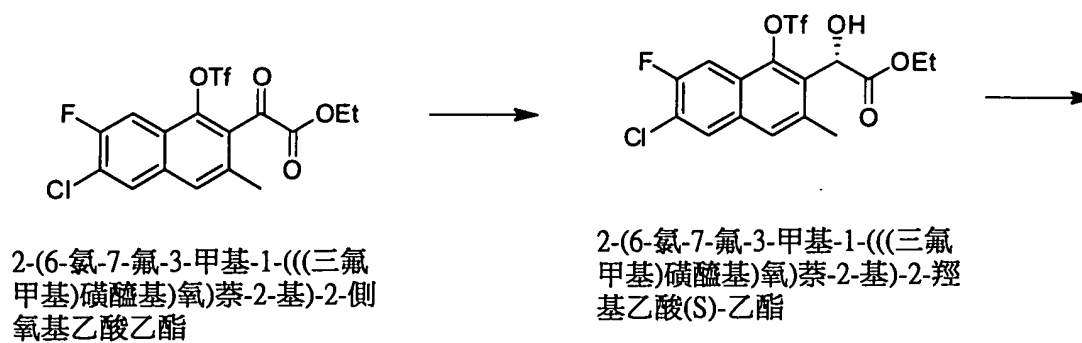
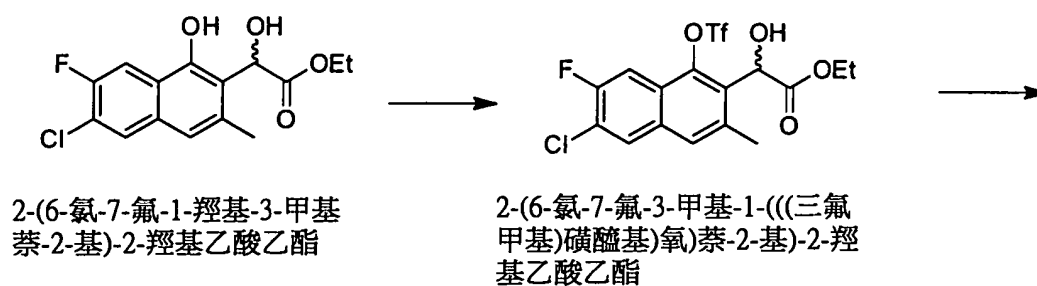
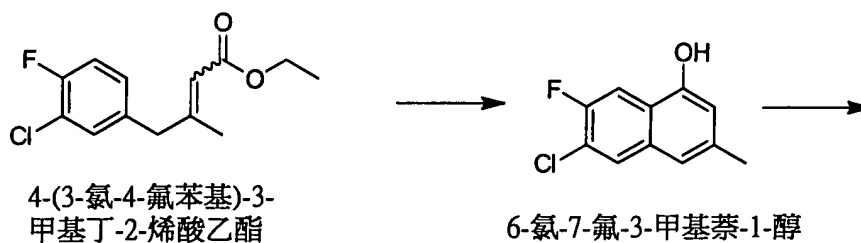
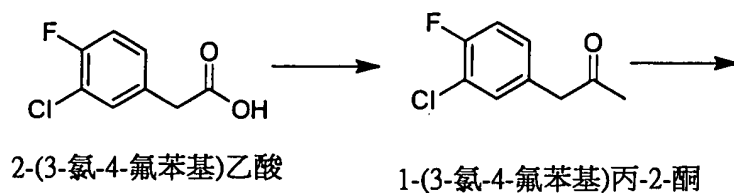


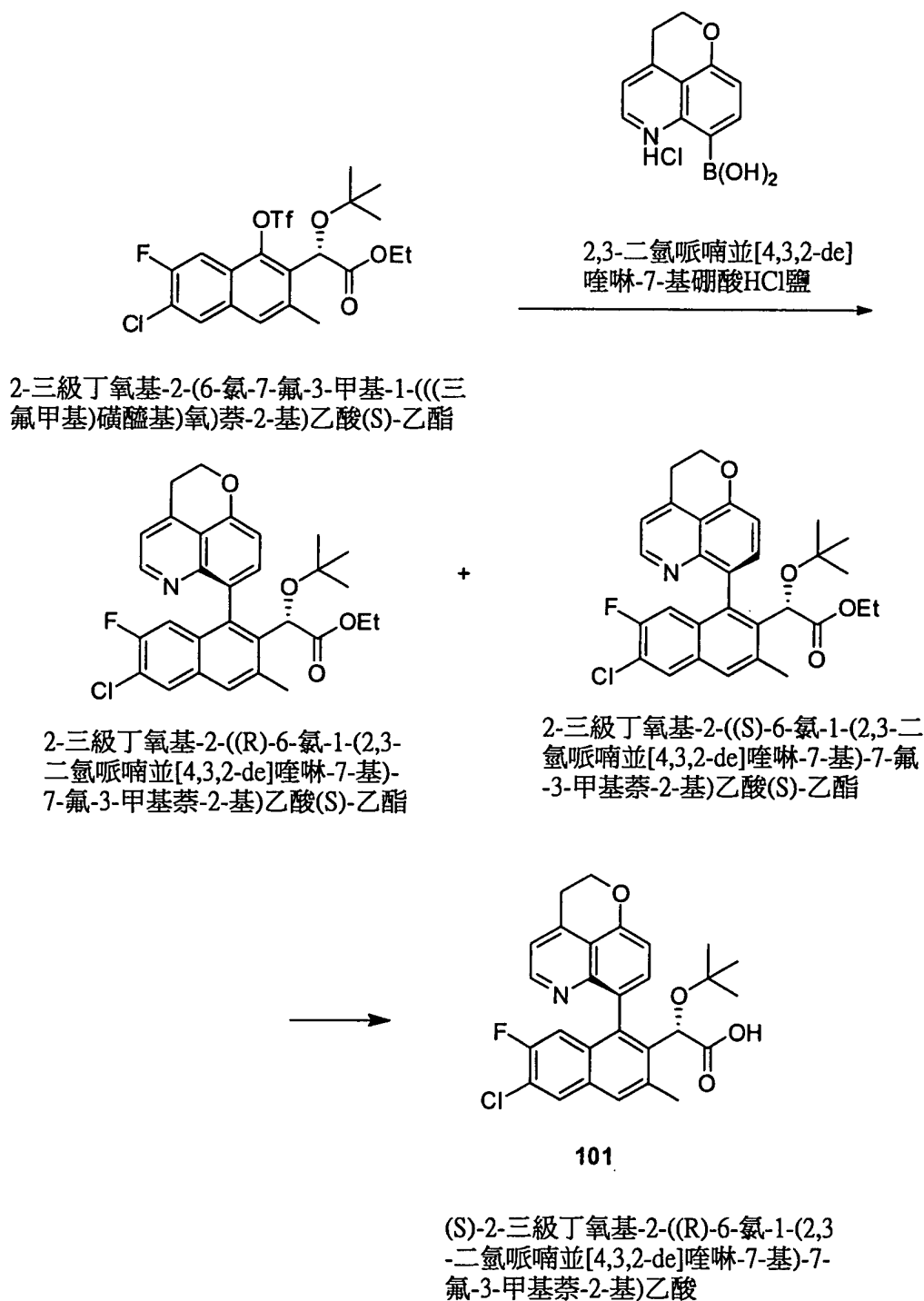
100

(S)-2-(7-((1-胺基環己基)乙炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸

製備 (S)-2-(7-((1-胺基環己基)乙炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (100)：藉由實施例 67 之方法，使用實施例 51 之步驟 3 針對 2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸 (S)-乙酯之還原方法以替代步驟 5 之 NaBH_4 步驟，自 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯製備 (S)-2-(7-((1-胺基環己基)乙炔基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (100)。殘餘之序列反應依循實施例 67 之方法，其中步驟 7 中使用 1-乙炔基環己胺。 $^1\text{H-NMR}$ ：400 MHz, (CD_3OD) δ 7.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.63-1.85 (m, 8H), 0.99 (s, 9H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z)：[M-NH $_2$] $^+$ 計算 $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClO}_3$ ：487.2；結果：487.2。

實施例 99 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (101)





製備 1-(3-氯-4-氟苯基)丙-2-酮：將 *N*-甲基咪唑 (3.9 ml) 加入至 2-(3-氯-4-氟苯基)乙酸 (18.46 g, 97.89 毫莫耳) 之乙酸酐 (463 ml) 溶液中並令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌。令該反應混合物分佈於乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉溶液中並令有機層經濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠, 乙酸乙酯/己

烷)純化以生成無色油(14.5 g, 79%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.14-7.00 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)。

製備 4-(3-氯-4-氟苯基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯：將 60% 氫化鈉(5.15 g, 126.2毫莫耳)加入至 0°C 下膦基乙酸三乙酯(25.3 ml, 126.2毫莫耳)之無水四氫呋喃(250 ml)溶液中並令所生成之混合物經攪拌 30 分鐘。加入 1-(3-氯-4-氟苯基)丙-2-酮(15.7 g, 84.13毫莫耳)之四氫呋喃(10 ml)溶液並令反應混合物經攪拌 2 小時且經飽和碳酸氫鈉溶液驟冷。令該混合物經乙酸乙酯萃取並令有機層經濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷)純化以生成 E/Z 異構物之混合物(17.2 g, 80%)。E 異構物： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.12-6.97 (m, 2H), 5.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.13 (dq, J = 14.4, 7.2 Hz, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.26 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 3H)；Z 異構物： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.15-6.98 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.17 (dq, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.29 (dd, J = 15.1, 7.2 Hz, 3H)。

製備 6-氯-7-氟-3-甲基萘-1-醇：令 4-(3-氯-4-氟苯基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯(9.7 g, 37.8毫莫耳)之濃硫酸(40 ml)溶液於 50°C 下經隔夜攪拌。將反應混合物倒至冰上並經水稀釋且經乙酸乙酯萃取。令有機層經濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷)純化以生成淡黃色固體(1.57 g)。

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

製備 2-(6-氯-7-氟-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯：將氯化鈦(IV)之二氯甲烷溶液(1M, 13.78 ml, 13.78 毫莫耳)加入至於 -40°C 下 6-氯-7-氟-3-甲基萘-1-醇(2.24 g, 13.78 毫莫耳)之無水二氯甲烷(100 ml)混合物中並經攪拌 45 分鐘。經 15 分鐘加入乙醛酸乙酯(1.69 g, 16.54 毫莫耳)溶於二氯甲烷(5 ml)之溶液並於 -40°C 下經攪拌 1 小時。藉由加入 Rochelle 氏鹽溶液使反應物驟冷並於室溫下經攪拌 2.5 小時。令所生成之混合物經水沖洗並令水層再經二氯甲烷(2x)萃取。令結合之有機層經乾燥(MgSO_4)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 5 至 30% 乙酸乙酯/己烷)純化以生成灰白色固體(2.53 g)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.30 (dq, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H), 4.15 (dq, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。 LCMS-ESI^+ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClFO}_4$: 311.7 ; 結果 : 311.0。

製備 2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯：先後將咪唑(1.215 g, 17.85 毫莫耳)和氯三乙基矽烷(2.55 ml, 15.2 毫莫耳)加入至 0°C 下 2-(6-氯-7-氟-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯(4.13 g, 13.22 毫莫耳)之無水二氯甲烷(120 ml)溶液中。令雲狀反

應混合物經攪拌 1.5 小時，經水驟冷且經二氯甲烷稀釋。令該混合物經 1N HCl 溶液 / 鹽水沖洗並令有機層經乾燥 (MgSO_4)、過濾及濃縮以生成橙色油，其未經進一步純化而用於下一個步驟中。

令上述殘餘物溶解於含有三乙胺 (2.21 ml, 15.86 毫莫耳) 之無水二氯甲烷 (130 ml) 中並於乾冰 / 丙酮浴中冷卻。經 20 分鐘逐滴加入三氟甲烷磺酸酐 (2.45 ml, 14.54 毫莫耳) 並經攪拌 1 小時。令反應物經鹽水驟冷並於室溫下經攪拌 15 分鐘。令混合物經二氯甲烷稀釋，經 1N HCl 溶液和飽和碳酸氫鈉溶液 / 鹽水沖洗且經乾燥 (MgSO_4)、過濾及濃縮以生成橙色油，其未經進一步純化而用於下一個步驟中。

令上述殘餘物溶解於四氫呋喃 (100 ml) 中並加入 48% 氫氟酸 (16.77 ml, 462.7 毫莫耳)。令反應混合物於室溫下經隔夜攪拌並經碳酸氫鈉固體驟冷且經攪拌 30 分鐘。先後加入水和飽和碳酸氫鈉溶液並令混合物經乙酸乙酯 (2x) 萃取。令結合之有機層經乾燥 (MgSO_4)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠，5 至 30% 乙酸乙酯 / 己烷) 純化以生成灰白色固體 (4.89 g)。 $^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.36-4.18 (m, 2H), 3.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

製備 2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基-磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯：將 Dess-Martin 過碘烷 (5.59 g, 13.18 毫莫耳) 經 5 分鐘分批加入至 0°C 下 2-(6-氯-7-氟-3-甲

基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯 (4.89 g, 10.99毫莫耳)之無水二氯甲烷(100 ml)溶液中。令反應混合物於0°C下經攪拌1小時並經硫代硫酸鈉溶液和飽和碳酸氫鈉溶液驟冷且經攪拌30分鐘。令該混合物經乙醚稀釋並經飽和碳酸氫鈉溶液(3x)和鹽水沖洗且經乾燥(MgSO₄)、過濾及濃縮以生成含有白色沉澱物之黃色油。令該混合物懸浮於二乙醚中並經鹽水沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至10%乙酸乙酯/己烷)純化以生成灰白色固體(4.60 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

製備 2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基-磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯：將兒茶酚硼烷(1.55 ml, 14.67毫莫耳)之甲苯(10 ml)溶液經40分鐘加入至於-40°C下2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯(4.60 g, 10.79毫莫耳)和(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶(0.598 g, 2.16毫莫耳)之無水甲苯溶液中。令反應混合物經攪拌1小時並經碳酸鈉溶液驟冷，經乙酸乙酯稀釋且於-20°C下經劇烈攪拌20分鐘，隨後於室溫下經劇烈攪拌45分鐘。移除水層並令有機層經碳酸鈉溶液(4x)和飽和氯化銨溶液沖洗，經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成灰白色固體(4.44 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 7.1

Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.76 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.38-4.17 (m, 2H), 3.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。過量之鏡像異構物經手性管柱分析(Chiralpak AD-H, 己烷:乙醇(80:20))測定為95%。

製備 2-三級丁氧基-2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將70%過氯酸(1.20 ml, 19.98毫莫耳)加入至2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯(4.44 g, 9.99毫莫耳)之乙酸三級丁酯(100 ml)溶液中。令反應混合物經攪拌2.5小時並經碳酸氫鈉固體驟冷且再經攪拌45分鐘。小心地加入水和碳酸氫鈉固體並再經攪拌15分鐘。令混合物經乙酸乙酯稀釋，經飽和碳酸氫鹽溶液(2x)和鹽水沖洗、乾燥(MgSO_4)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠，0至20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成灰橙色油(4.26 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.74 (d, $J = 10.2$ Hz, 4H), 7.58 (s, 4H), 7.26 (s, 3H), 5.69 (s, 4H), 4.26-4.08 (m, 9H), 2.53 (s, 12H), 1.20 (s, 34H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 13H)。

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將2-三級丁氧基-2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(110 mg, 0.199毫莫耳)、2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸HCl鹽(55 mg, 0.220毫莫耳)

)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (16 mg, 0.02 毫莫耳)及氟化鈉 (133 mg, 0.876 毫莫耳)載入 Smith 製程小管中並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷 (1.0 ml, 自 Na/二苯基酮蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧 10 分鐘且隨後於 110°C 下經微波加熱 1 小時。令該反應混合物經乙酸乙酯稀釋且經鹽水沖洗、乾燥 (MgSO_4)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠, 0 至 20% 乙酸乙酯 / 己烷) 純化以生成 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並 [4,3,2-de] 喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (9.7 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.56 (dd, $J = 9.9, 5.9$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 0.98-0.85 (m, 12H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClFNO}_4$: 523.0; 結果: 522.1, 524.1。

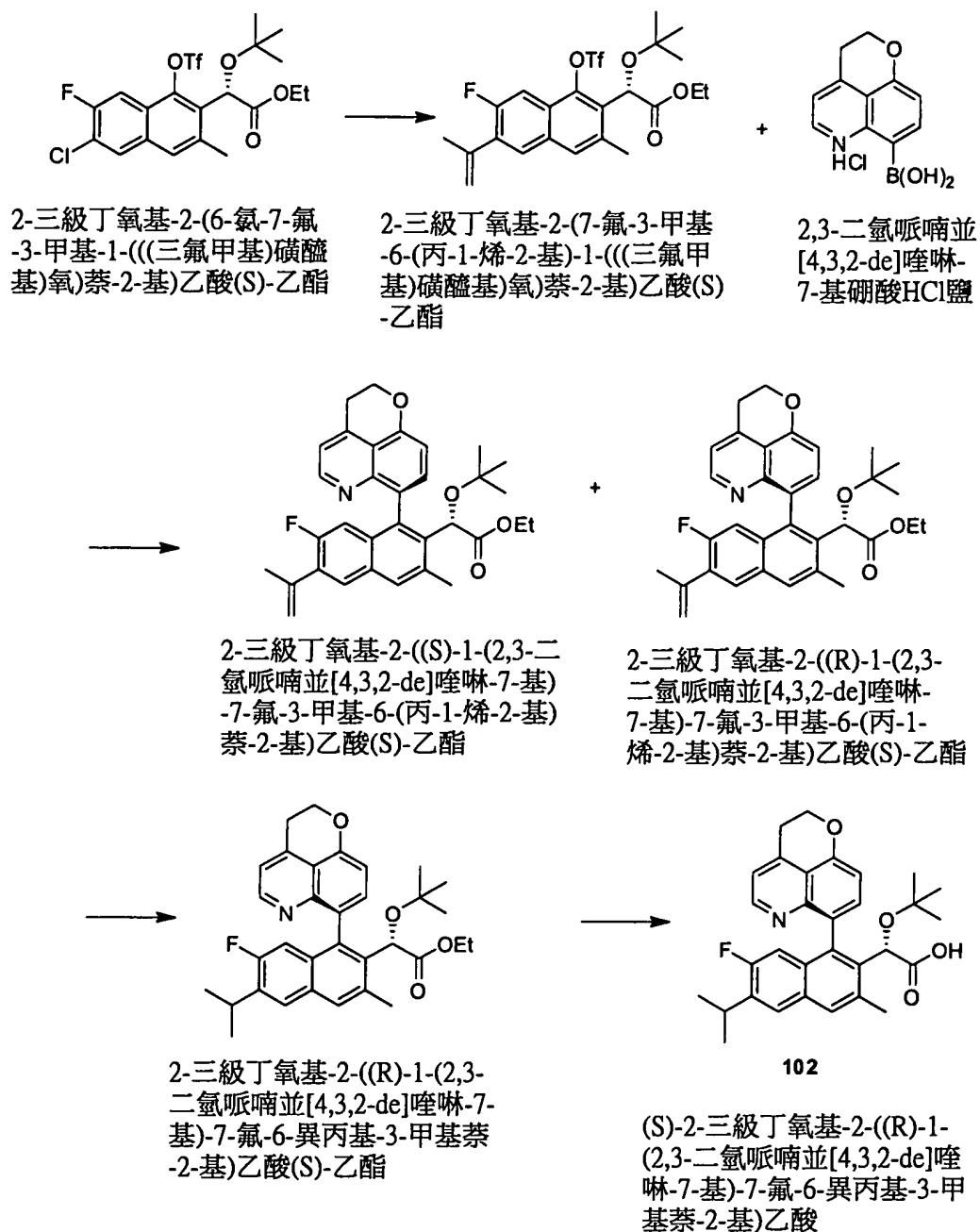
亦分離另一翻轉對映異構物 2-三級丁氧基-2-((S)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並 [4,3,2-de] 喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (16.4 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.52 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.22-4.04 (m, 2H), 3.37 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H),

0.70 (s, 9H) 。 LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₀ClFNO₄ : 523.0 ; 結果 : 522.1, 524.1 。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (101) : 令 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (9.7 mg, 0.186 毫莫耳) 和 5M 氫氧化鈉 (74 μl, 0.372 毫莫耳) 之四氫呋喃 (1.0 ml) 和 甲醇 (0.2 ml) 溶液於 50°C 下經隔夜加熱。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯萃取並令結合之有機層經乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及逆相 HPLC (Gemini, 5 至 100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末 (6.7 mg) 。 ¹H-NMR : 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H) 0.92 (s, 9H) 。 ¹⁹F-NMR : 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.7 (s, 3F), -119.2 (dd, *J* = 10.6, 7.9 Hz, 1F) 。 LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₆ClFNO₄ : 494.95 ; 結果 : 494.4, 496.1 。藉由類似之方法，製備另一翻轉對映異構物 (S)-2-三級丁氧基-2-((S)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H),

7.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 0.85 (s, 9H)。
 ^{19}F -NMR : 377 MHz, (CD_3OD) δ -77.7 (s, 3F), -120.0 (br s, 1F)。
 LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClFNO}_4$: 494.95 ; 結果 : 494.4, 496.1。

實施例 100 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-6-異丙基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (102)



製備 2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)-1-(三氟甲基磺酰基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (184.2 mg, 0.368 毫莫耳)、異戊烯基三氟硼酸鉀 (60 mg, 0.405 毫莫耳)、BrettPhos Palladacycle 試劑 (41 mg, 0.0552 毫莫耳) 及 氟化鈾 (623 mg, 0.405 毫莫耳) 載入 Smith 製程小管中並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷 (1.0

ml, 自 Na/二苯基酮蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧 10 分鐘且隨後於 120°C 下經微波加熱 1.5 小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經水和鹽水沖洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0 至 20% 乙酸乙酯/己烷)純化以生成無色油 (60 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 7.1 Hz, 13H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.18 (dt, J = 19.3, 11.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.24-1.12 (m, 12H)。

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯: 將 2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (92.3 mg, 0.182 毫莫耳)、2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸 HCl 鹽 (50 mg, 0.200 毫莫耳)、Sphos Palladacycle 試劑 (18.4 mg, 0.0273 毫莫耳) 及氟化銫 (122 mg, 0.801 毫莫耳) 載入 Smith 製程小管中並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷 (1.5 ml, 自 Na/二苯基酮蒸餾) 並令混合物經氮氣噴霧 10 分鐘且隨後於 120°C 下經微波加熱 1.5 小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經萃取並令結合之有機層經乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0 至 20% 乙酸乙酯/己烷)純化以生成不純之 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (10 mg)。再經逆相 HPLC (Gemini, 5 至 100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化且經

冷凍乾燥以生成不純之黃色粉末 (4.3 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₃H₃₅FNO₄ : 528.6 ; 結果 : 528.1, 529.1。

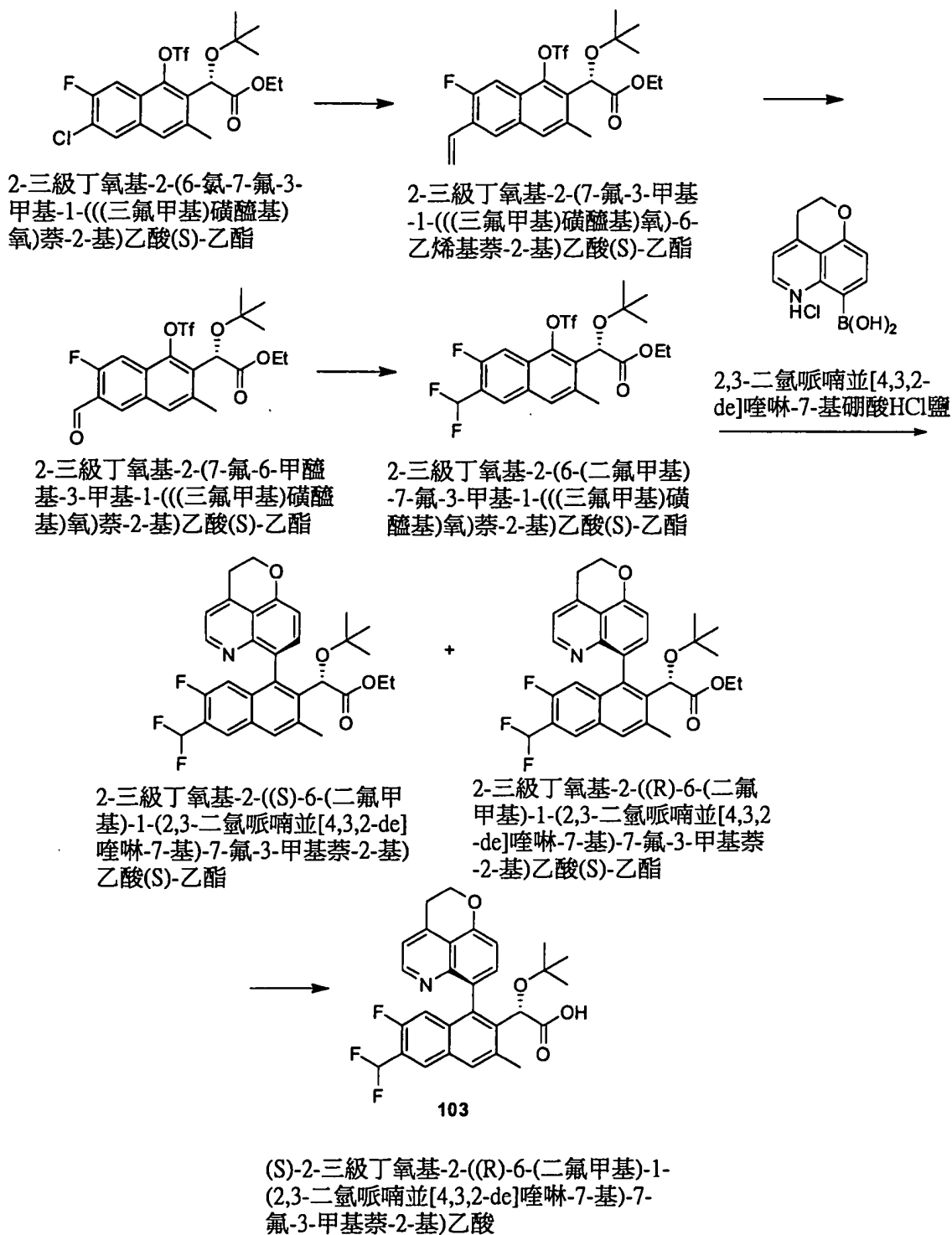
亦分離另一翻轉對映異構物 2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (4.3 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₃H₃₅FNO₄ : 528.6 ; 結果 : 528.1, 529.1。

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-6-異丙基-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 : 令 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (4.3 mg, 0.007毫莫耳)和 10% Pd/C (5.0 mg)於乙醇(1.5 ml)中之混合物於氫氣(1 atm)下經攪拌2小時。令反應混合物經通過寅氏鹽墊過濾並經濃縮以生成膜，其未經進一步純化而用於下一個步驟中 (4.2 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₃H₃₇FNO₄ : 530.6 ; 結果 : 530.2。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-6-異丙基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (102) : 令 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-6-異丙基-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (4.2 mg, 0.007毫莫耳)和 5M氫氧化鈉 (31 μl, 0.16毫莫耳)之四氫呋喃 (1.0 ml)和甲醇 (0.1 ml)溶液於 50°C下經隔夜加熱。令反應混合物經乙酸酸化，經濃縮，溶解於 DMF中且

經逆相 HPLC (Gemini, 5至100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末 (2.6 mg)。¹H-NMR : 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 2H), 3.66 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.3-2.2 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.33 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H)。¹⁹F-NMR : 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.6 (s, 3F), -121.4 (dd, J = 10.6, 7.9 Hz, 1F)。^{LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算 C₃₁H₃₃FNO₄ : 502.69 ; 結果 : 502.1(M+H⁺)。}

實施例 101 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (103)



製備 2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磷酰氧基)-6-乙炔基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磷酰氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (213.6 mg, 0.426 毫莫耳)、三丁基(乙炔基)錫 (0.137 ml, 0.469 毫莫耳)、BrettPhos Palladacycle 試劑 (47 mg,

0.0639毫莫耳)載入 Smith製程小管中並經氮氣沖洗。加入 DMF (2.0 ml)和碳酸鈉(5.0 mg, 0.0639毫莫耳)並於 120°C 下經微波加熱 1.5 小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經 5% 氯化鋰溶液(2x)和鹽水沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至10%乙酸乙酯/己烷)純化以生成無色油(149.5 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.95 (dd, *J* = 17.7, 11.3 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.33-4.03 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(7-氟-6-甲醯基-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)-6-乙烯基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(95 mg, 0.193毫莫耳)、甲醇(1 ml)及二氯甲烷(1 ml)載入三頸圓底燒瓶中並經冷卻至 -78°C。令臭氧泡進入反應混合物直至持續呈藍色(2分鐘)。令反應物經氧氣噴霧直至藍色褪色並經二甲硫(0.06 ml, 0.828毫莫耳)驟冷。令混合物於室溫下經攪拌 1 小時並經濃縮和閃爍管柱層析(矽膠, 0至10%乙酸乙酯/己烷)純化以生成無色油(74 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.45 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.39-4.00 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(6-(二氟甲基)-7-氟-3-甲基-1-(

三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 Deoxo-Fluor 試劑 (28 μ l, 0.151 毫莫耳) 加入至 0°C 下 2-三級丁氧基-2-(7-氟-6-甲磺基-3-甲基-1-(三氟甲基-磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (37.3 mg, 0.075 毫莫耳) 之二氯甲烷 (0.5 ml) 溶液中。令反應混合物於 0°C 下經攪拌 2.5 小時，隨後直接載入矽膠管柱上且經閃爍管柱層析(矽膠，0 至 10% 乙酸乙酯/己烷) 純化以生成無色油 (32.7 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.36-3.93 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-(6-(二氟甲基)-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (53.6 mg, 0.104 毫莫耳)、2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸 HCl 鹽 (31.3 mg, 0.125 毫莫耳)、Sphos Palladacycle 試劑 (10.5 mg, 0.0156 毫莫耳) 及氟化鈹 (69.5 mg, 0.458 毫莫耳) 載入 Smith 製程小管中並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷 (1.0 ml, 自 Na/二苯基酮蒸餾) 並令混合物經氮氣噴霧 10 分鐘且隨後於 120°C 下經微波加熱 1.5 小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經萃取並令結合之有機層經乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠，0 至 20% 乙酸乙酯/己烷) 純化以生成 2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二

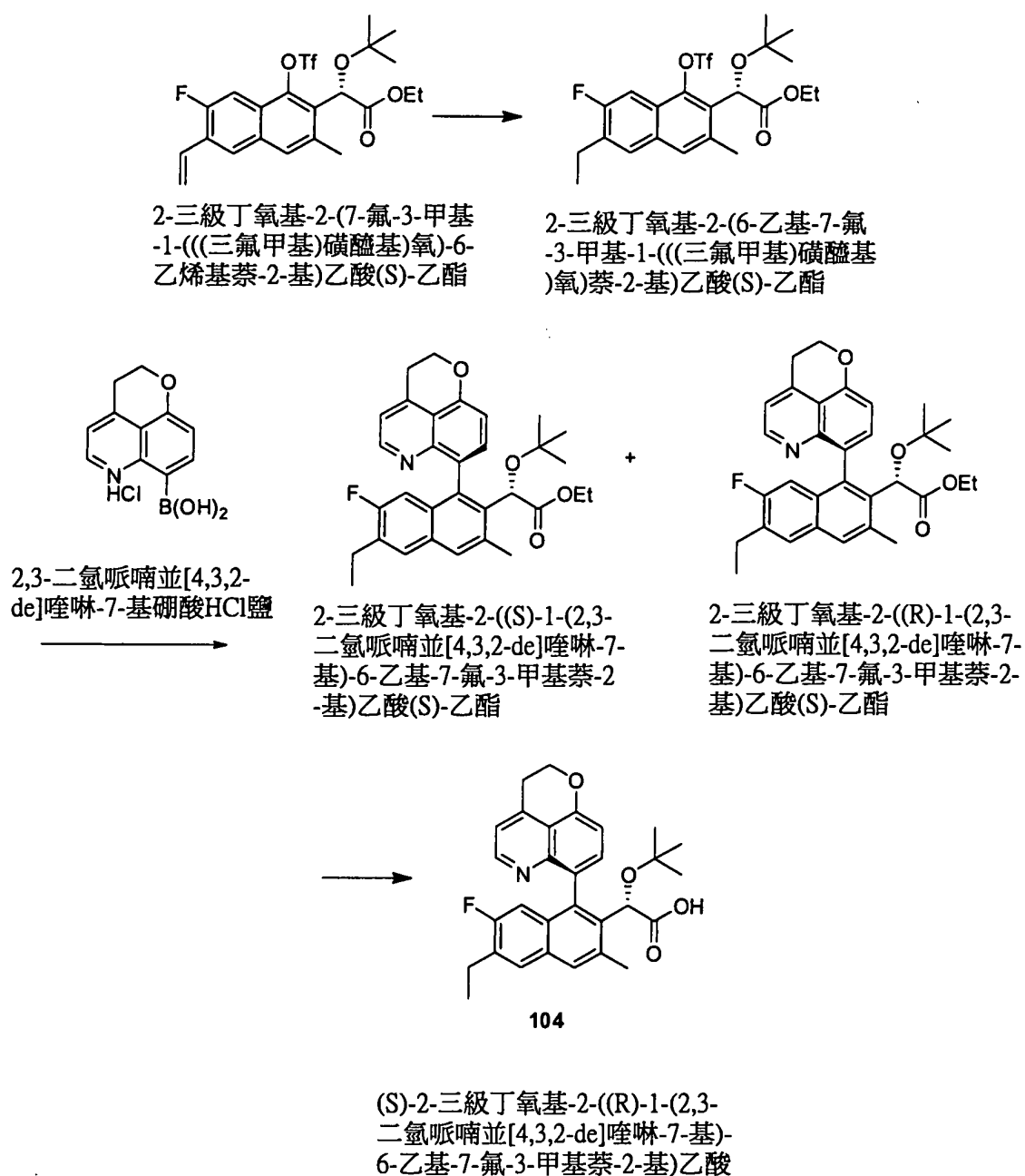
氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(10 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₁H₃₁F₃NO₄ : 538.6 ; 結果 : 538.1。

亦分離另一翻轉對映異構物 2-三級丁氧基-2-((S)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(12.0 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₁H₃₁F₃NO₄ : 538.6 ; 結果 : 538.1。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(103) : 令 2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(10.0 mg, 0.0186毫莫耳)和 5M氫氧化鈉(74 μl, 0.372毫莫耳)之四氫呋喃(1.0 ml)和甲醇(0.1 ml)溶液於 50°C 下經隔夜加熱。令反應混合物再懸浮於甲醇中並經濃縮至約 1 ml。加入 DMF (0.3 ml)並經濃縮至約 0.3 ml。加入乙酸並進一步經 DMF 稀釋且經逆相 HPLC (Gemini, 5 至 100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末(9.8 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 54.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.81-4.64 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD) δ -77.77 (s), -114.82 - -118.07 (m), -123.29 (m)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) :

$[M+H]^+$ 計算 $C_{29}H_{27}F_3NO_4$: 510.5 ; 結果 : 510.1。

實施例 102 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫呔喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (104)



製備 2-三級丁氧基-2-(6-乙基-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：令 2-三級丁氧基-2-(7-

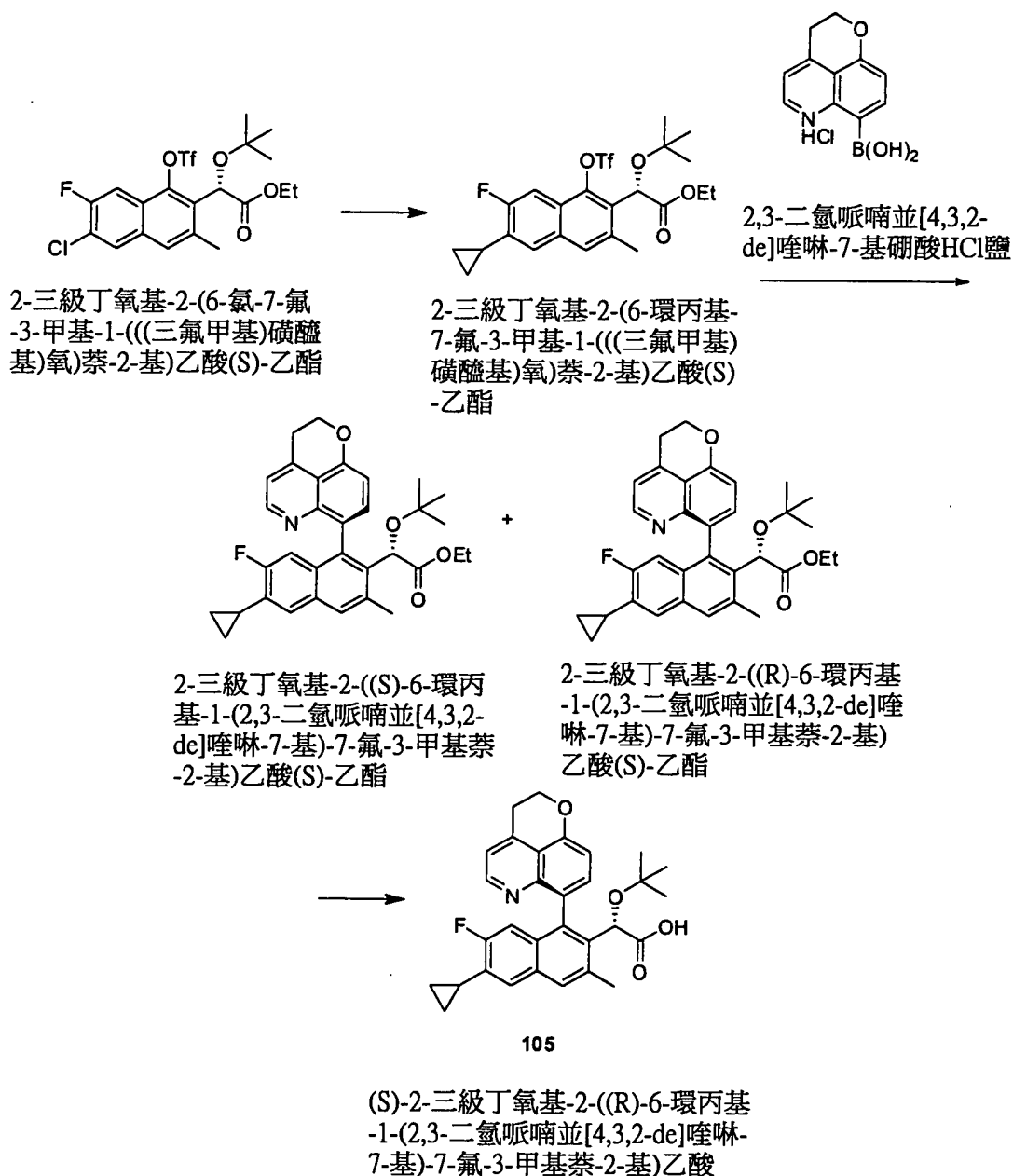
氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)-6-乙基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(23 mg, 0.050毫莫耳)和10% Pd/C (5 mg)於乙醇(2.0 ml)中之混合物於氫氣下經攪拌4小時並隨後經通過寅氏鹽墊過濾。濃縮濾液以生成薄膜(23 mg)，其未經進一步純化而用於下一個步驟中。

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-(6-乙基-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(23.4 mg, 0.0473毫莫耳)、2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸HCl鹽(14.3 mg, 0.568毫莫耳)、Sphos Palladacycle試劑(4.8 mg, 0.0071毫莫耳)及氟化銨(31.6 mg, 0.208毫莫耳)載入Smith製程小管中並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷(1.0 ml, 自Na/二苯基酮蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧10分鐘且隨後於120°C下經微波加熱1.5小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經萃取並令結合之有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(1.7 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算 C₃₂H₃₅FNO₄ : 516.6 ; 結果 : 516.1。亦分離另一翻轉對映異構物 2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(2.6 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算 C₃₂H₃₅FNO₄ : 516.6

；結果：516.1。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (104)：令 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (1.7 mg, 0.005 毫莫耳) 和 5M 氫氧化鈉 (21 μ l, 0.101 毫莫耳) 之四氫呋喃 (1.0 ml) 和 甲醇 (0.1 ml) 溶液於 50°C 下經隔夜加熱。令反應混合物經乙酸酸化，經濃縮，溶解於 DMF 中且經逆相 HPLC (Gemini, 5 至 100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末 (1.3 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, J = 7.0 Hz, 3H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.83-2.72 (m, 6H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 0.92 (s, 9H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD) δ -77.86 (s), -121.37 (d, J = 7.9 Hz)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₁FNO₄ : 488.6 ; 結果：488.1。

實施例 103 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-環丙基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (105)



製備 2-三級丁氧基-2-(6-環丙基-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (122.5 mg, 0.245 毫莫耳)、環丙基硼酸 (23 mg, 0.269 毫莫耳)、BrettPhos Palladacycle 試劑 (27 mg, 0.0368 毫莫耳) 及 氟化銫 (164 mg, 1.08 毫莫耳) 載入 Smith 製程小管中並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷 (1.5 ml, 自 Na/二苯基酮

蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧15分鐘且隨後於120°C下經微波加熱1.5小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯萃取並令結合之有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至10%乙酸乙酯/己烷)純化以生成不純之無色油(83.1 mg)。分析級HPLC (Gemini, 2-98% ACN/H₂O + 0.05% TFA): t_R (分鐘) = 5.53。

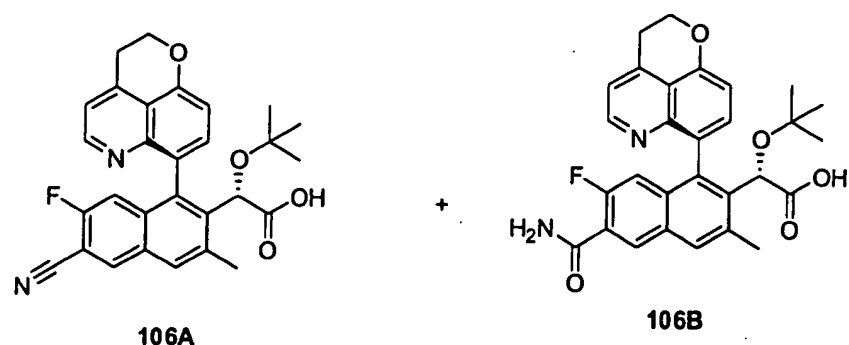
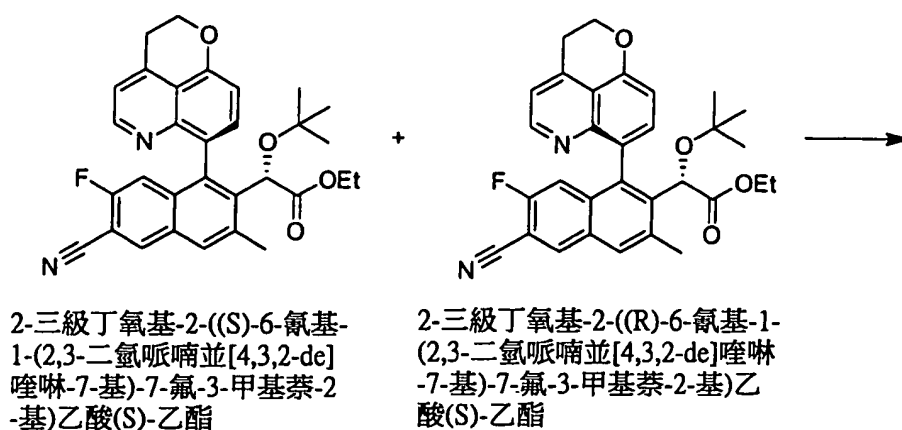
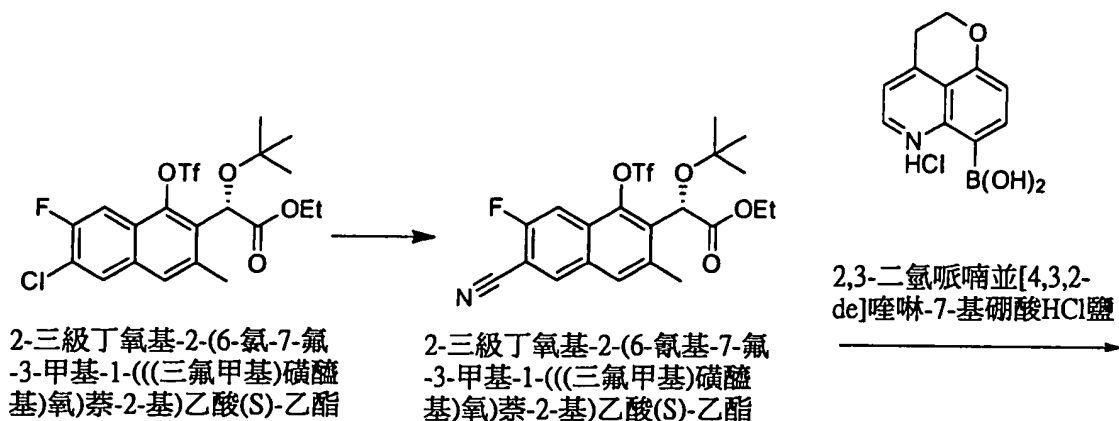
製備 2-三級丁氧基-2-((R)-6-環丙基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯: 將 2-三級丁氧基-2-(6-環丙基-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(83.1 mg, 0.164毫莫耳)、2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸HCl鹽(45.4 mg, 0.180毫莫耳)、Sphos Palladacycle試劑(16.5 mg, 0.0246毫莫耳)及氟化銫(110 mg, 0.722毫莫耳)載入Smith製程小管中並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷(1.5 ml, 自Na/二苯基酮蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧15分鐘且隨後於120°C下經微波加熱1.5小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經萃取並令結合之有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至30%乙酸乙酯/己烷)純化以生成 2-三級丁氧基-2-((R)-6-環丙基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(2.2 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₃₃H₃₅FNO₄: 528.6; 結果: 528.1, 529.1。亦分離另一翻轉對映異構物 2-三級丁氧基-2-((S)-6-環丙基-1-(2,3-二氫

哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(2.8 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₃H₃₄FNO₄ : 528.6 ; 結果 : 528.1, 529.1。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-環丙基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(105) : 令2-三級丁氧基-2-((R)-6-環丙基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(2.2 mg, 0.0042毫莫耳)和5M氫氧化鈉(171 μl, 0.083毫莫耳)之四氫呋喃(0.5 ml)和甲醇(0.1 ml)溶液於45°C下經隔夜加熱。令反應混合物經濃縮、乙酸酸化、DMF稀釋及逆相HPLC (Gemini, 5至100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末(2.2 mg)。¹H-NMR : 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.76-4.49 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.86-0.83 (m, 2H)。¹⁹F-NMR : 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.7 (s, 3F), -121.8 (dd, 1F)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₁H₃₁FNO₄ : 500.6 ; 結果 : 500.1。

實施例104 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氰基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(106A)和(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並

[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(106B)



(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氰基-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-胺甲酰基-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(6-氰基-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(180 mg, 0.359毫莫耳)、氰化鋅(II)(25 mg, 0.215毫莫耳

)、BrettPhos Palladacycle試劑(26 mg, 0.0359毫莫耳)、碳酸氫鈉(3 mg, 0.0359毫莫耳)載入Smith製程小管中。加入DMF (1.5 ml)並令混合物於110°C下經微波加熱1.0小時。令該反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經5%氯化鋰溶液(2x)和鹽水沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至10%乙酸乙酯/己烷)純化以生成無色油(129 mg)。分析級HPLC (Gemini, 2-98% ACN/H₂O + 0.05% TFA): t_R (分鐘) = 5.01。

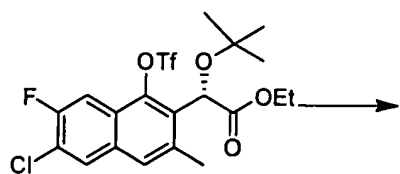
製備2-三級丁氧基-2-((R)-6-氟基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯: 將2-三級丁氧基-2-(6-氟基-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(129 mg, 0.262毫莫耳)、2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸HCl鹽(72.6 mg, 0.289毫莫耳)、Sphos Palladacycle試劑(26 mg, 0.0393毫莫耳)及氟化銫(175 mg, 1.15毫莫耳)載入Smith製程小管中並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷(1.5 ml, 自Na/二苯基酮蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧15分鐘且隨後於120°C下經微波加熱1.5小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經萃取並令結合之有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至30%乙酸乙酯/己烷)純化以生成不純之2-三級丁氧基-2-((R)-6-氟基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(36.6 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算C₃₁H₃₀FN₂O₄: 513.6; 結果: 513.1。亦分離另一翻轉對映

異構物 2-三級丁氧基-2-((S)-6-氰基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(36.8 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₁H₃₀FN₂O₄: 513.6; 結果: 513.1。

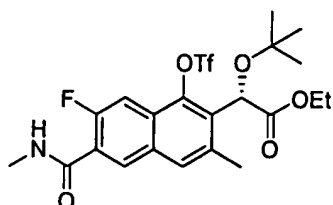
製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氰基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(106A): 令 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氰基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(36.8 mg, 0.0718毫莫耳)和 5M 氫氧化鈉(290 μl, 1.44毫莫耳)之四氫呋喃(1.5 ml)和 甲醇(0.3 ml)溶液於 35°C 下經隔夜加熱。令反應混合物經濃縮、乙酸酸化、DMF 稀釋及逆相 HPLC (Gemini, 5至 100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末(26.9 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.76-4.68 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。¹⁹F-NMR: 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.8 (s, 3F), -115.5 (br s, 1F)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₂₉H₂₆FN₂O₄: 485.5; 結果: 485.1。亦分離副產物 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(106B)(2.8 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.76-4.70 (m, 2H), 3.66 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。 ^{19}F -NMR: 377 MHz, (CD_3OD) δ -77.7 (s, 3F), -118.4 (br s, 1F)。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_5$: 503.5; 結果: 503.1。

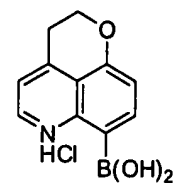
實施例 105 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲醯基)萘-2-基)乙酸 (107)



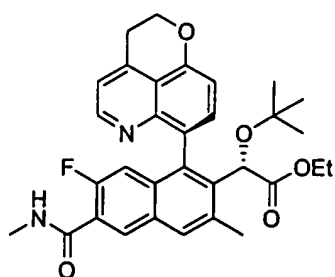
2-三級丁氧基-2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-((三氟甲基)磺酰基)氧)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯



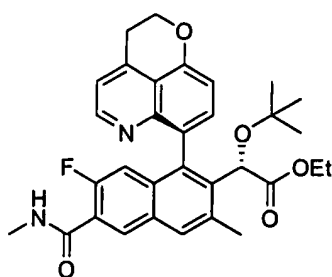
2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲酰基)-1-((三氟甲基)磺酰基)氧)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯



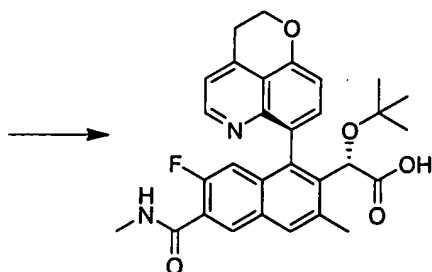
2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸HCl鹽



2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲酰基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯



2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲酰基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯



107

(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲酰基)萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲酰基)-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (131.8 mg, 0.263 毫莫耳)、甲胺之 THF 溶液 (2M, 0.66 ml, 1.32 毫莫耳)、六羰鉑 (0.069 g, 0.263 毫莫耳)、BrettPhos Palladacycle 試劑 (29 mg, 0.0395 毫莫耳) 及三

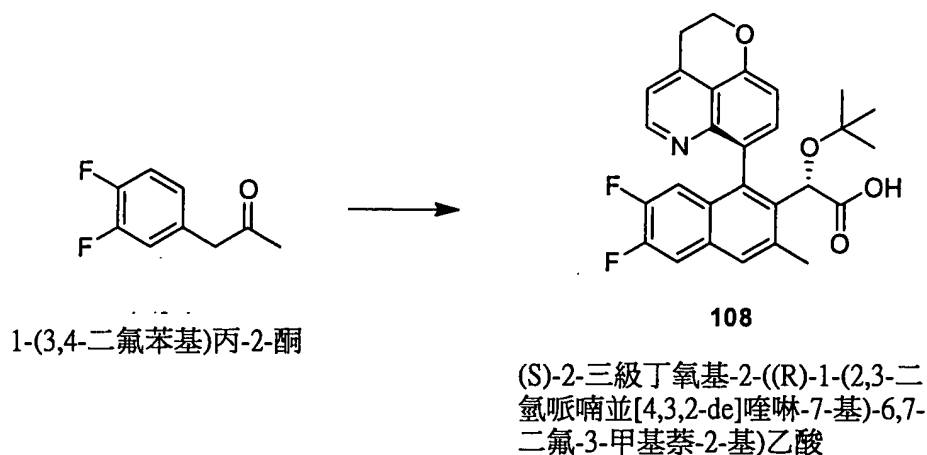
乙胺 (0.128 ml, 0.921毫莫耳)載入 Smith製程小管中。加入甲苯 (1.5 ml)並令混合物於 140°C下經微波加熱 1.5小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋、鹽水沖洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0至 50%乙酸乙酯/己烷)純化以生成灰白色固體 (19.2 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₂₂H₂₆F₄NO₇S: 524.5; 結果: 524.0。

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲醯基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯: 將 2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲醯基)-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (19.2 mg, 0.0367毫莫耳)、2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸 HCl鹽 (11.1 mg, 0.044毫莫耳)、Sphos Palladacycle試劑 (3.7 mg, 0.0055毫莫耳)及氟化銫 (25 mg, 0.161毫莫耳)載入 Smith製程小管中並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷 (0.5 ml, 自 Na/二苯基酮蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧 10分鐘且隨後於 120°C下經微波加熱 1.5小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經萃取並令結合之有機層經乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 30至 80%乙酸乙酯/己烷)純化以生成 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲醯基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (6.6 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₂H₃₄FN₂O₅: 545.6; 結果: 545.1。亦分離另一翻轉對映異構物 2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲醯

基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(7.5 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₂H₃₄FN₂O₅ : 545.6 ; 結果 : 545.1。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲醯基)萘-2-基)乙酸(107) : 令2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-6-(甲基胺甲醯基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(6.6 mg, 0.012毫莫耳)和5M氫氧化鋰(48 μl, 0.242毫莫耳)之四氫呋喃(1.0 ml)和甲醇(0.3 ml)溶液於55°C下經加熱3小時並隨後於48°C下經隔夜加熱。加入額外之5M氫氧化鋰溶液(60 μl)並令反應混合物於60°C下經攪拌2小時。令反應混合物經乙酸酸化、濃縮、DMF稀釋及逆相HPLC (Gemini, 5至100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末(5.0 mg)。¹H-NMR : 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.76-4.70 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。¹⁹F-NMR : 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.6 (s, 3F), -115.5 (dd, *J* = 12.4, 7.16 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₀FN₂O₅ : 517.6 ; 結果 : 517.1。

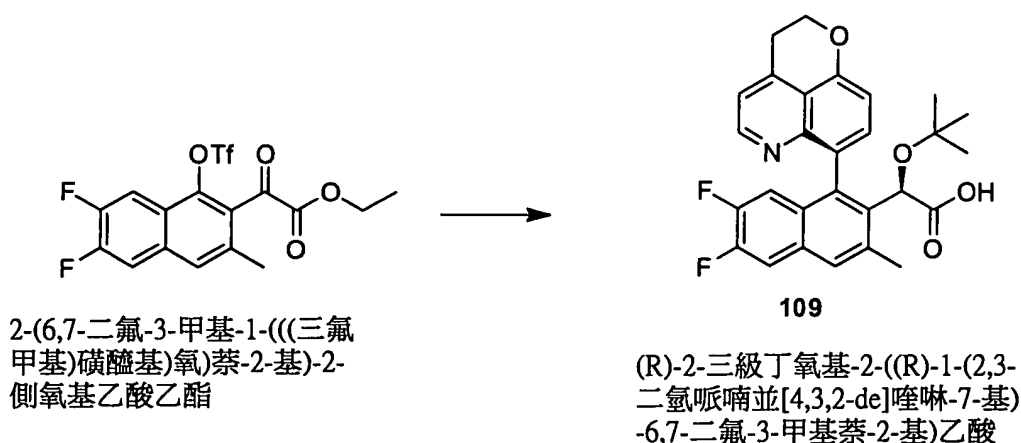
實施例 106 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(108)



製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (108)：類似於製備實施例 99 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法，起始自 1-(3,4-二氟苯基)丙-2-酮以替代 1-(3-氯-4-氟苯基)丙-2-酮，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (108)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 2H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H) 0.92 (s, 9H)。¹⁹F-NMR：377 MHz, (CD₃OD) δ -77.9 (s, 3F), -138.8 - -138.9 (m, 1F), -139.8 - -139.9 (m, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₆F₂NO₄：478.5；結果：478.1。使用類似之方法以製備另一翻轉對映異構物 (S)-2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, J = 5.4 Hz,

1H), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 11.1, 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 12.3, 7.9$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 0.86 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ -78.04 (s), -139.49 (s), -140.31 (s)。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{NO}_4$: 478.5; 結果: 478.1。

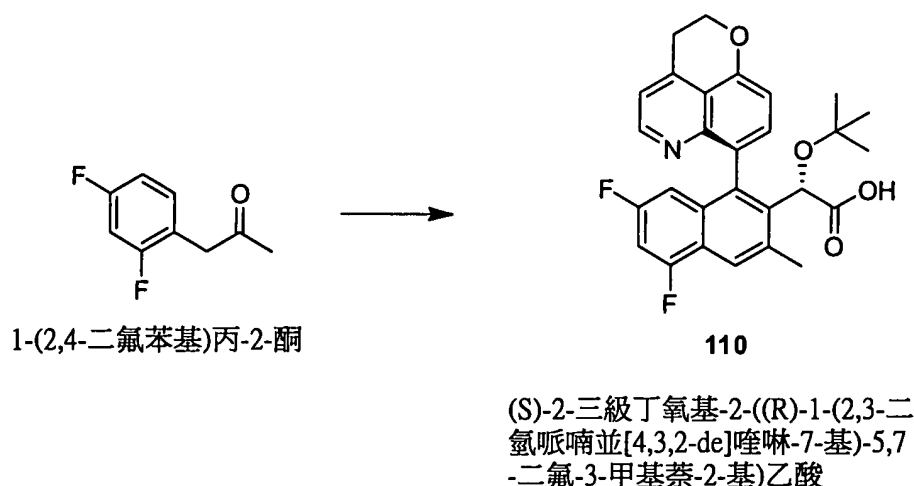
實施例 107 (R)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(109)



製備 (R)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(109): 類似於製備實施例 106 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法, 唯使用 (S)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶以替代 (R)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶, 製備 (R)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(109)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, J

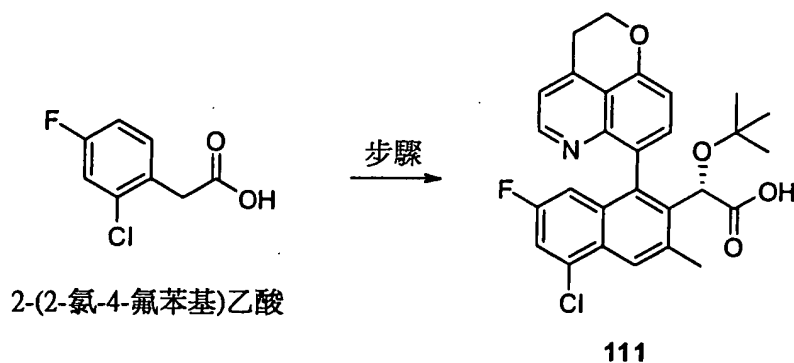
= 5.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 11.1, 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 12.4, 7.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 0.85 (s, 8H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ -77.84 (s), -139.69 (s), -140.48 (s)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{NO}_4$: 478.5; 結果: 478.1。使用類似之方法以製備另一翻轉對映異構物(R)-2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 12.2, 7.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.74 (dt, J = 12.4, 6.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ -77.78 (s, 3F), -138.70 - -139.02 (m, 1F), -139.80 - -139.99 (m, 1F)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{NO}_4$: 478.5; 結果: 478.1。

實施例 108 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (110)



製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (110)：類似於製備實施例 99 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯起始自 1-(2,4-二氟苯基)丙-2-酮以替代 1-(3-氯-4-氟苯基)丙-2-酮，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (110)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (ddd, J = 8.0, 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.71-4.70 (m, 2H), 3.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H) 0.93 (s, 9H)。¹⁹F-NMR：377 MHz, (CD₃OD) δ -77.9 (s, 3F), -112.86 (d, J = 7.9 Hz, 1F), -120.76 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₆F₂NO₄：478.5；結果：478.1。

實施例 109 (2S)-2-三級丁氧基-2-(5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(111)

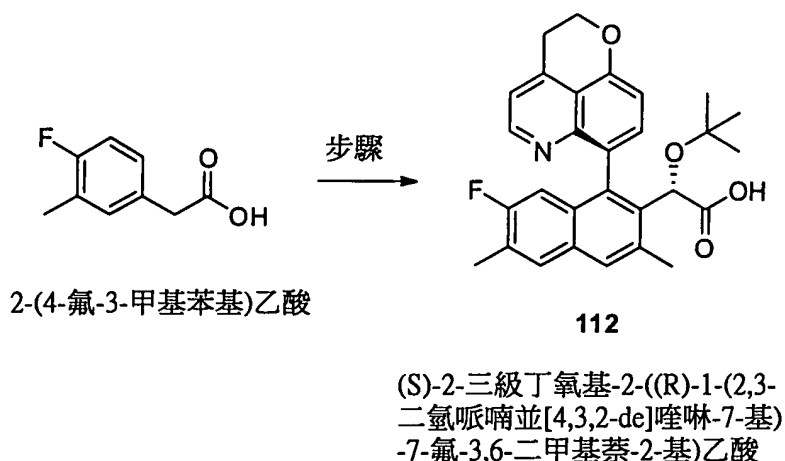


(2S)-2-三級丁氧基-2-(5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (2S)-2-三級丁氧基-2-(5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(111)：依循製備實施例 99 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯使用 2-(2-氯-4-氟苯基)乙酸以替代 2-(3-氯-4-氟苯基)乙酸，製備 (2S)-2-三級丁氧基-2-(5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(111)。

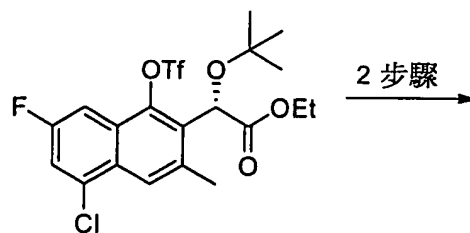
$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 5.47$ Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.16, 0.98 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClFNO}_4$: 494.95 ; 結果 : 494.11。

實施例 110 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(112)



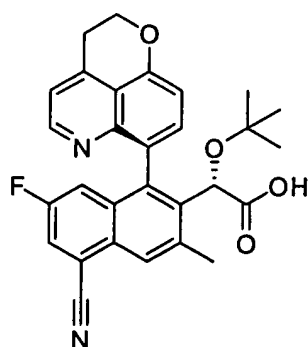
製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫呔喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (112)：依循製備實施例 99 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫呔喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯使用 2-(4-氟-3-甲基苯基)乙酸以替代 2-(3-氯-4-氟苯基)乙酸，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫呔喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (112)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8.66 (d, J = 5.76 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.65 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 11.73 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 3.63 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₂₉H₂₉FNO₄：474.54；結果：474.14。

實施例 111 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氰基-1-(2,3-二氫呔喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (113A) 和 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-胺甲醯基-1-(2,3-二氫呔喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (113B)



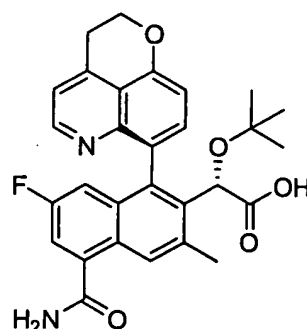
2 步驟

2-三級丁氧基-2-(5-氯-7-氟-3-
甲基-1-(((三氟甲基)磺醯基)氧
)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯



113A

(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氰基-
1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉
-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸



113B

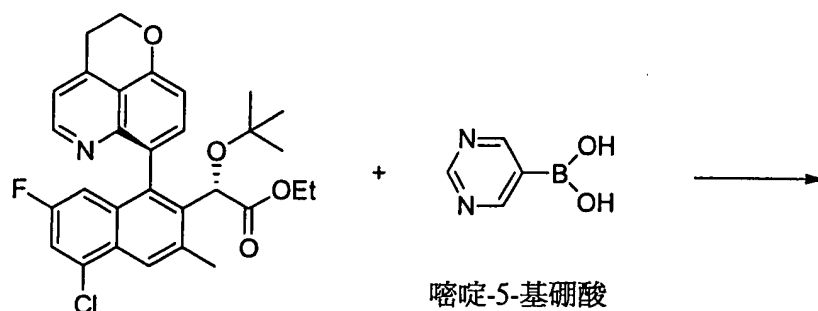
(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-胺甲醯
基-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹
啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氰基-1-(2,3-二氫吡喃
並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (113A) :
依循製備實施例 104 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氰基-1-
(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)
乙酸的方法，唯使用 2-三級丁氧基-2-(5-氯-7-氟-3-甲基-1-
(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯以替代 2-三級丁
氧基-2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)
乙酸 (S)-乙酯，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氰基-1-
(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)
乙酸 (113A)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.64 (d, J =
5.48 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (t, J = 7.75 Hz, 1H), 7.76

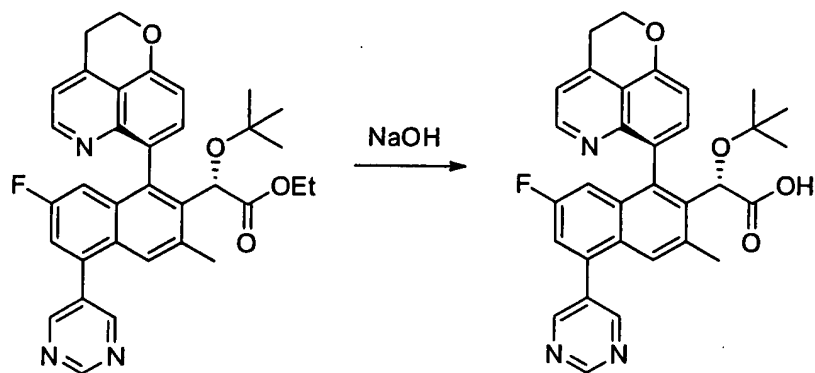
(d, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 10.56$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 5.86$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。 ^{19}F -NMR: 377 MHz, (CD_3OD) δ -77.8 (s, 3F), -115.5 (br s, 1F)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_4$: 485.52; 結果: 485.09。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (113B): 依循製備實施例 104 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法, 唯使用 2-三級丁氧基-2-(5-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯以替代 2-三級丁氧基-2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯。 ^1H -NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.64 (d, $J = 5.48$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.82$, 1H), 7.72 (d, $J = 5.87$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.21$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.75 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 5.87$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_5$: 503.53; 結果: 503.12。

實施例 112 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (114)



2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯



2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯

114

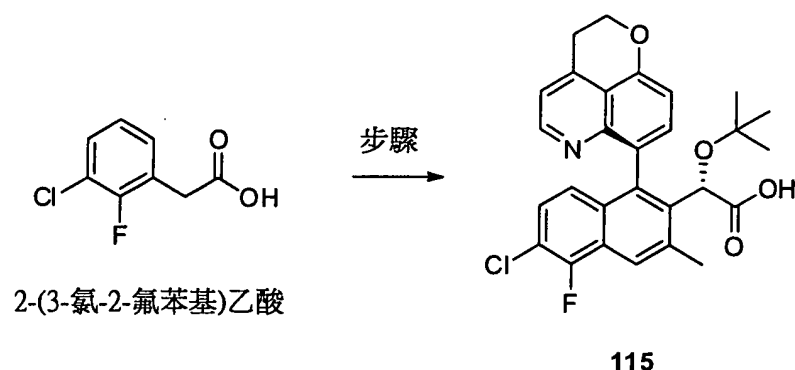
(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(12 mg, 0.023毫莫耳, 1當量)、嘧啶-5-基硼酸(5 mg, 1.5當量)、Sphos Palladacycle試劑(3 mg, 0.1當量)及氟化鉍(12 mg, 3當量)載入 Smith製程小管內並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷(0.5 ml, 自 Na/二苯基酮蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧 10分鐘且隨後於 120°C下經微波加熱 1小時。令反應混合

物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0-20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(4 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₄H₃₃FN₃O₄: 566.63; 結果: 566.3。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸(114): 令2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基-5-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(4 mg)和2M氫氧化鈉(0.5 ml)之四氫呋喃(0.5 ml)和乙醇(0.5 ml)溶液於50°C下經加熱3小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯萃取並令結合之有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及逆相HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末(1.2 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 9.23 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.08 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 3.50 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。¹⁹F-NMR: 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.7 (s, 6F), -115.9 (m, 1F)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₂H₃₉FN₃O₄: 538.58; 結果: 538.03。

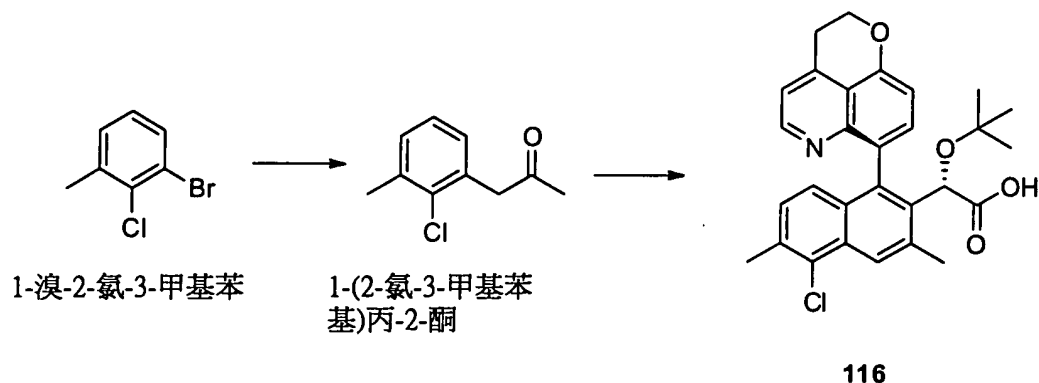
實施例 113 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (115)



(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (115)：依循製備實施例 99 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯使用 2-(3-氯-2-氟苯基)乙酸以替代 2-(3-氯-4-氟苯基)乙酸，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (115)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8.69 (d, J = 5.87 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.43 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.38 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.86 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 0.98 (s, 9H)。¹⁹F-NMR：377 MHz, (CD₃OD) δ -77.7 (s, 3F), -127.87 (d, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₆ClFNO₄：494.95；結果：494.07。

實施例 114 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (116)



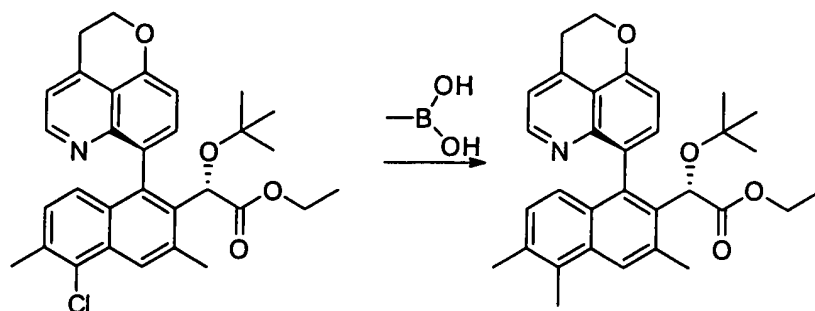
(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸

製備 1-(2-氯-3-甲基苯基)丙-2-酮：將 1-溴-2-氯-3-甲基苯 (528 mg, 2.57 毫莫耳, 1 當量)、三丁基甲氧基錫 (1.11 ml, 1.5 當量)、4-甲基戊-4-烯-2-酮 (0.42 ml, 1.5 當量)、PdCl₂ (23 mg, 5%) 及三(對甲苯基)膦 (79 mg, 10%) 載入 Smith 製程小管內, 加入甲苯 (1 ml) 並令混合物經氮氣噴霧 10 分鐘且隨後於 100°C 油浴中經加熱 5 小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠, 0-20% 乙酸乙酯/己烷) 純化以生成 1-(2-氯-3-甲基苯基)丙-2-酮 (375 mg, 80% 產率)。¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.19-7.02 (m, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (116)：依循製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸之方法, 使

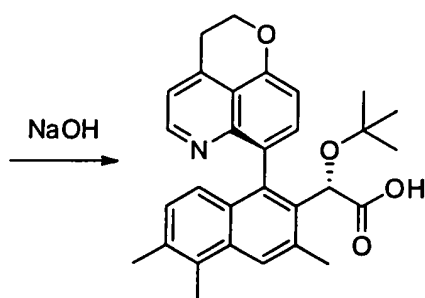
用 1-溴 -2-氯 -3-甲基苯以替代 2-(3-氯 -4-氟苯基)乙酸，製備 (S)-2-三級丁氧基 -2-((R)-5-氯 -1-(2,3-二氫哌喃並 [4,3,2-de]喹啉 -7-基)-3,6-二甲基萘 -2-基)乙酸 (116)。¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8.59 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.56 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 C₂₉H₂₉ClNO₄：490.99；結果：490.33。

實施例 115 (S)-2-三級丁氧基 -2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並 [4,3,2-de]喹啉 -7-基)-3,5,6-三甲基萘 -2-基)乙酸 (117)



2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯

2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,5,6-三甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯



117

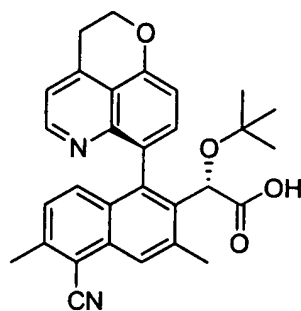
(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,5,6-三甲基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,5,6-三甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(16 mg, 0.031毫莫耳, 1當量)、甲基硼酸(4 mg, 2當量)、Sphos Palladacycle試劑(2 mg, 0.1當量)及氟化鉍(19 mg, 4當量)載入 Smith製程小管內並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷(0.5 ml, 自 Na/二苯基酮蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧 10分鐘且隨後於 120°C 下經微波加熱 1小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥(MgSO_4)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0-20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成 2-三級丁氧基-2-

((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,5,6-三甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(7 mg)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₂H₃₆NO₄: 498.62; 結果: 498.1。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,5,6-三甲基萘-2-基)乙酸(117): 令 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,5,6-三甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(7 mg)和 2M 氫氧化鈉(0.5 ml)之四氫呋喃(0.5 ml)和乙醇(0.5 ml)溶液於 50°C 下經加熱 3 小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯萃取並令結合之有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末(4.7 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD₃OD) δ 8.64 (d, *J* = 5.86 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 8.90 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.99 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.99 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.60 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.70 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 7.77 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₂NO₄: 470.57; 結果: 470.39。

實施例 116 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氰基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(118)



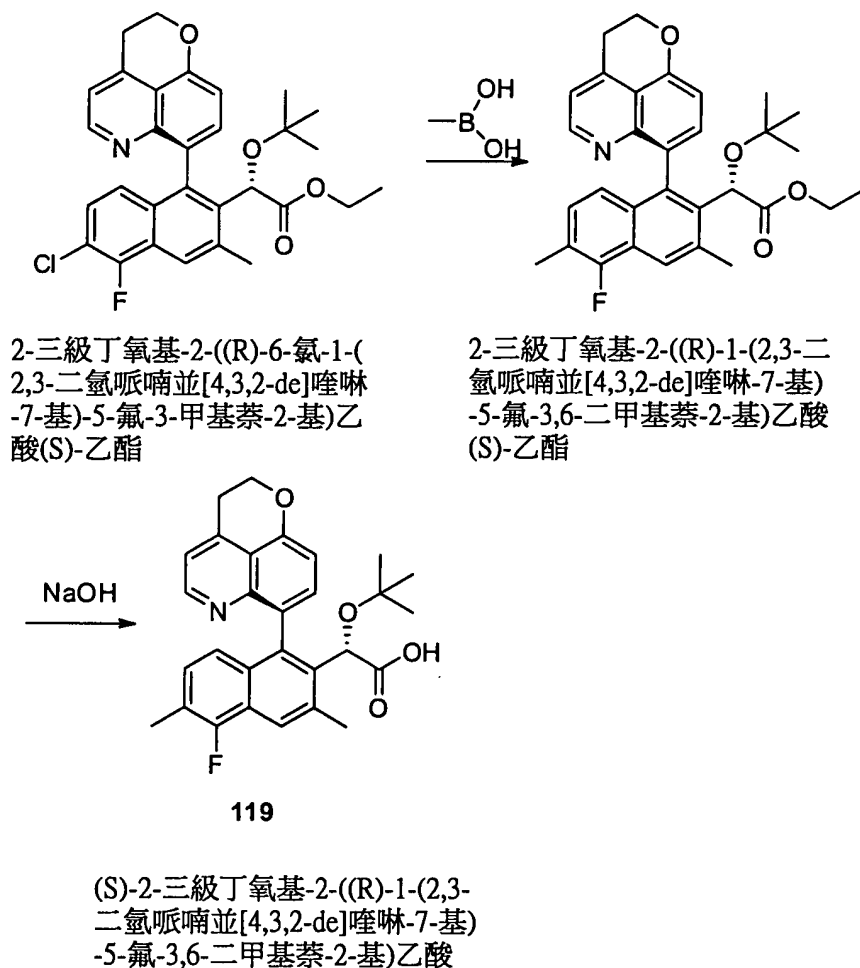
118

(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氰基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氰基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (118)：依循製備實施例 115 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,5,6-三甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯使用 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 以替代甲基硼酸且使用 DMF 以替代 DME，製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氰基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (118)。

分析級 HPLC (Gemini, 2-98% ACN/ H_2O + 0.05% TFA, 7分鐘流程)： t_R (分鐘) = 4.00。 ^1H -NMR：400 MHz, (CD_3OD) δ 8.59 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 4.08 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.56 (t, J = 5.86 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)。 LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺ 計算 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$ ：481.55；結果：481.32。

實施例 117 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(119)



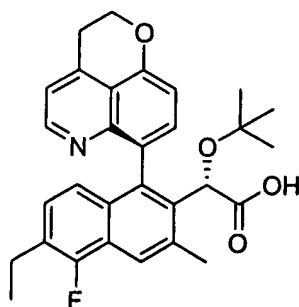
製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(10 mg, 0.019 毫莫耳, 1 當量)、甲基硼酸(2 mg, 1.5 當量)、Sphos Palladacycle試劑(1.3 mg, 0.1 當量)及氟化銫(14 mg, 4 當量)載入 Smith 製程小管內並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷(0.5 ml, 自 Na/二苯基酮蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧 10 分鐘且隨後於 120°C 下經微波加熱 1 小時。令反應混合物經乙

酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥(MgSO_4)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0-20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(6 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{FNO}_4$: 502.59; 結果: 502.1。

製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(119): 令2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(6 mg)和2M氫氧化鈉(0.5 ml)之四氫呋喃(0.5 ml)和乙醇(0.5 ml)溶液於50°C下經隔夜加熱。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯萃取並令結合之有機層經乾燥(MgSO_4)、過濾、濃縮及逆相HPLC (Gemini, 5-100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末(4.7 mg)。¹H-NMR: 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.67 (d, J = 5.47 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (t, J = 5.87 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.21 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.70 (m, 2H), 3.64 (t, J = 5.86 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.38 (d, J = 1.47 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H)。¹⁹F-NMR: 377 MHz, (CD_3OD) δ -77.7 (s, 3F), -131.6 (d, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FNO}_4$: 474.54; 結果: 474.33。

實施例 118 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並

[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸
(120)



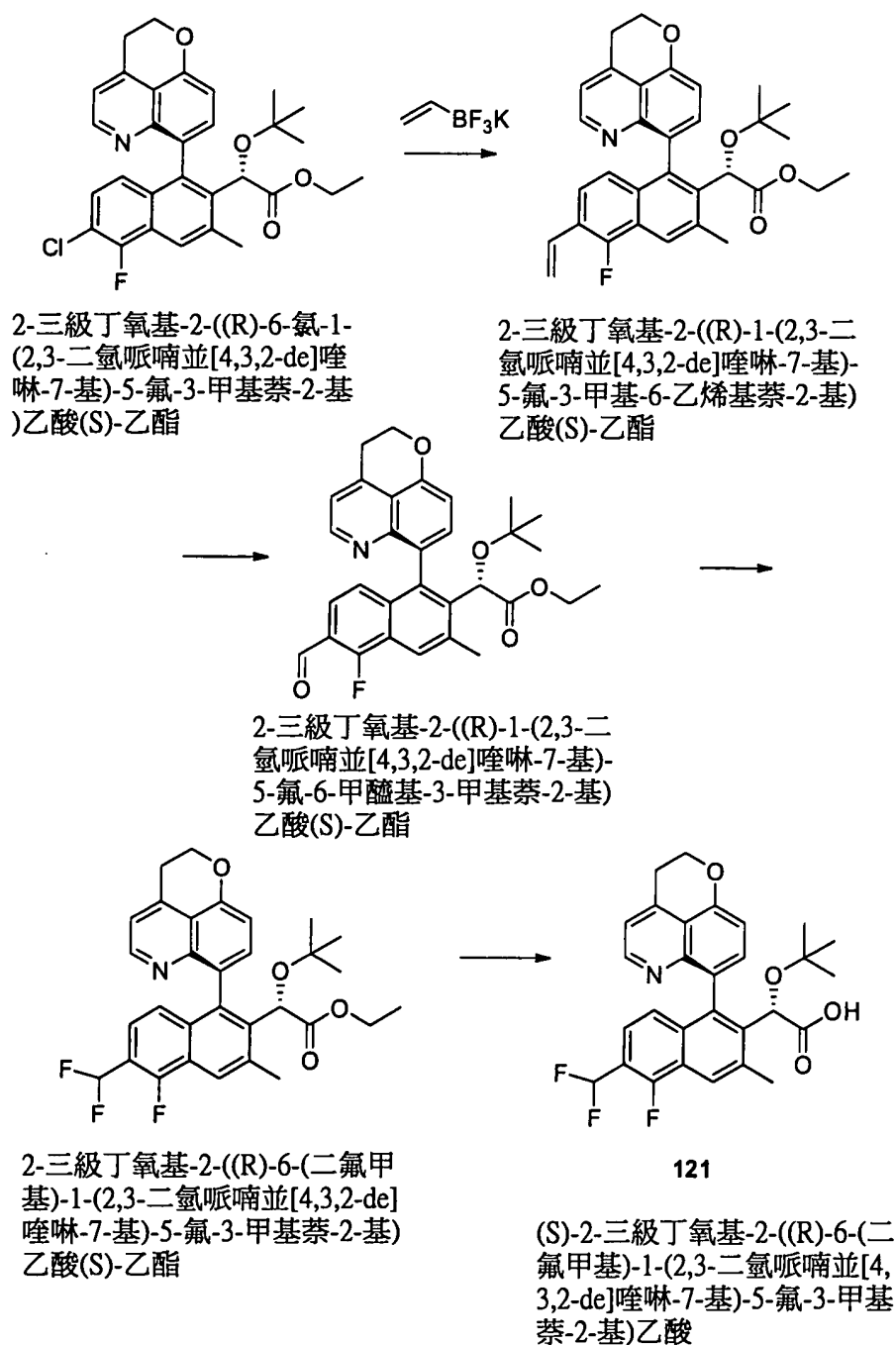
120

(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二
氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-
乙基-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並
[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸
(120)：依循製備實施例 117 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-
(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3,6-二甲基萘-
2-基)乙酸的方法，唯使用乙基硼酸以替代甲基硼酸，製備
(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹
啉-7-基)-6-乙基-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (120)。分析級
HPLC (Gemini, 2-98% ACN/H₂O + 0.05% TFA, 7分鐘流程)
：t_R (分鐘) = 4.00。 ¹H-NMR：400 MHz, (CD₃OD) δ 8.67
(d, J = 5.47 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (t, J = 8.21 Hz,
2H), 7.46 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.23 Hz, 1H),
6.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 3.66
(t, J = 5.86 Hz, 2H), 2.79 (m, s, 5H), 1.23 (t, J = 7.82 Hz,
3H), 0.93 (s, 9H)。 ¹⁹F-NMR：377 MHz, (CD₃OD) δ -
77.7 (s, 3F), -133.06 (d, 1F)。 LCMS-ESI⁺ (m/z)：[M+H]⁺

計算 $C_{30}H_{31}FNO_4$: 488.56 ($M+H^+$) ; 結果 : 488.37。

實施例 119 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫呋喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (121)



製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫呋喃並[4,3,2-

de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基-6-乙炔基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯
 : 將 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (99 mg, 0.19毫莫耳, 1當量)、乙炔基三氟硼酸鉀 (28 mg, 1.1當量)、Sphos Palladacycle試劑 (13 mg, 0.1當量)及氟化銫 (114 mg, 4當量)載入 Smith製程小管內並經氮氣沖洗。加入二甲氧基乙烷 (2 ml, 自 Na/二苯基酮蒸餾)並令混合物經氮氣噴霧 10分鐘且隨後於 110°C下經微波加熱 1小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠, 0-20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基-6-乙炔基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (69 mg, 71% 產率)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₂H₃₃FN₂O₄: 514.60; 結果: 514.1。

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-6-甲酰基-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯
 : 令 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基-6-乙炔基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (32 mg, 0.062毫莫耳, 1當量)溶解於 THF (2 ml)中。室溫下將該溶液加入至 NaIO₄ (40 mg, 3當量)和 K₂OsO₄•2H₂O (2.3 mg, 0.1當量)於水 (1 ml)之混合物中。室溫下經攪拌 30分鐘後, 反應完全。令反應混合物經過濾並令濾液經乙酸乙酯稀釋且經鹽水沖洗、乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析 (矽膠, 0-20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成淡黃色油

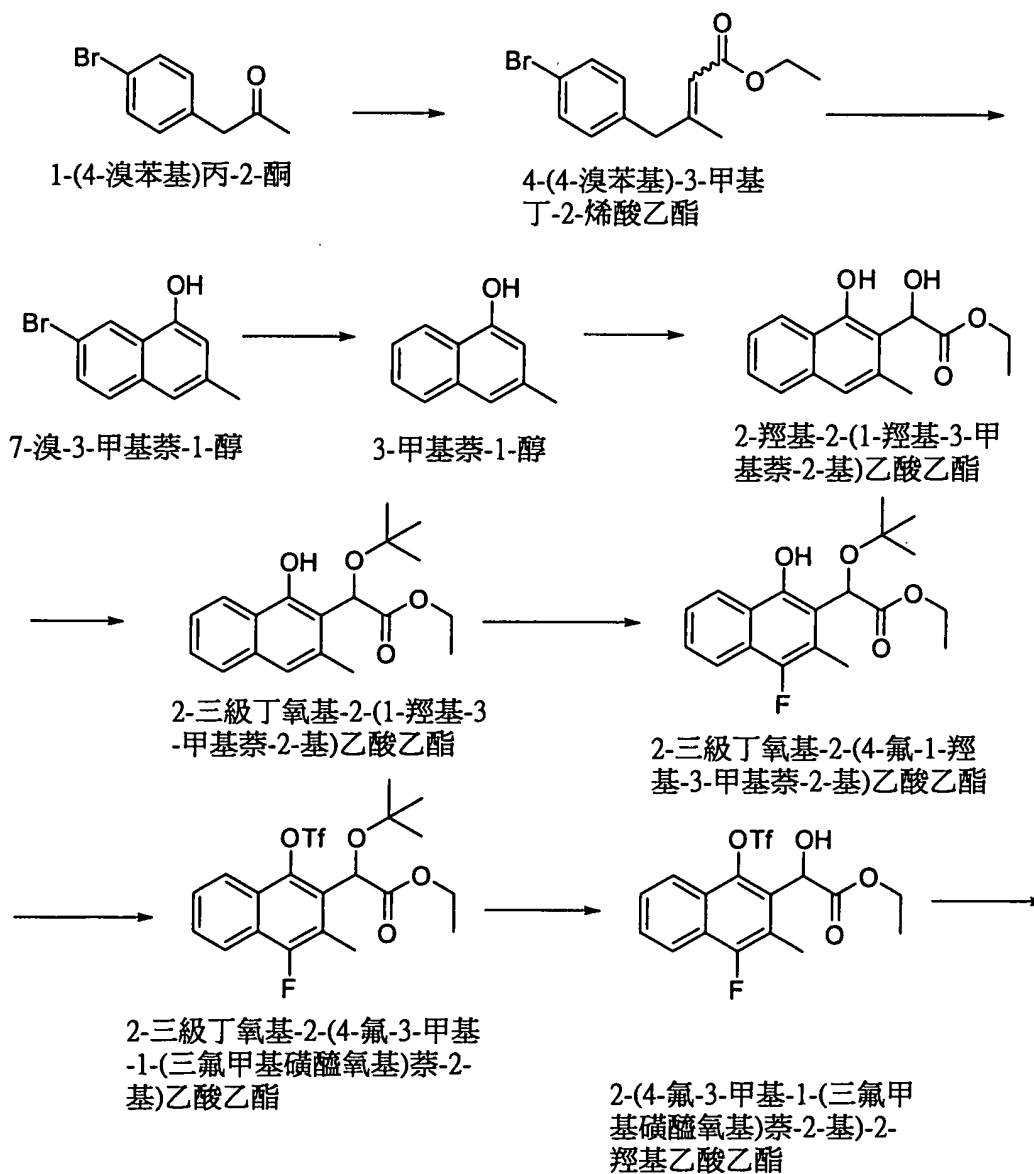
之 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-6-甲醯基-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(26 mg, 81%產率)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₁H₃₁FN₂O₅: 516.57; 結果: 516.1。

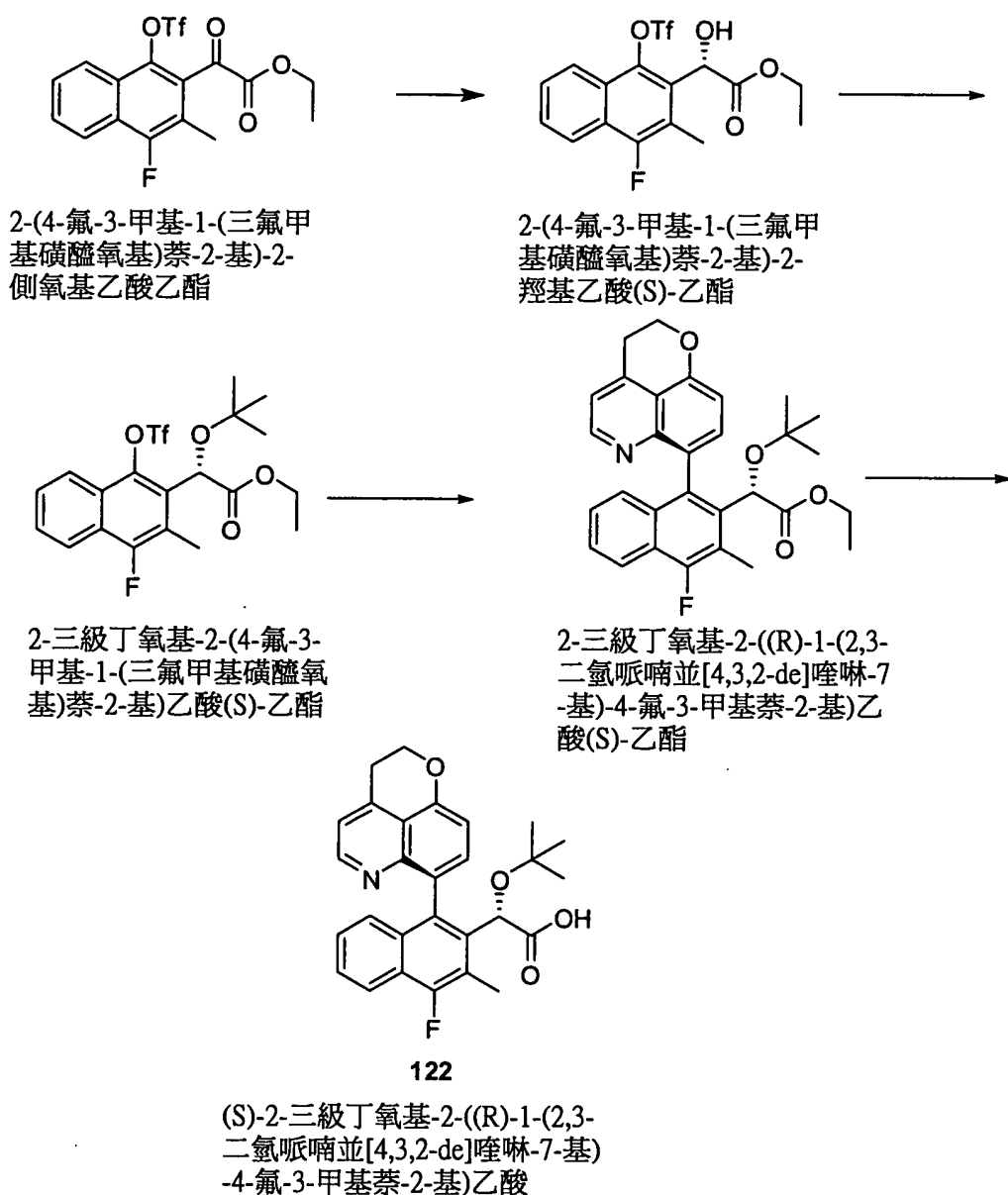
製備 2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯: 令 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-6-甲醯基-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(8 mg)溶解於 DCM (0.5 ml)中。對該溶液加入 Deoxofluor 試劑(50 μl, 過量)。令反應物於室溫下經攪拌1小時。令該反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及閃爍管柱層析(矽膠, 0-20%乙酸乙酯/己烷)純化以生成淡黃色油之 2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(6 mg, 76%產率)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₁H₃₁F₃N₂O₅: 538.57; 結果: 538.34。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(121): 令 2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(6 mg)之四氫呋喃(0.5 ml)、乙醇(0.5 ml)及 2M 氫氧化鈉(0.5 ml)溶液於 50°C 下經加熱 2 小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯萃取並令

結合之有機層經乾燥 (MgSO_4)、過濾、濃縮及逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA) 純化。令產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末 (4.7 mg)。 ^1H -NMR : 400 MHz, (CD_3OD) δ 8.69 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.87 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34, 7.21, 7.07 (t, J = 54.74 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.38 Hz), 5.25 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 3.64 (t, J = 5.86 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。 ^{19}F -NMR : 377 MHz, (CD_3OD) δ -77.7 (s, 3F), -113.97至 -116.29 (m, 2F), -131.6 (s, 1F)。 LCMS-ESI^+ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_4$: 510.52 ; 結果 : 510.36。

實施例 120 (2S)-2-三級丁氧基-2-(1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-4-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (122)





製備 4-(4-溴苯基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯：於 0°C 下，令 60% w/w NaH/礦物油 (7.13 g, 0.176 莫耳) 之 THF (250 ml) 懸浮液經 30 分鐘逐滴與膦基乙酸三乙酯 (39.5 g, 0.176 莫耳) 之 THF (72 ml) 溶液反應。令反應物經攪拌 30 分鐘並經 1 小時逐滴加入 1-(4-溴苯基)丙-2-酮 (25.0 g, 0.117 莫耳) 之 THF (108 ml) 溶液，且於該加入期間令該反應物維持於 0°C 下。令該反應物經隔夜攪拌並回溫至 23°C。隔天加入飽和 NH₄Cl (250 ml)。經 2 小時後，令該反應物經水 (250

ml)和己烷(100 ml)稀釋。收集有機相。令水層經 EtOAc (2 x 150 ml)萃取。令結合之有機相經乾燥(MgSO₄)、過濾及濃縮以生成粗 4-(4-溴苯基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯，其係 E 和 Z 幾何異構物之混合物。令該殘餘物未經進一步純化而進行隨後之步驟(約 30 g；未測定產率)。自含有該 E 和 Z 異構物二者之粗混合物測量下述報告之 ¹H NMR。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1.6H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 0.4H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1.6H), 4.42-4.21 (m, 2H), 3.96 (s, 0.4H), 3.38 (s, 1.6H), 2.10 (s, 2.4H), 1.77 (s, 0.6H), 1.37-1.23 (m, 3H)。

製備 7-溴-3-甲基萘-1-醇：令含有上述該粗 4-(4-溴苯基)-3-甲基丁-2-烯酸乙酯(約 30 g)之燒瓶經濃 H₂SO₄ (120 ml)處理並經加溫至 50°C 達 2.5 小時。將反應物倒至碎冰(約 500 ml)上。一旦該冰融解，令該褐色懸浮液經兩份 EtOAc (分別為 500 ml 和 100 ml)萃取。令該兩份萃取液結合並經飽和 NaHCO₃ 沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾及濃縮成約 55 ml。令殘餘物經 DCM 處理並經濕載入矽膠管柱上且經閃爍層析(乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物(16.6 g，自 1-(4-溴苯基)丙-2-酮經 2 步驟得 60% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

製備 3-甲基萘-1-醇：令 7-溴-3-甲基萘-1-醇(100 mg, 0.421 毫莫耳)、10% w/w Pd/C (45 mg, 42.1 微莫耳 Pd)及無

水 EtOH (2.0 ml) 之漿泥於真空下經氫氣清洗並自球形瓶回充氫氣數次。令懸浮液於 23°C 和氫氣下經隔夜攪拌。令反應物通過寅氏鹽過濾並令濾餅經 EtOAc 沖洗。令濾液經濃縮並溶解於 DCM 中。將該溶液濕負載於“金”ISCO 矽膠 (12 g) 管柱上並經閃爍層析 (乙酸乙酯 / 己烷) 純化以生成所欲之產物 (未定量產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.45 (s, 3H)。

製備 2-羥基-2-(1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯：將 TiCl₄ (1.0M DCM 溶液, 3.16 ml, 3.16 毫莫耳) 載入含有 DCM (5.0 ml) 之燒瓶中。經冷卻至 -40°C (乾冰 / CH₃CN 浴) 後，經 5 分鐘逐滴加入 3-甲基萘-1-醇 (500 mg, 3.16 毫莫耳) 之 DCM (5.0 ml) 溶液。反應物呈現深紫羅藍色。經 30 分鐘後，迅速加入乙醛酸乙酯 (323 mg, 3.16 毫莫耳，於氮氣下自 P₂O₅ 和 50% w/w 乙醛酸乙酯的甲苯溶液新經蒸餾) 之 DCM (2.0 ml) 溶液。令反應物回溫至 0°C。經 1 小時後，加入冰醋酸 (1.0 ml)。經 5 分鐘後，先後加入 CH₃CN (5.0 ml) 和 H₂O (10 ml)。該反應物自紫羅藍色轉化為黃橙色。令該反應物回溫至 23°C 並經攪拌 30 分鐘。令該反應物經水 (15 ml) 稀釋並經 DCM (3 x 20 ml) 萃取。令結合之萃取液經飽和 NaHCO₃ (20 ml, 此步驟使有機相自橙色褪色呈黃色) 沖洗、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾、濃縮及 DCM (10 ml) 處理且再經濃縮。令殘餘物溶解於 DCM 中並負載於“金”ISCO 矽膠 (24 g) 管柱上並經閃爍層析 (乙酸乙酯 / 己烷) 純化以生成所欲之產物

(622 mg, 76%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.31-4.08 (m, 2H), 3.94 (s, 寬, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯：令 2-羥基-2-(1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯 (622 mg, 2.39 毫莫耳) 之乙酸三級丁酯 (12 ml) 溶液於 23°C 下與 70% HClO₄ (20 μl) 反應。經 3 小時後，將反應物經 5 分鐘緩慢加入至飽和 NaHCO₃ (25 ml) 中。令所生成之系統經 DCM (3 x 15 ml) 萃取。令結合之有機層經乾燥 (Na₂SO₄)、過濾及濃縮。加入己烷 (10 ml) 並令混合物再經濃縮。令殘餘物溶解於苯中。令溶液濕負載於“金”ISCO 矽膠 (24 g) 管柱上並經閃爍層析 (己烷 → 乙酸乙酯) 純化以生成所欲之產物 (286 mg, 38%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.25-4.06 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(4-氟-1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯：令 2-三級丁氧基-2-(1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯 (1.50 g, 4.74 毫莫耳) 之 CH₃CN (37.5 ml) 溶液冷卻至 0°C。加入氟化劑 Selectfluor (1.70 g, 4.74 毫莫耳) 並令反應物回溫至 23°C。經 2 小時後，將該反應物緩慢加入至於

23°C下飽和 Na_2HPO_4 (70 ml)和水 (30 ml)之混合物中。加入更多水 (40 ml)並令系統經 DCM (3 x 40 ml)萃取。令結合之有機相經己烷 (20 ml)處理。移除經分離之相。令殘留之有機相經乾燥 (Na_2SO_4)、過濾及濃縮。令濾液經濃縮並溶解於苯中。令溶液濕負載於“金”ISCO矽膠 (24 g)管柱上並經閃爍層析 (乙酸乙酯 / 己烷)純化以生成所欲之產物 (1.26 g, 79%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 2.49 (d, J_{HF} = 3.2 Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -137.3 (app. s)。

製備 2-三級丁氧基-2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯：將 Cs_2CO_3 (2.45 g, 7.53毫莫耳)和 *N*-苯基三氟甲磺醯亞胺 (2.69 g, 7.53毫莫耳)載入燒瓶中。於 23°C下加入 2-三級丁氧基-2-(4-氟-1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯 (1.26 g, 3.76毫莫耳)之 THF (38 ml)溶液。經 30分鐘後，將反應物緩慢加入至於 23°C下 2M NaHSO_4 (30 ml)和飽和 Na_2HPO_4 (100 ml)之經預先攪拌的混合物中。令系統經乙酸乙酯 / 己烷 (10:1)混合物 (3 x 50 ml)萃取。令結合之有機層經乾燥 (Na_2SO_4)、過濾及濃縮。令殘餘物再次經己烷濃縮。令殘餘物溶解於苯中。令溶液濕負載於“金”ISCO矽膠 (40 g)管柱上並經閃爍層析 (己烷 $\rightarrow$ 乙酸乙酯 / 己烷 1:4)純化以生成所欲之產物 (1.75 g, >99%)。 ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.02 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 2.44 (d, $J_{\text{HF}} = 3.2$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -123.1 (app. s, 1F), -73.4 (s, 3F)。

製備 2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯：令 2-三級丁氧基-2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯 (1.75 g, 3.76 毫莫耳) 之 DCM (30 ml) 溶液於 23°C 下經 3 分鐘逐滴經 TFA (3.0 ml) 處理。經 16 小時後，令反應物經水 (60 ml) 稀釋並令系統經 DCM (3 x 20 ml) 萃取。令結合之有機層經乾燥 (Na_2SO_4)、過濾及濃縮以生成所欲之粗產物 (約 1.54 g)，其係用於下一個反應。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.06 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 2.40 (d, $J_{\text{HF}} = 3.2$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -122.6 (app. s, 1F), -73.3 (s, 3F)。

製備 2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯：令 2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯 (約 1.54 g, 3.76 毫莫耳) 之 DCM (60 ml) 溶液於 23°C 下與 Dess-Martin 過碘烷 (1.91 g, 4.51 毫莫耳) 反應。經 4 小時後，將橙色反應物於 23°C 下緩慢加入至 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (28 ml) 中。經攪拌 5 分鐘後，令反應物經水 (40 ml) 稀釋並經 DCM (3 x 20 ml) 萃取。令結合之有機層經乾燥 (Na_2SO_4)、過濾及濃縮。令殘餘物溶解於苯中。

令溶液濕負載於“金”ISCO矽膠(40 g)管柱上並經閃爍層析(己烷→乙酸乙酯/己烷1:4)純化以生成所欲之產物(1.08 g, 自2-三級丁氧基-2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯經2步驟得到70%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16-8.08 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (d, J_{HF} = 3.2 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -122.3 (app. s, 1F), -73.3 (s, 3F)。

製備2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯：令2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯(1.08 g, 2.64毫莫耳)之PhMe (20 ml)溶液冷卻至 -40°C (乾冰/ CH_3CN 浴)。加入(R)-CBS觸媒(146 mg, 0.528毫莫耳)。經5分鐘逐滴加入經蒸餾之兒茶酚硼烷(423 μl)。經30分鐘後，令反應物回溫至 -20°C 並經EtOAc (20 ml)處理。隨後加入15% Na_2CO_3 (10 ml)。令反應物回溫至 23°C 並經劇烈攪拌。經30分鐘後，收集有機相。令該有機相於劇烈攪拌下經多份15% Na_2CO_3 (10 ml)沖洗(每份進行沖洗30分鐘)，直至該相層呈無色(早期沖洗易呈暗綠褐色)。該沖洗進行6次後，令該有機相經飽和 NH_4Cl (20 ml)處理30分鐘。令該有機相經乾燥(MgSO_4)、過濾及濃縮。令殘餘物經己烷處理並再經濃縮。令產物溶解於苯中。令該溶液濕負載於“金”ISCO矽膠(40 g)管柱上並經閃爍層析(己烷→乙酸乙酯)純化以生成所欲之產物(1.02 g, 94%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

8.11-8.06 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 2.40 (d, $J_{\text{HF}} = 3.2$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -122.6 (app. s, 1F), -73.1 (s, 3F)。

製備 2-三級丁氧基-2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：令 2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯(1.02 g, 2.49 毫莫耳)之乙酸三級丁酯(20 ml)溶液於 23°C 下與 70% HClO_4 (20 μl)反應。經 5 小時後，將反應物經 5 分鐘緩慢加入至飽和 NaHCO_3 (40 ml)中。令所生成之系統經 DCM (3 x 30 ml)萃取。令結合之有機層經乾燥(MgSO_4)、過濾及濃縮。令殘餘物溶解於苯中。令該溶液濕負載於“金”ISCO 矽膠(40 g)管柱上並經閃爍層析(己烷→乙酸乙酯/己烷 1:4)純化以生成所欲之產物(942 mg, 81%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.02 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.25-4.13 (m, 2H), 2.45 (d, $J_{\text{HF}} = 3.2$ Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -123.1 (ap s, 1F), -73.3 (s, 3F)。

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-4-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(2S)-乙酯：令下述之反應重複進行 3 次：將 2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸單氫氯化物(160 mg, 0.636 毫莫耳)、S-Phosphalladacycle 試劑(71.3 mg, 0.106 毫莫耳)及 CsF (354 mg, 2.33 毫莫耳)載入可密封小管內。將該等管置於真空下並隨

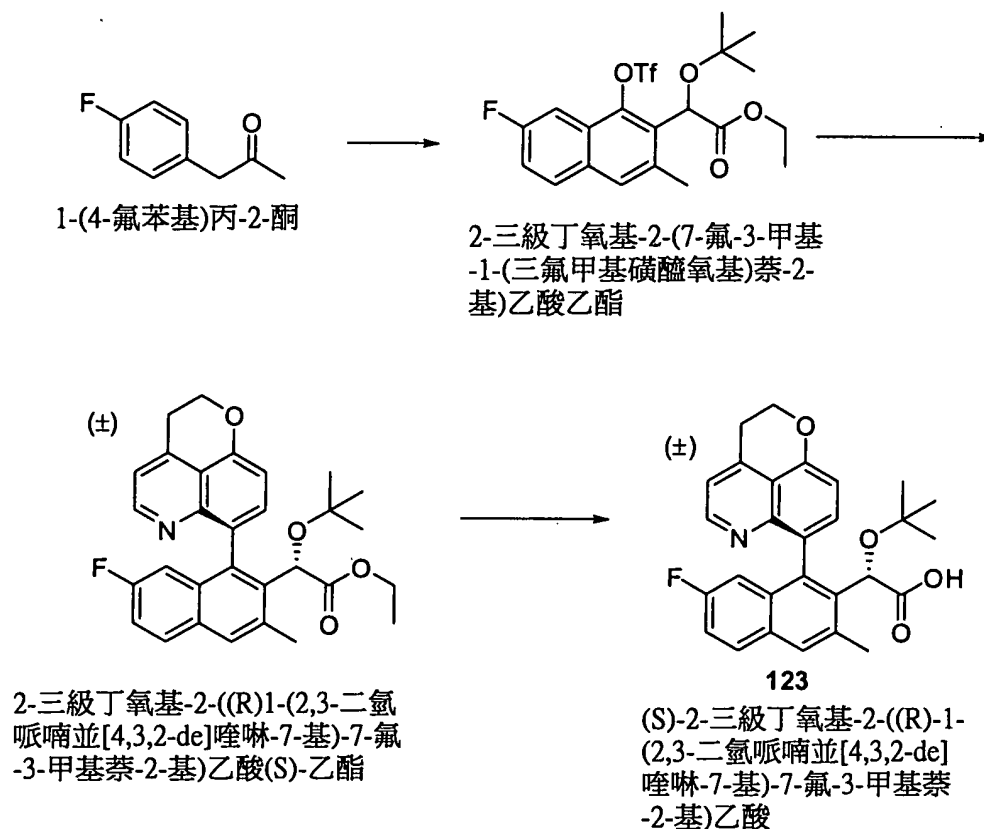
後回充氬氣。加入 2-三級丁氧基-2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(247 mg, 0.530毫莫耳)之 1,2-二甲氧基乙烷(自 Na/二苯基酮蒸餾, 1.25 ml)溶液。令系統經攪拌 1 分鐘以驅逐任何固體塊並隨後經箔遮蔽。令反應物於激烈攪拌下經加熱至 120°C 達 1.5 小時。令該 3 個反應物經冷卻至 23°C 並藉由加入鹽水(30 ml)和水(30 ml)之混合物進行結合。令該系統經 EtOAc (3 x 30 ml)萃取。令結合之有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾及濃縮。加入己烷並令該系統再經濃縮。令殘餘物溶解於 DCM/PhH (1:1) 中。令溶液濕負載於“金”ISCO 矽膠(24 g)管柱上並經閃爍層析(己烷→乙酸乙酯)純化以生成所欲之產物 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-4-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(2S)-乙酯(163 mg, 21%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61-7.18 (m, 6H), 6.92 (d, 寬, *J* = 8 Hz, 1H), 5.25 (s, 寬, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.30-4.00 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.68 (d, *J*_{HF} = 3.2 Hz, 3H), 1.20-1.00 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -122 (s, 寬)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): 計算 C₃₀H₃₀FNO₄: 488.2 (M+H⁺); 結果: 488.3 (M+H⁺)。亦得到另一非鏡像異構物 2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-4-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(2S)-乙酯(208 mg, 27%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50-7.16 (m, 6H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.72-4.60 (m,

2H), 4.30-4.00 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 2.61 (d, $J_{\text{HF}} = 3.2$ Hz, 3H), 1.27-1.19 (m, 3H), 0.83 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -124 (app. s, 寬)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{FNO}_4$: 488.2 ; 結果 : 488.3。

製備 (2S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-4-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(122) : 令 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-4-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(2S)-乙酯(163 mg, 0.334毫莫耳)之 THF (6.0 ml)和 EtOH (無水, 2.0 ml)溶液與 LiOH單水合物(400 mg, 9.48毫莫耳)之水(2.0 ml)溶液反應。令混合物於 100°C下經劇烈攪拌2小時。加入更多 LiOH單水合物(600 mg, 14.2毫莫耳)和水(500 μl)並再持續加熱4小時。令反應物冷卻至 23°C並經通過 0.45微米濾墊過濾。令濾液經 C18 Gemini管柱(洗提液 : $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5 $\rightarrow$ 0:100, 摻有 0.1% v/v TFA)純化以生成 (2S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-4-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸之單三氟乙酸鹽(124 mg, 64%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.9, 7.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.77-4.70 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 7.2, 5.9$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J_{\text{HF}} = 3.2$ Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ -77.7 (s)。LCMS-ESI⁺ (m/z) :

$[M+H]^+$ 計算 $C_{28}H_{27}FNO_4$: 460.2 ; 結果 : 460.2 。 經類似之方式 , 自 2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-4-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(2S)-乙酯 , 製備另一非鏡像異構物(2S)-2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-4-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (ddd, $J = 8.7, 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.67 (dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 0.83 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ -105.6 (s, 1F), -77.6 (s, 3F)。 $LCMS-ESI^+$ (m/z) : $[M+H]^+$ 計算 $C_{28}H_{27}FNO_4$: 460.2 ; 結果 : 460.5 。

實施例 121 (±)-(2S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(123)



製備 2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸乙酯：類似於製備實施例 146 之 2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸乙酯的方法，唯使用 1-(4-氟苯基)丙-2-酮，進行製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (dd, $J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 5.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.65 (dd, $J_{\text{HF}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 8.0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -112.0 (ddd, $J_{\text{HF}} = 9.0, 8.0, 5.4$ Hz, 1F), -73.4 (s, 3F)。

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(±)-(S)-乙酯：類

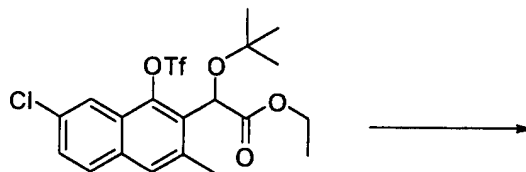
似於製備實施例 99 之 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯的方法，唯使用 2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯作為起始物且使用 S-Phos palladacycle 試劑作為觸媒，進行製備以生成消旋物之產物。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：計算 C₃₀H₃₀FN₂O₄：488.2 (M+H⁺)；結果：488.2 (M+H⁺)。經由矽膠層析，亦分離另一非鏡像異構物 2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(±)-(2S)-乙酯。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：[M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₁FN₂O₄：488.2；結果：488.2。

製備(±)-(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(123)：類似於製備實施例 99 之(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯使用 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(±)-(S)-乙酯作為起始物，進行製備以生成呈單三氟乙酸鹽的所欲產物之消旋物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 5.4, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.78-4.67 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD) δ -105.6 (s, 1F), -77.6 (s, 3F)

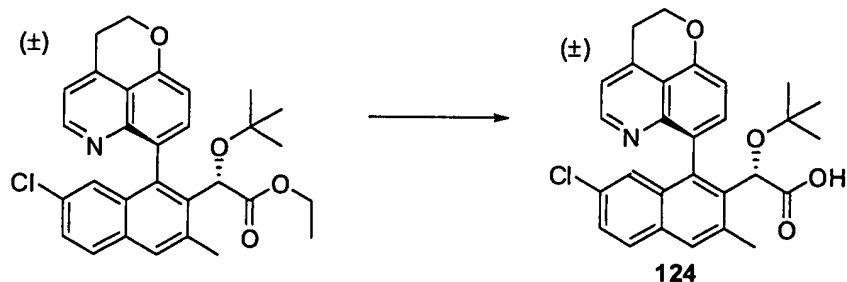
。 LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₇FNO₄ : 460.2 ;
結果 : 460.4 。

藉由類似之方式，製備另一消旋物(±)-(S)-2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.0, 6.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 6.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.72 (dd, J = 6.2, 6.2 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 6.2, 6.2 Hz, 2H), 2.64 (d, J_{HF} = 3.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD) δ -77.8 (s)。
LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₇FNO₄ : 460.2 ; 結果 : 460.4 。

實施例 122 (2S)-2-三級丁氧基-2-((R)-7-氟-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(124)



2-三級丁氧基-2-(7-氯-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸乙酯



2-三級丁氧基-2-((R)-7-氯-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(±)-(2S)-乙酯

(±)-(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-7-氯-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸

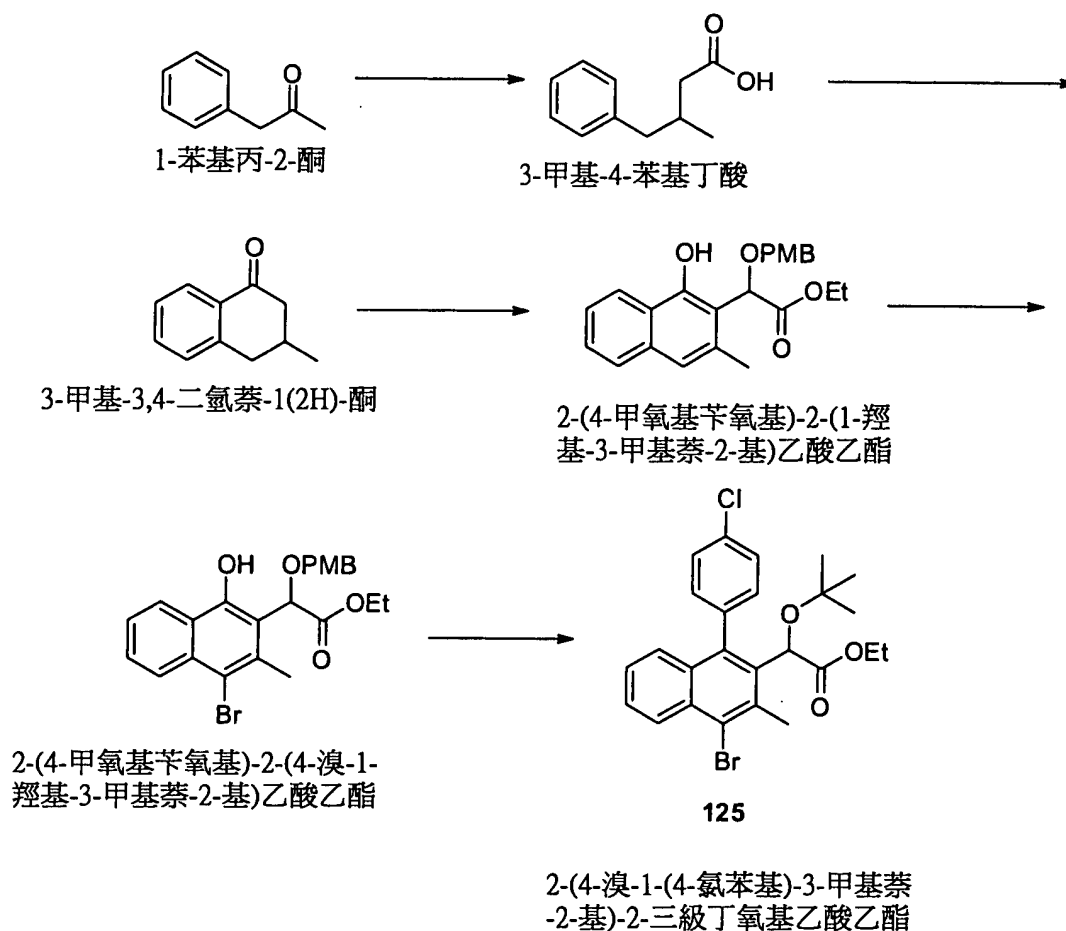
124

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-7-氯-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(±)-(2S)-乙酯：類似於製備實施例 99 之 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯的方法，唯使用 2-三級丁氧基-2-(7-氯-3-甲基-1-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸乙酯作為起始物，進行製備。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₁ClNO₄: 504.2；結果：504.2。經由矽膠層析，亦分離另一消旋物 2-三級丁氧基-2-((S)-7-氯-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(±)-(2S)-乙酯。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₁ClNO₄: 504.2；結果：504.2。

製備 (±)-(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-7-氯-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(124)：類似於製備實施例 99 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二

氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯使用2-三級丁氧基-2-((R)-7-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(±)-(S)-乙酯作為起始物，製備(±)-(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-7-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(124)以生成呈單三氟乙酸鹽之所欲產物的消旋物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD) δ -77.6 (s)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：計算 C₂₈H₂₆ClNO₄：476.2 (M+H⁺)；結果：476.1 (M+H⁺)。藉由類似之方式，製備另一消旋物(±)-(S)-2-三級丁氧基-2-((S)-7-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.48 (d, 寬, *J* = 4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.68-4.62 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 0.80 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*)：[M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₇ClNO₄：476.2；結果：476.4。

實施例 123 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯(125)



製備 3-甲基-4-苯基丁酸：類似於製備實施例 32 之 4-(2-甲氧基-苯基)-3-甲基-丁酸的方法，唯使用 1-苯基丙-2-酮，製備 3-甲基-4-苯基丁酸。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.14 (m, 5H), 2.65 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 2.38 (dd, 14.9, 5.5 Hz, 1H), 2.28 (app. sext. J = 6.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, 14.5, 7.8 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

製備 3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮：類似於製備實施例 48 之 6-溴-3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮的方法，唯使用 3-甲基-4-苯基丁酸，製備 3-甲基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H),

7.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

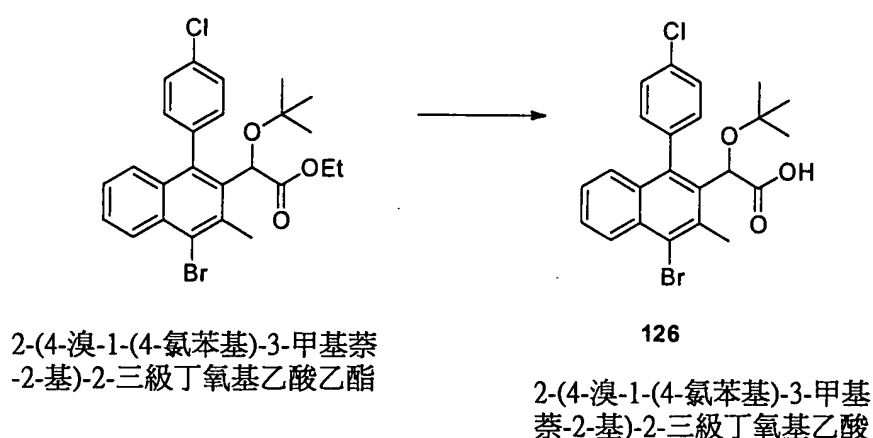
製備 2-(4-甲氧基苄氧基)-2-(1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯：類似於製備實施例 32 之 (1-羥基-5-甲氧基-3-甲基-萘-2-基)-(4-甲氧基苄氧基)-乙酸乙酯的方法，唯使用 3-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮，製備 2-(4-甲氧基苄氧基)-2-(1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.27 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.67-4.55 (m, 2H), 4.27-4.08 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

製備 2-(4-甲氧基苄氧基)-2-(4-溴-1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯：令 2-(4-甲氧基苄氧基)-2-(1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯 (102 mg, 0.268 毫莫耳) 之 CHCl_3 (5.0 ml) 溶液與 NaHCO_3 (46 mg, 0.281 毫莫耳) 固體反應。於 23°C 下經 5 分鐘逐滴加入 Br_2 (45 mg) 之 CHCl_3 (1.0 ml) 溶液。經 15 分鐘後，加入 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 ml)。令反應物經 CHCl_3 萃取 2 次。令結合之有機相經乾燥 (MgSO_4)、過濾及濃縮。令殘餘物溶解於 DCM 中。令溶液濕負載於“金”ISCO 矽膠 (12 g) 管柱上並經閃爍層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化以生成所欲之產物 (83 mg, 67%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz,

1H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 4.26-4.08 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

製備 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯(125)：類似於製備實施例 67 之 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯的方法，唯使用 2-(4-甲氧基苄氧基)-2-(4-溴-1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯，製備 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯(125)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57-7.42 (m, 4H), 7.36-7.24 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。

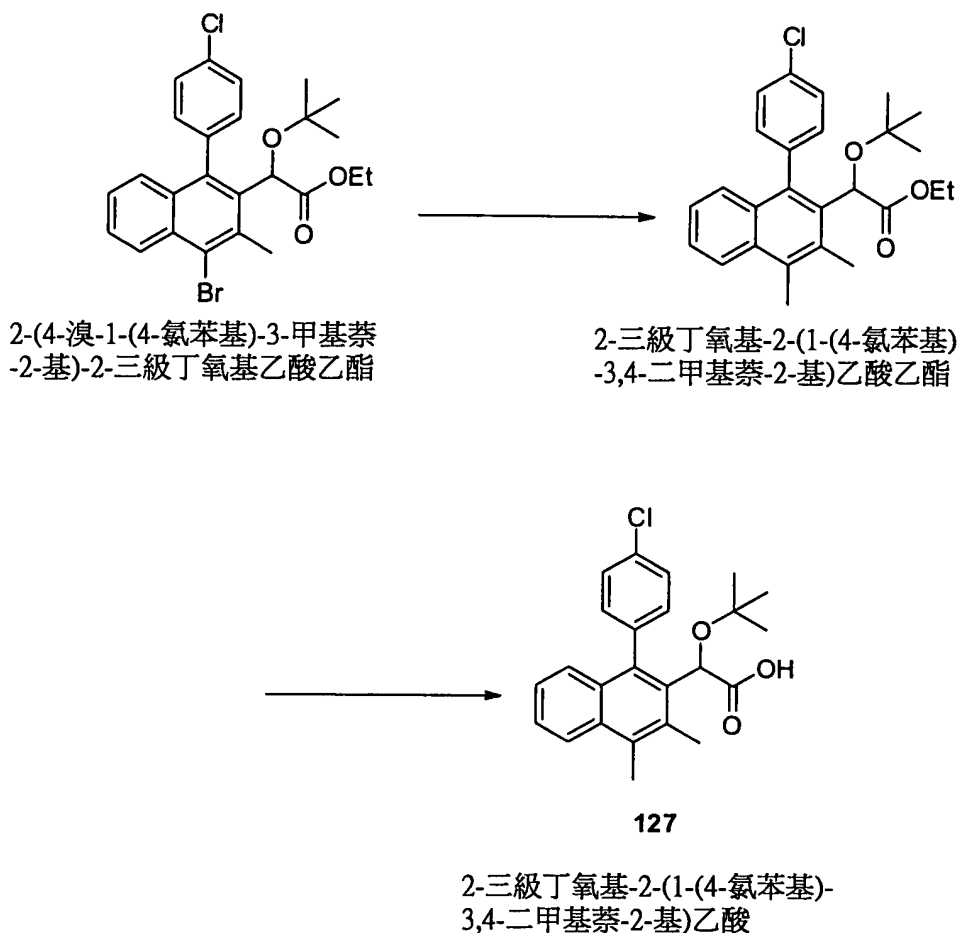
實施例 124 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(126)



製備 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(126)：將 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯(30 mg, 71.4 微莫耳)、LiOH 單水合

物 (15 mg, 0.357毫莫耳)、H₂O (500 μl)、EtOH (無水, 500 μl)及THF (500 μl)所形成之溶液置入密封管內並經加熱至 100°C。一旦反應完全, 令反應物冷卻至 23°C, 經通過 0.45微米濾器過濾且直接經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。結合含有產物之分級液並經冷凍乾燥以生成標的化合物(母型)(11.5 mg, 40%)。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.38-7.20 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.00 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-CO₂-H]⁻ 計算 C₂₂H₂₁BrClO: 415.2; 結果: 415.0。

實施例 125 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸 (127)

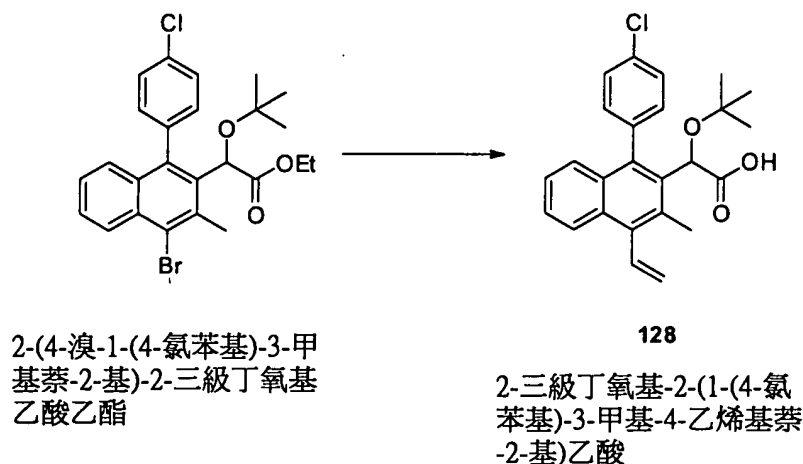


製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸乙酯：令 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯 (25 mg, 51 微莫耳)、三甲基環氧硼烷 (21 μ l, 0.153 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3.7 mg, 5.1 微莫耳)、 K_2CO_3 (70 mg, 0.510 毫莫耳)、PhMe (500 μ l)、EtOH (無水, 250 μ l) 及 H_2O (250 μ l) 所形成之懸浮液於密封管中且於 100°C 下經攪拌 3 小時。令反應物冷卻至 23°C ，經水稀釋並經 EtOAc (3x) 萃取。令結合之有機相經乾燥 (Na_2SO_4)、過濾及濃縮以生成粗產物 (未測定產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.00 (s,

9H)。

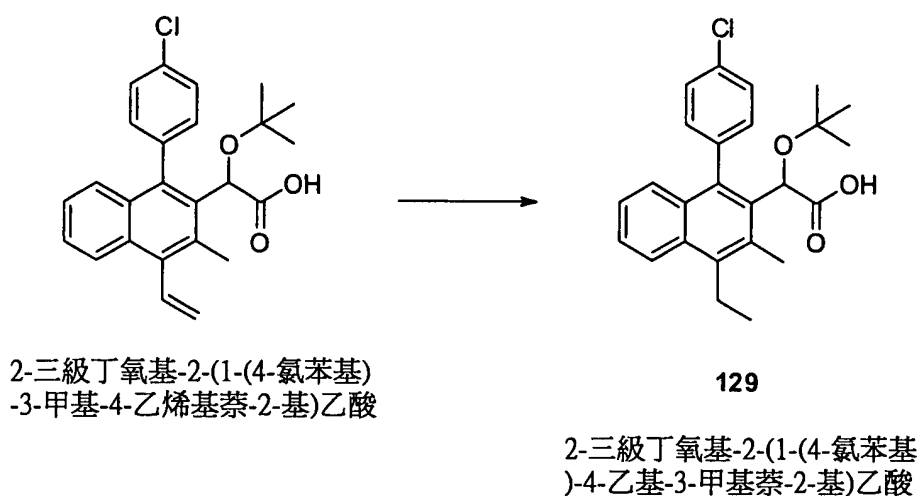
製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸(127)：令該粗 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸乙酯之 THF (500 μ l)、EtOH (無水, 250 μ l)及水(250 μ l)溶液與 LiOH 單水合物(61 mg, 1.45 毫莫耳)反應並於密封管中經加熱至 100°C 達 4 小時。令反應物冷卻至 23°C，經通過 0.45 微米濾器過濾且直接經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。結合含有產物之分級液並經冷凍乾燥以生成標的化合物(母型)(8.0 mg, 經 2 步驟 40% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.73 (s, 寬, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ 計算 C₄₈H₄₈Cl₂NaO₆: 813.3; 結果: 813.2。

實施例 126 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-乙烯基萘-2-基)乙酸(128)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-乙烯基萘-2-基)乙酸 (128)：類似於製備實施例 125 之 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸的方法，唯於鈴木 (Suzuki) 偶合反應中使用乙烯基三氟硼酸鉀，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-乙烯基萘-2-基)乙酸 (128) 以生成標的化合物 (母型)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 寬, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 18.0, 11.7 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [2M-2H+Na]⁻ 計算 C₅₀H₄₈Cl₂NaO₆: 839.3; 結果: 839.2。

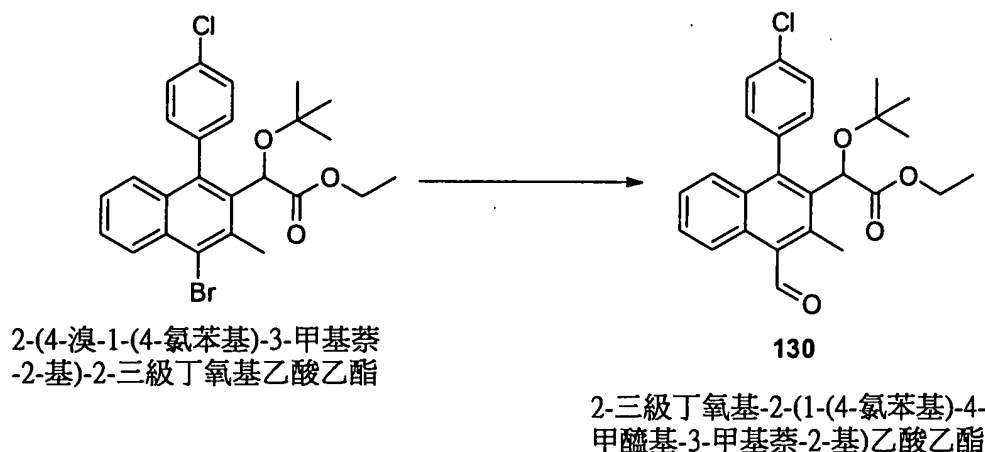
實施例 127 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-乙基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (129)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-乙基-3-甲基萘-

2-基)乙酸(129)：將2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-乙烯基萘-2-基)乙酸(5.0 mg, 12微莫耳)、5% w/w Rh/Al₂O₃ (10 mg)及EtOH (無水, 2.0 ml)所形成之懸浮液抽真空並經清洗(真空/H₂球形瓶)數次。令該懸浮液於H₂球形瓶下經迅速攪拌6小時。加入H₂O (500 μl)並令反應物經過0.45微米濾器過濾。令濾液直接經逆相HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。結合含有產物之分級液並經冷凍乾燥以生成標的化合物(母型)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.71 (s, 寬, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*) : [2M-2H+Na]⁻ 計算 C₅₀H₅₂Cl₂NaO₆ : 841.3 ; 結果 : 841.3。

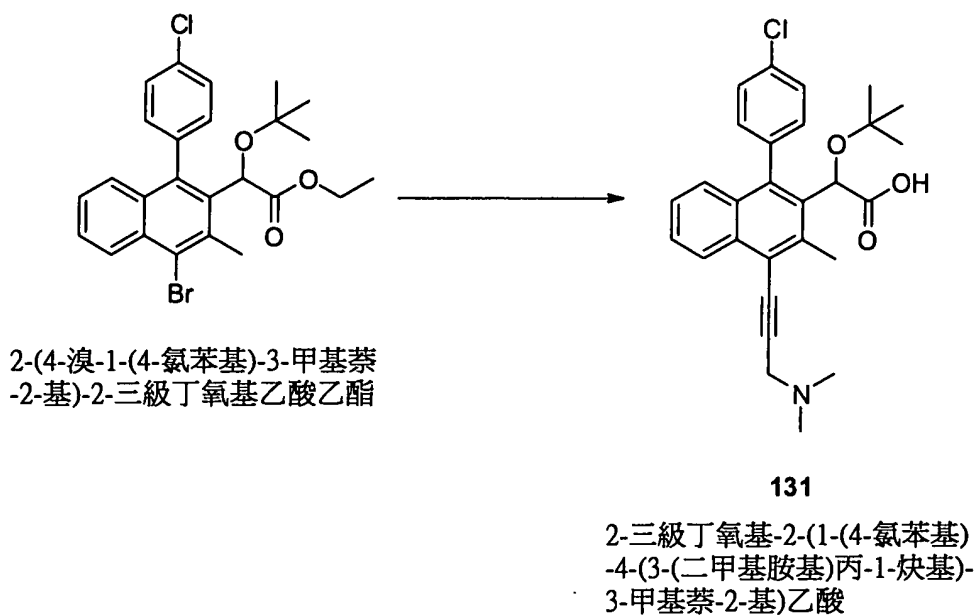
實施例 128 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-甲醯基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯(130)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-甲醯基-3-甲基

萘-2-基)乙酸乙酯(130)：令2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基
 萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯(75 mg, 0.153毫莫耳)、
 K_2CO_3 (317 mg, 2.29毫莫耳)、 $PdCl_2(dppf)$ (11.2 mg, 15.3
 微莫耳)及乙烯基三氟硼酸鉀(103 mg, 0.766毫莫耳)之 H_2O
 (500 μl)、 $EtOH$ (無水, 500 μl)及 $PhMe$ (1.0 ml)溶液於密閉
 槽內經加熱至 $100^\circ C$ 達4小時。令反應物冷卻至 $23^\circ C$ ，經水
 (30 ml)稀釋且經 $EtOAc$ (3x)萃取。令結合之有機相經乾燥
 (Na_2SO_4)、過濾、濃縮及真空下自甲醇蒸發(2x)。令殘餘
 物經 $MeOH$ (3.0 ml)和 DCM (3.0 ml)處理並經冷卻至 $-78^\circ C$
 。令溶液經 O_2 中之 O_3 噴霧5分鐘。該噴霧終了經10分鐘後
 ，令反應物經 DMS (100 μl)處理並回溫至 $0^\circ C$ 。加入10%
 $Na_2S_2O_3$ (2.0 ml)並令該反應物於 $23^\circ C$ 下經攪拌數分鐘。令
 該反應物經 H_2O 和 DCM 稀釋並隨後經通過寅氏鹽過濾。令
 濾液經 DCM (2x)萃取。結合有機相並經乾燥(Na_2SO_4)、過
 濾及濃縮。加入 DCM 並令溶液濕負載於“金”ISCO矽膠(12
 g)管柱上並經閃爍層析(等強度之乙酸乙酯/己烷3:97)純化
 以生成所欲之產物(34 mg, 51%產率)。 ^1H NMR (400 MHz,
 $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.56-
 7.22 (m, 7H), 5.16 (s, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 2.81 (s,
 3H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H)。

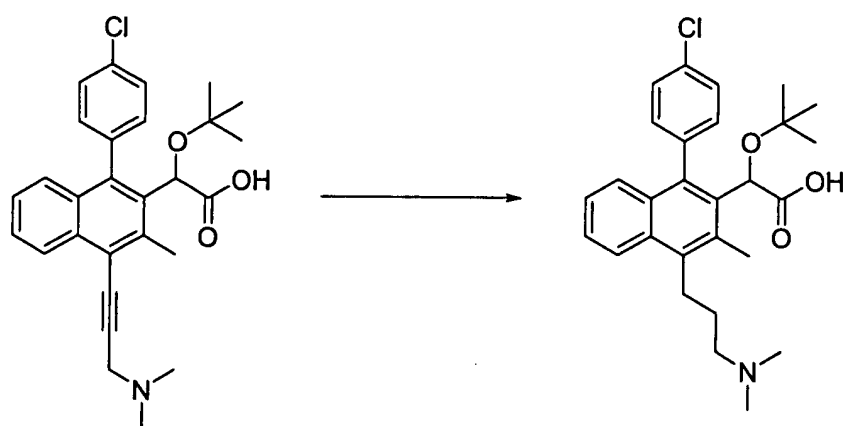
實施例 129 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(3-(二甲基胺
 基)丙-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(131)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(3-(二甲基胺基)丙-1-炔基)-3-甲基茛-2-基)乙酸 (131)：令 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基茛-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯 (40 mg, 81.7 微莫耳)、*N,N*-二甲基炔丙基胺 (26 μ l, 0.245 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.7 mg, 16.3 微莫耳)、 CuI (3.1 mg, 16.3 微莫耳) 及 THF (1.00 ml) 之溶液於密閉槽內經加熱至 70°C 達 18 小時。轉化反應未完全，進而對該槽載入多量 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.7 mg, 16.3 微莫耳) 和 CuI (3.1 mg, 16.3 微莫耳) 並再加熱至 100°C 達 26 小時。令反應物冷卻至 23°C。加入 THF (1.0 ml)、EtOH (無水, 500 μ l) 及 H_2O (500 μ l) 並隨後加入 LiOH 單水合物 (100 mg, 2.37 毫莫耳)。加熱反應物至 100°C 達 4 小時。經冷卻至 23°C 後，令粗反應物經通過 0.45 微米濾器過濾並直接經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA) 純化。令含有產物之分級液結合並經冷凍乾燥以生成標的化合物 (單三氟乙酸鹽) (6.8 mg, 15%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.92 (s, 寬, 1H),

10.26 (s, 寬, 1H), 8.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.72 (s, 3H), 0.90 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74.1 (s) LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClNO}_3$: 464.2; 結果: 464.0。

實施例 130 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(3-(二甲基胺基)丙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (132)



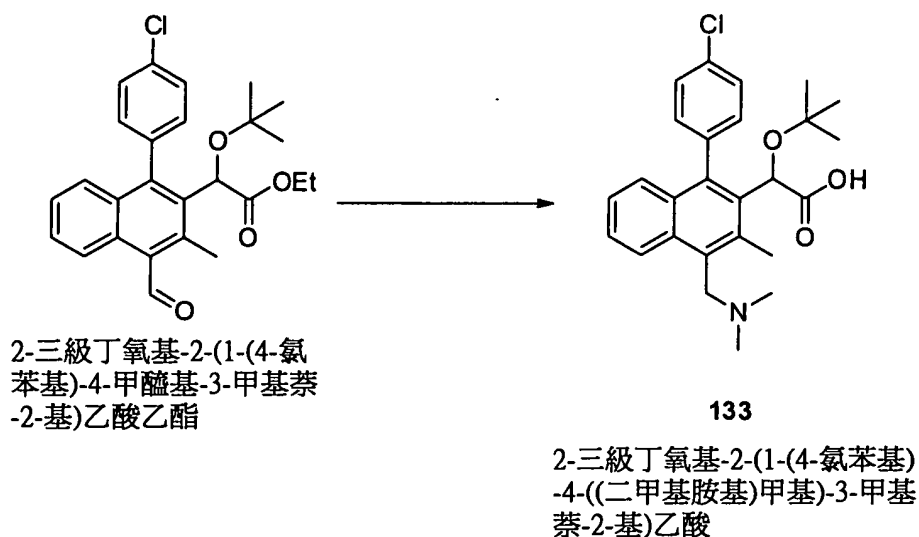
2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-
4-(3-(二甲基胺基)丙-1-炔基)-
3-甲基萘-2-基)乙酸

132
2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-
4-(3-(二甲基胺基)丙基)-3-甲
基萘-2-基)乙酸

製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(3-(二甲基胺基)丙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (132): 類似於製備實施例 127 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-乙基-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法, 唯使用 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(3-(二甲基胺基)丙-1-炔基)-3-甲基萘-2-基)乙酸, 製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(3-(二甲基胺基)丙基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (132)。 LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算

$C_{28}H_{35}ClNO_3$: 468.2 ; 結果 : 468.2 。

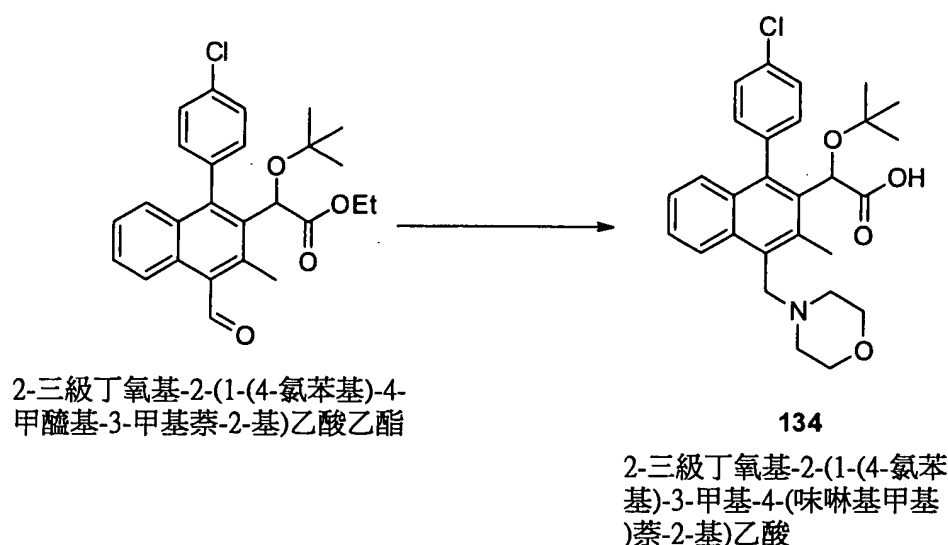
實施例 131 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-((二甲基胺基)甲基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (133)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-((二甲基胺基)甲基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (133) : 令 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-甲醯基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯 (6.0 mg, 13.9 微莫耳)、EtOH (無水, 500 μ l)、 $NaBH(OAc)_3$ (8.8 mg, 41.7 微莫耳) 及冰醋酸 (4 μ l, 70 微莫耳) 之懸浮液與 *N,N*-二甲胺之 MeOH (2M, 35 μ l, 69.5 微莫耳) 溶液反應。加入 DCM (50 μ l) 以改善溶解度。密封反應物並加熱至 70°C。轉化反應受限制, 進而加入多量 *N,N*-二甲胺之 MeOH (2M, 170 μ l, 0.337 毫莫耳) 溶液、冰醋酸 (20 μ l, 0.35 毫莫耳)、 $NaBH(OAc)_3$ (50 mg, 0.236 毫莫耳) 及 DMF (500 μ l)。持續加熱。一旦轉化反應完成, 加入 LiOH 單水合物 (200 mg, 4.7 毫莫耳) 和 H_2O (1.0 ml)。密封反應物並隔夜加熱至 100°C。隨後, 令反應物經通過 0.45 微米濾器過濾並直接

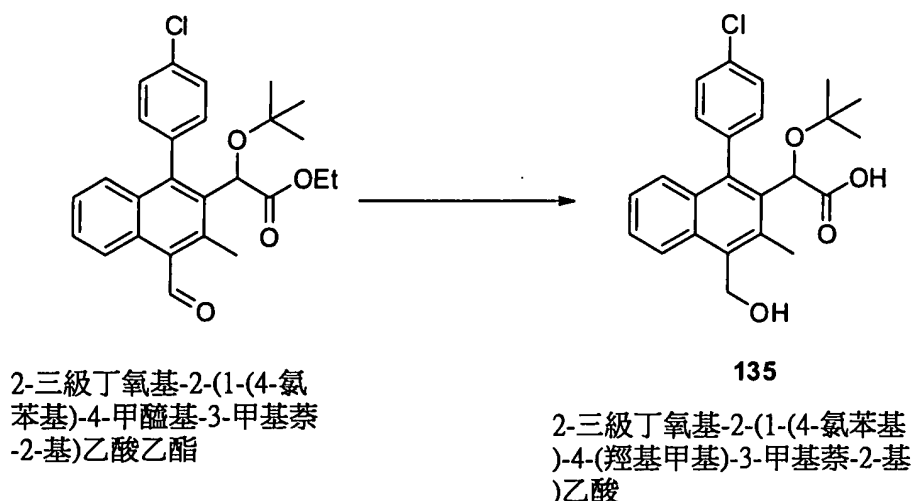
經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。令含有產物之分級液結合並經冷凍乾燥以生成標的化合物 (單三氟乙酸鹽) (1.0 mg, 13%)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₂₆H₃₁ClNO₃ : 440.2 ; 結果 : 440.0。

實施例 132 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(咪啉基甲基)萘-2-基)乙酸 (134)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(咪啉基甲基)萘-2-基)乙酸 (134) : 類似於製備實施例 131 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-((二甲基胺基)甲基)-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法, 唯於還原性胺化反應步驟中使用咪啉, 製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(咪啉基甲基)萘-2-基)乙酸 (134)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₂₈H₃₃ClNO₄ : 482.2 ; 結果 : 482.0。

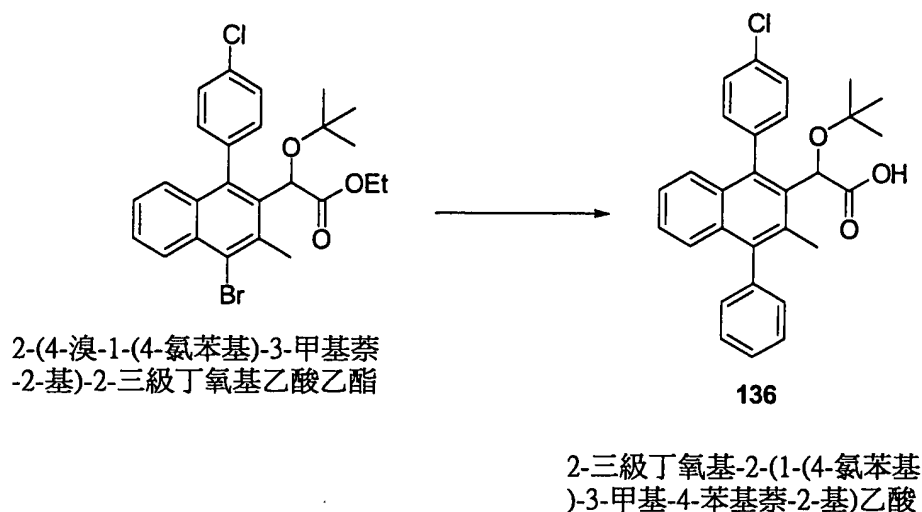
實施例 133 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(羥基甲基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (135)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(羥基甲基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (135)：令 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-甲醯基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯 (6.0 mg, 14 微莫耳)、 NaBH_4 (1.5 mg, 40 微莫耳)、THF (250 μl) 及 EtOH (無水, 500 μl) 之溶液於 23°C 下經攪拌 1 小時。加入 H_2O (500 μl) 和 LiOH 單水合物 (50 mg, 1.18 毫莫耳)。密封反應物並加熱至 100°C。經 2 小時後，令反應物冷卻至 23°C，經通過 0.45 微米濾器過濾並直接經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA) 純化。令含有產物之分級液結合並經冷凍乾燥以生成標的化合物 (母型) (2.6 mg, 43%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.76 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.01 (d, 寬, J = 2.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。LCMS-ESI $^-$ (m/z) : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 計算 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClO}_4$: 411.1 ; 結果 : 410.9。

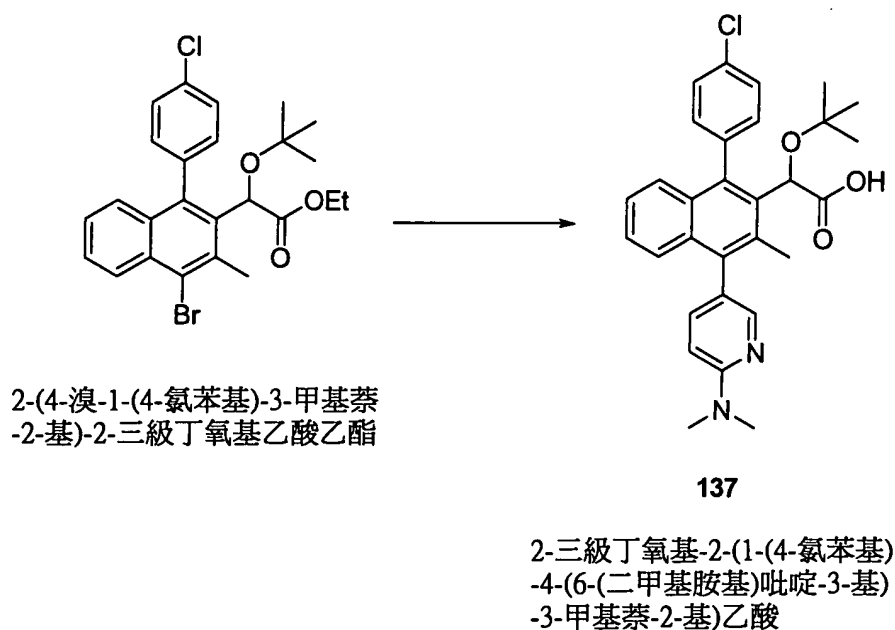
實施例 134 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-苯基

萘-2-基)乙酸(136)



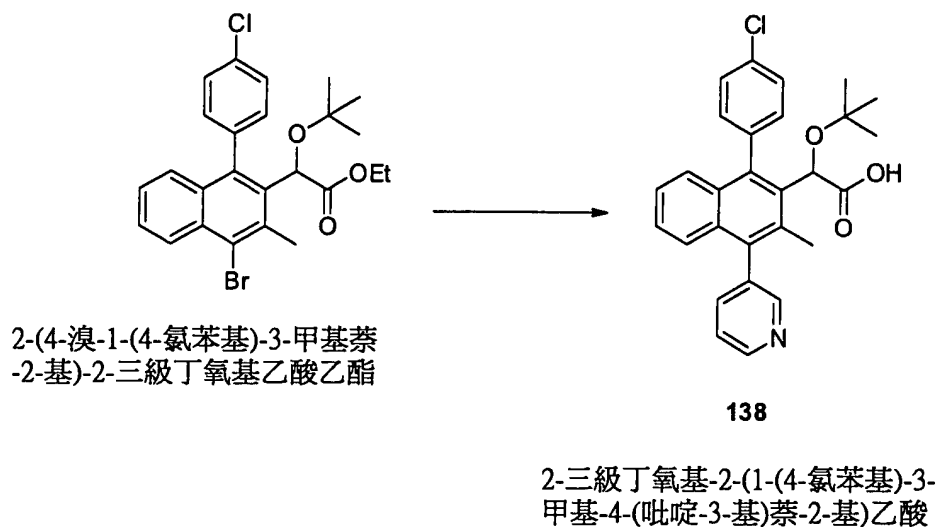
製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-苯基萘-2-基)乙酸(136)：類似於製備實施例 125 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯於鈴木(Suzuki)反應中使用苯硼酸，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-苯基萘-2-基)乙酸(136)以生成標的化合物(母型)。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.67-7.55 (m, 5H); 7.50-7.48 (m, 1H); 7.41-7.39 (m, 1H); 7.33-7.23 (m, 6H); 5.31 (s, 1H); 2.28 (s, 3H); 1.02 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ 計算 C₂₉H₂₆ClO₃: 457.2; 結果: 457.2。

實施例 135 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(137)



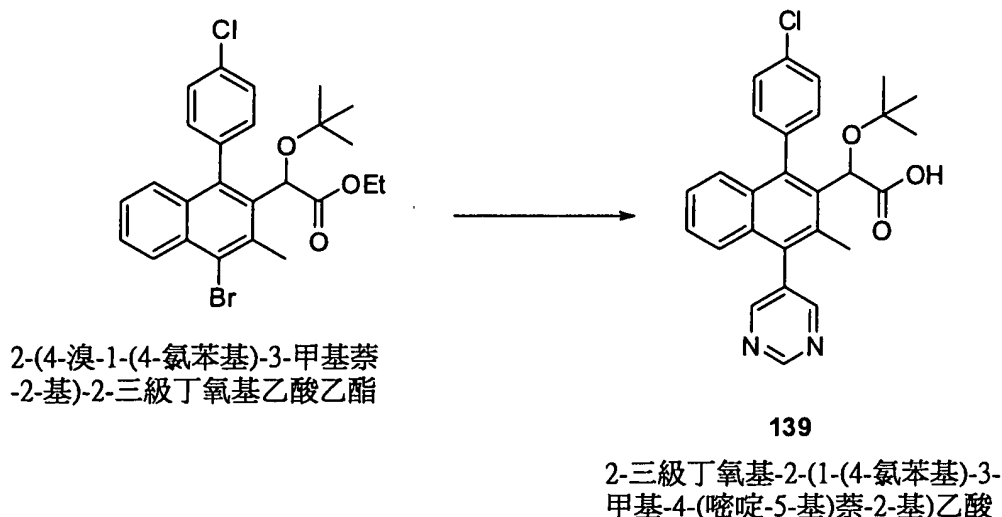
製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (137)：類似於製備實施例 125 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯於鈴木 (Suzuki) 反應中使用 2-(*N,N*-二甲基胺基)-吡啶-5-基-硼酸，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (137) 以生成標的化合物。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02-8.00 (m, 1H); 7.78 (m, 寬, 1H); 7.72-7.69 (m, 1H); 7.67-7.65 (m, 1H); 7.52-7.49 (m, 1H); 7.45-7.36 (m, 4H); 7.23 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); 5.11 (s, 1H); 2.29 (d, *J*=1.2 Hz, 3H); 0.93 (d, *J*=1.2 Hz, 9H)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₂ClN₂O₃: 503.2; 結果: 503.3。

實施例 136 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(吡啶-3-基)萘-2-基)乙酸 (138)



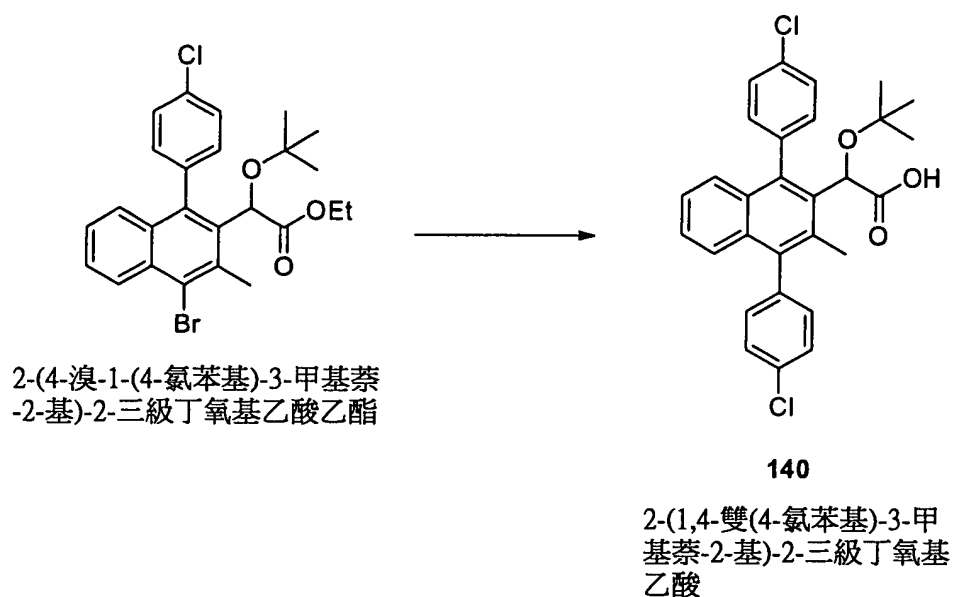
製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(吡啶-3-基)萘-2-基)乙酸 (138)：類似於製備實施例 125 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯於鈴木 (Suzuki) 反應中使用吡啶-3-基-硼酸，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(吡啶-3-基)萘-2-基)乙酸 (138) 以生成標的化合物 (單三氟乙酸鹽)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.8 (s, 寬, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.96 (s, 9H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74.7 (s)。¹LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₇ClNO₃: 460.2; 結果: 460.2。

實施例 137 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (139)



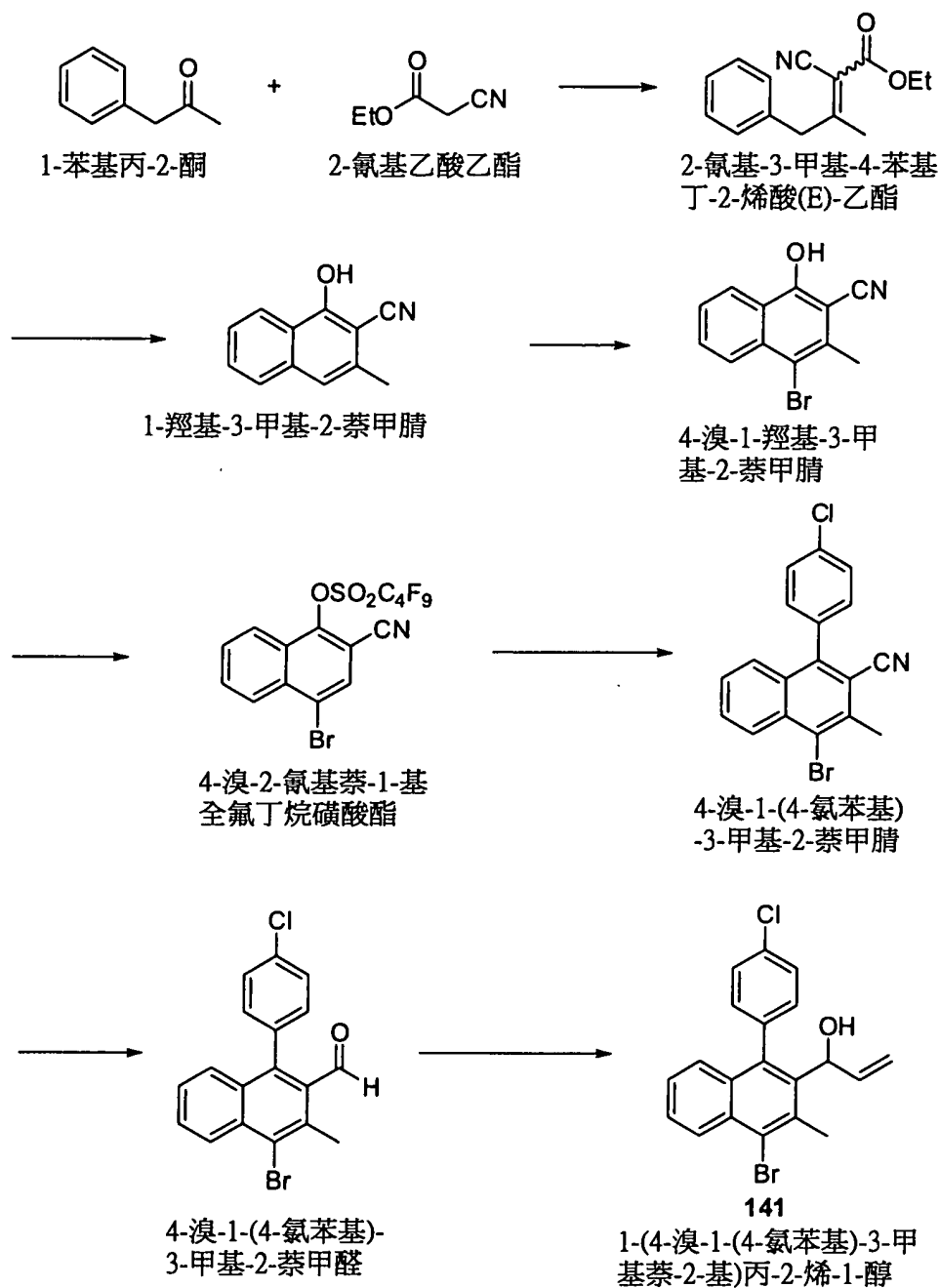
製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (139)：類似於製備實施例 125 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯於鈴木 (Suzuki) 反應中使用嘧啶-5-基-硼酸，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸 (139) 以生成標的化合物 (單三氟乙酸鹽)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (s, 寬, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.89-8.86 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.58-7.55 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73.9 (s)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₂₇H₂₆ClN₂O₃ : 461.2 ; 結果 : 461.2。

實施例 138 2-(1,4-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (140)



製備 2-(1,4-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(140)：類似於製備實施例 125 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯於鈴木(Suzuki)反應中使用 4-氯苯硼酸，製備 2-(1,4-雙(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(140)以生成標的化合物(單三氟乙酸鹽)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.82 (s, 1H), 7.75-7.63 (m, 4H), 7.55 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.31 (m, 5H), 7.26-7.21 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.96 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [2M-2H+Na]⁻ 計算 C₅₈H₅₀Cl₄NaO₆: 1007.2; 結果: 1007.1。

實施例 139 1-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)丙-2-烯-1-醇(141)



製備 1-羥基 -3- 甲基 -2- 萘甲腈：於配置有 Dean-Stark 汽水閥和藉由冷卻器冷卻之冷凝管的圓底燒瓶內令苯基 -2- 丙酮 (24.93 g, 0.178 莫耳) 與 氰基 乙酸 乙 酯 (19.8 ml, 0.180 莫耳)、乙酸 (8.0 ml, 0.14 莫耳)、乙酸鉍 (2.82 g, 0.0370 莫耳) 及 苯 (80 ml) 混合。令反應物經加熱至 160°C 達 4 小時。令該混合物除去熱並自該汽水閥排出，進而令該混合物可藉由蒸餾除去過量之苯 (約 50 ml) 而加以濃縮。所得之溶液含有

粗 2-氰基-3-甲基-4-苯基丁-2-烯酸 (E)-乙酯。令濃縮之混合物除去熱並經熱調整至 240°C。加入乙醯胺 (50.9483 g, 0.862 莫耳) 並連接 Claisen 套頭以蒸餾除去所生成之任何乙醇且同時令該混合物於 240°C 下經加熱 60 至 90 分鐘。令該混合物冷卻至約 100°C 並被倒入至室溫水中以使該反應驟冷。生成塊狀橙色固體並藉由過濾移除且經冰冷無水乙醇碾製。過濾該固體並重複此製程 4 次以獲得額外之產物。所生成之產物係淡黃色微細粉末 (13.20 g, 36% 產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H); 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.62-7.58 (m, 1H); 7.52-7.48 (m, 1H); 7.34 (s, 1H); 2.47 (s, 3H)。

製備 4-溴-1-羥基-3-甲基-2-萘甲腈：令 1-羥基-3-甲基-2-萘甲腈 (1.065 g, 5.8 毫莫耳) 溶解於 CHCl₃ (24 ml) 中並與碳酸氫鈉 (952 mg, 11.3 毫莫耳) 和溴 (330 μl, 6.43 毫莫耳) 混合且於室溫下經隔夜攪拌。藉由加入 10% 硫代硫酸鈉 (10 ml) 使反應物驟冷並令混合物經攪拌直至達脫色最大化。藉由過濾移除粗產物固體 (1.47 g, 97% 產率)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.334 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.166 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 7.81-7.77 (m, 1H); 7.65-7.61 (m, 1H); 2.65 (s, 3H)。

製備 4-溴-2-氰基萘-1-基全氟丁烷磺酸酯：令 4-溴-1-羥基-3-甲基-2-萘甲腈 (518 mg, 1.97 毫莫耳) 之二氯甲烷 (20 ml) 溶液於 -78°C 下與三乙胺 (800 μl, 5.37 毫莫耳) 反應。對該冷卻溶液逐滴加入九氟丁烷磺酸酐 (1.10 g, 1.97 毫莫耳)

而呈 DCM 乳化液。經 15 分鐘後，令反應物回溫至室溫。令該反應經飽和碳酸氫鈉驟冷並於 23°C 下經隔夜攪拌。令混合物經 DCM 稀釋、鹽水沖洗及矽膠層析(使用 EtOAc 和己烷)以生成所欲之產物 (330 mg, 31% 產率) 及回收之起始物 (245 mg, 47% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 8.05-8.01 (m, 1H); 7.99-7.95 (m, 1H); 2.81 (s, 3H)。

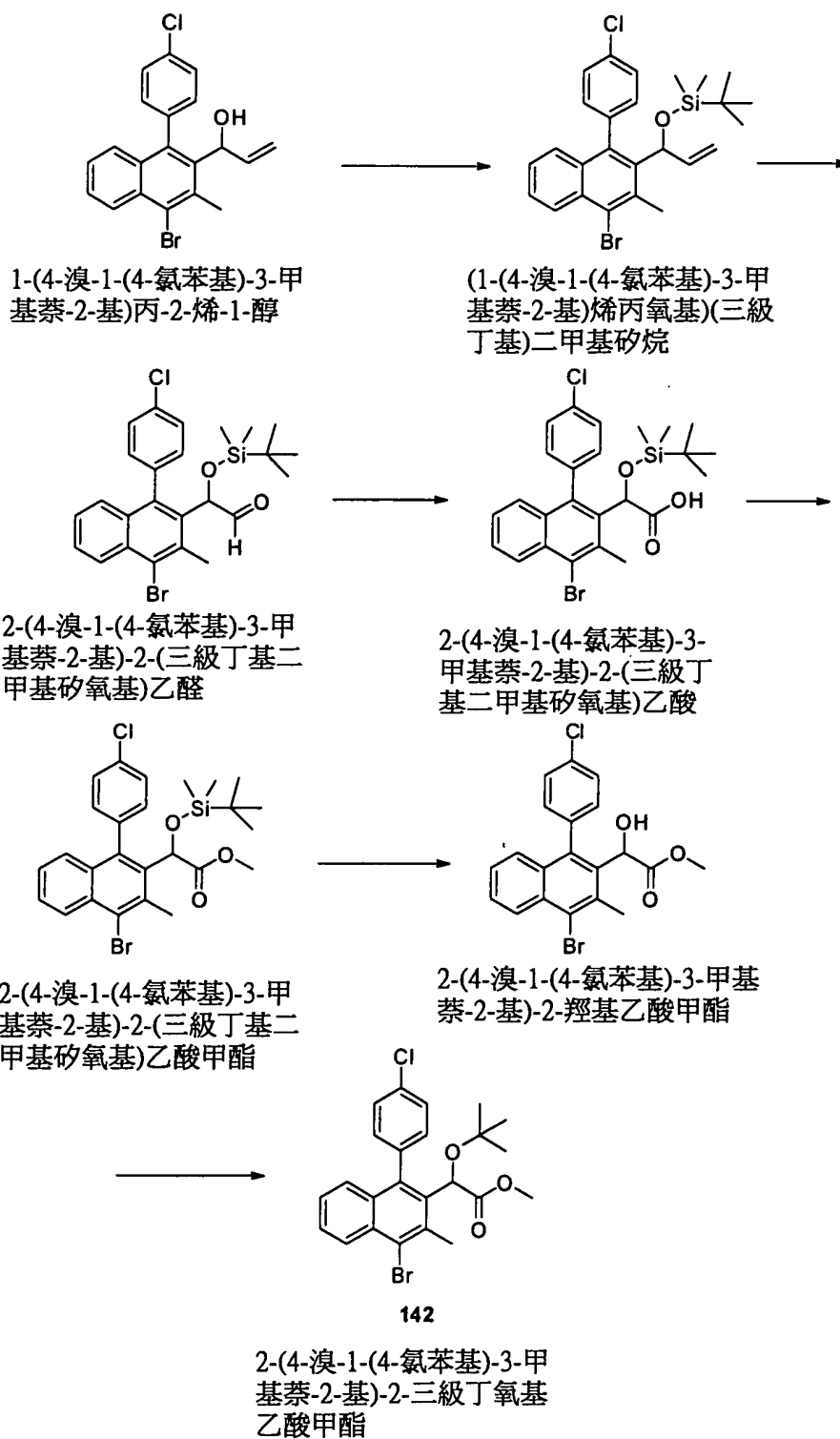
製備 4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基-2-萘甲腈：對置於微波小管 (2-5 ml) 內的 4-溴-2-氰基萘-1-基全氟丁烷磺酸酯 (3.99 g, 7.33 毫莫耳) 之 50-50 (v/v) EtOH-甲苯溶液 (4 ml)，加入 4-氯苯基硼酸 (1.65 g, 10.55 毫莫耳) 和二氯 [1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵] 鈹 (II) 二氯甲烷加合物 (165 mg, 0.171 毫莫耳) 及 2M K₂CO₃ (6 ml)。密封該小管且於 60°C 下經加熱 30 分鐘。令混合物經真空濃縮、再溶解於 EtOAc 中且經飽和 NH₄Cl 和鹽水沖洗，隨後經硫酸鈉乾燥並經濃縮。令殘餘物經矽膠層析(使用 EtOAc 和己烷)以生成產物之混合物。藉由使用純己烷 (50 ml) 進行熱過濾，使該混合物純化以生成所欲之純產物 (731 mg, 28% 產率)。藉由重複該熱過濾步驟，得到經起始物污染之第二次收取產物 (600 mg)。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.361 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 7.89-7.85 (m, 1H); 7.69-7.62 (m, 3H); 7.56-7.49 (m, 3H); 2.81 (s, 3H)。

製備 4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基-2-萘甲醛：將 DIBAL-H (11.2 ml, 1.0M DCM 溶液) 緩慢加入至於 -40°C 下 4-溴-1-(4-

氯苯基)-3-甲基-2-萘甲腈 (2.01 g, 5.63毫莫耳)之 DCM 溶液中。令混合物經攪拌並經 3 至 4 小時逐漸回溫至 23°C。令該混合物再次經冷卻至 0°C 並藉由加入 EtOAc (15 ml, 18.9毫莫耳)加以驟冷且經激烈攪拌 30 至 30 分鐘。將該混合物倒入至飽和 NH₄Cl (30 ml) 中並經攪拌 10 至 15 分鐘。先後經過寅氏鹽短墊過濾和 DCM 萃取後，令萃取物經硫酸鈉乾燥並經真空濃縮。經矽膠層析(使用 EtOAc 之己烷溶液)生成所欲之醛 (1.56 g, 77%產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.81 (s, 1H); 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.83-7.79 (m, 1H); 7.64-7.62 (m, 1H); 7.60-7.56 (m, 2H); 7.44-7.39 (m, 3H); 2.775 (s, 3H)。

製備 1-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)丙-2-烯-1-醇 (141)：將乙烯基溴化鎂 (1.40 ml, 1M THF 溶液, 1.4毫莫耳)加入至於 0°C 下 4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基-2-萘甲醛 (500 mg, 1.39毫莫耳)之 THF (15 ml) 溶液中並令混合物經攪拌且回溫至 23°C 達 4 小時。藉由加入飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 ml) 使反應驟冷並經乙酸乙酯萃取。令萃取物經硫酸鈉乾燥、真空濃縮及矽膠層析(使用 EtOAc 之己烷溶液)以生成所欲之產物 (401.8 mg, 75%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.57-7.53 (m, 1H); 7.50-7.44 (m, 2H); 7.36-7.32 (m, 1H); 7.25-7.15 (m, 4H); 6.18-6.10 (m, 1H); 5.42-5.40 (m, 1H); 5.19-5.03 (m, 2H); 2.79 (s, 3H)。

實施例 140 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸甲酯 (142)



製備 (1-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)烯丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷：將 TBDMS-OTf (2.0 ml, 11.65 毫莫

耳)加入至於 23°C 下 1-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)丙-2-烯-1-醇 (1.47 g, 3.79 毫莫耳)和三乙胺 (2.3 ml, 16.5 毫莫耳)之 DCM 攪拌溶液 (32 ml)中並令反應物經攪拌且經 TLC 監測。經 45 分鐘後,加入另一份 TBDMS-OTf (2 ml)並令混合物經隔夜攪拌。令該淺黑色混合物隨後經 10% NaHCO₃ 驟冷並使該顏色散逸。令該混合物經鹽水沖洗、硫酸鈉乾燥及真空濃縮。經矽膠管柱層析(使用 EtOAc 之己烷溶液),生成所欲之矽烷基化產物 (1.60 g, 84% 產率)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.34-7.30 (m, 1H); 7.26-7.24 (m, 1H); 7.24-7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.16-7.14 (m, 1H); 6.09-6.01 (m, 1H); 5.32-5.30 (m, 1H); 5.13-5.03 (m, 2H); 2.77 (s, 3H); 0.87 (s, 6H); 0.83 (s, 9H)。

製備 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級丁基二甲基矽氧基)乙醛: 令於 -78°C 下 (1-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)烯丙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷 (1.6 g, 3.19 毫莫耳)之 50-50 (v/v) MeOH/DCM 溶液經臭氧處理 5 至 10 分鐘。藉由加入 DMS (1 ml)使混合物驟冷並隨後回溫至 23°C。經 DCM 稀釋後,令該混合物經 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (5 x 20 ml)沖洗、硫酸鈉乾燥及真空濃縮。經矽膠層析(使用 EtOAc 之己烷溶液),生成所欲之醛 (1.27 g, 79% 產率)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H); 8.41-8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.60-7.55 (m, 1H); 7.53-7.45 (m, 2H); 7.39-7.32 (m, 2H); 7.29-7.24 (m, 2H); 5.16 (s, 1H); 2.63

(s, 3H); 0.86 (m, 15H)。

製備 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級丁基二甲基矽氧基)乙酸：令 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級丁基二甲基矽氧基)乙醛 (0.65 g, 1.29 毫莫耳) 之 DCM 溶液 (8.0 ml) 與 2-甲基-2-丁烯 (1.5 ml, 14.1 毫莫耳)、磷酸二氫鈉 (8.0 ml, 1.0 M) 及亞氯酸鈉 (1.37 g, 14.46 毫莫耳) 混合並經隔夜激烈攪拌。令混合物經 DCM 稀釋至 200%，酸度經 2M NaHSO₄ 調整至 pH ≤ 5 且經 DCM (3 x 20 ml) 萃取。令萃取物結合並經乾燥和真空下濃縮。依據 ¹H NMR 分析，觀察粗混合物 (0.741 g) 是否含有所欲之羧酸並未經純化而用於下一個步驟。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.58-7.51 (m, 3H); 7.46-7.44 (m, 1H); 7.39-7.33 (m, 1H); 7.31-7.22 (m, 2H); 5.33 (s, 1H); 2.72 (s, 3H); 0.825 (s, 9H); -0.03 (s, 3H); -0.26 (s, 3H)。

製備 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級丁基二甲基矽氧基)乙酸甲酯：令粗 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級丁基二甲基矽氧基)乙酸 (0.740 g, 1.4 毫莫耳) 溶解於 DCM-MeOH (50-50, 20 ml, v/v) 中並與 TMS-重氮甲烷溶液 (7.0 ml, 2.0M 己烷溶液) 混合且於 23°C 下經攪拌 6 小時。令反應物置於冰上冷卻並藉由緩慢加入之 TFA (500 μl) 加以驟冷，期間同時除去該反應混合物之黃色。令混合物經 DCM 稀釋並經鹽水沖洗，隨後經乾燥和真空濃縮。自該 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級丁

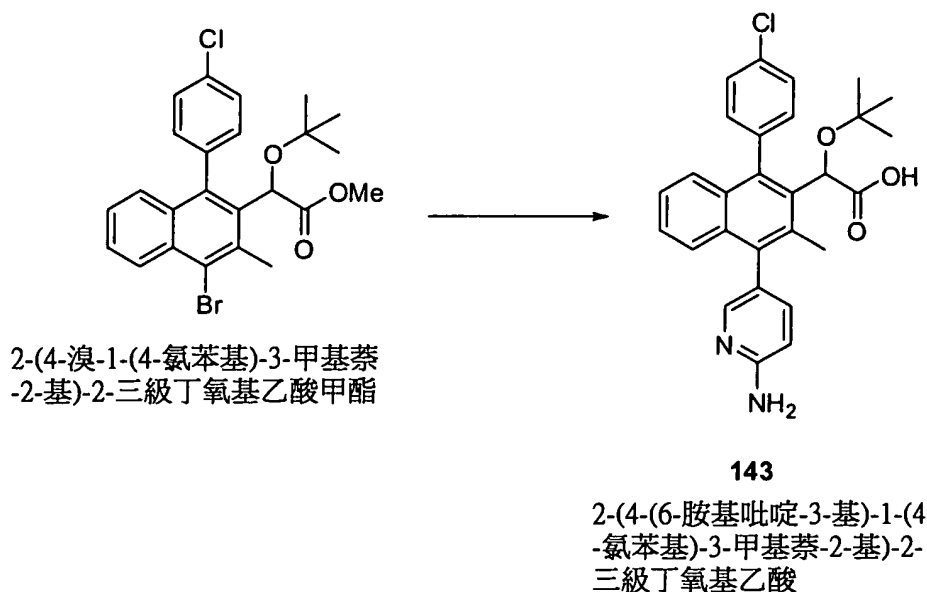
基二甲基矽氧基)乙醛，經矽膠層析(使用 EtOAc 之己烷溶液)純化，生成純化之產物 (537.8 mg, 78% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.58-7.54 (m, 1H); 7.50-7.47 (m, 2H); 7.37-7.33 (m, 2H); 7.27-7.21 (m, 2H); 5.31 (s, 1H); 3.69 (s, 3H); 2.67 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); -0.04 (s, 3H); -0.27 (s, 3H)。

製備 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸甲酯：令 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級丁基二甲基矽氧基)乙酸甲酯 (537.8 mg, 1.01 毫莫耳) 溶解於 TFA (4.0 ml) 中並經加熱至 60°C。反應物經 HPLC 監測並於加入 TFA 後迅速轉變呈淺黑色。經 1 小時後藉由 HPLC 監測得知反應完全，並令反應物移除熱、經甲苯 (20 ml) 稀釋及真空濃縮。重複此稀釋/濃縮步驟 2 次以上並於每次循環觀察該顏色是否減少。經矽膠管柱層析(使用 EtOAc 和庚烷)純化，生成所欲之產物 (297.9 mg, 0.71 毫莫耳)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 寬, 1H); 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.60-7.56 (m, 1H); 7.52-7.46 (m, 2H); 7.38-7.35 (m, 1H); 7.32-7.28 (m, 2H); 5.26 (s, 1H); 3.74 (s, 3H); 2.62 (s, 3H)。

製備 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸甲酯 (142)：令 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸甲酯 (298 mg, 0.71 毫莫耳) 溶解於 *t*-BuOAc (18.0 ml, 134 毫莫耳) 中並加入過氯酸 (7 滴)。藉由 HPLC 和 TLC 監測反應進展。經 4.5 小時後，將混合物加入至冰冷之

飽和 NaHCO_3 中並經攪拌 10 至 15 分鐘。令該混合物經 EtOAc 萃取並令萃取物經硫酸鈉乾燥及真空濃縮。經矽膠層析(使用 EtOAc 之己烷溶液)純化，生成所欲之產物和某些起始物。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.57-7.48 (m, 3H); 7.45-7.42 (m, 1H); 7.35-7.31 (m, 1H); 7.28-7.18 (m, 2H); 5.20 (s, 1H); 3.70 (s, 3H); 2.72 (s, 3H); 0.99 (s, 9H)。

實施例 141 2-(4-(6-胺基吡啶-3-基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(143)

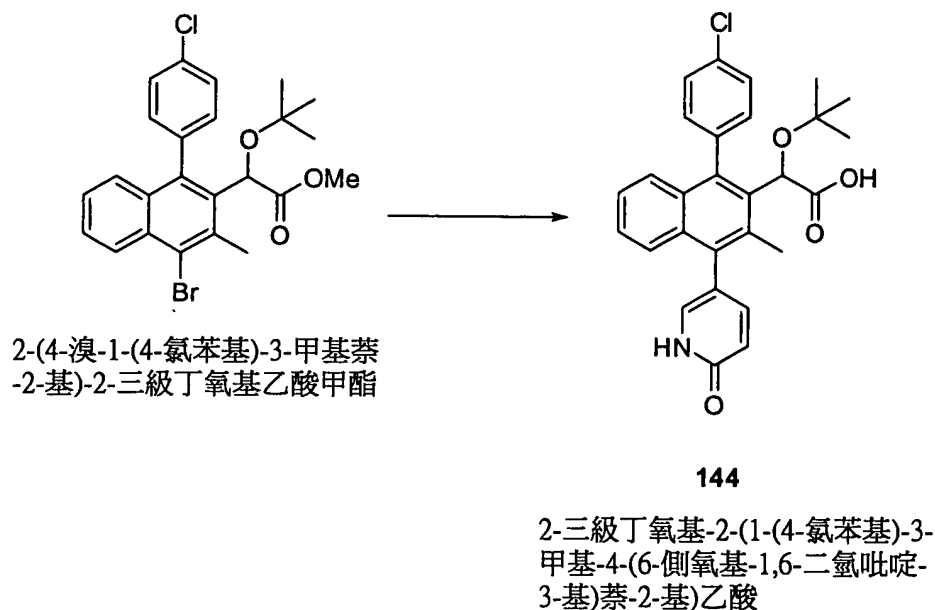


製備 2-(4-(6-胺基吡啶-3-基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(143)：類似於製備實施例 125 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯使用 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸甲酯作為起始物且於鈴木(Suzuki)反應步驟中使用 2-胺基吡啶-5-基-硼酸 2,3-二甲基-2,3-丁二醇酯，製

備 2-(4-(6-胺基吡啶-3-基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(143)以生成標的化合物(單三氟乙酸鹽)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.06-7.86 (m, 4H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.56-7.37 (m, 5H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.96 (s, 9H)。
 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -74.2 (s)。
 LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 475.2; 結果: 475.2。

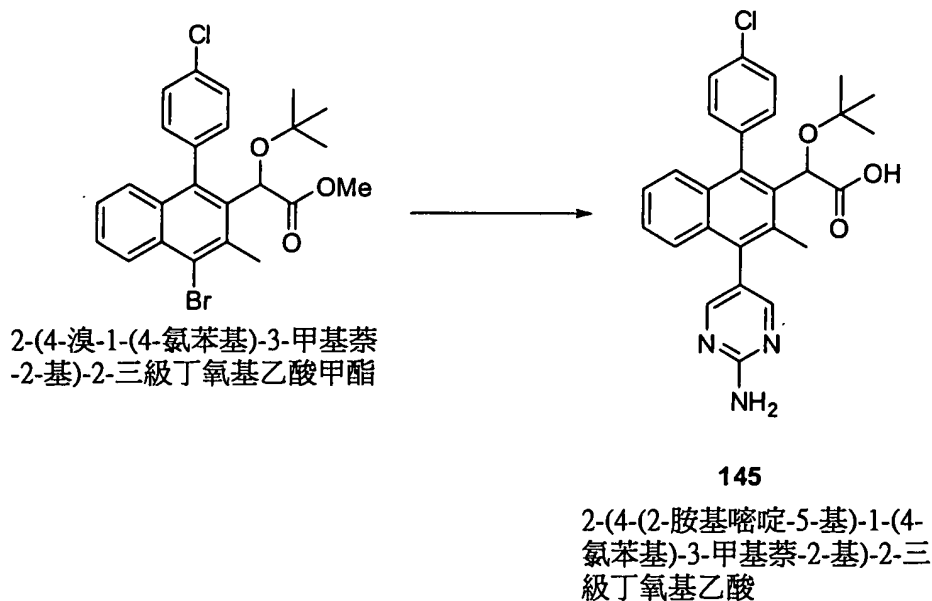
實施例 142 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)萘-2-基)乙酸(144)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)萘-2-基)乙酸(144): 類似於製備實施例 125 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸的方法, 唯使用 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸甲酯作為起始物且於鈴木(Suzuki)反

應步驟中使用 2-(1H)-吡啶酮-5-基-硼酸 2,3-二甲基-2,3-丁二醇酯，製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)萘-2-基)乙酸(144)以生成標的化合物(母型)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.8 (s, 寬, 1H), 11.8 (app. s, 寬, 1H), 7.67-7.30 (m, 10H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₂₈H₂₇ClNO₄: 476.2; 結果: 476.2。

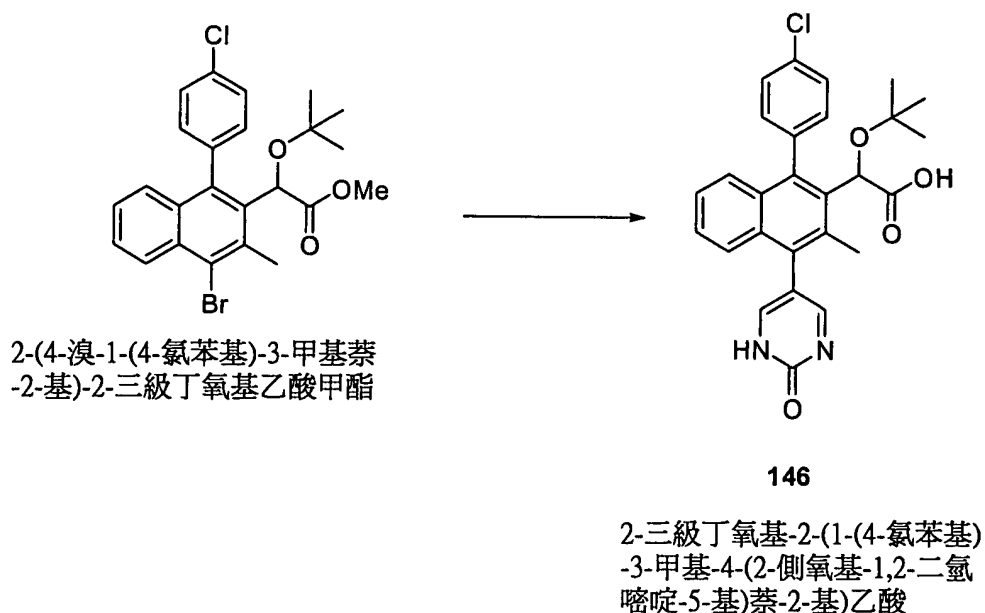
實施例 143 2-(4-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(145)



製備 2-(4-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(145): 類似於製備實施例 125 之 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3,4-二甲基萘-2-基)乙酸的方法，唯使用 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸甲酯作為起始物且於鈴木(Suzuki)反應步驟中

使用 2-胺基嘧啶-5-基-硼酸 2,3-二甲基-2,3-丁二醇酯，製備 2-(4-(2-胺基嘧啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(145)以生成標的化合物(單三氟乙酸鹽型式)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.8 (s, 寬, 1H), 8.26-8.24 (m, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 7.8$, 2.0 Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 (s, 寬, 2H), 5.13 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)。 ^{19}F -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74.9 (s)。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3$: 476.2; 結果: 476.2。

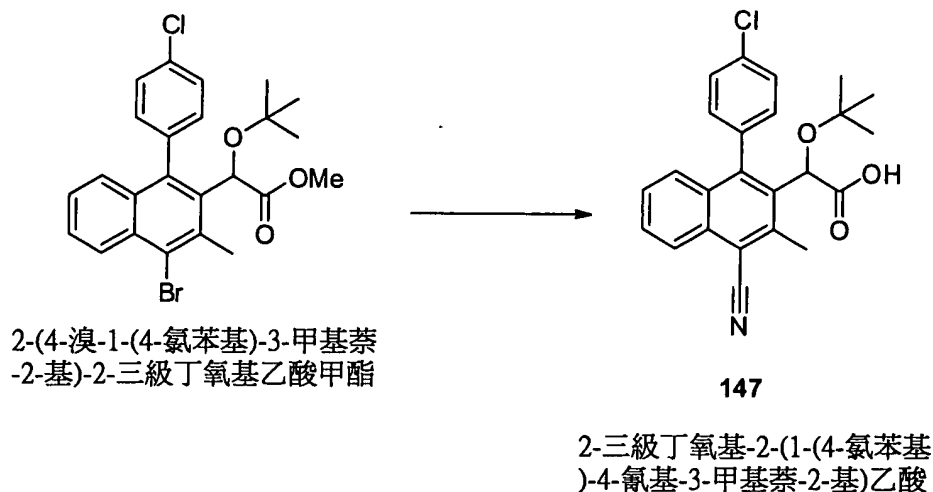
實施例 144 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸(146)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-3-甲基-4-(2-側氧基-1,2-二氫嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸(146): 令 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸甲酯(10.5

mg, 22.1 微莫耳)、[1H]嘧啶-2-酮-5-基-硼酸 (25 mg, 0.11 毫莫耳)、PdCl₂(dppf) (3.2 mg, 4.4 微莫耳)、K₂CO₃ (46 mg, 0.33 毫莫耳)、PhMe (500 μl)、EtOH (無水, 250 μl) 及 H₂O (250 μl) 之懸浮液經加熱至 100°C 達 30 分鐘, 但轉化率很差。令反應物經冰醋酸 (60 μl, 1.05 毫莫耳) 和 KF (40 mg, 0.688 毫莫耳) 處理。加入多量 PdCl₂(dppf) (3.2 mg, 4.4 微莫耳) 和 [1H]嘧啶-2-酮-5-基-硼酸 (7 mg, 30 微莫耳) 並令反應物經加熱至 100°C。經 2 小時後, 將該反應物加入至水 (15 ml) 和冰醋酸 (0.2 ml) 中。令系統經 EtOAc (3 x 10 ml) 萃取。令結合之有機相經乾燥 (Na₂SO₄)、過濾及濃縮。令粗產物經 THF (750 μl)、EtOH (無水, 750 μl)、H₂O (500 μl) 及 LiOH 單水合物 (50 mg, 1.2 毫莫耳) 處理。令懸浮液經加熱至 100°C 達 30 分鐘。令反應物冷卻至 23°C, 經通過 0.45 微米濾器過濾且直接經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。令含有產物之分級液結合且經冷凍乾燥以生成標的化合物(母型) (3.8 mg, 經 2 步驟 36% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.8 (s, 寬, 1H), 8.29 (app. s, 寬, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.58-7.44 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.96 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ 計算 C₂₇H₂₆ClN₂O₄: 477.2; 結果: 477.2。

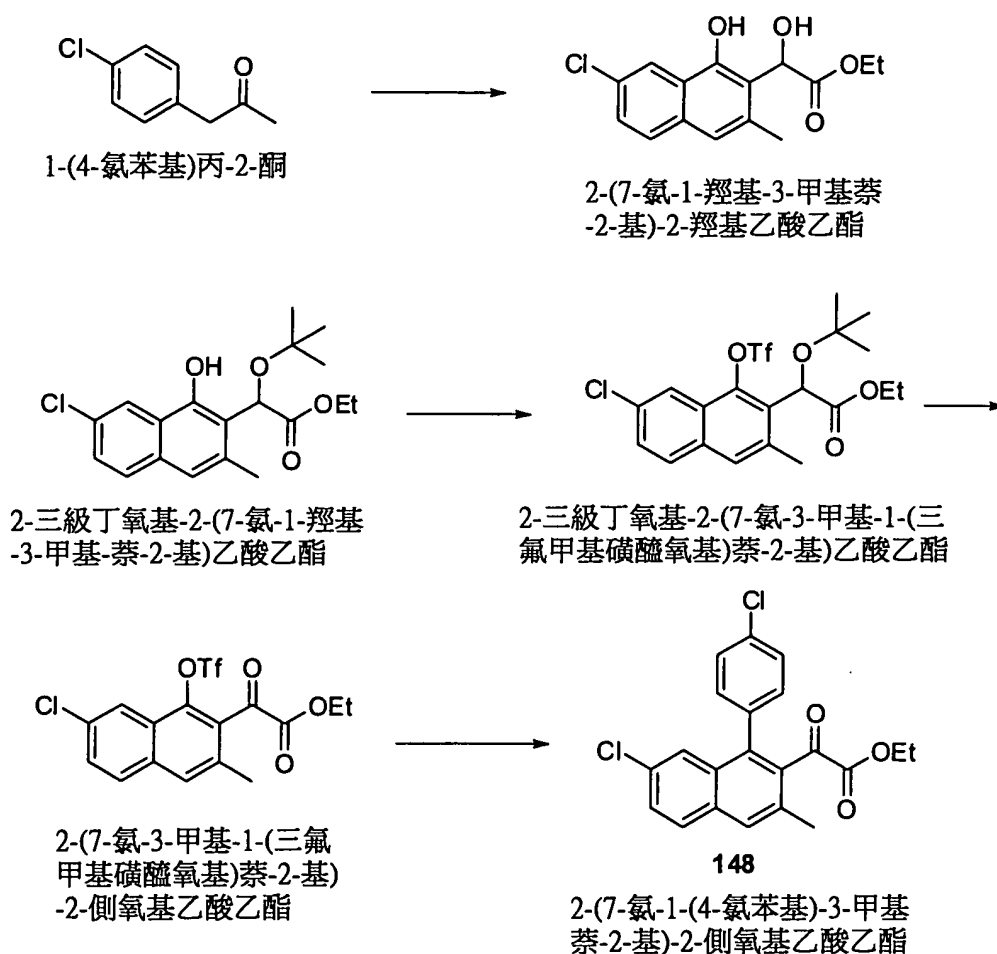
實施例 145 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-氰基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (147)



製備 2-三級丁氧基-2-(1-(4-氯苯基)-4-氰基-3-甲基萘-2-基)乙酸 (147)：令 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸甲酯 (10.5 mg, 22.1 微莫耳)、CuCN (9.8 mg, 0.11 毫莫耳) 及 NMP (500 μ l) 之懸浮液經微波加熱至 200°C。令反應物冷卻至 23°C，經 EtOH (2.5 ml) 處理，通過 0.45 微米濾器過濾且直接經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。令含有產物之分級液結合且經 LiOH 單水合物處理直至 pH 明顯地呈鹼性。於溫熱下使混合物濃縮以除去大部分水和所有之 CH₃CN。令溶液經 EtOH (無水, 500 μ l) 和 THF (1.0 ml) 處理。令懸浮液於 23°C 下經攪拌 1 小時。令該懸浮液經通過 0.45 微米濾器過濾且直接經逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。令含有產物之分級液結合且經冷凍乾燥以生成標的化合物 (母型) (5.2 mg, 經 2 步驟 55% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.12 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 7.7 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43

(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1h), 2.83 (s, 3H), 0.95 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (m/z): [M-H]⁻ 計算 $C_{48}H_{43}Cl_2N_2O_4$: 813.3; 結果: 813.3。

實施例 146 2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (148)



製備 2-(7-氯-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯：
類似於製備實施例 99 之 2-(6-氯-7-氟-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯的方法，唯使用 1-(4-氯苯基)丙-2-酮進行製備。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 寬, 1H), 8.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.38

(dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.33-4.10 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(7-氯-1-羥基-3-甲基-萘-2-基)乙酸乙酯：類似於製備實施例 120 之 2-三級丁氧基-2-(1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯的方法，唯使用 2-(7-氯-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯進行製備。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

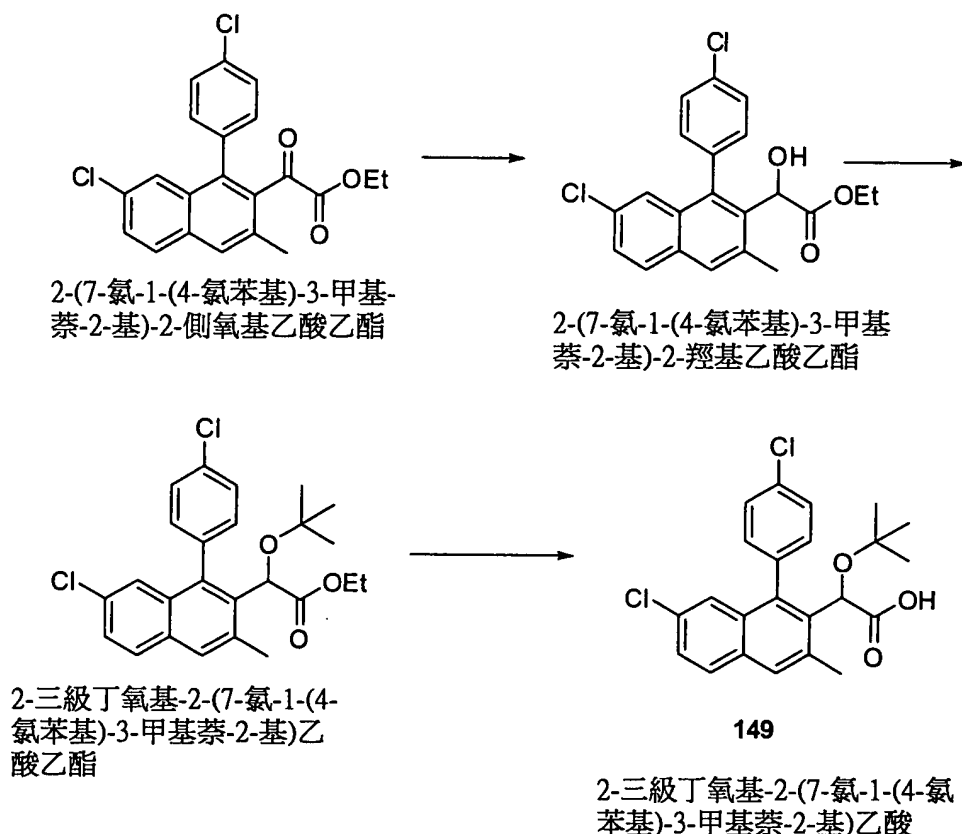
製備 2-三級丁氧基-2-(7-氯-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯：類似於製備實施例 67 之 2-(7-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)-萘-2-基)-2-(4-甲氧基苄氧基)乙酸乙酯的方法，唯使用 2-三級丁氧基-2-(7-氯-1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯，製備 2-三級丁氧基-2-(7-氯-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.26-4.08 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -73.2 (s)。

製備 2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯：類似於製備實施例 99 之 2-(6-氯-7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯的方法，

唯使用 2-三級丁氧基-2-(7-氯-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯，製備 2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -73.2 (s)。

製備 2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (148)：類似於製備實施例 67 之 2-(7-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯的方法，唯使用 2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯，製備 2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (148)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50-7.22 (m, 6H), 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 147 2-三級丁氧基-2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (149)



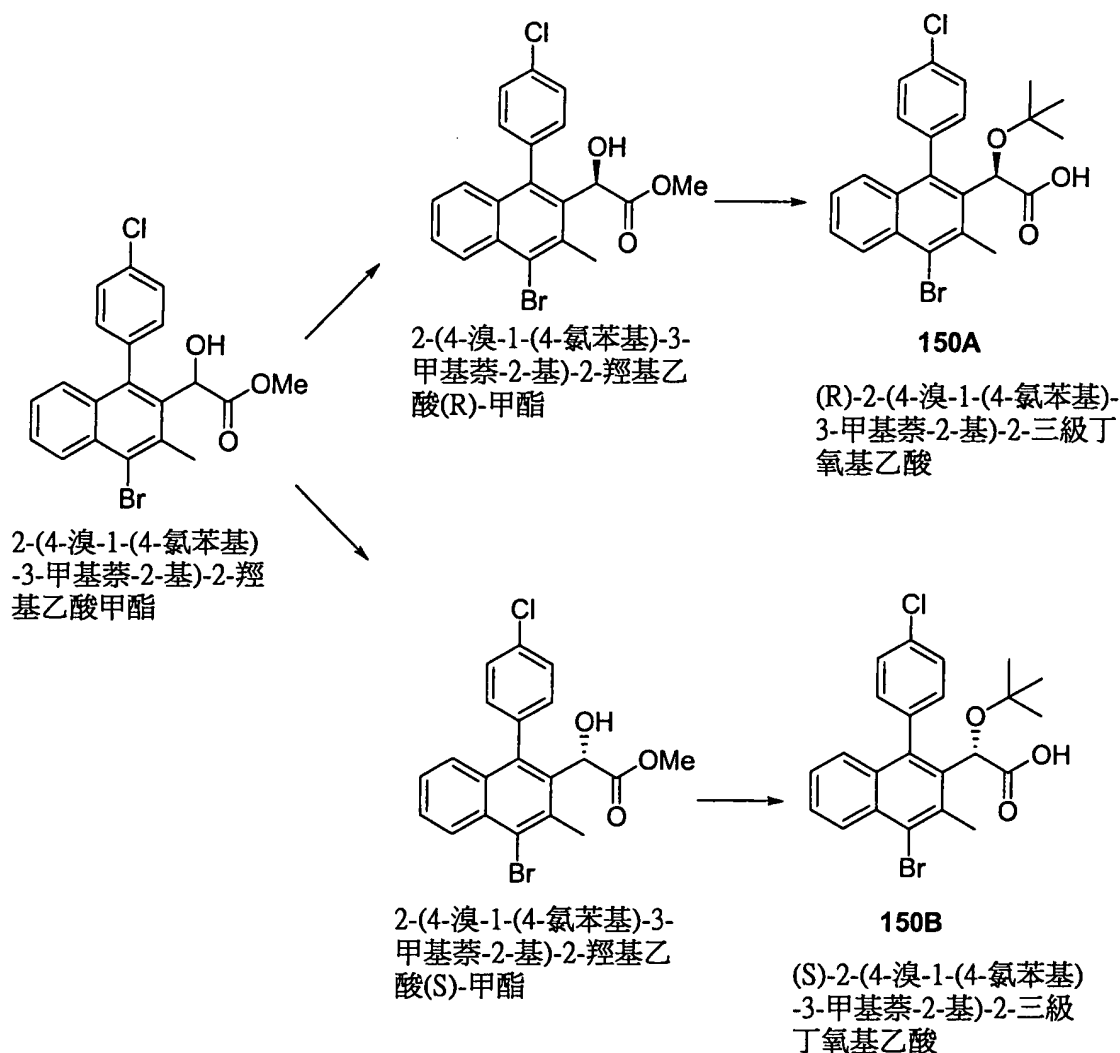
製備 2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基-萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯：令 2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基-萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯 (26 mg, 67 微莫耳) 之 EtOH (無水, 1.0 ml) 和 DCM (1.0 ml) 溶液於 23°C 下與 NaBH₄ (5.1 mg, 0.134 毫莫耳) 反應。經 1 小時後，加入飽和 NH₄Cl (1.0 ml)。令反應物經隔夜攪拌並隨後經水 (10 ml) 稀釋。令系統經 DCM (3x) 萃取。令結合之有機相經乾燥 (Na₂SO₄)、過濾及濃縮以生成標的化合物 (28 mg, >99% 產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51-7.22 (m, 6H), 5.19 (s, 1H), 4.35-4.17 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基-萘-2-基)乙酸乙酯：類似於製備實施例 51 之 2-三級丁氧基-2-(1-

(4-氯苯基)-3-甲基-6-(三氟甲基磺酰氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯的方法，唯使用消旋之2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯，製備2-三級丁氧基-2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯。該產物係以粗製未經進一步純化而進行下述步驟。

製備2-三級丁氧基-2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(149)：類似於製備實施例124之2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸的方法，唯使用2-三級丁氧基-2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯，製備2-三級丁氧基-2-(7-氯-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(149)以生成標的化合物(母型)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 寬, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*): [M-H]⁻ 計算 C₂₃H₂₁Cl₂O₃: 415.1; 結果: 415.3。

實施例148 (R)-2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(150A)和(S)-2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(150B)



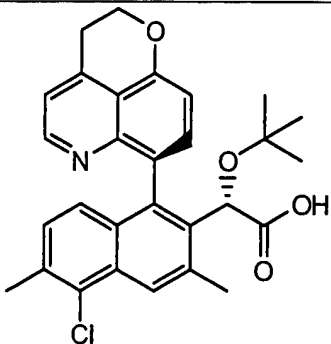
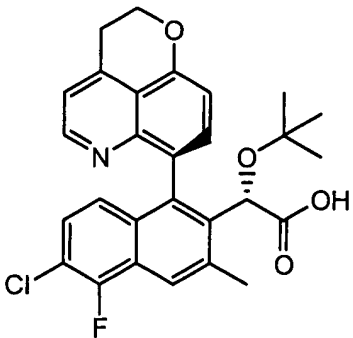
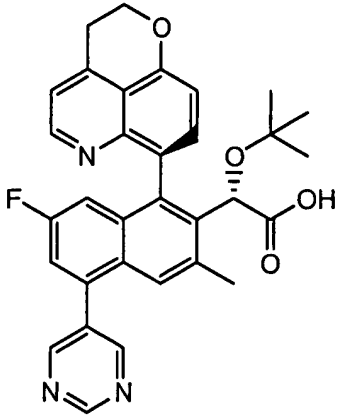
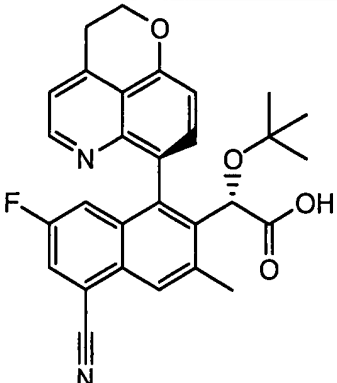
手性層析分離 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羟基乙酸甲酯之兩個鏡像異構物：藉由使用 OJ-H 填充手性管柱，使消旋物 (36 mg) 之 MeOH/EtOH 1:1 v/v (共 1.8 ml) 溶液經製備性分離成兩個鏡像異構物：2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羟基乙酸 (R)-甲酯 (6.1 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 寬, 1H); 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.60-7.56 (m, 1H); 7.52-7.46 (m, 2H); 7.38-7.35 (m, 1H); 7.32-7.28 (m, 2H); 5.26 (s, 1H); 3.74 (s, 3H); 2.62 (s, 3H)。2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羟基乙酸 (S)-甲酯 (4.8 mg)。

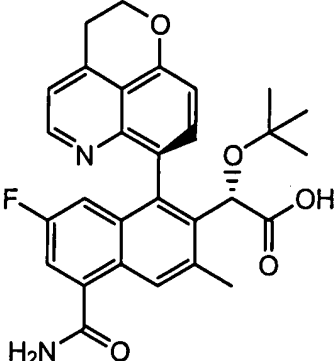
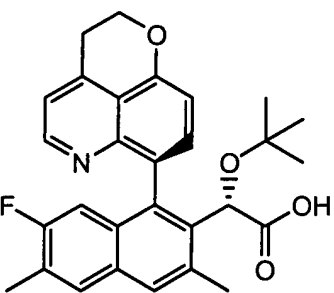
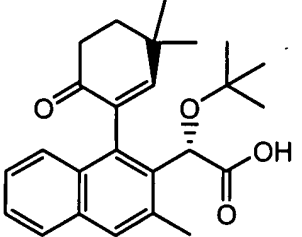
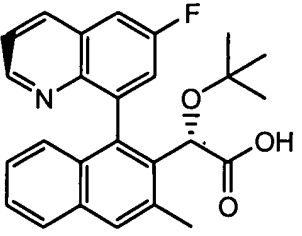
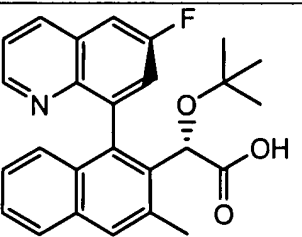
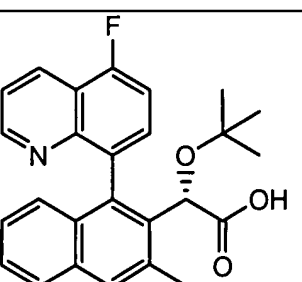
製備 (R)-2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (150A)：類似於製備實施例 124 之 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸的方法，唯使用 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸 (R)-甲酯，製備 (R)-2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (150A) 以生成標的化合物 (母型)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.38-7.20 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.00 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*) : [M-CO₂-H]⁻ 計算 C₂₂H₂₁BrClO : 415.2 ; 結果 : 415.0。

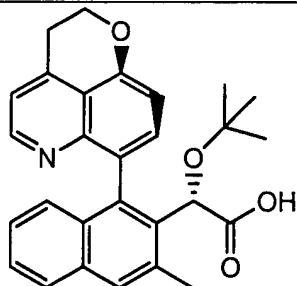
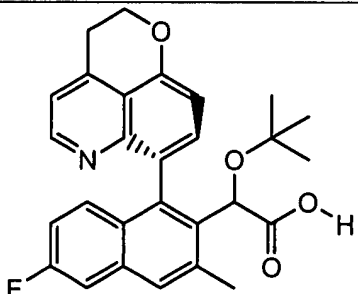
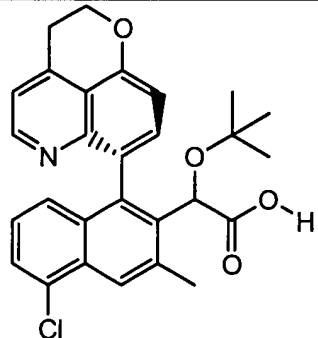
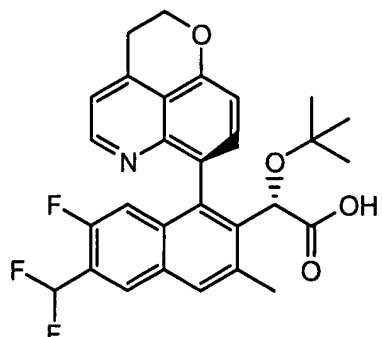
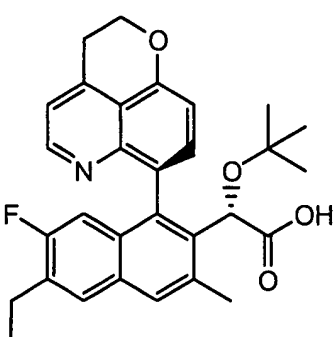
製備 (S)-2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (150B)：類似於製備實施例 124 之 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸的方法，唯使用 2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸 (S)-甲酯，製備 (S)-2-(4-溴-1-(4-氯苯基)-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸 (150B) 以生成標的化合物 (母型)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.38-7.20 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.00 (s, 9H)。LCMS-ESI⁻ (*m/z*) : [M-CO₂-H]⁻ 計算 C₂₂H₂₁BrClO : 415.2 ; 結果 : 415.0。

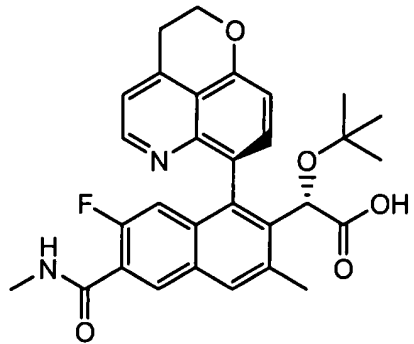
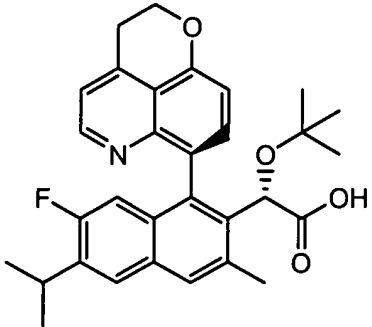
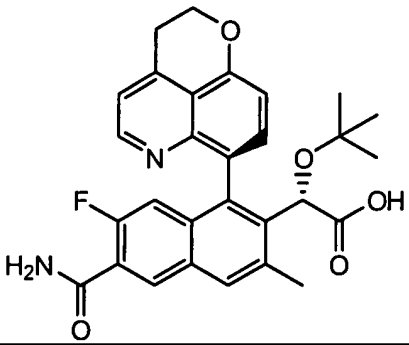
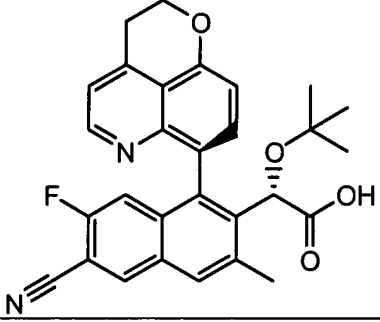
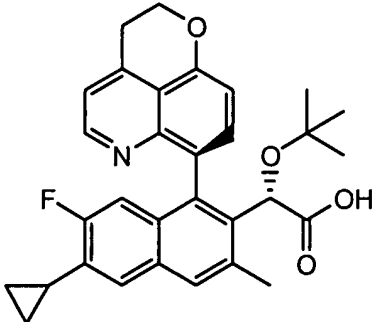
實施例 149 化合物 151 至 180

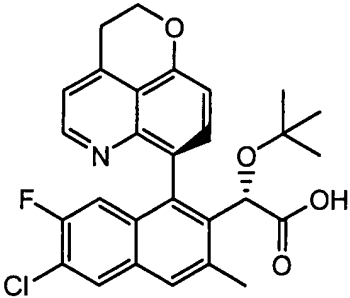
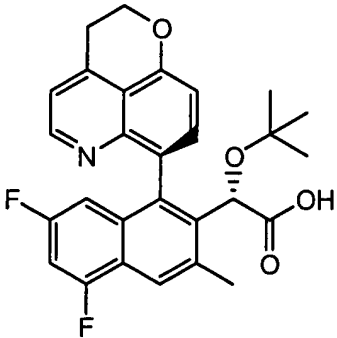
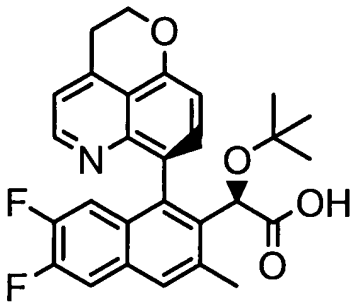
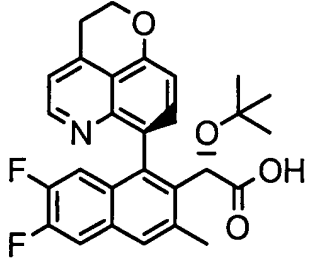
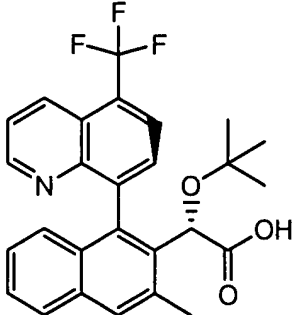
藉由類似於上述實施例所描述之方法，製備化合物 151 至 180。

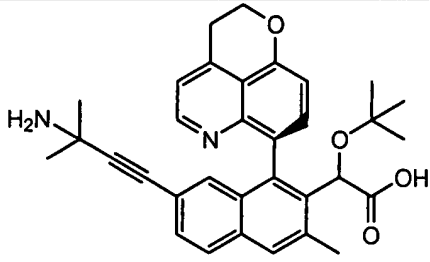
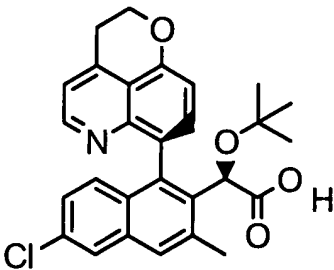
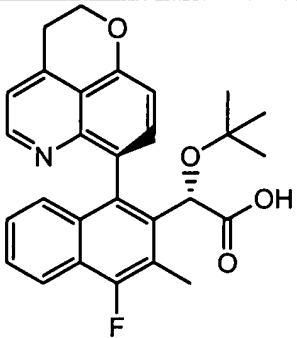
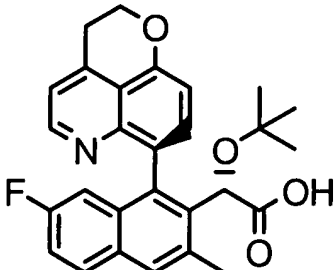
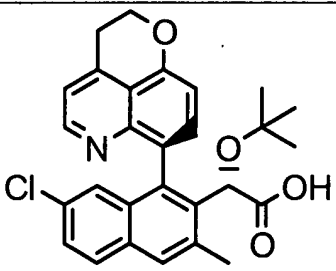
化合物編號	化合物	質量	測量之質量
151		490	490.33
152		493.96	494.07
153		537.59	538.03
154		484.53	485.1

155		502.54	503.1
156		473.54	474.14
157		394.51	393.0 9(M - H)
158		417.48	418.1
159		417.48	418.1
160		417.48	418.1

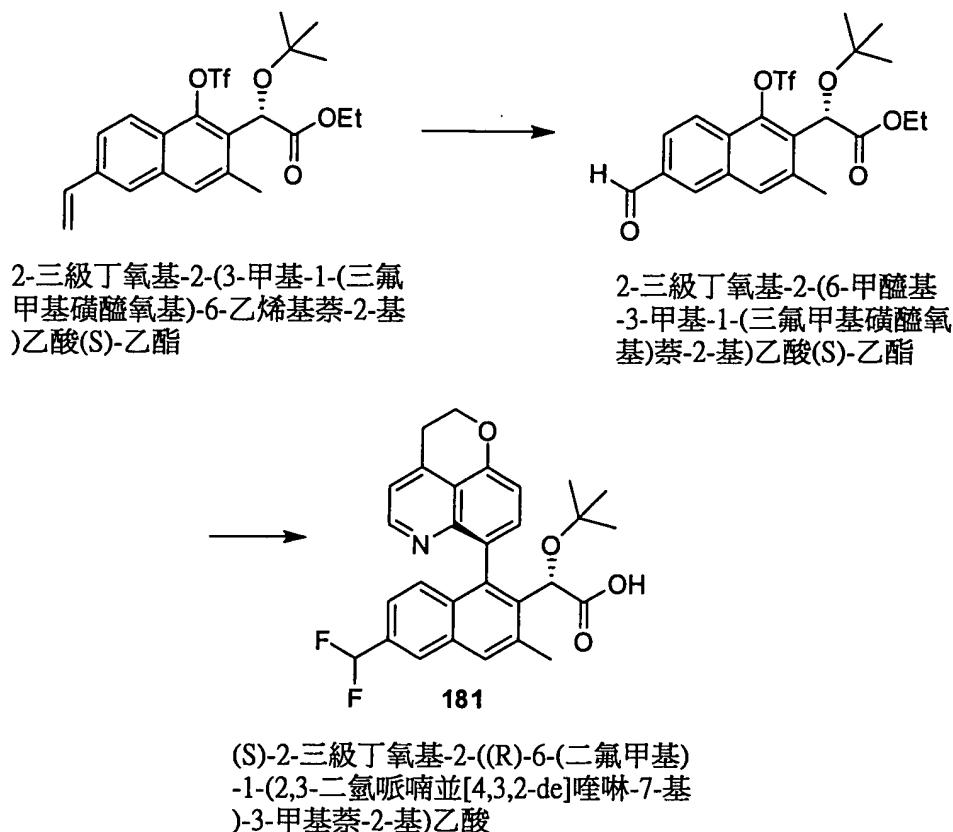
161		441.53	442.1
162		459.52	460.16
163		475.97	473.91/475.48
164		509.5	506.1
165		488.6	489.1

166		516.57	517.1
167		501.6	502.1
168		502.54	503.1
169		484.53	485.1
170		499.58	500.2

171		494.96	494.4/496.1
172		477.51	478.1
173		477.51	478.1
174		477.51	478.1
175		467.49	468.1

176		522.64	523.1
177		475.97	474.37
178		459.52	460.5
179		459.52	460.4
180		475.97	476.4

實施例 150 製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (181)



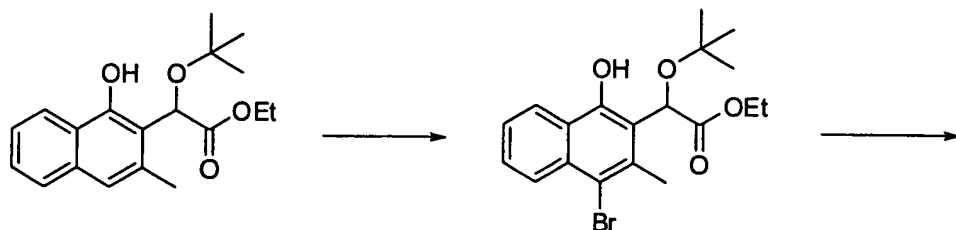
製備 2-三級丁氧基-2-(6-甲磺基-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：令 2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)-6-乙烯基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (0.60 g, 1.3 毫莫耳，類似於製備實施例 101 之 2-三級丁氧基-2-(7-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)-6-乙烯基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯之方法進行製備) 之 THF (7 ml) 溶液於室溫下與 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (0.023 g, 0.063 毫莫耳) 和 $NaIO_4$ (0.81 g, 3.8 毫莫耳) 於水 (5 ml) 中之先前製備的混合物反應。所生成之懸浮液轉變呈濃稠且不透明。經激烈攪拌 20 分鐘後，令該懸浮液經通過寅氏鹽墊過濾並令濾液經多批 EtOAc 沖洗直至呈白色。令所收集之母液進一步經水和 EtOAc 稀釋。經分離後，令水層經 EtOAc 萃取直至呈無色。令結合之有機相經鹽水沖洗，置於無水 $MgSO_4$ 上乾燥且經真空濃縮

。令殘餘物經 Yamazen 管柱層析 (15-35% EtOAc/己烷) 純化以生成淡黃色無定形固體之所欲產物 (0.348 g, 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (s, 1H); 8.31 (br s, 1H); 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 8.05 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H); 7.85 (s, 1H); 5.76 (s, 1H); 4.28-4.10 (m, 2H); 2.61 (s, 3H); 1.22 (s, 9H); 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (181)：類似於實施例 101 所描述之轉化 2-三級丁氧基-2-(7-氟-6-甲醯基-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯為 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-6-(二氟甲基)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-7-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸的方法，令 2-三級丁氧基-2-(6-甲醯基-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯經規模經適當調整之一系列合成步驟進行反應以生成無定形淡黃色粉末之標的化合物 (TFA 鹽, 0.039 g)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算 C₂₉H₂₈F₂NO₄ : 492.2 ; 結果 : 492.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.85-7.99 (m, 2H); 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.07 (d, 8.8 Hz, 1H); 6.90 (t, J_{HF} = 56 Hz, 1H); 5.26 (s, 1H); 4.77-4.69 (m, 2H); 3.67 (t, J = 6 Hz, 2H); 2.80 (s, 3H); 0.93 (s, 9H)。

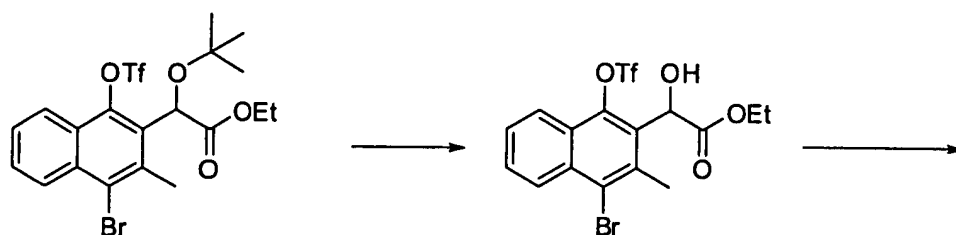
實施例 151 製備 2-三級丁氧基-2-(4-胺甲醯基-3-甲基-1-(

三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(182)



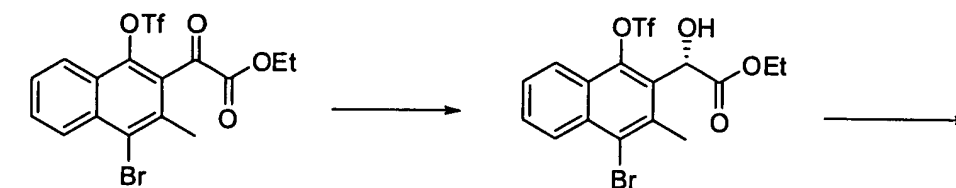
2-三級丁氧基-2-(1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯

2-(4-溴-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯



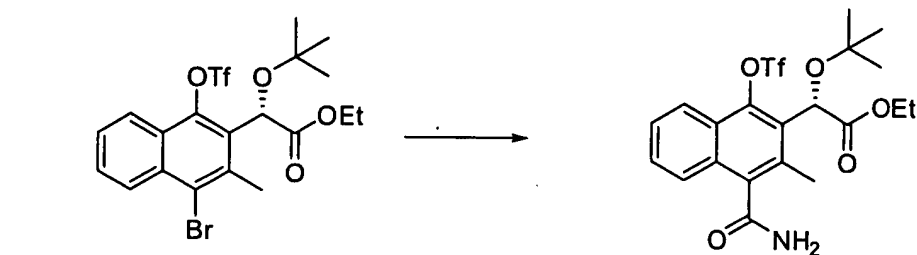
2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯

2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯



2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯

2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯



2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(S)-乙酯

2-三級丁氧基-2-(4-胺甲醯基-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯
182

製備 2-(4-溴-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯：令 2-三級丁氧基-2-(1-羥基-3-甲基萘-2-基)乙酸乙酯 (1.24 g, 3.92 毫莫耳) 之 CHCl_3 (20 ml) 溶液經 NaHCO_3

固體 (843 mg, 9.80 毫莫耳) 處理。隨後於 23°C 下經 2 分鐘逐滴加入 Br₂ (750 mg, 4.70 毫莫耳) 之 CHCl₃ (5.0 ml) 溶液。經 30 分鐘後，令反應物經 10% Na₂S₂O₃ 溶液 (10 ml) 處理。經達到最大脫色結果後，令該反應物經水 (10 ml) 稀釋並經 DCM (3 x 10 ml) 萃取。令結合之有機相經乾燥 (Na₂SO₄)、過濾及濃縮。令殘餘物經 DCM 處理並濕載於矽膠管柱上且經閃爍層析 (乙酸乙酯 / 己烷) 純化以生成所欲之產物 (1.50 g, 97% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.24-4.06 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

製備 2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯：將 *N*-苯基-三氟甲烷磺醯亞胺 (2.70 g, 7.57 毫莫耳)、Cs₂CO₃ (2.47 g, 7.57 毫莫耳) 及 THF (20 ml) 載入燒瓶內。於 23°C 和攪拌下加入 2-(4-溴-1-羥基-3-甲基萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯 (1.50 g, 3.78 毫莫耳) 之 THF (25 ml) 溶液。經 30 分鐘後，於 23°C 下將該反應物經 5 分鐘加入至 2M NaHSO₄ (30 ml) 和飽和 Na₂HPO₄ 水溶液 (100 ml) 之預先混合溶液中。令系統經 EtOAc / 己烷 (10:1, 3 x 50 ml) 萃取。令結合之有機相經乾燥 (Na₂SO₄)、過濾、濃縮及溶解於己烷中且再經濃縮。令殘餘物經苯處理並濕載於矽膠管柱上且經閃爍層析 (己烷 → 乙酸乙酯 / 己烷 1:4) 純化以生成所欲之產物 (1.37 g, 69% 產率)。¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.28-4.02 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -73.2 (s)。

製備 2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯：於 23°C 下令 2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯 (1.37 g, 2.60 毫莫耳) 之 DCM (30 ml) 溶液經 TFA (3.0 ml) 處理。經 2 小時後，令反應物經水 (30 ml) 稀釋。收集有機相並令水層經 DCM (2 x 20 ml) 萃取。令結合之有機層經乾燥 (Na₂SO₄)、過濾及濃縮以生成呈粗殘餘物之所欲產物 (1.22 g)，其未經進一步純化而立即用於下一個反應中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -73.0 (s)。

製備 2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯：於 23°C 下令 2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸乙酯 (粗產物, 1.22 g, 約 2.60 毫莫耳) 之 DCM (60 ml) 溶液與 Dess-Martin 過碘烷 (1.32 g, 3.12 毫莫耳) 反應。經 30 分鐘後，於 23°C 下加入 10% Na₂S₂O₃ (30 ml)。令系統經水 (20 ml) 稀釋並經 DCM (3 x

30 ml)萃取。令結合之有機層經乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮。令殘餘物經苯處理，經過濾並濕載於矽膠管柱上且經閃爍層析(乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物(1.18 g, 經2步驟自2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸乙酯得到98%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 8.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -73.3 (s)。

製備2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯：冷卻2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯(1.18 g, 2.52毫莫耳)之PhMe (20 ml)溶液至 -40°C (乾冰/ CH_3CN)。導入(R)-CBS觸媒(140 mg, 0.504毫莫耳)並隨後經5分鐘導入經蒸餾之兒茶酚硼烷(純, 402 μl , 3.77毫莫耳)。經30分鐘後，令反應物回溫至約 -20°C 。加入EtOAc (20 ml)。隨後加入15% Na_2CO_3 (10 ml)。令該反應物經激烈攪拌並同時經隔夜回溫至 23°C 。隔天，令有機相於激烈攪拌下經多份15% Na_2CO_3 (多份10 ml進行30分鐘)沖洗直至沖洗液呈無色。經第5次沖洗後，令有機相經飽和 NH_4Cl (10 ml)沖洗1次達10分鐘，隨後經乾燥(MgSO_4)、過濾及濃縮。令殘餘物溶解於己烷中且再經濃縮。令殘餘物經苯處理，經過濾並濕載於矽膠管柱上且經閃爍層析(乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物(886 mg, 75%產率)。 ^1H NMR (400 MHz,

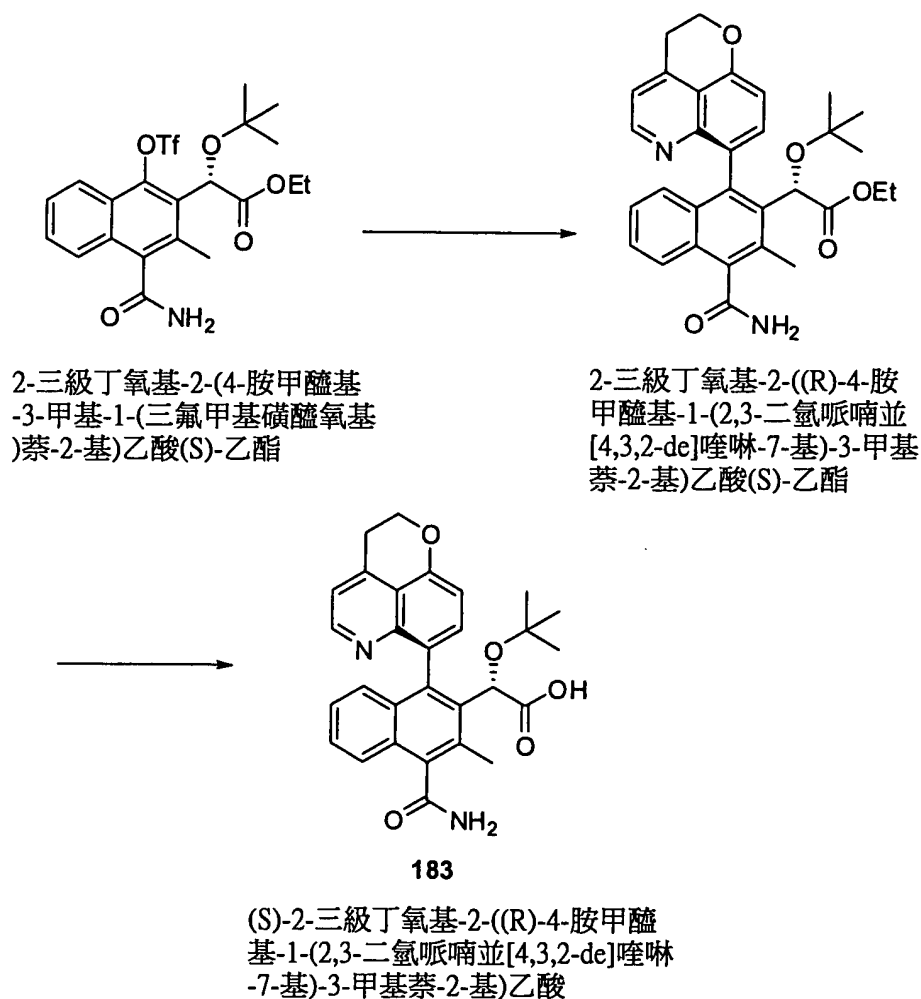
CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.6, 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。
 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -73.0 (s)。

製備 2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(S)-乙酯：於 23°C 下令 2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯 (880 mg, 1.87 毫莫耳) 之乙酸三級丁酯 (20 ml) 溶液經 70% HClO_4 (40 μl) 處理。經 5 小時後，於 23°C 下將反應物經 5 分鐘緩慢加入至飽和 NaHCO_3 (50 ml) 中。令系統經攪拌 10 分鐘並隨後經 DCM (3 x 20 ml) 萃取。令結合之有機層經乾燥 (Na_2SO_4)、過濾及濃縮。令殘餘物經己烷處理並再次經濃縮。令殘餘物經苯處理，經過濾並濕載於矽膠管柱上且經閃爍層析(乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物 (816 mg, 83% 產率)。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.27-4.09 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。
 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -73.2 (s)。

製備 2-三級丁氧基-2-(4-胺甲磺基-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (182)：冷卻 2-(4-溴-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-三級丁氧基乙酸(S)-乙酯 (200 mg, 0.380 毫莫耳) 之乾燥 THF (7.6 ml) 溶液

至 -78°C 。於氮氣下經3分鐘逐滴加入三級丁基鋰(1.7M戊烷溶液, 446 μl , 0.759毫莫耳)。經10分鐘後, 迅速加入三甲基矽基異氰酸酯(62.0 μl , 0.456毫莫耳)。令反應物回溫至 23°C 。經1小時後, 令系統先後經冰醋酸(87.0 μl , 1.52毫莫耳)和 EtOH (無水, 1.9 ml)處理。令反應物經攪拌30分鐘並隨後經飽和 NaHCO_3 (20 ml)和 H_2O (10 ml)稀釋。令系統經 DCM (3 x 15 ml)萃取。令結合之有機相經乾燥(Na_2SO_4)、過濾及濃縮。令殘餘物經苯處理並濕載於矽膠管柱上且經閃爍層析(乙酸乙酯/己烷)純化以生成所欲之產物(75 mg, 40%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.05 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 6.19 (s, 寬, 1H), 6.06 (s, 寬, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.30-4.07 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -73.2 (s)。

實施例 153 製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-4-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (183)



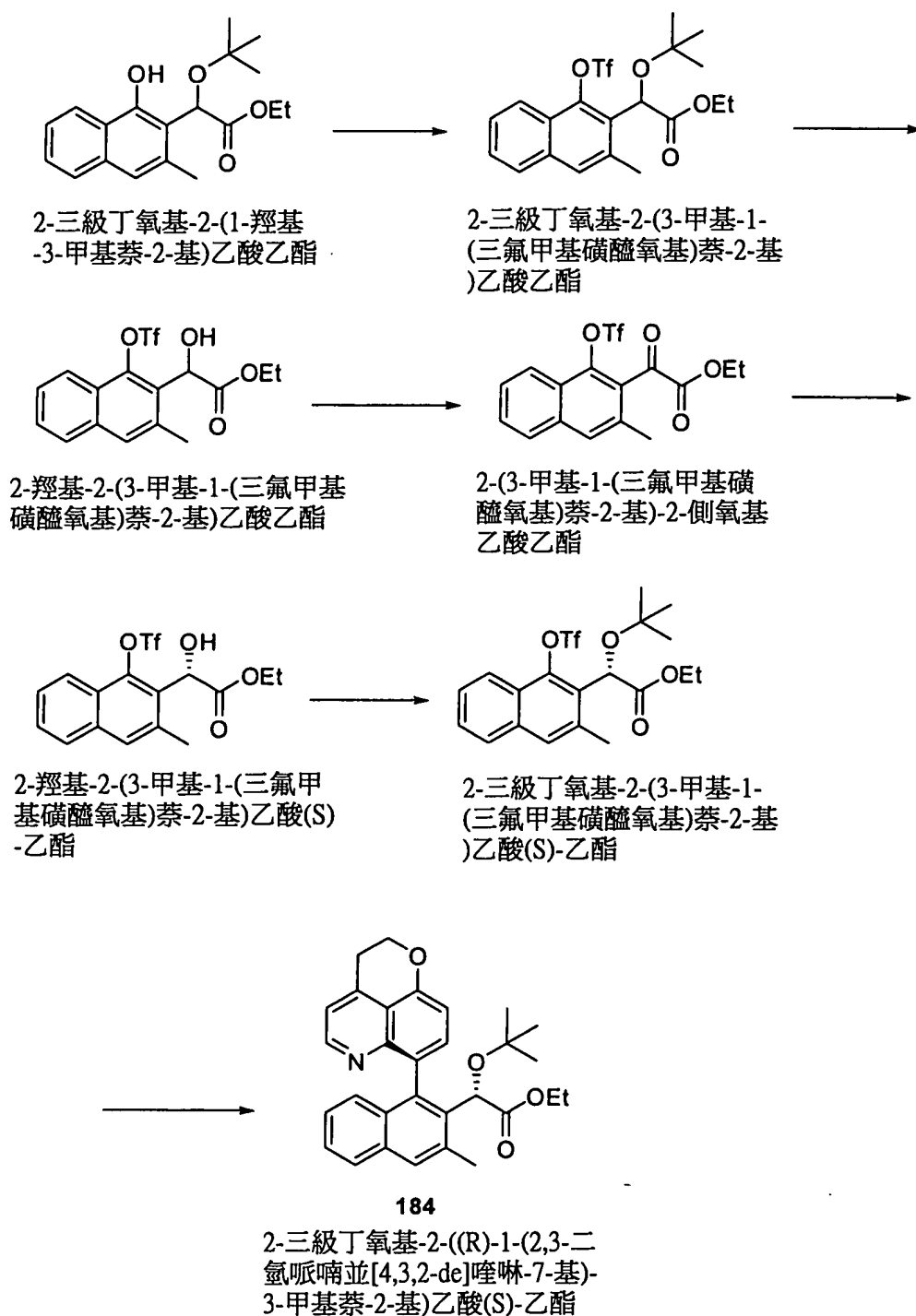
製備 2-三級丁氧基-2-((R)-4-胺甲醯基-1-(2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 2,3-二氫吡喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸單氫氯化物 (49 mg, 0.193 毫莫耳)、S-Phos-palladacycle 試劑 (22 mg, 32.2 微莫耳) 及 CsF (108 mg, 0.708 毫莫耳) 載入槽內。於真空下對該槽抽真空並回填氫氣。加入 2-三級丁氧基-2-(4-胺甲醯基-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (化合物 182, 79 mg, 0.161 毫莫耳) 之 1,2-DME (自 Na/二苯基酮蒸餾, 1.4 ml) 溶液。密封該槽並於激烈攪拌下經加熱至 120°C 達 3 小時。冷卻反應物至 23°C 並經鹽水 (8 ml) 和 H₂O (8 ml) 稀釋。令系統經 DCM (3 x 15 ml) 萃取。令結合之有

機層經乾燥 (Na_2SO_4)、過濾及濃縮。令殘餘物溶解於 DCM 中並再次經濃縮。令殘餘物經苯處理並濕載於矽膠管柱上且經閃爍層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化以生成呈半純化形式之 2-三級丁氧基-2-((R)-4-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (2S)-乙酯 (3.4 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$: 513.2; 結果: 513.1。自該閃爍層析亦得到呈半純化形式之另一非鏡像異構物: 2-三級丁氧基-2-((S)-4-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (2S)-乙酯 (1.3 mg, 未報告產率)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$: 513.2; 結果: 513.1。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-4-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (183): 將 2-三級丁氧基-2-((R)-4-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (2S)-乙酯 (3.4 mg, 半純) 之 THF (1.0 ml) 和 EtOH (無水, 500 μl) 溶液加入至預先溶解於 H_2O (500 μl) 中之 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (100 mg) 中。令混合物於 60°C 下經激烈攪拌 4 天。冷卻反應物至 23°C, 經 EtOH (無水, 1.0 ml) 稀釋且經過濾 (0.45 微米濾器)。令濾液經 C18 Gemini 管柱 (洗提液 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 95:5 $\rightarrow$ 0:100, 摻雜 0.1% v/v TFA) 純化以生成呈單三氟乙酸鹽之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-4-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (1.5 mg, 未報告產率)。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72-8.69 (m, 1H), 8.06-7.26

(m, 6H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.66-3.32 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 0.94 (s, 9H)。
 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -77.5 (s)。
 LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$: 485.2 ; 結果 : 485.1 。經類似之方式，自 2-三級丁氧基-2-((S)-4-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(2S)-乙酯製備另一非鏡像異構物：(2S)-2-三級丁氧基-2-((S)-4-胺甲醯基-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66-7.19 (m, 7H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.67-3.32 (m, 2H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 0.77 (s, 9H)。
 ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ -77.6 (s)。
 LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$: 485.2 ; 結果 : 485.1 。

實施例 154 製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(184)



製備 2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯：類似於製備實施例 120 之 2-三級丁氧基-2-(4-氟-3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯的方法但規模經適當調整，製備 2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯以生成經少量

PhNH(Tf)污染之無定形白色固體。LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [M-C₄H₉+H]⁺ 計算 C₁₆H₁₅F₃O₆S: 392.4; 結果: 392.6。

製備 2-羥基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯: 令 2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯 (6.0 g, 約 13 毫莫耳, 半純) 之 DCM (60 ml) 溶液於 23°C 下經 TFA (6.0 ml) 處理。令反應物經水 (60 ml) 稀釋並收集有機相。令水層經 DCM (2 x 30 ml) 萃取。令結合之有機層經乾燥 (Na₂SO₄)、過濾及濃縮。所生成之殘餘物 (5.5 g) 未經進一步純化而用於下一個反應中。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.06 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 5.81 (app. s, 1H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.26 (app. s, 寬, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

製備 2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯: 於 23°C 下令 2-羥基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸乙酯 (5.5 g, 粗) 之 DCM (160 ml) 溶液與 Dess-Martin 過碘烷 (7.18 g, 16.9 毫莫耳) 反應。經 1 小時後, 將反應物經 5 分鐘緩慢加入至 10% Na₂S₂O₃ (100 ml) 中。經 30 分鐘後, 令該反應物經 DCM (3 x 50 ml) 萃取。令結合之有機層經乾燥 (Na₂SO₄)、過濾及濃縮。令殘餘物經苯處理, 經過濾並經濕載於矽膠管柱上且經閃爍層析 (乙酸乙酯/己烷) 純化以生成呈半純化形式之所欲產物 (3.9 g)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.08 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.4

Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -73.3 (s)。

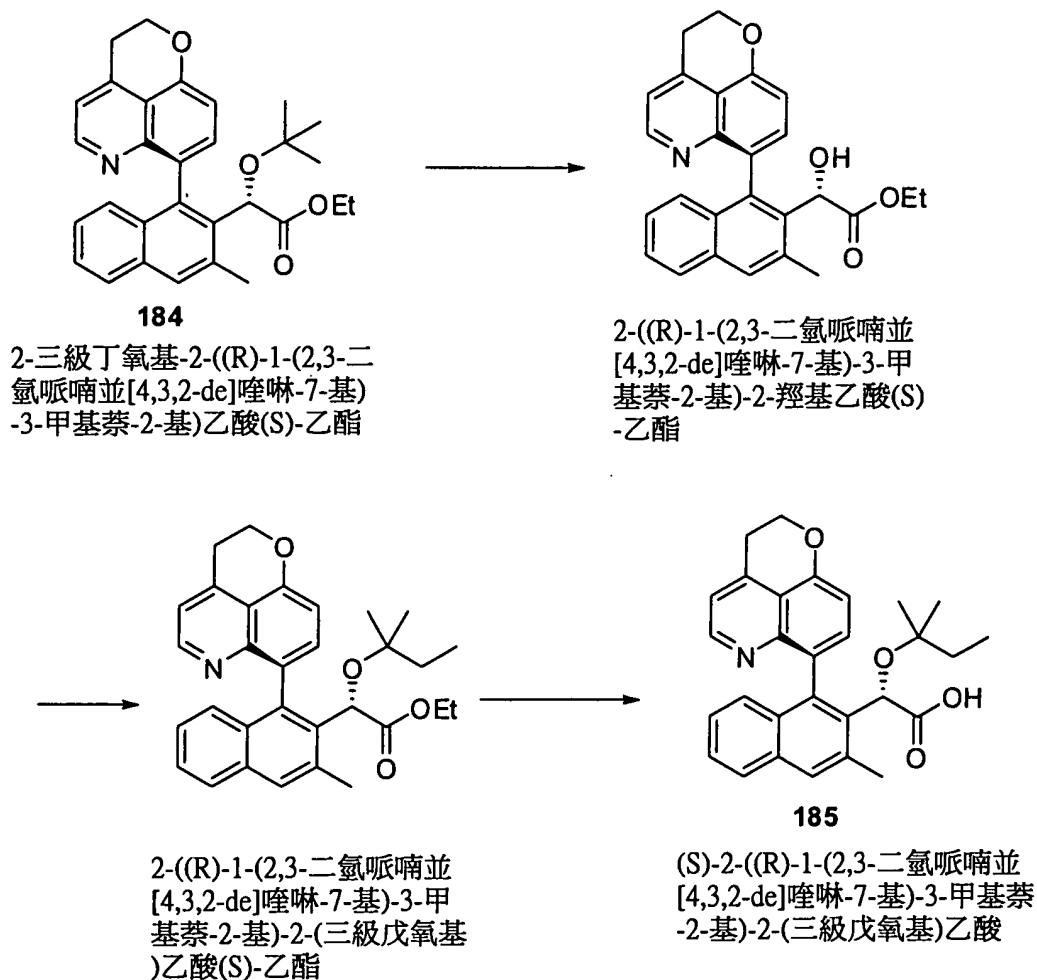
製備 2-羥基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：令 2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)-2-側氧基乙酸乙酯(1.31 g, 3.3毫莫耳)溶解於甲苯(20 ml)中並經冷卻至 -40°C 。經攪拌 20分鐘後，加入(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(219 mg, 7.5毫莫耳)和兒茶酚硼烷(750 μl , 7.04毫莫耳)並令混合物於 -40°C 下經攪拌。於 -40°C 下經 2小時後，藉由加入 15% Na_2CO_3 (12 ml)使反應物驟冷並令混合物回溫至室溫。令該混合物經 15% Na_2CO_3 (8 x 12 ml)和飽和 NH_4Cl (24 ml)沖洗並令有機層經硫酸鈉乾燥且經真空濃縮。經矽膠層析(使用 EtOAc 之己烷溶液)，生成所欲之 2-羥基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(976 mg, 1.8毫莫耳, 74%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08-8.06 (m, 1H); 7.81-7.79 (m, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.60-7.57 (m, 2H); 5.81-5.80 (m, 1H); 4.35-4.19 (m, 2H); 3.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); 2.50 (s, 3H); 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

製備 2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：將 4滴(催化性) 70% HClO_4 加入至 2-羥基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(560 mg, 1.42毫莫耳)之 $t\text{-BuOAc}$ (32.0 ml, 381毫莫耳)攪拌溶液中並令混合物於室溫下經攪拌 2小時。藉由將該混合物倒入至飽和 NaHCO_3 之冰冷溶液上，使該混合物驟

冷。經 EtOAc (3 x 20 ml) 萃取、硫酸鈉乾燥及矽膠管柱層析 (使用 EtOAc 之己烷溶液)，生成所欲之產物 2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基-磺醯氧基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (455 mg, 71%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.03 (m, 1H); 7.81-7.78 (m, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.59-7.53 (m, 2H); 5.73 (s, 1H); 4.25-4.10 (m, 2H); 2.55 (s, 3H); 1.21 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

製備 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (184)：將 2-三級丁氧基-2-(3-甲基-1-(三氟甲基磺醯氧基)萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (555 mg, 1.23 毫莫耳) 於新近蒸餾 DME (5.0 ml) 中之溶液加入至已載有 2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基硼酸 HCl 鹽 (368 mg, 1.46 毫莫耳)、S-Phos palladacycle 試劑 (155 mg, 0.23 毫莫耳) 及 CsF (743 mg, 4.89 毫莫耳) 的混合物之微波小管 (5 至 10 ml) 中。令此異質混合物於 125°C 下經微波 60 分鐘。令該混合物經 EtOAc 稀釋至 400%，經飽和 NH₄Cl 和鹽水萃取且經硫酸鈉乾燥。經 ISCO 層析 (使用 15 μm 粒子大小之矽膠管柱) 分離所欲之翻轉對映異構物 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (184) (79.7 mg, 0.17 毫莫耳, 14%) 和不欲之翻轉對映異構物 2-三級丁氧基-2-((S)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (109.9 mg, 0.234 毫莫耳)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 7.77 (d, J = 8.0 Hz,

1H); 7.72 (s, 1H); 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.36-7.33 (m, 1H); 7.13-7.01 (m, 4H); 5.09 (s, 1H); 4.58-4.52 (m, 2H); 4.03-3.78 (m, 2H); 3.38-3.23 (m, 2H); 2.79 (s, 3H); 0.97 (s, 9H); 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。



製備 2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯：將 TFA (650 μ l, 0.0084 毫莫耳) 加入至 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯 (184) (49.0 mg, 0.104 毫莫耳) 之 DCM 溶液 (10 ml) 中並於室溫下經隔夜攪拌。藉由將混合物倒入至飽和 NaHCO_3 之冰冷溶液上使該混合物驟冷並經 EtOAc 萃取以生成粗 2-((R)-

1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯(30.3 mg, 70%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H); 7.79-7.76 (m, 2H); 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.16-7.10 (m, 3H); 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 5.36 (s, 1H); 4.58-4.55 (m, 2H); 3.89-3.72 (m, 2H); 3.38-3.31 (m, 2H); 2.69 (s, 3H); 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_4$; 414.17; 結果: 414.1。

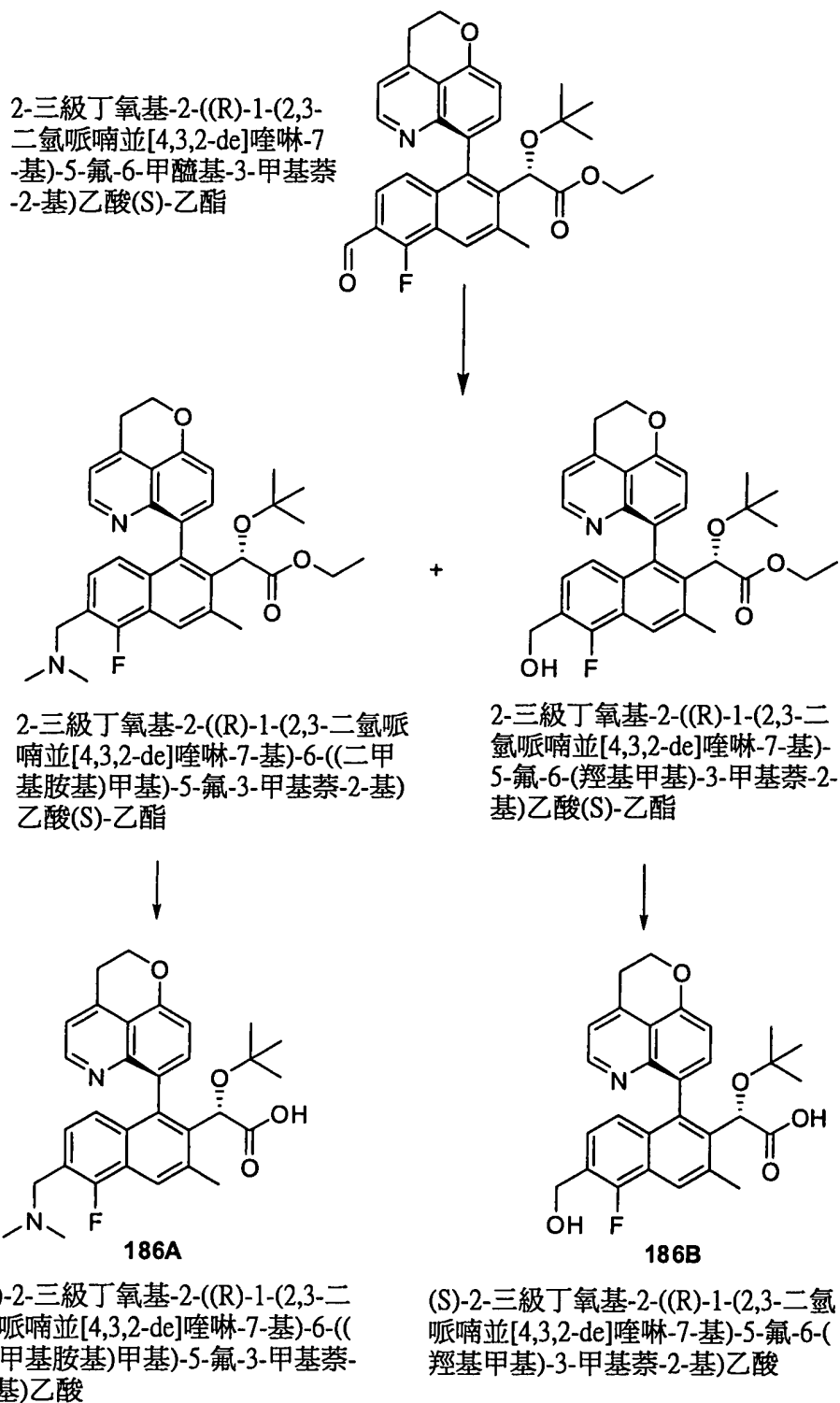
製備 2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級戊氧基)乙酸(S)-乙酯: 令 2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-羥基乙酸(S)-乙酯(57.6 mg, 0.139毫莫耳)於乙酸三級戊酯(2.0 ml)和 DCM (500 μl)中形成漿泥並與1滴70%過氯酸反應。令混合物經攪拌5小時。藉由將反應物倒入至冰冷之飽和 NaHCO_3 溶液中使該反應物驟冷。令該混合物經 EtOAc (3 x 20 ml)萃取、硫酸鈉乾燥及真空濃縮。經矽膠層析(使用 EtOAc 之己烷溶液), 生成所欲之 2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級戊氧基)乙酸(S)-乙酯(58 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H); 7.77-7.75 (m, 2H); 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 3H); 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 5.08 (s, 1H); 4.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H); 4.02-3.76 (m, 2H); 3.39-3.29 (m, 2H); 2.79 (s, 3H); 1.28-1.24 (m, 2H); 0.97-0.84 (m, 9H); 0.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 LCMS-ESI $^+$

(m/z) : $[M+H]^+$ 計算 $C_{31}H_{34}NO_4$: 484.25 ; 結果 : 484.14。

製備 (S)-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級戊氧基)乙酸 (**185**) : 令 2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級戊氧基)乙酸 (S)-乙酯 (58 mg, 0.12 毫莫耳) 溶解於 THF (6.0 ml)、MeOH (2ml) 及水 (2 ml) 中。加入 LiOH (209 mg, 4.98 毫莫耳) 並令混合物於 100°C 下經微波 45 分鐘。令該混合物隨後經 EtOAc 稀釋至 400% 並經水和鹽水沖洗、乾燥及真空濃縮。令粗產物溶解於 MeOH 中並經製備性 HPLC 純化及冷凍乾燥以生成呈 TFA 鹽之 (S)-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3-甲基萘-2-基)-2-(三級戊氧基)乙酸 (**185**) (11.6 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H); 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.81 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H); 7.51-7.47 (m, 2H); 7.28-7.25 (m, 1H); 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 5.19 (s, 1H); 4.76-4.67 (m, 2H); 3.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); 2.78 (s, 3H); 1.29-1.12 (m, 2H); 0.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H); 0.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $[M+H]^+$ 計算 $C_{29}H_{30}NO_4$: 456.55 ; 結果 : 456.11。

實施例 156 製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-((二甲基胺基)甲基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (**186A**) 和 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-6-(羥基甲基)-3-甲

基 萘 - 2 - 基) 乙 酸 (186 B)



製 備 2 - 三 級 丁 氧 基 - 2 - ((R) - 1 - (2,3 - 二 氫 哌 喃 並 [4,3,2 - de] 喹 啉 - 7 - 基) - 6 - (二 甲 基 胺 基 甲 基) - 5 - 氟 - 3 - 甲 基 萘 - 2 - 基) 乙 酸 (S) - 乙 酯 、 2 - 三 級 丁 氧 基 - 2 - ((R) - 1 - (2,3 - 二 氫 哌 喃 並

[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-6-(羥基甲基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯及2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-6-(羥基甲基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯：室溫下令2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-6-甲醯基-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(18 mg, 0.035毫莫耳, 1當量)和二甲胺HCl鹽(9 mg, 3當量)混合於MeCN (1 ml)中達1小時。冷卻反應物至0°C並加入NaHB(OAc)₃ (22 mg, 3當量)。令該反應物於0°C下經攪拌並隨後回溫至室溫達1小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、濃縮及逆相HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)純化。產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末之2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-((二甲基胺基)甲基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(5 mg)；LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₂H₃₇FN₂O₄ : 545.66 ; 結果 : 545.21 ; 及, 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-6-(羥基甲基)-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(4 mg) ; LCMS-ESI⁺ (*m/z*) : [M+H]⁺ 計算 C₃₁H₃₂FNO₅ : 518.59 ; 結果 : 518.12。

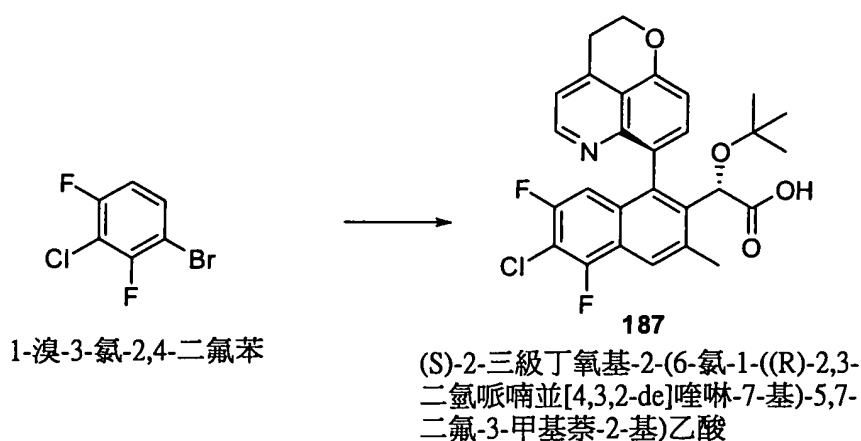
製備(S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-((二甲基胺基)甲基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(186A)：令2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-((二甲基胺基)甲基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯(5 mg)之四氫呋喃(0.5 ml)、

乙醇 (0.5 ml) 及 2M 氫氧化鈉 (0.5 ml) 溶液於 50°C 下經加熱 2 小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯萃取並令結合之有機層經乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末 (3.4 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.69 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.82 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.48 (t, J = 5.87 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.72 (s, 3H), 0.82 (s, 9H)。¹⁹F-NMR: 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.7 (s, 3F), -126.37 (s, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₃₁H₃₄FN₂O₄: 517.60; 結果: 517.17。

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-6-(羥基甲基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (186B): 令 2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-6-(羥基甲基)-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (4 mg) 之四氫呋喃 (0.5 ml)、乙醇 (0.5 ml) 及 2M 氫氧化鈉 (0.5 ml) 溶液於 50°C 下經加熱 2 小時。令反應混合物經乙酸乙酯稀釋並經鹽水沖洗。令水層再經乙酸乙酯萃取並令結合之有機層經乾燥 (MgSO₄)、過濾、濃縮及逆相 HPLC (Gemini, 5-100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。產物經冷凍乾燥以生成黃色粉末 (2.1 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.71-

7.66 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.82$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.54 (t, $J = 5.87$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 0.83 (s, 9H)。
 ^{19}F -NMR: 377 MHz, (CD_3OD) δ -77.7 (s, 3F), -132.63 (d, 1F)。
 LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FNO}_5$: 490.53; 結果: 490.1。

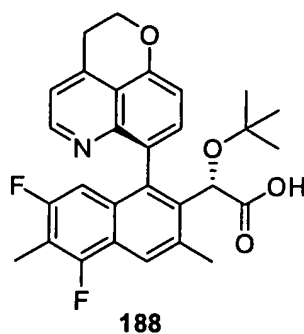
實施例 157 製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(6-氯-1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (187)



製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(6-氯-1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸: 依循類似於製備實施例 114 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-5-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (116) 的方法, 唯使用 1-溴-3-氯-2,4-二氟苯以替代 1-溴-2-氯-3-甲基苯, 製備標的化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, $J = 5.48$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 10.56$ Hz,

1H), 5.22 (s, 1H), 4.72 (m, 2H), 3.66 (dd, $J = 5.87$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。 ^{19}F -NMR: 377 MHz, (CD_3OD) δ -77.8 (s, 3F), -118.07 (d, 1F), -123.12 (s, 1F)。
 LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{NO}_4$: 512.94; 結果: 512.1。

實施例 158 製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (188)



(S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸

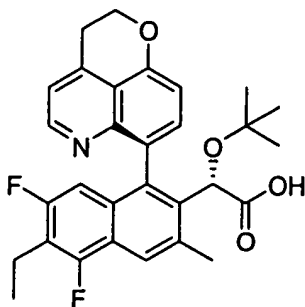
製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (188): 依循類似於製備實施例 117 之 (S)-2-三級丁氧基-2-((R)-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸 (119) 的方法, 使用 2-三級丁氧基-2-(6-氯-1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (得自實施例 157) 以替代 2-三級丁氧基-2-((R)-6-氯-1-(2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯, 進行製備。 ^1H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (d, J = 5.47 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 10.95 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.72 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 5.86 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.93 (s, 9H)。

¹⁹F-NMR : 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.8 (s, 3F), -117.62 (s, 1F), -126.33 (s, 1F)。

LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算 C₂₉H₂₈F₂NO₄ : 492.53 ; 結果 : 492.06 。

實施例 159 製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-5,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (189)



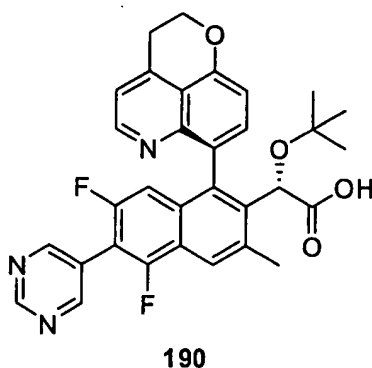
189

(S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-5,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸

製備 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-5,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (189) : 依循類似於製備實施例 118 之 (S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-6-乙基-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (120) 的方法，使用 2-三級丁氧基-2-(6-氯-1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3-甲基萘-2-基)乙酸 (S)-乙酯 (得自實施例 157) 以替代 2-三

級丁氧基-2-(6-氯-1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5-氟-3-甲基萘-2-基)乙酸(S)-乙酯，進行製備。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (d, J = 5.47 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 11.34 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.61 (m, 2H), 3.55 (dd, J = 5.48 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.18 (dd, J = 7.42 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H)。¹⁹F-NMR: 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.6 (s, 3F), -119.81 (s, 1F), -128.26 (s, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₃₀H₃₀F₂NO₄: 506.55; 結果: 506.1。

實施例 160 製備(S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3-甲基-6-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸(190)



(S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3-甲基-6-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸

製備(S)-2-三級丁氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3-甲基-6-(嘧啶-5-基)萘-2-基)乙酸(190): 依循類似於製備實施例 158 之(S)-2-三級丁

氧基-2-(1-((R)-2,3-二氫哌喃並[4,3,2-de]喹啉-7-基)-5,7-二氟-3,6-二甲基萘-2-基)乙酸(188)的方法，使用嘧啶-5-基硼酸以替代甲基硼酸，最終產製標的化合物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.22 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.87 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.82 Hz 1H), 7.78 (d, J = 5.48 Hz 1H), 7.46 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 11.34 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 5.86 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)。¹⁹F-NMR: 377 MHz, (CD₃OD) δ -77.6 (s, 6F), -118.79 (s, 1F), -125.06 (s, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算 C₃₂H₂₈F₂N₃O₄: 556.57; 結果: 556.10。

實施例 161 下述說明供人體治療或預防用途之含有式 I 化合物('化合物 X')的代表性醫藥劑型：

(i) 藥片1	mg/藥片
化合物X =	100.0
乳糖	77.5
聚乙烯基吡咯啶酮	15.0
交聯羧甲基纖維素鈉	12.0
微結晶纖維素	92.5
硬脂酸鎂	3.0
	300.0

(ii) 藥片2	mg/藥片
化合物X =	20.0
微結晶纖維素	410.0
澱粉	50.0
澱粉乙醇酸鈉	15.0
硬脂酸鎂	5.0
	500.0

(iii) 膠囊	mg/膠囊
化合物X=	10.0
二氧化矽膠體	1.5
乳糖	465.5
預凝膠之澱粉	120.0
硬脂酸鎂	3.0
	600.0

(iv) 注射劑1(1mg/ml)	mg/ml
化合物X=(自由酸型式)	1.0
磷酸氫二鈉	12.0
磷酸二氫鈉	0.7
氯化鈉	4.5
1.0N氫氧化鈉溶液	
(pH調整至7.0-7.5)	適量
注射用水	適量調整至1ml

(v) 注射劑2(10mg/ml)	mg/ml
化合物X=(自由酸型式)	10.0
磷酸二氫鈉	0.3
磷酸氫二鈉	1.1
聚乙二醇400	200.0
1.0N氫氧化鈉溶液	
(pH調整至7.0-7.5)	適量
注射用水	適量調整至1ml

(vi)氣溶膠	mg/罐
化合物X=	20.0
油酸	10.0
三氯一氟甲烷	5,000.0
二氯二氟甲烷	10,000.0
二氯四氟乙烷	5,000.0

藉由藥學技藝所習知之慣用方法，可製得上述之調製劑。

所有文獻、專利及專利文件皆併入本發明作為參考，即使業已各別併入作為參考。本發明已藉由參照各種不同之特定和較佳體系和技術加以說明。然而，應當瞭解的是，在本發明之精神和範圍內，可進行許多變化和修改。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100123357

※申請日：100 年 07 月 01 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文／英文)

治療性化合物類

Therapeutic compounds

C07D 491/052

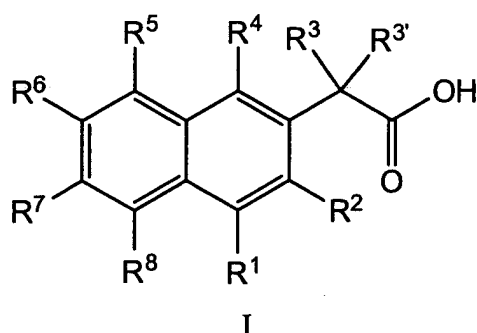
A61K 31/436

A61P 31/16

(2006.02)

二、中文發明摘要：

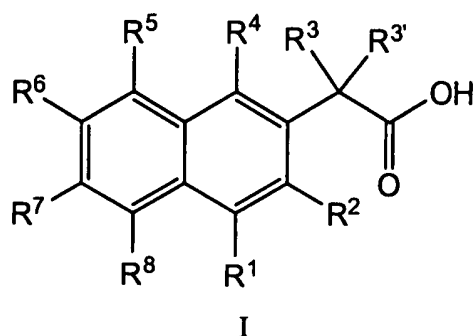
本發明提供本文所描述之式 I 化合物：



或彼之鹽。本發明亦提供包含式 I 化合物之醫藥組成物、製備式 I 化合物之方法、用於製備式 I 化合物之中間體及使用式 I 化合物以於哺乳動物體內處理 HIV 病毒增生、治療 AIDS 或遲延 AIDS 或 ARC 徵候群之開始之治療方法。

三、英文發明摘要：

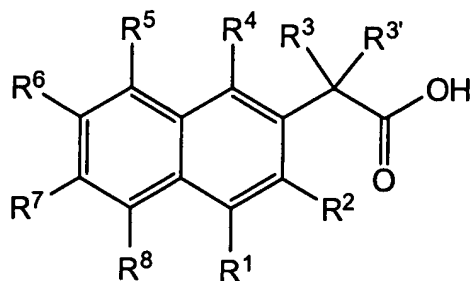
The invention provides compounds of formula I:



or a salt thereof as described herein. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising a compound of formula I, processes for preparing compounds of formula I, intermediates useful for preparing compounds of formula I and therapeutic methods for treating the proliferation of the HIV virus, treating AIDS or delaying the onset of AIDS or ARC symptoms in a mammal using compounds of formula I.

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物：



其中

 R^1 係 R^{1a} 或 R^{1b} ； R^2 係 R^{2a} 或 R^{2b} ； R^3 係 R^{3a} 或 R^{3b} ； $R^{3'}$ 係 $R^{3a'}$ 或 $R^{3b'}$ ； R^4 係 R^{4a} 或 R^{4b} ； R^5 係 R^{5a} 或 R^{5b} ； R^6 係 R^{6a} 或 R^{6b} ； R^7 係 R^{7a} 或 R^{7b} ； R^8 係 R^{8a} 或 R^{8b} ； R^{1a} 係選自：a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基；c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$

及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；及

d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且其中每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；且

其中 R^{1a} 之任一芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

R^{1b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{14}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(O)-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_2-$

C_6) 烯基 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜芳基 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環- Z^1 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^3 ，其中單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_3-C_7) 鹵碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環，其中該 (C_3-C_7) 碳環或雜環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中 $-X(C_1-C_6)$ 烷基和 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個 Z^3 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環中之任一者係經一或多個 Z^4 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、-X芳基、-X雜芳基及-X雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

R^{2a} 係選自：

a) H、 (C_1-C_6) 烷基及 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環、雜芳基、鹵素、硝基及氰基；

c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中芳基、雜環及雜芳基係各別可選擇地經一或多個 Z^{11} 基取代；

d) $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 環烷基、 $-\text{O}$ 芳基、 $-\text{O}$ 雜環及 $-\text{O}$ 雜芳基；

e) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H 、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

R^{2b} 係選自：

a) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{Z}^{13}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環

、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基-芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基-雜芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基-雜環、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基-芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基-雜芳基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基-雜環、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環- Z^1 及-鹵 (C_1-C_6) 烷基- Z^3 ，其中單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_3-C_7) 鹵碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環，其中該 (C_3-C_7) 碳環或雜環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

d) $-\text{X}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{X}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{X}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-\text{X}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基及 $-\text{X}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環，其中 $-\text{X}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基和 $-\text{X}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個 Z^3 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中 $-\text{X}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-\text{X}(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基及 $-\text{X}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環中之任一者係經一或多個 Z^4 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-\text{X}$ 芳基、 $-\text{X}$ 雜芳基及 $-\text{X}$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環

係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

R^{3a} 係 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-雜環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-雜芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-O(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O(C_2-C_6)$ 炔基、 $-O(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O$ 芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 環烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基-芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基-雜環或 $-O(C_1-C_6)$ 烷基-雜芳基，其中 R^{3a} 之任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基係可選擇地經一或多個選自 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、鹵素、側氧基或 $-CN$ 之基團取代，且其中 R^{3a} 之任一 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基係可選擇地經一或多個選自 (C_1-C_6) 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、鹵素、側氧基或 $-CN$ 之基團取代；且， $R^{3a'}$ 係 H；

R^{3b} 係 $-(C_7-C_{14})$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 碳環、芳基、雜芳基、

雜環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基OH、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- (C_1-C_6) 烷基-Z¹²
 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- (C_2-C_6) 烯基-Z¹²、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- (C_2-C_6) 炔基-Z¹²、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- (C_1-C_6) 烷基-Z¹²、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- (C_2-C_6) 烯基-Z¹²、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- (C_2-C_6) 炔基-Z¹²
 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基-Z¹²、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- (C_2-C_6) 烯基-Z¹²、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- (C_2-C_6) 炔基-Z¹²、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂- (C_1-C_6) 烷基-Z¹²、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂- (C_2-C_6) 烯基-Z¹²、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂- (C_2-C_6) 炔基-Z¹²、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_aR_b、 $-(C_1-C_6)$ 烷基OC(O)-NR_cR_d
 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-C(O)-OR_b、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-C(O)-NR_aR_b、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂(C₁-C₆)烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂NR_cR_d、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_aSO₂NR_cR_d、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_aSO₂O芳基
 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-SO₂-(C₁-C₆)烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-SO₂-鹵(C₁-C₆)烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-SO₂-(C₂-C₆)烯基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-SO₂-(C₂-C₆)炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-SO₂-(C₃-C₇)碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-SO₂-鹵(C₃-C₇)碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-SO₂-芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-SO₂-雜芳基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-NR_a-SO₂-雜環、-O(C₇-C₁₄)烷基、-O(C₁-C₆)烷基-NR_aR_b、-O(C₁-C₆)烷基OC(O)-NR_cR_d、-O(C₁-C₆)烷基-NR_a-C(O)-OR_b、-O(C₁-C₆)烷基-NR_a-C(O)-NR_aR_b、-O(C₁-C₆)烷基-NR_a-SO₂-(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆)烷基-NR_a-SO₂-鹵(C₁-C₆)烷基、-O(C₁-C₆)烷基-NR_a-SO₂-(C₂-C₆)烯基、-O(C₁-C₆)烷基-NR_a-SO₂-(C₂-C₆)

炔基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR_a-SO_2-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基
 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR_a-SO_2-$ 芳基
 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR_a-SO_2-$ 雜芳基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基
 $-NR_a-SO_2-$ 雜環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR_a-SO_2-NR_aR_b$
 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR_a-SO_2-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基
 $-NR_a-SO_2-$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR_a-SO_2-$ 芳基
 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基
 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NR_aSO_2O$ 芳基
 、 $-O$ 雜芳基、 $-O$ 雜環、 $-S$ 雜芳基、 $-S$ 雜環、 $-S(O)$ 雜芳基
 、 $-S(O)$ 雜環、 $-SO_2$ 雜芳基或 $-SO_2$ 雜環，其中單獨或為基團
 之部分的 R^{3b} 之任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_7-C_{14})$ 烷基、芳基、
 (C_3-C_7) 碳環、雜芳基或雜環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取
 代，且 $R^{3b'}$ 係 H 、 (C_1-C_6) 烷基或 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；或 R^{3b} 和
 $R^{3b'}$ 及與彼等連接之碳一起形成雜環或 (C_3-C_7) 碳環，其中
 該 R^{3b} 和 $R^{3b'}$ 及與彼等連接之碳一起形成之雜環或 (C_3-C_7) 碳
 環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

R^{4a} 係選自芳基、雜環或雜芳基，其中 R^{4a} 之任一芳基
 、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個各別獨立選自鹵素
 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環
 烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$
 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $-N((C_1-C_6)烷基)_2$ 之基團取代，其中
 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經羥基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、氰基或
 側氧基取代；

R^{4b} 係選自：

a) (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係各別可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) (C_3-C_{14}) 碳環，其中 (C_3-C_{14}) 碳環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環；

c) 螺-雜環和橋連-雜環，其中螺-雜環和橋連-雜環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，或其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環；

d) 芳基、雜芳基、螺-雜環、稠合-雜環及橋連-雜環，其中芳基、雜芳基、螺-雜環、稠合-雜環及橋連-雜環各別獨立經一或多個 Z^7 基取代且係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；或

R^4 和 R^3 及與彼等連接之原子一起形成大雜環或大碳環，其中 R^4 和 R^3 及與彼等連接之原子一起所形成之任何大雜環或大碳環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；且 $R^{3'}$ 係 H、 (C_1-C_6) 烷基或 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；

R^{5a} 係選自：

a) 鹵素、硝基及氰基；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 -

(C₁-C₆)烷基-SO₂-R¹¹，其中每個R¹¹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中芳基、雜環及雜芳基係各別可選擇地經一或多個Z¹¹基取代；

c) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰及-(C₁-C₆)烷基-SO₂-N(R⁹)R¹⁰，其中每個R⁹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)環烷基，且每個R¹⁰係各別選自R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹或-C(=O)N(R⁹)R¹¹，其中每個R¹¹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

R^{5b}係選自：

a) -(C₁-C₆)烷基-O-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基-S-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基-S(O)-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基-SO₂(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基-(C₁-C₆)鹵烷基、-(C₂-C₆)炔基-(C₁-C₆)鹵烷基、-(C₃-C₇)鹵碳環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂O芳基、-(C₂-C₆)烯基-(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基-芳基、-(C₂-C₆)烯基-雜芳基、-(C₂-C₆)烯基-雜環、-(C₂-C₆)炔基-(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)炔基-芳基、-(C₂-C₆)炔基-雜芳基、-(C₂-C₆)炔基-雜環、-(C₃-C₇)碳環-Z¹及-鹵(C₁-C₆)烷基-Z³，其中單獨

或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環，其中該 (C_3-C_7) 碳環或雜環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中 $-X(C_1-C_6)$ 烷基和 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個 Z^3 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環中之任一者係經一或多個 Z^4 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) $-\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e\text{R}_f$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e\text{R}_f$ 及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{SO}_2\text{NR}_e\text{R}_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

R^{6a} 係選自：

a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基；

c) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{S}-\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{11}$ 及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；及

d) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ 及 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基 $-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環

烷基、芳基、雜環或雜芳基；

且其中 R^{6a} 之任一芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

R^{6b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基 - $O-(C_1-C_6)$ 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 - $S-(C_1-C_6)$ 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 - $S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 - $SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-鹵(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - 雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基 - 雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 雜環、 $-(C_2-C_8)$ 炔基 - OR_a 、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - (C_3-C_7) 碳環 - OR_a 、 $-(C_3-C_7)$ 碳環 - Z^1 及 $-鹵(C_1-C_6)$ 烷基 - Z^3 ，其中單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 螺 - 雙環碳環、稠合 - 雙環碳環及橋連 - 雙環碳環，其中任一螺 - 雙環碳環、稠合 - 雙環碳環及橋連 - 雙環碳環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環，其中該 (C_3-C_7) 碳環或雜環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中 $-X(C_1-C_6)$ 烷基和 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個 Z^3 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環中之任一者係經一或多個 Z^4 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

R^{7a} 係選自：

a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基；

c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；及

d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；且

其中 R^{7a} 之任一芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

R^{7b} 係選自：

a) $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-S-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{14}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(O)-O(C_1-C_6)$ 烷基 $-Z^{13}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$

Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- $-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^{13} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S- $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(O)- $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-SO₂- $-(C_1-C_6)$ 烷基- $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基- $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基- $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環- Z^1 及-鹵 $-(C_1-C_6)$ 烷基- Z^3 ，其中單獨或為基團之部分的任一 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 $-(C_3-C_7)$ 碳環或雜環，其中該 $-(C_3-C_7)$ 碳環或雜環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

c) $-(C_1-C_6)$ 烷基，其中 $-(C_1-C_6)$ 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中 $-X(C_1-C_6)$ 烷基

和 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個 Z^3 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環中之任一者係經一或多個 Z^4 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

R^{8a} 係選自：

a) 鹵素、硝基及氰基；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 $(C_3-$

C₇)環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中芳基、雜環及雜芳基係各別可選擇地經一或多個Z¹¹基取代；

c) -N(R⁹)R¹⁰、-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-SO₂-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰、-(C₁-C₆)烷基-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰及-(C₁-C₆)烷基-SO₂-N(R⁹)R¹⁰，其中每個R⁹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基或(C₃-C₇)環烷基，且每個R¹⁰係各別選自R¹¹、-(C₁-C₆)烷基-R¹¹、-SO₂-R¹¹、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)OR¹¹或-C(=O)N(R⁹)R¹¹，其中每個R¹¹係各別選自H、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₇)環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

R^{8b}係選自：

a) -(C₁-C₆)烷基-SO₂-(C₁-C₆)烷基-Z¹³、-C(O)-(C₁-C₆)烷基-Z¹³、-O-(C₁-C₆)烷基-Z¹³、-S-(C₁-C₆)烷基-Z¹³、-S(O)-(C₁-C₆)烷基-Z¹³、-SO₂-(C₁-C₆)烷基-Z¹³、-(C₁-C₆)烷基-Z¹⁴、-(C₁-C₆)烷基-C(O)-(C₁-C₆)烷基-Z¹³、-(C₁-C₆)烷基-C(O)-O(C₁-C₆)烷基-Z¹³、-(C₁-C₆)烷基-O-(C₁-C₆)烷基-Z¹³、-(C₁-C₆)烷基-S-(C₁-C₆)烷基-Z¹³、-(C₁-C₆)烷基-O-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基-S-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基-S(O)-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₁-C₆)烷基-SO₂-(C₁-C₆)烷基-(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基-(C₁-C₆)鹵烷基、-(C₂-C₆)炔基-(C₁-C₆)鹵烷基、-鹵(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂O芳基、-(C₂-C₆)烯基-(C₃-C₇)碳環、-(C₂-C₆)烯基-

芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環- Z^1 及-鹵 (C_1-C_6) 烷基- Z^3 ，其中單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

b) 螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環，其中任一螺-雙環碳環、稠合-雙環碳環及橋連-雙環碳環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環，其中該 (C_3-C_7) 碳環或雜環係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

c) (C_1-C_6) 烷基，其中 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

d) $-X(C_1-C_6)$ 烷基、 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環，其中 $-X(C_1-C_6)$ 烷基和 $-X(C_1-C_6)$ 鹵烷基中之任一者係經一或多個 Z^3 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，且其中 $-X(C_2-C_6)$ 烯基、 $-X(C_2-C_6)$ 炔基及 $-X(C_3-C_7)$ 碳環中之任一者係經一或多個 Z^4 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

或 R^{5a} 和 R^{6a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 、 R^{7a} 和 R^{8a} 、 R^1 和 R^8 或 R^1 和 R^2 中任一者及與彼等連接之原子一起形成 5 或 6 員碳環或 4、5、6 或 7 員雜環，其中該 5 或 6 員碳環或 4、5、6 或 7 員雜環係可選擇地經一或多個各別獨立選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ 之取代基取代；

或 R^5 和 R^6 、 R^6 和 R^7 或 R^7 和 R^8 中任一者及與彼等連接之原子一起形成 5 或 6 員碳環或 4、5、6 或 7 員雜環，其中該 5 或 6 員碳環或 4、5、6 或 7 員雜環各別獨立經一或多個 Z^7 或 Z^8 基取代，其中當兩個 Z^7 基係位於相同原子上時，該兩個 Z^7 基及與彼等連接之原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或 4、5 或 6 員雜環；

或 R^1 和 R^8 或 R^1 和 R^2 及與彼等連接之原子一起形成 5 或 6 員碳環或 4、5、6 或 7 員雜環，其中該 5 或 6 員碳環或 4、5、

6或7員雜環各別獨立經一或多個 Z^7 或 Z^8 基取代，其中當兩個 Z^7 基係位於相同原子上時，該兩個 Z^7 基及與彼等連接之原子一起可選擇地形成 (C_3-C_7) 碳環或4、5或6員雜環；

X係各別選自O、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基O-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)O-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基S-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $S(O)-$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基 SO_2- ；

每個 Z^1 係各別選自鹵素、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=NOR_a$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-芳基$ 、 $-雜芳基$ 、 $-雜環$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_2-C_6)$ 烯基、 $-O(C_2-C_6)$ 炔基、 $-O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-O(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-O芳基$ 、 $-O雜芳基$ 、 $-O雜環$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-S(C_3-C_7)$ 碳環、 $-S(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-S芳基$ 、 $-S雜芳基$ 、 $-S雜環$ 、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)(C_2-C_6)$ 烯基、 $-S(O)(C_2-C_6)$ 炔基、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-S(O)(C_3-C_7)$ 碳環、 $-S(O)(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)芳基$ 、 $-S(O)碳環$ 、 $-S(O)雜芳基$ 、 $-S(O)雜環$ 、 $-SO_2(C_2-C_6)$ 烯基、 $-SO_2(C_2-C_6)$ 炔基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-SO_2(C_3-C_7)$ 碳環、 $-SO_2(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-SO_2芳基$ 、 $-SO_2雜芳基$ 、 $-SO_2雜環$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)OR_a$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O芳基$ 、 $-OS(O)_2R_a$

、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ ，其中 Z^1 之單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 鹵碳環、 (C_3-C_7) 碳環、芳基、雜芳基及雜環係可選擇地經一或多個鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、 $-\text{雜芳基}$ 、 $-\text{雜環}$ 、 $-\text{O雜芳基}$ 、 $-\text{O雜環}$ 、 $-\text{NH雜芳基}$ 、 $-\text{NH雜環}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 取代；

每個 Z^2 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、螺-雜環、橋連-雜環、螺-雙環碳環、橋連-雙環碳環、 $\text{NR}_a\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環或 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基；

每個 Z^3 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、側氧基、 $=\text{NOR}_a$ 、側硫基、 $-\text{芳基}$ 、 $-\text{雜環}$ 、 $-\text{雜芳基}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{O}$ 鹵 (C_3-C_7) 碳環、 $-\text{O}$ 芳基、 $-\text{O}$ 雜環、 $-\text{O}$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}$ 芳基、 $-\text{S}$ 雜環、 $-\text{S}$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜環、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜芳基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 SO_2 芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜環、 $-\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環或 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基；

每個 Z^4 係各別選自鹵素、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 $-\text{鹵}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、側氧基、 $=\text{NOR}_a$ 、

側硫基、-芳基、-雜環、-雜芳基、-(C₃-C₇)鹵碳環、-O(C₁-C₆)烷基、-O(C₃-C₇)碳環、-O(C₃-C₇)鹵碳環、-O芳基、-O雜環、-O雜芳基、-S(C₁-C₆)烷基、-S(C₃-C₇)碳環、-S(C₃-C₇)鹵碳環、-S芳基、-S雜環、-S雜芳基、-S(O)(C₁-C₆)烷基、-S(O)(C₃-C₇)碳環、-S(O)(C₃-C₇)鹵碳環、-S(O)芳基、-S(O)雜環、-S(O)雜芳基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₃-C₇)碳環、-SO₂(C₃-C₇)鹵碳環、SO₂芳基、-SO₂雜環、-SO₂雜芳基、-NR_aR_b、-NR_aC(O)R_a、-C(O)NR_cR_d、-SO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環或-NR_aSO₂O芳基；

每個 Z⁵ 係各別選自 -NO₂、-CN、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂O芳基、-NR_aSO₂(C₁-C₆)烷基、-NR_aSO₂(C₂-C₆)烯基、-NR_aSO₂(C₂-C₆)炔基、-NR_aSO₂(C₃-C₇)碳環、-NR_aSO₂(C₃-C₇)鹵碳環、-NR_aSO₂芳基、-NR_aSO₂雜芳基、-NR_aSO₂雜芳基、-NR_aSO₂雜環、-NR_aC(O)烷基、-NR_aC(O)烯基、-NR_aC(O)炔基、-NR_aC(O)(C₃-C₇)碳環、-NR_aC(O)(C₃-C₇)鹵碳環、-NR_aC(O)芳基、-NR_aC(O)雜芳基、-NR_aC(O)雜環、NR_aC(O)NR_cR_d或NR_aC(O)OR_b；

每個 Z⁶ 係各別選自 -NO₂、-CN、-NR_aR_a、-NR_aC(O)R_b、-NR_aC(O)OR_b、-C(O)NR_cR_d、-(C₃-C₇)鹵碳環、-芳基、-雜芳基、-雜環、-O芳基、-O雜芳基、-O雜環、-O(C₃-C₇)鹵碳環、-O(C₁-C₆)烷基、-O(C₃-C₇)碳環、-O鹵(C₁-C₆)烷基、-S芳基、-S雜芳基、-S雜環、-S(C₃-C₇)鹵碳環、-

S(C₁-C₆)烷基、-S(C₃-C₇)碳環、-S(C₁-C₆)鹵烷基、-S(O)芳基、-S(O)雜芳基、-S(O)雜環、-S(O)(C₃-C₇)鹵碳環、-S(O)(C₁-C₆)烷基、-S(O)(C₃-C₇)碳環、-S(O)鹵(C₁-C₆)烷基、-SO₂芳基、-SO₂雜芳基、-SO₂雜環、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-SO₂鹵(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₃-C₇)碳環、-SO₂(C₃-C₇)鹵碳環、-SO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂(C₃-C₇)鹵碳環、-NR_aSO₂芳基、-NR_aSO₂雜芳基、-NR_aSO₂雜芳基、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇)碳環或-NR_aSO₂O芳基；

每個 Z⁷ 係各別選自 -NO₂、=NOR_a、-CN、-(C₁-C₆)烷基 -Z¹²、-(C₂-C₆)烯基 -Z¹²、-(C₂-C₆)烯基 OH、-(C₂-C₆)炔基 -Z¹²、-(C₂-C₆)炔基 -OH、-(C₁-C₆)鹵烷基 -Z¹²、-(C₁-C₆)鹵烷基 OH、-(C₃-C₇)碳環 -Z¹²、-(C₃-C₇)碳環 OH、-(C₃-C₇)鹵碳環、-(C₁-C₆)烷基 NR_cR_d、-(C₁-C₆)烷基 NR_aC(O)R_a、-(C₁-C₆)烷基 NR_aSO₂R_a、-芳基、-雜芳基、-雜環、-O(C₁-C₆)烷基 -Z¹²、-O(C₂-C₆)烯基、-O(C₂-C₆)炔基、-O(C₁-C₆)鹵烷基、-O(C₃-C₇)碳環、-O(C₃-C₇)鹵碳環、-O芳基、-O(C₁-C₆)烷基 NR_cR_d、-O(C₁-C₆)烷基 NR_aC(O)R_a、-O(C₁-C₆)烷基 NR_aSO₂R_a、-O雜芳基、-O雜環、-S(C₁-C₆)烷基 -Z¹²、-S(C₂-C₆)烯基、-S(C₂-C₆)炔基、-S(C₁-C₆)鹵烷基、-S(C₃-C₇)碳環、-S(C₃-C₇)鹵碳環、-S(C₁-C₆)烷基 NR_cR_d、-S(C₁-C₆)烷基 NR_aC(O)R_a、-S(C₁-C₆)烷基 NR_aSO₂R_a、-S芳基、-S雜芳基、-S雜環、-S(O)(C₁-C₆)烷基、-S(O)(C₂-C₆)烯基、-S(O)(C₂-C₆)炔基、-S(O)(C₁-C₆)鹵烷基、-S(O)(C₃-C₇)碳環、-S(O)(C₃-C₇)鹵碳環、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-

$S(O)(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-S(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、 $-S(O)$ 芳基、 $-S(O)$ 雜芳基、 $-S(O)$ 雜環、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_2-C_6)$ 烯基、 $-SO_2(C_2-C_6)$ 炔基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-SO_2(C_3-C_7)$ 碳環、 $-SO_2(C_3-C_7)$ 鹵碳環、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 雜芳基、 $-SO_2$ 雜環、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基 NR_cR_d 、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aC(O)R_a$ 、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基 $NR_aSO_2R_a$ 、 $-SO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aC(O)OR_b$ 、 $-NR_aC(O)NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-OS(O)_2R_a$ 、 $-C(O)NR_cR_d$ 或 $-OC(O)NR_cR_d$ ，其中 Z^7 之單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_3-C_7) 鹵碳環、芳基、雜芳基及雜環係可選擇地經一或多個鹵素、 $-OH$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aC(O)_2R_b$ 、 $-$ 雜芳基、 $-$ 雜環、 $-O$ 雜芳基、 $-O$ 雜環、 $-NH$ 雜芳基、 $-NH$ 雜環或 $-S(O)_2NR_cR_d$ 取代；

每個 Z^8 係各別選自 $-NO_2$ 或 $-CN$ ；

每個 Z^9 係各別選自 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；

每個 Z^{10} 係各別選自：

i) 鹵素、側氧基、側硫基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_3-C_7) 環烷基 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_1-C_6)$ 鹵烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基及 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$ ；

ii) (C_1-C_6) 烷基，其係可選擇地經 $-OH$ 、 $-O-(C_1-$

C₆) 鹵烷基或 -O-(C₁-C₆) 烷基取代；及

iii) 芳基、雜環及雜芳基，該芳基、雜環及雜芳基係可選擇地經鹵素、(C₁-C₆) 烷基或 COOH 取代；

每個 Z¹¹ 係各別選自 Z¹⁰、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄) 烷基、-C(=O)-N((C₁-C₄) 烷基)₂、-C(=O)-芳基、-C(=O)-雜環或 -C(=O)-雜芳基；

每個 Z¹² 係各別選自 -NO₂、=NOR_a、側硫基、-芳基、-雜環、-雜芳基、-(C₃-C₇) 鹵碳環、-(C₃-C₇) 碳環、-O(C₃-C₇) 碳環、-O 鹵(C₃-C₇) 碳環、-O 芳基、-O 雜環、-O 雜芳基、-S(C₁-C₆) 烷基、-S(C₃-C₇) 碳環、-S 鹵(C₃-C₇) 碳環、-S 芳基、-S 雜環、-S 雜芳基、-S(O)(C₁-C₆) 烷基、-S(O)(C₃-C₇) 碳環、-S(O) 鹵(C₃-C₇) 碳環、-S(O) 芳基、-S(O) 雜環、-S(O) 雜芳基、-SO₂(C₁-C₆) 烷基、-SO₂(C₃-C₇) 碳環、-SO₂(C₃-C₇) 鹵碳環、-SO₂ 芳基、-SO₂ 雜環、-SO₂ 雜芳基、-NR_aR_a、-NR_aC(O)R_b、-C(O)NR_cR_d、-SO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂NR_cR_d、-NR_aSO₂O(C₃-C₇) 碳環或 -NR_aSO₂O 芳基；

每個 Z¹³ 係各別選自 -NO₂、-OH、=NOR_a、-SH、-CN、-(C₃-C₇) 鹵碳環、-O(C₁-C₆) 烷基、-O(C₂-C₆) 烯基、-O(C₂-C₆) 炔基、-O(C₁-C₆) 鹵烷基、-O(C₃-C₇) 碳環、-O(C₃-C₇) 鹵碳環、-O 芳基、-O 雜芳基、-O 雜環、-S(C₁-C₆) 烷基、-S(C₂-C₆) 烯基、-S(C₂-C₆) 炔基、-S(C₁-C₆) 鹵烷基、-S(C₃-C₇) 碳環、-S(C₃-C₇) 鹵碳環、-S 芳基、-S 雜芳基、-S 雜環、-S(O)(C₁-C₆) 烷基、-S(O)(C₂-C₆) 烯基、-S(O)(C₂-C₆) 炔基、-S(O)(C₁-C₆) 鹵烷基、-S(O)(C₃-C₇)

碳環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})$ 雜環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 鹵烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜芳基、 $-\text{SO}_2$ 雜環、 $-\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ ，其中 Z^{13} 之單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 鹵碳環、 (C_3-C_7) 碳環、芳基、雜芳基或雜環係可選擇地經一或多個鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、 $-\text{雜芳基}$ 、 $-\text{雜環}$ 、 $-\text{O雜芳基}$ 、 $-\text{O雜環}$ 、 $-\text{NH雜芳基}$ 、 $-\text{NH雜環}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 取代；

每個 Z^{14} 係各別選自 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{NOR}_a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{SO}_2(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{O}$ 芳基或 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_a$ ，其中 Z^{14} 之單獨或為基團之部分的任一 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 鹵碳環係可選擇地經一或多個鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、 $-\text{雜芳基}$ 、 $-\text{雜環}$ 、 $-\text{O雜芳基}$ 、 $-\text{O雜環}$ 、 $-\text{NH雜芳基}$ 、 $-\text{NH雜環}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 取代；

每個 R_a 係各別為 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 烯基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 炔基、 (C_3-C_7) 碳環、雜環、芳基、芳基 (C_1-C_6)

烷基 -、雜芳基或雜芳基 (C_1-C_6) 烷基 -，其中 R_a 之單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_3-C_7) 碳環、雜環、芳基或雜芳基係可選擇地經鹵素、OH 或氰基取代；

每個 R_b 係各別為 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、(C_3-C_7) 碳環、雜環、芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基 -、雜芳基或雜芳基 (C_1-C_6) 烷基 -，其中 R_b 之任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、(C_3-C_7) 碳環、雜環、芳基或雜芳基係可選擇地經鹵素、OH 或氰基取代；

R_c 和 R_d 係各別獨立選自 H、(C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_3-C_7) 碳環、芳基、芳基 (C_1-C_6) 烷基 -、雜環、雜芳基或雜芳基 (C_1-C_6) 烷基 -，其中 R_c 或 R_d 之單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、(C_3-C_7) 碳環、雜環、芳基及雜芳基係可選擇地經鹵素、OH 或氰基取代；或， R_c 和 R_d 及與彼等連接之氮一起形成雜環，其中 R_c 和 R_d 及與彼等連接之氮一起形成之任何雜環係可選擇地經鹵素、OH 或氰基取代；

每個 R_e 係各別選自 $-OR_a$ 、(C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 碳環（其中 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_7) 碳環係經一或多個 Z^6 取代且係可選擇地經一或多個 Z^1 取代）、 $-(C_2-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基或 $-(C_2-C_6)$ 炔基（其中任一 $-(C_2-C_6)$ 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基及 $-(C_2-C_6)$ 炔基係可選擇地經一或多個 Z^1 取代）、芳基、雜環或雜芳基（其中任一芳基、雜環及雜芳基係經一或多個 Z^5 取代）；

芳基可選擇地經一或多個各別獨立選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $-N((C_1-C_6)烷基)_2$ 之基取代，其中該 (C_1-C_6) 烷基可選擇地經羥基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、氰基或側氧基取代；

b) (C_3-C_{14}) 碳環，其中該 (C_3-C_{14}) 碳環可選擇地經一或多個 Z^1 基取代，其中兩個 Z^1 基及與彼等連接之一或多個原子可選擇地一起形成 (C_3-C_7) 碳環或雜環；及

c) 芳基、雜芳基及稠合-雜環，其中任一芳基、雜芳基及稠合-雜環係經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

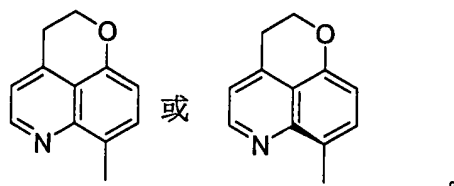
5. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^4 選自：

a) 芳基、雜環及雜芳基，其中任一芳基、雜環及雜芳基可選擇地經一或多個各別獨立選自鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $-N((C_1-C_6)烷基)_2$ 之基取代，其中該 (C_1-C_6) 烷基可選擇地經羥基、 $-O(C_1-C_6)$ 烷基、氰基或側氧基取代；及

b) 芳基、雜芳基及稠合-雜環，其中任一芳基、雜芳基及稠合-雜環係經一或多個 Z^7 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

6. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^4 選自：

中 R^4 係：



9. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^1 選自：

- a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；
- b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；
- c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SO_2-R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，且其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；
- d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或-

$C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，且其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) 芳基、雜芳基、雜環、-X 芳基、-X 雜芳基及 -X 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

10. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R^1 選自：

a) H、鹵素及 (C_1-C_6) 烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、氰基、芳基、雜環及雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

c) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選

擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

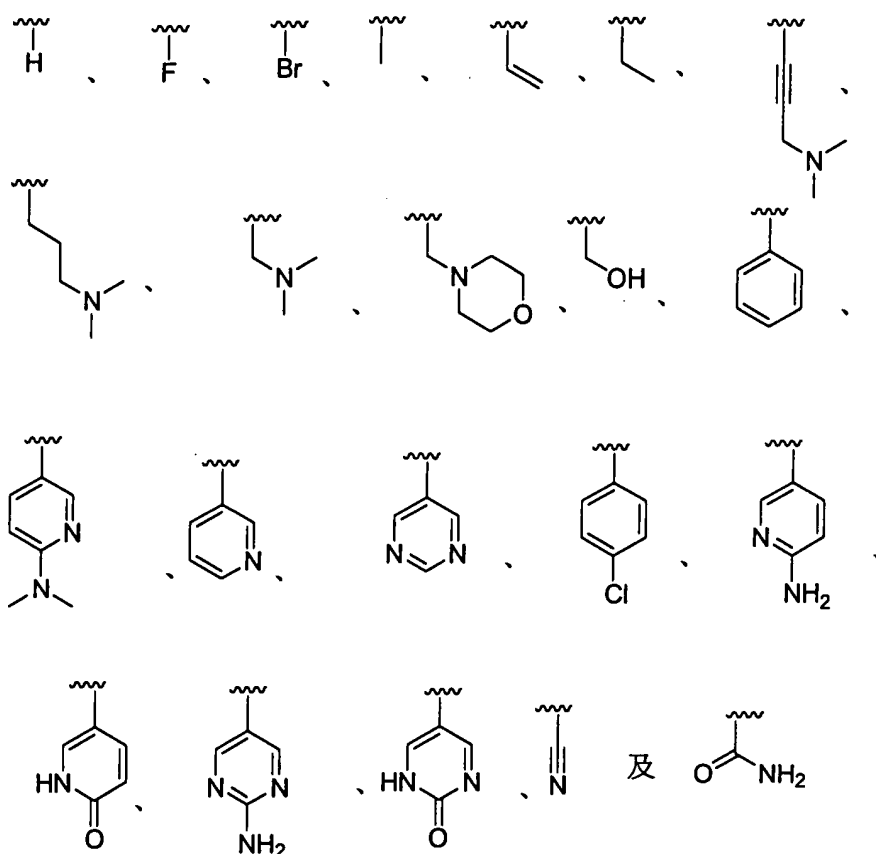
d) $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) 芳基、雜芳基及雜環，其中該芳基、雜芳基及雜環各別經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基各別經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

11. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R^1 選自：



12. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^1 係鹵素。

13. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^2 選自：

- a) H、 (C_1-C_6) 烷基及 $-O(C_1-C_6)$ 烷基；
- b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環、雜芳基、鹵素、硝基及氰基；
- c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 $(C_2-$

C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中該芳基、雜環或雜芳基各別可選擇地經一或多個 Z^{11} 基取代；及

d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中任一 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

14. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R^2 選自：

a) (C_1-C_6) 烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基和 (C_1-C_6) 鹵烷基；

c) $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6)

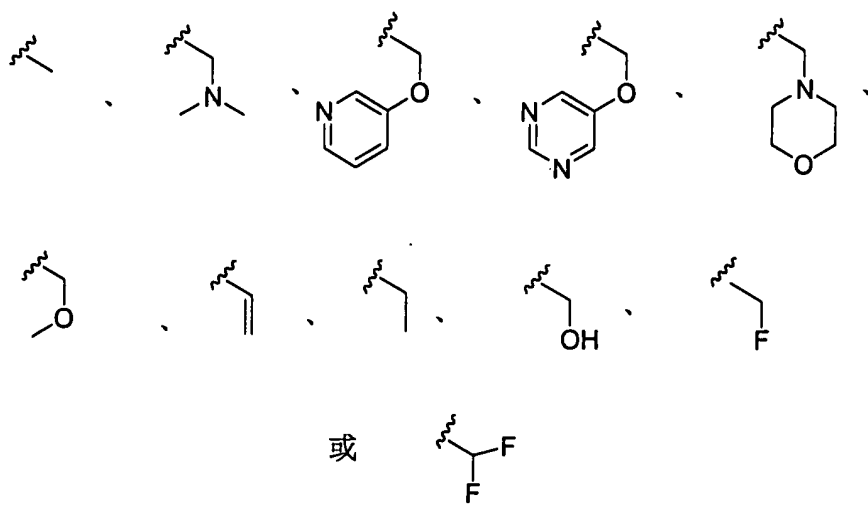
炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中芳基、雜環或雜芳基各別可選擇地經一或多個 Z^{11} 基取代；

d) $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

f) (C_2-C_6) 烯基，其中該 (C_2-C_6) 烯基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

15. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^2 係：



16. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^2 係甲基。

17. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^6 選自：

- a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；
- b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_7) 環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基，其中 R^6 之任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；
- c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SO_2-R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中 R^6 之任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；
- d) $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基- (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- (C_1-C_6) 鹵烷基、 $-鹵(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2NR_cR_d$ 、 $-NR_aSO_2O(C_3-C_7)$ 碳環、 $-NR_aSO_2O$ 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-雜環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-雜環、 $-(C_3-C_7)$ 碳環- Z^1 及 $-鹵(C_1-C_6)$ 烷基- Z^3 ，其中單獨

或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) 芳基、雜芳基、雜環、-X芳基、-X雜芳基及-X雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中任一 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

18. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^6 選自：

a) H、鹵素及 (C_1-C_6) 烷基；

b) (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基及芳基，其中任一芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

c) $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^1 和 $-(C_1-C_6)$ 烷基-O- R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中 R^6 之任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

d) $-(C_2-C_6)$ 炔基- (C_3-C_7) 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-芳基

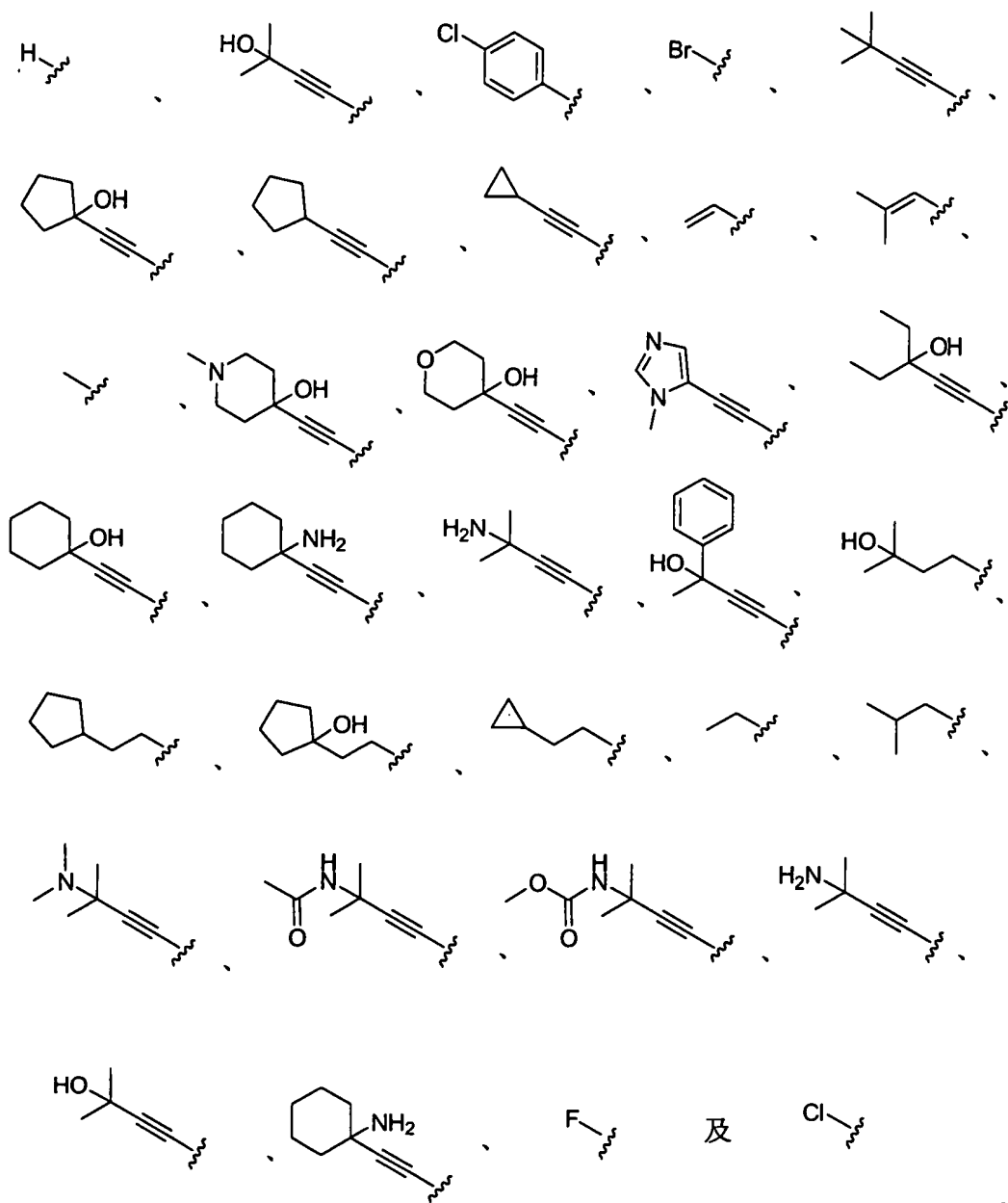
、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 雜芳基 及 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 雜環，其中該 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - $-(C_3-C_7)$ 碳環、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 芳基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 雜芳基 及 $-(C_2-C_6)$ 炔基 - 雜環 可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) 芳基，其中該芳基係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

g) (C_2-C_6) 烯基 和 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_2-C_6) 烯基 和 (C_2-C_6) 炔基 各別獨立經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

19. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R^6 選自：



20. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^6 係 H。

21. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^7 選自：

- a) H、鹵素、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)鹵烷基；
- b) (C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₇)環烷基、硝基、氰基、芳基、雜環及雜芳基，其中任一芳基、雜環或

雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

c) $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

d) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

e) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

及

g) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中任一 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

h) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中單獨或為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

22. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R^7 選自：

a) H、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_6) 鹵烷基；

b) (C_3-C_7) 環烷基、氰基、芳基及雜芳基，其中任一芳基或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

c) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中任一芳基、雜環或雜芳基可選擇地經一或多個 Z^{10} 基取代；

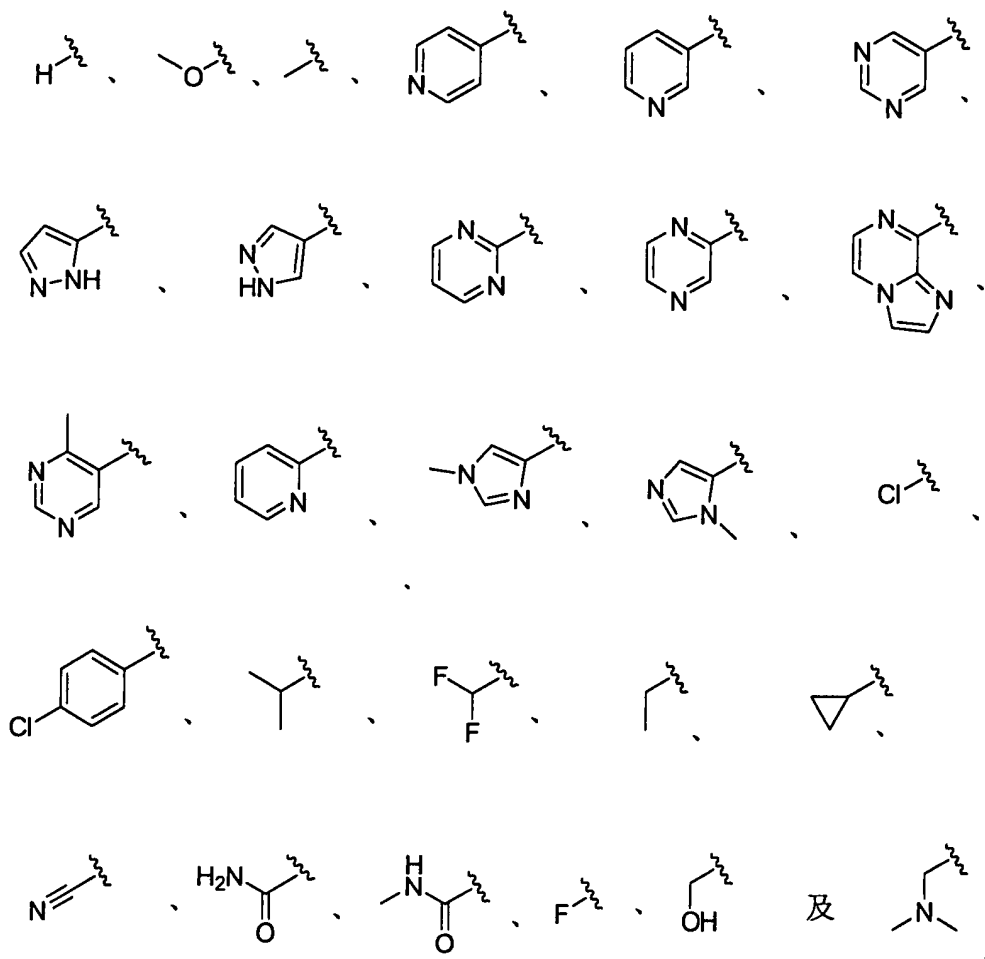
d) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基和雜芳基，其中該芳基和雜芳基各別經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C₁-C₆)鹵烷基和(C₃-C₇)碳環，其中該(C₁-C₆)鹵烷基和(C₃-C₇)碳環各別經一或多個Z⁶基取代且可選擇地經一或多個Z¹基取代；及

$$\text{g)} \quad -\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f \circ$$

23. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^7 選自：



24. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^7 係 H。

25. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其

中 R^8 選自：

a) 鹵素、硝基及氰基；

b) R^{11} 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-R^{11}$ 、 $-S-R^{11}$ 、 $-S(O)-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S-R^{11}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SO_2-R^{11} ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別可選擇地經一或多個 Z^{11} 基取代；

c) $-N(R^9)R^{10}$ 、 $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-SO_2-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- R^{11} 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

d) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基、雜芳基、雜環、 $-X$ 芳基、 $-X$ 雜芳基及 $-X$ 雜環，其中單獨或為基團之部分的任一芳基、雜芳基及雜環係經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 碳環、 (C_2-C_6) 烯基及 (C_2-C_6) 炔基各別獨立經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

g) $-NR_eR_f$ 、 $-C(O)NR_eR_f$ 、 $-OC(O)NR_eR_f$ 、 $-SO_2NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)-NR_eR_f$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-O-C(O)-NR_eR_f$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-SO_2NR_eR_f$ ，其中為基團之部分的任一 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代。

26. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R^8 選自：

a) 鹵素和氰基；

b) R^{11} 、 $-O-R^{11}$ 及 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基，其中該芳基、雜環及雜芳基各別可選擇地經一或多個 Z^{11} 基取代；

c) $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$ ，其中每個 R^9 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷基，且每個 R^{10} 係各別選自 R^{11} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-R^{11}$ 、 $-SO_2-R^{11}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 或 $-C(=O)N(R^9)R^{11}$ ，其中每個 R^{11} 係各別選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、雜環或雜芳基；

d) (C_1-C_6) 烷基，其中該 (C_1-C_6) 烷基係經一或多個 Z^2

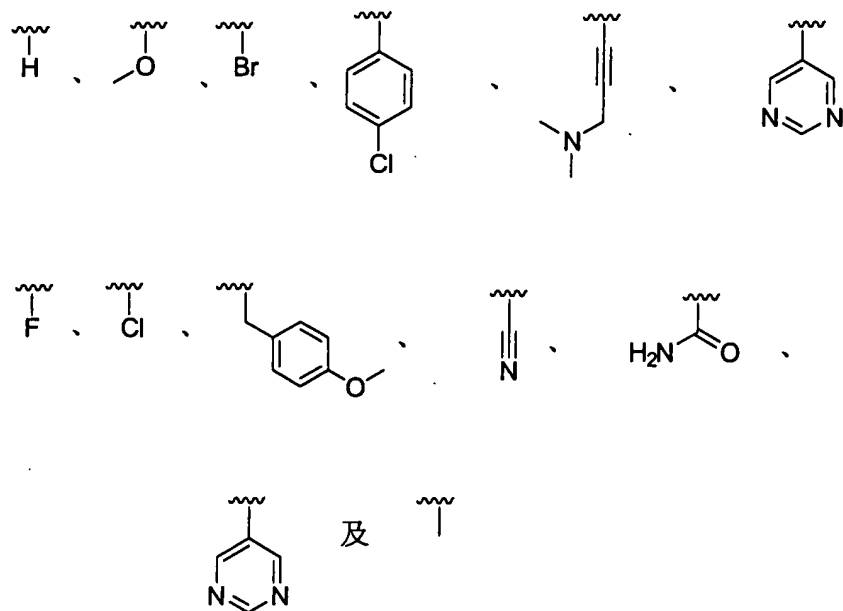
基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

e) 芳基和雜芳基，其中該芳基和雜芳基各別獨立經一或多個 Z^5 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；

f) (C_2-C_6) 炔基，其中該 (C_2-C_6) 炔基係經一或多個 Z^6 基取代且可選擇地經一或多個 Z^1 基取代；及

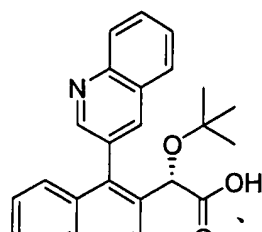
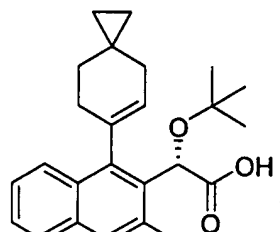
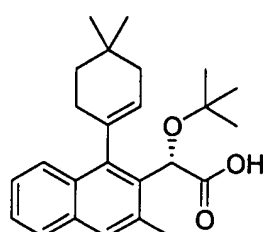
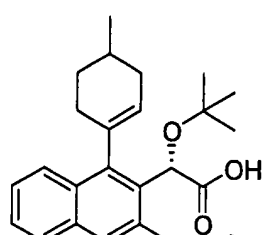
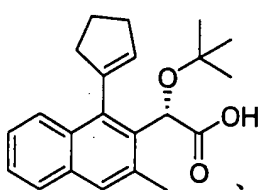
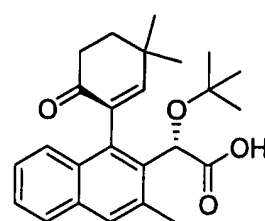
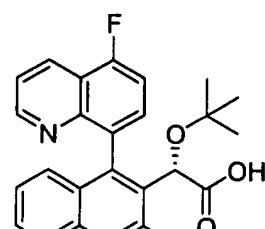
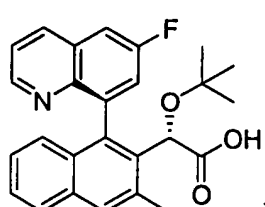
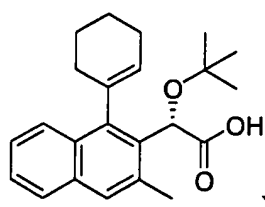
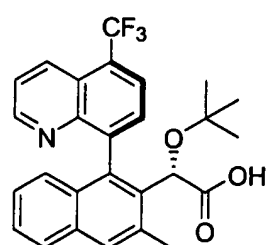
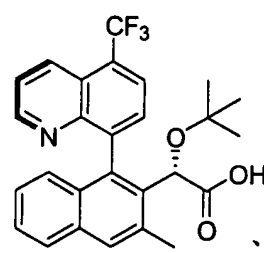
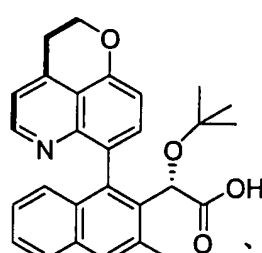
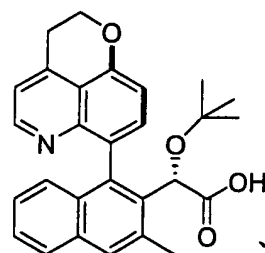
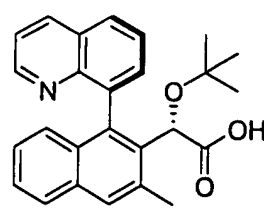
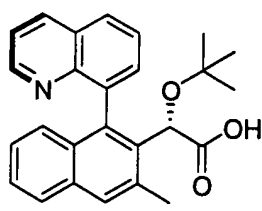
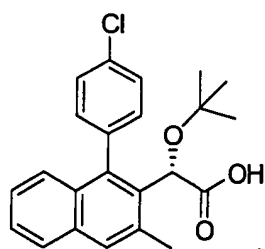
g) $-C(O)NR_eR_f$ 。

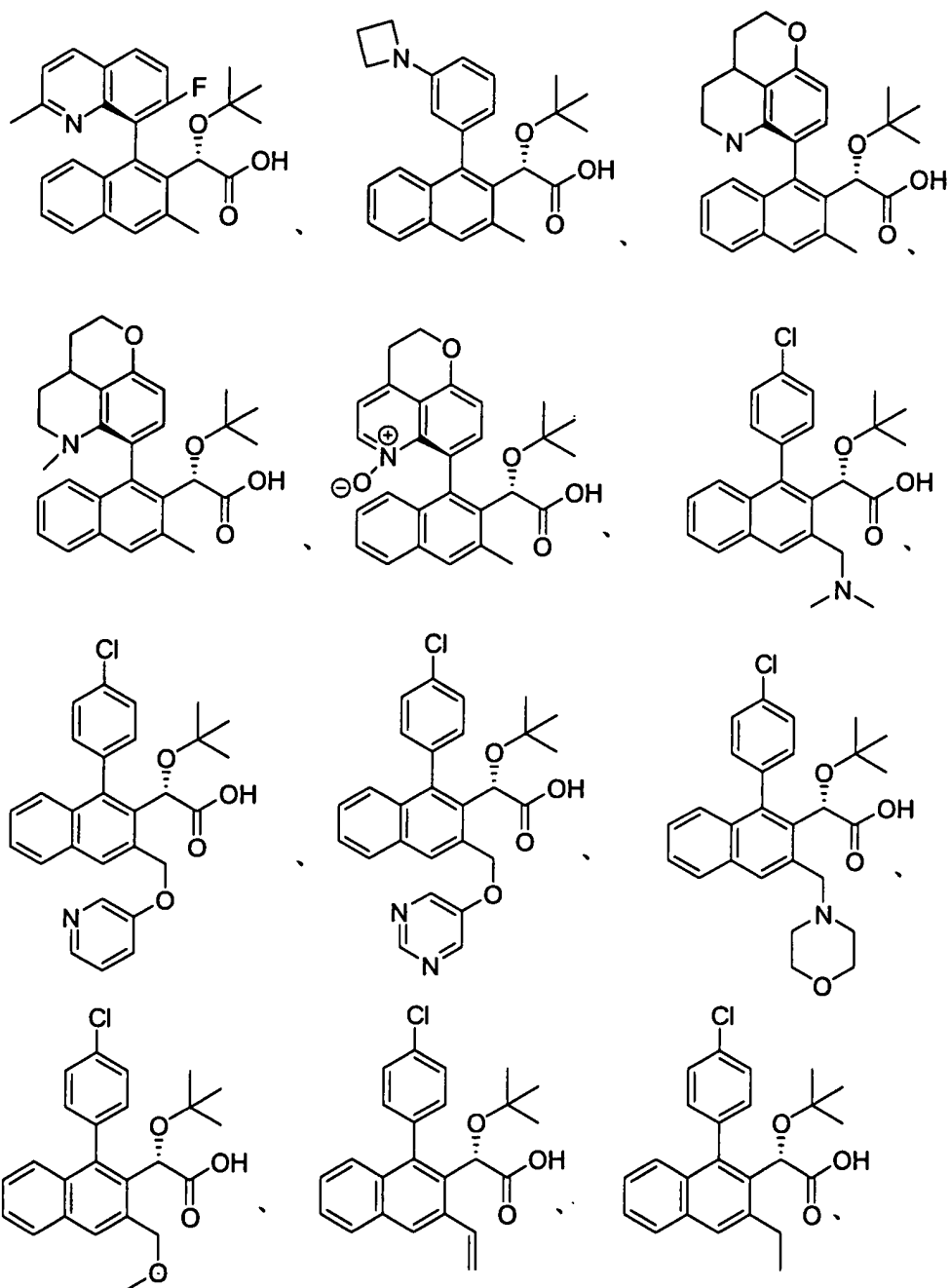
27. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R^8 選自：

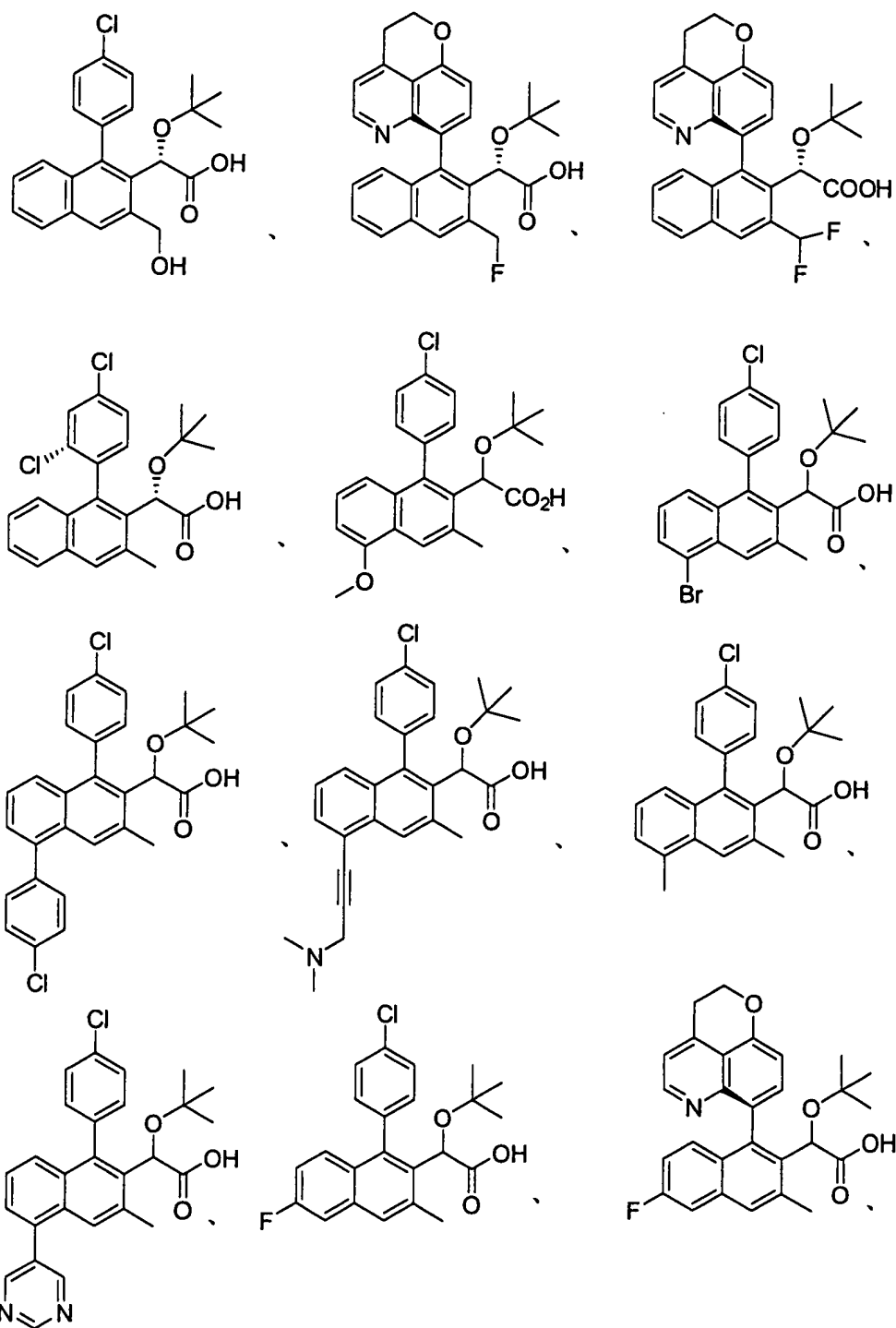


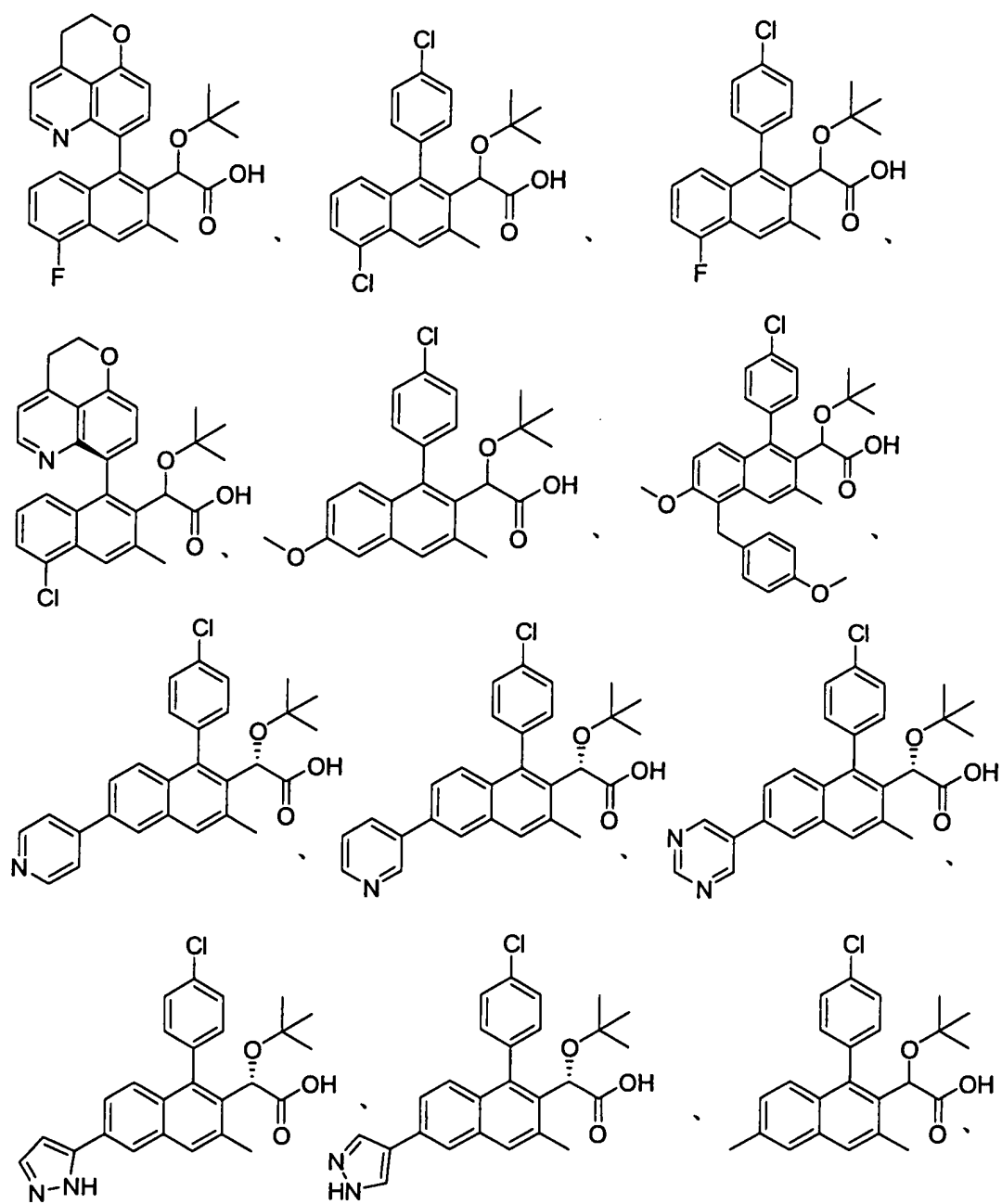
28. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 R^8 係 H 。

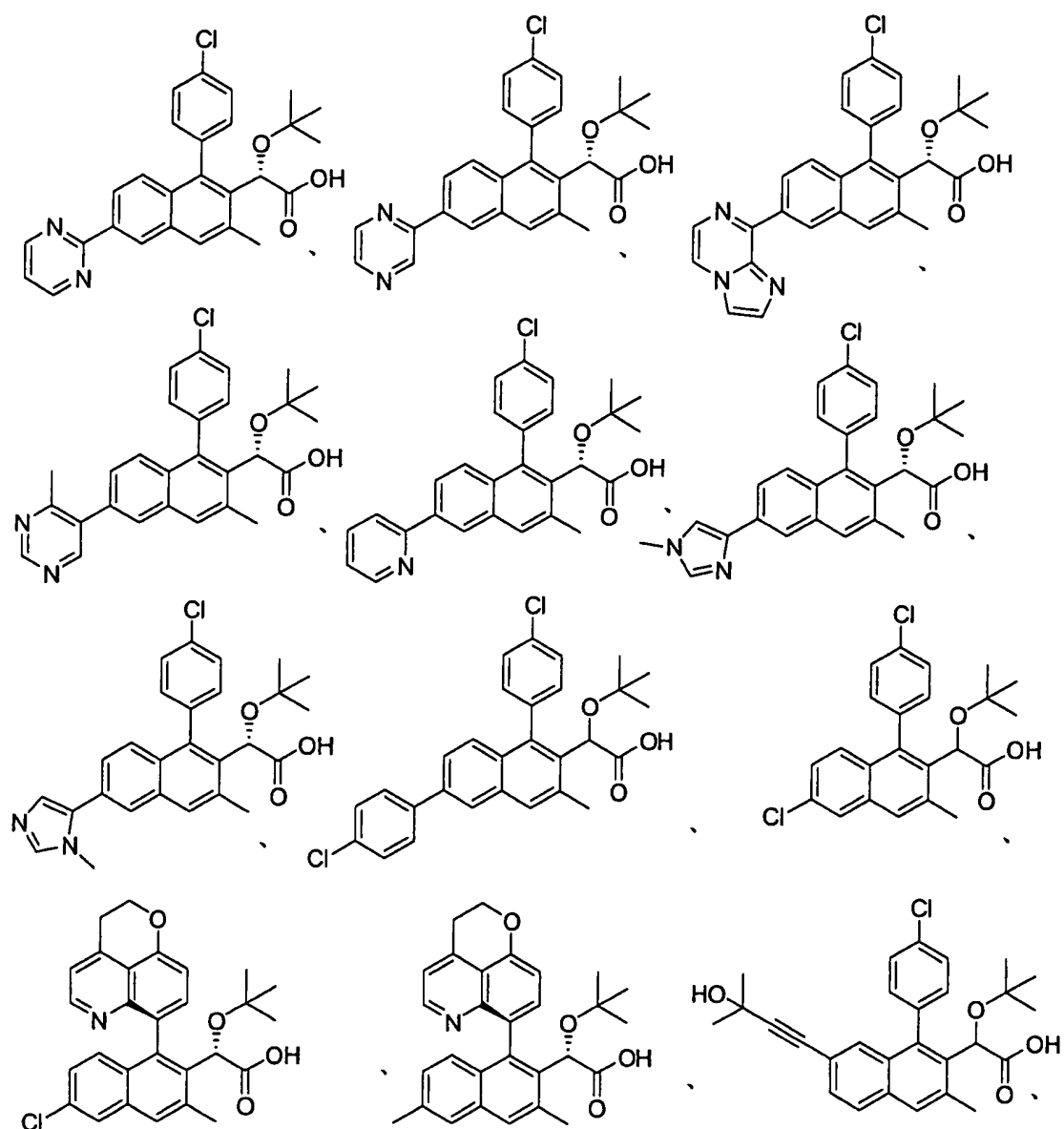
29. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自：

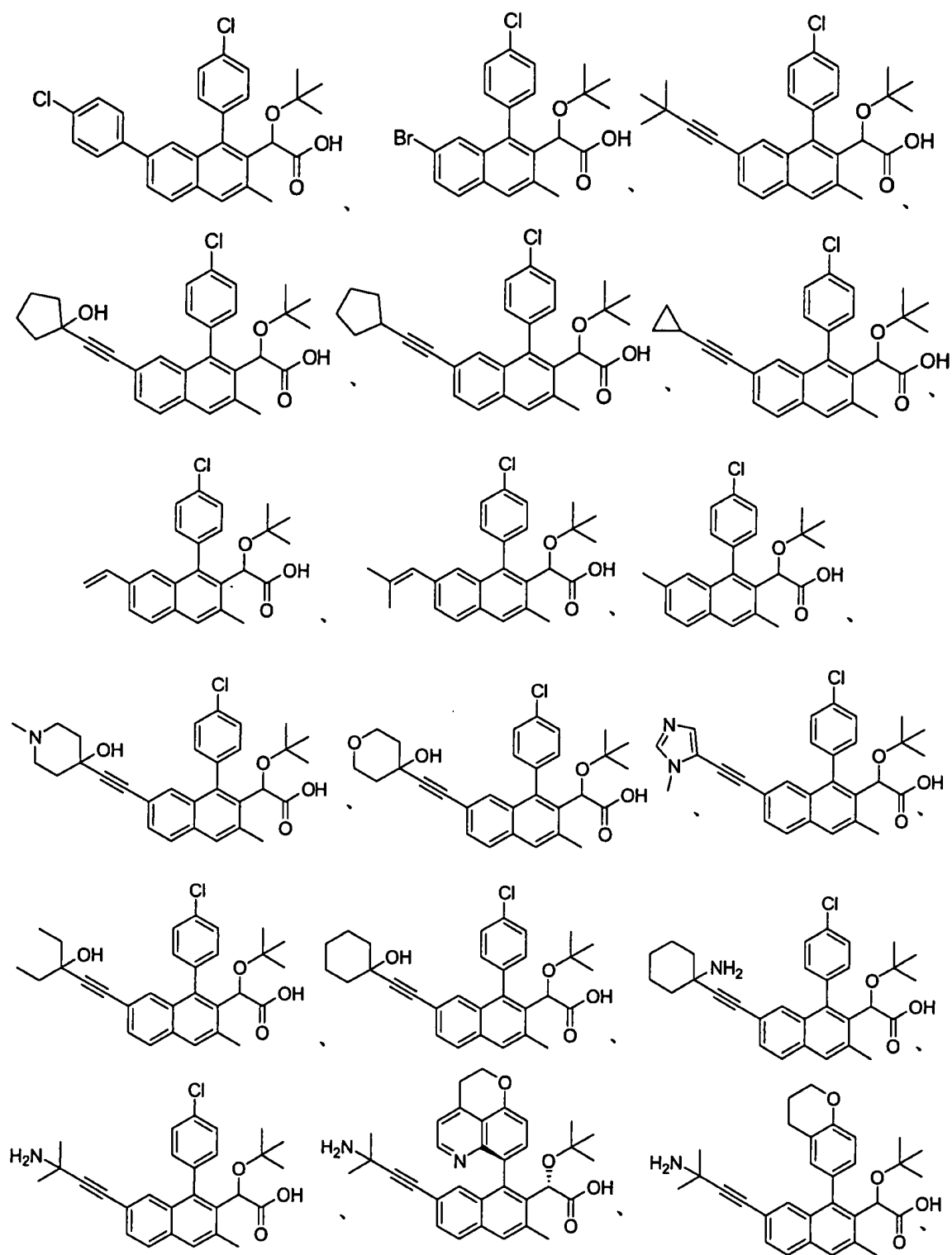


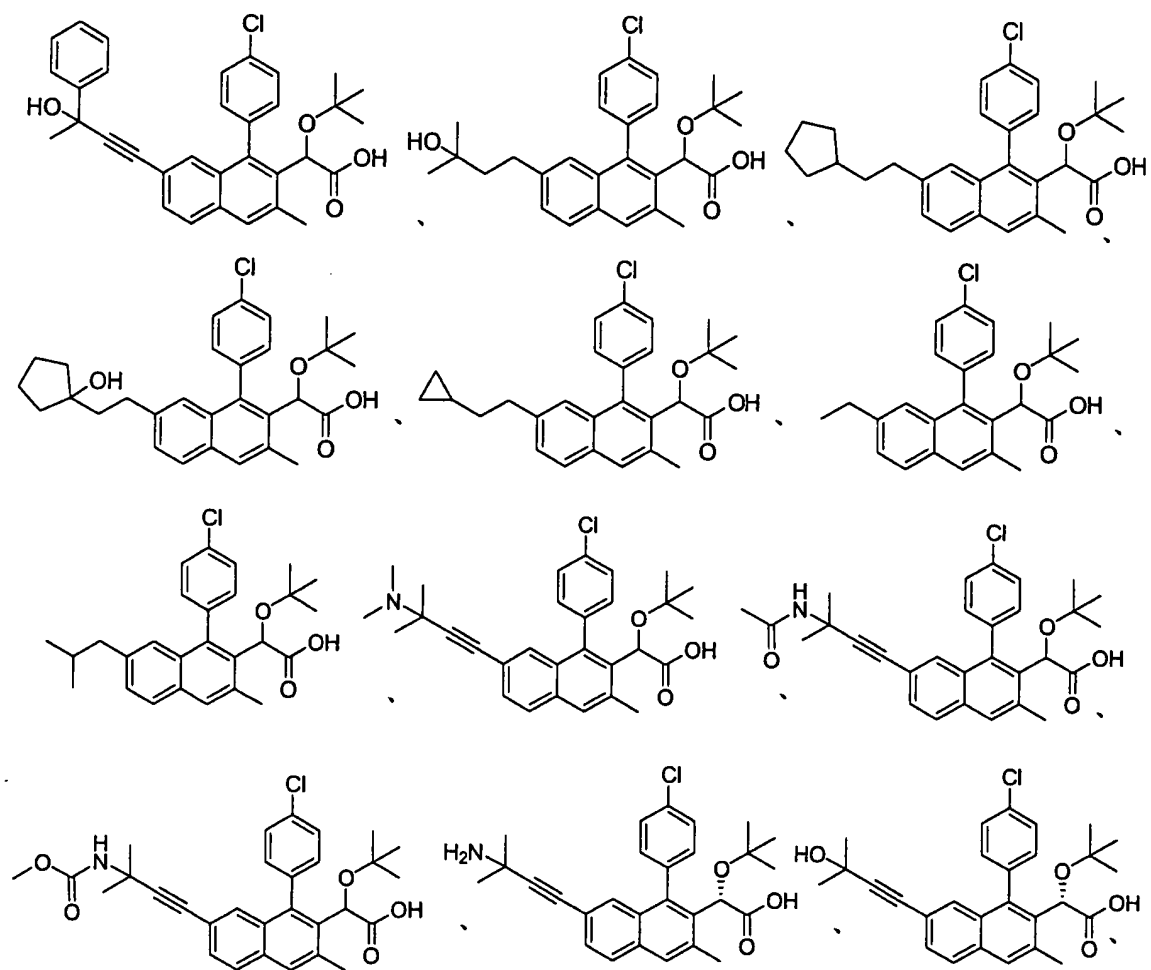


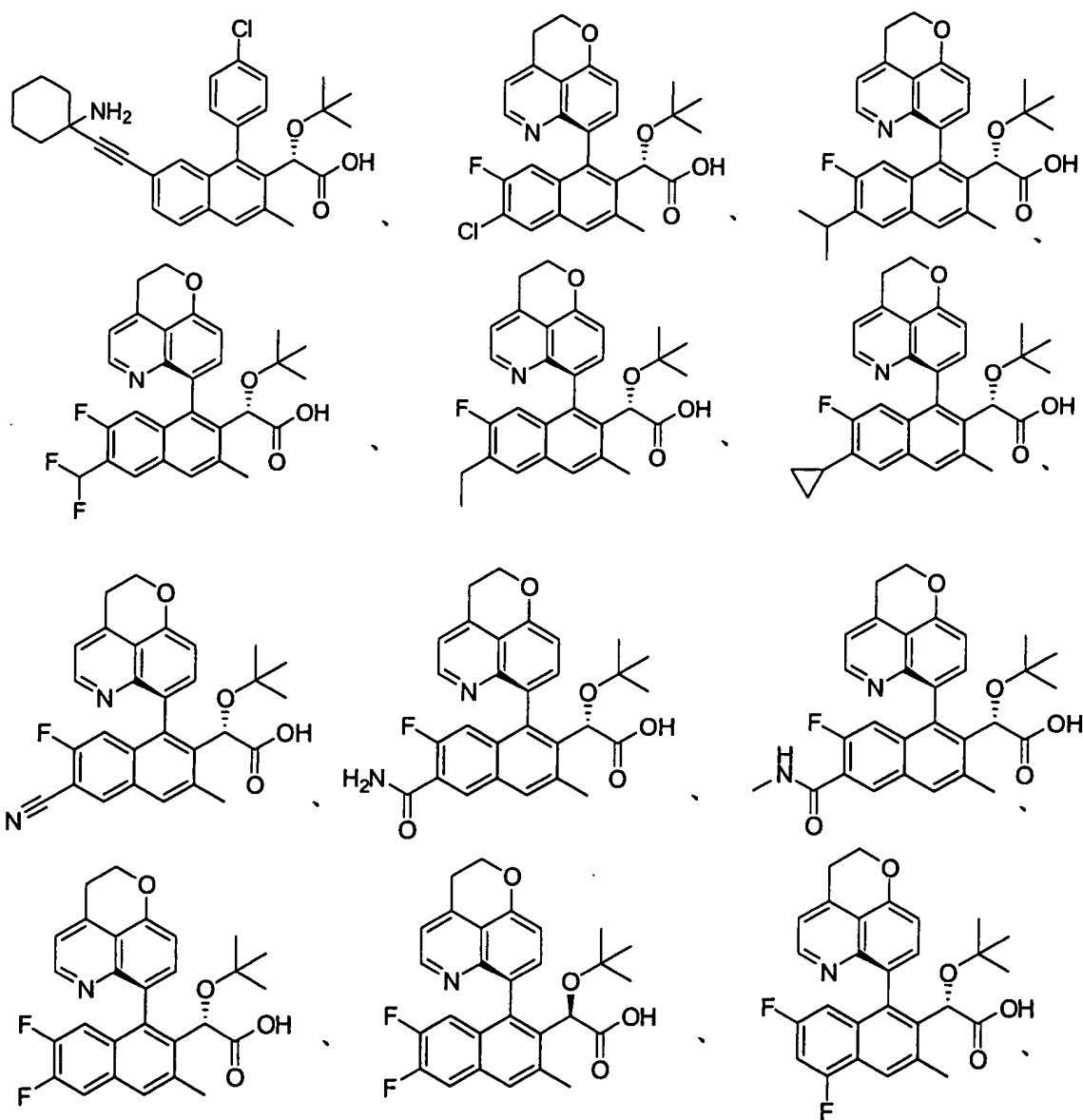


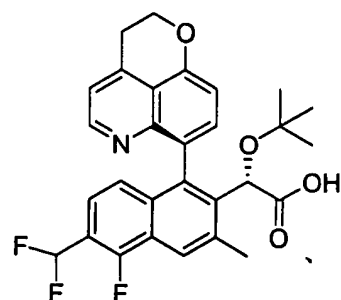
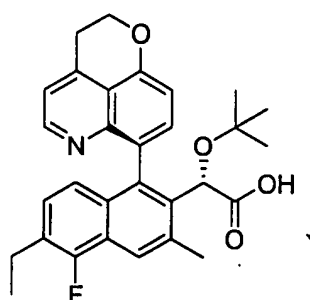
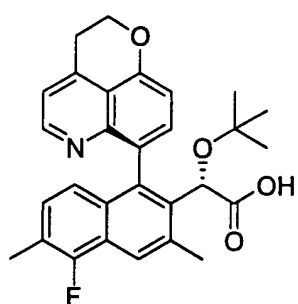
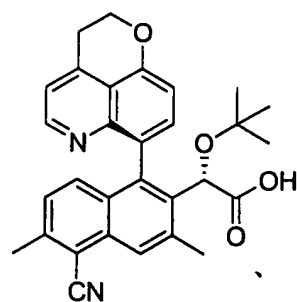
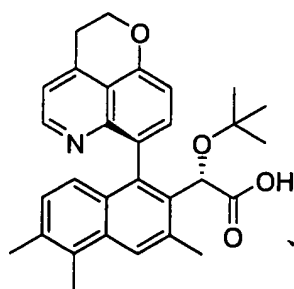
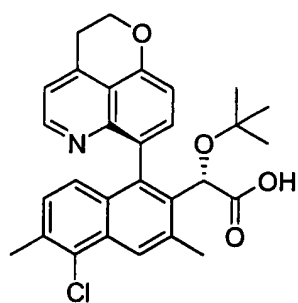
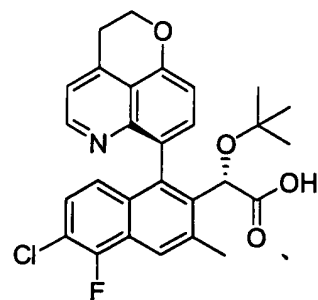
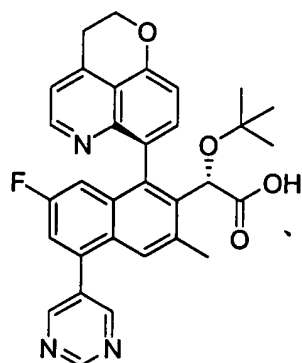
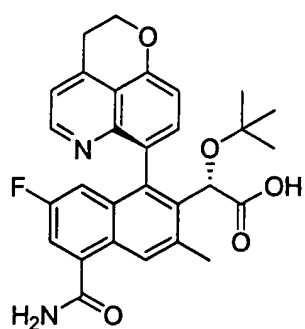
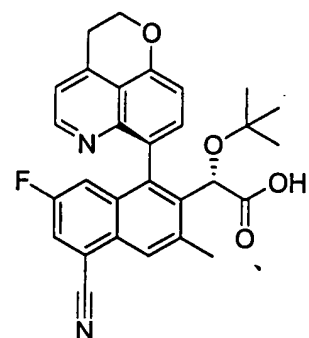
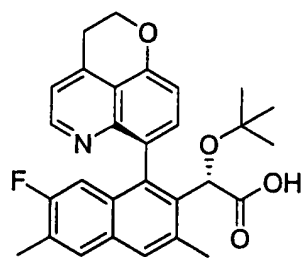
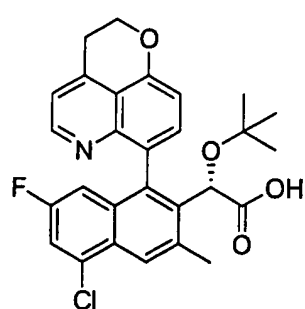


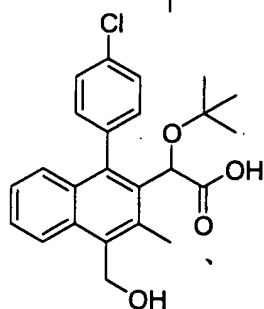
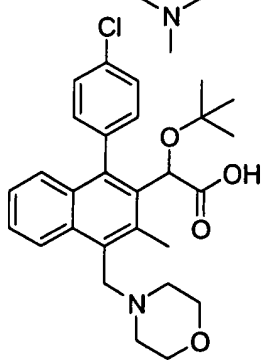
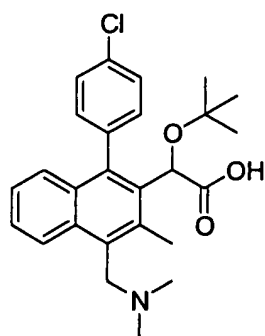
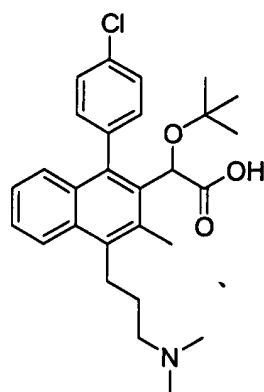
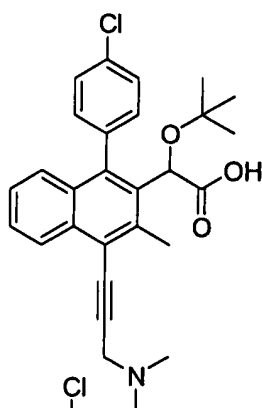
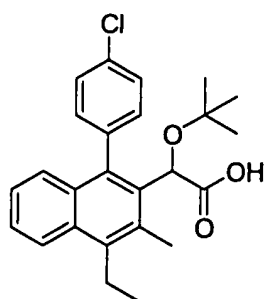
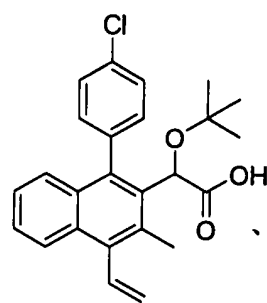
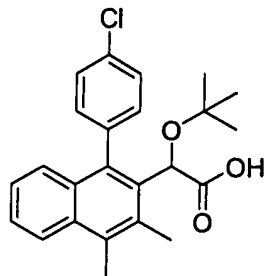
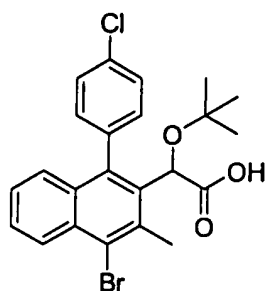
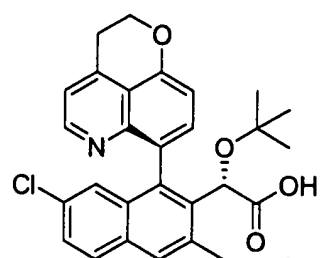
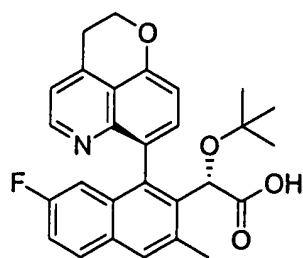
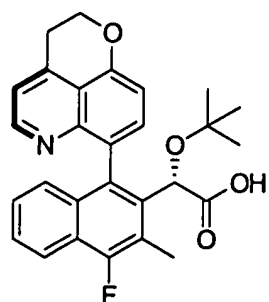


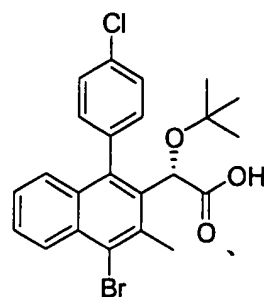
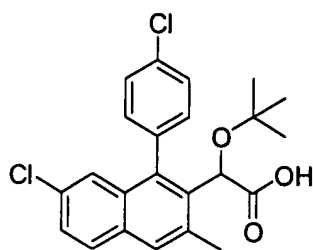
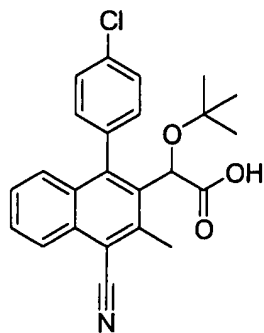
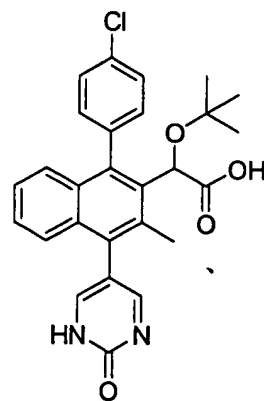
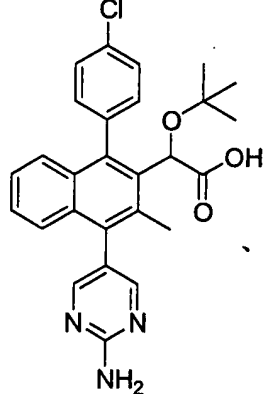
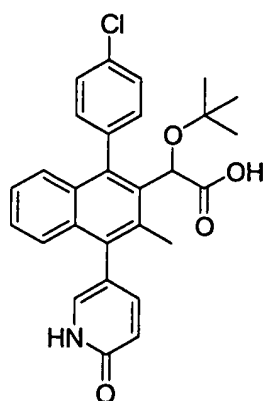
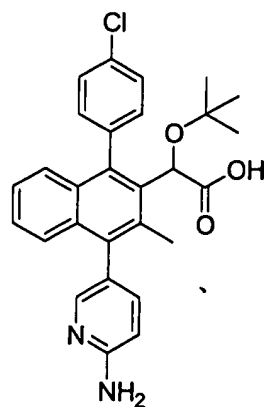
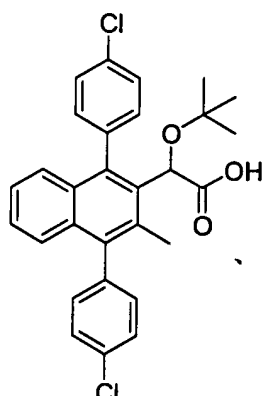
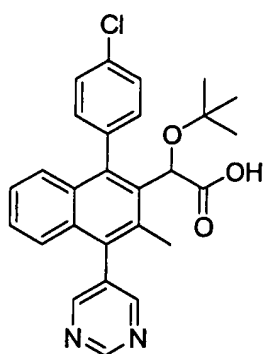
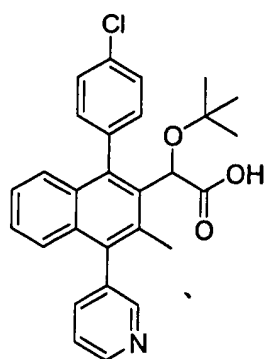
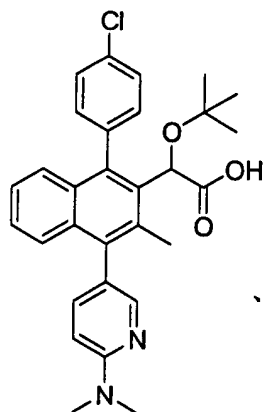
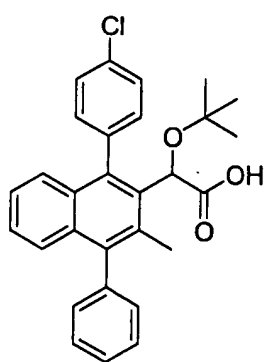


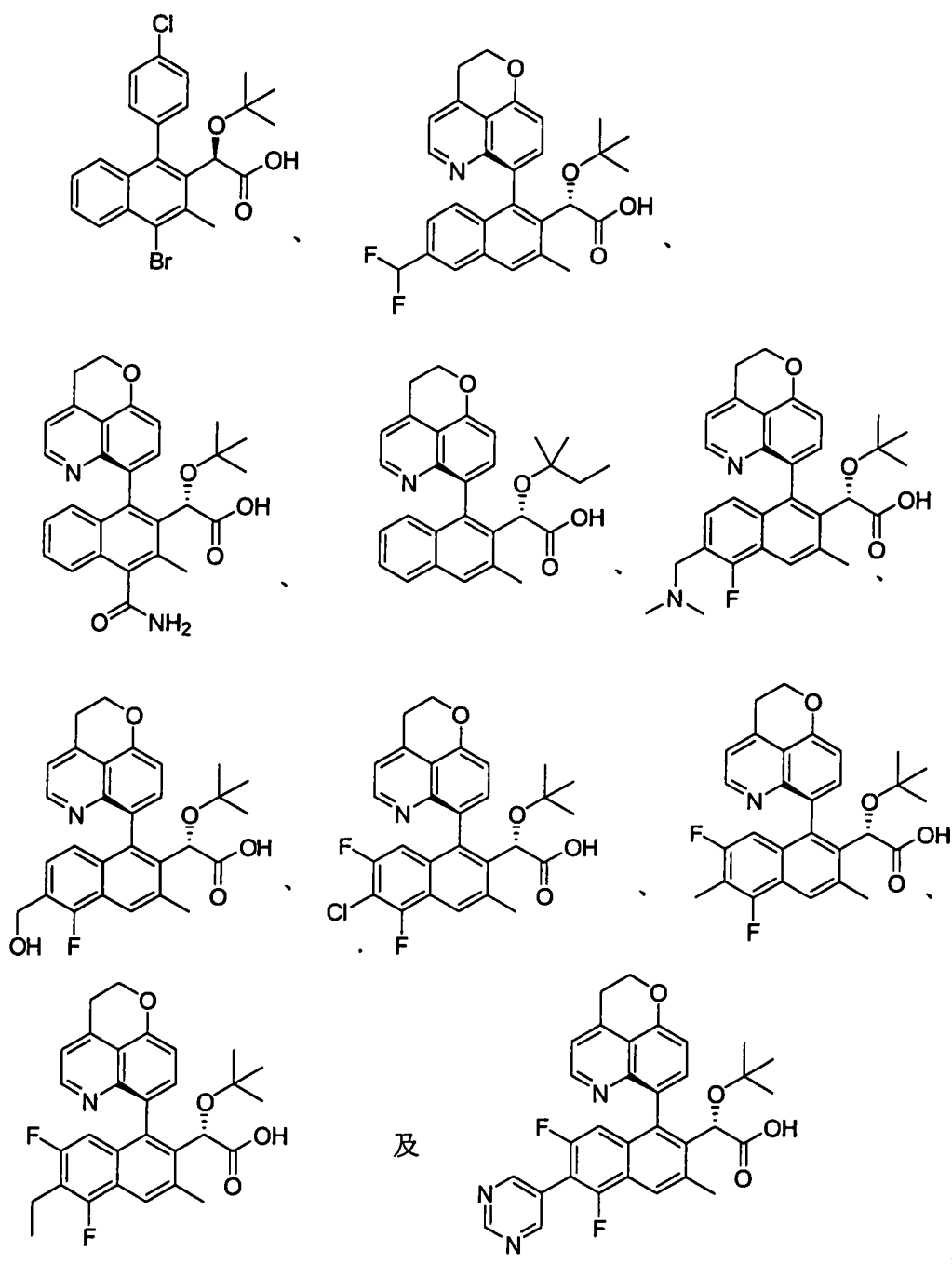












及彼之鹽。

30. 如申請專利範圍第1至29項中任一項之化合物或彼之藥學上可接受之鹽，其係用於藥物治療。

31. 如申請專利範圍第1至29項中任一項之化合物或彼之藥學上可接受之鹽，其係用於製備供處理哺乳動物體內 HIV 病毒增生、治療 AIDS 或遲延 AIDS 或 ARC 徵候群之開

始之藥物。

32. 如申請專利範圍第1至29項中任一項之化合物或彼之藥學上可接受之鹽，其係用於治療性預防或治療性處理HIV病毒增生或AIDS或用於治療性處理遲延AIDS或ARC徵候群之開始。

33. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1至29項中任一項之式I化合物或彼之藥學上可接受之鹽及藥學上可接受之載體。

34. 一種如申請專利範圍第1至29項中任一項之式I化合物或彼之藥學上可接受之鹽於製備供處理哺乳動物體內HIV病毒增生、治療AIDS或遲延AIDS或ARC徵候群之開始的藥物之用途。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 I

