



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I743088 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：106105646

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 20 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/14 (2006.01)**C07D495/14 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)**A61K31/4162 (2006.01)**A61K31/4188 (2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61K31/438 (2006.01)**A61K31/454 (2006.01)**A61K31/5377 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P31/12 (2006.01)*

(30)優先權：2016/02/19

中國大陸

201610094757.0

2016/04/20

中國大陸

201610247693.3

2016/05/16

中國大陸

201610324408.3

2016/09/13

中國大陸

201610821994.2

(71)申請人：大陸商正大天晴藥業集團股份有限公司(中國大陸) CHIA TAI TIANQING
PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

中國大陸

大陸商南京明德新藥研發股份有限公司(中國大陸) MEDSHINE DISCOVERY INC.
(CN)

中國大陸

(72)發明人：劉世嵐 LIU, SHILAN (CN)；王大海 WANG, DAHAI (CN)；梁貴柏 LIANG, GUIBAI
(CN)；胡國平 HU, GUOPING (CN)；黎 健 LI, JIAN (US)；陳 曙輝 CHEN,
SHUHUI (US)

(74)代理人：許世正

(56)參考文獻：

WO 2012/142237A1

WO 2016/059412A1

1999 年 4 月 26 日，THE SYNTHESIS OF IMIDAZOL WHICH MIMIC CYCLIC
CARBOXONIUM IONS FORMED DURING THE GLYCOSIDASE-CATALYSED HYDROSIS
OF OLIGO AND POLYSACCHARIDES。

審查人員：張榮興

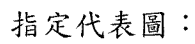
申請專利範圍項數：9 項 圖式數：2 共 227 頁

(54)名稱

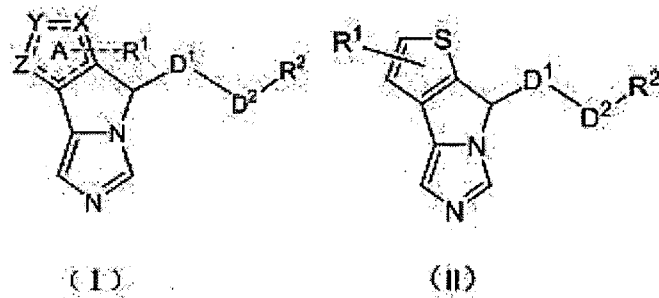
作為免疫調節劑的三並環化合物

(57)摘要

本發明涉及通式 I 和通式 II 的化合物或其藥學上可接受的鹽及其藥物組合物，該通式 I 和通式 II 的化合物或其藥學上可接受的鹽及其藥物組合物具有吡啶 2,3-雙加氧酶(IDO)抑制活性，能治療由吡啶 2,3-雙加氧酶(IDO)介導的免疫抑制疾病，如傳染性疾病或癌症。



特徵化學式：



I743088

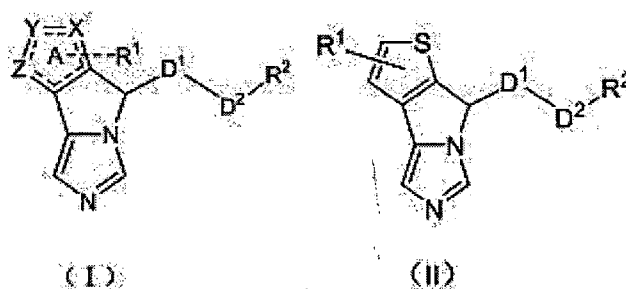
【發明摘要】

【中文發明名稱】 作為免疫調節劑的三並環化合物

【中文】

IPC 分類：
C07D 487/14 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

本發明涉及通式I和通式II的化合物或其藥學上可接受的鹽及其藥物組合物，該通式I和通式II的化合物或其藥學上可接受的鹽及其藥物組合物具有吲哚2,3-雙加氧酶(IDO)抑制活性，能治療由吲哚2,3-雙加氧酶(IDO)介導的免疫抑制疾病，如傳染性疾病或癌症。

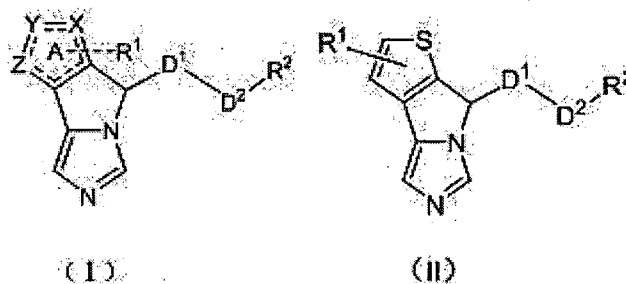


【指定代表圖】 圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為免疫調節劑的三並環化合物

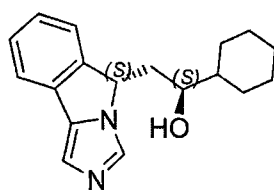
【技術領域】

【0001】 本發明屬於醫藥領域，具體涉及作為免疫調節劑的三並環化合物或其藥學上可接受的鹽。

【先前技術】

【0002】 色氨酸(Trp)為蛋白質、煙酸和神經傳導物質 5-羥色胺生物合成所必需的一種氨基酸，吲哚胺 2,3-雙加氧酶(也稱作 INDO 或 IDO)催化將 L-色氨酸降解為 N-甲醯犬尿氨酸的第一限速步驟。在人體細胞中，IFN- γ 刺激誘導 IDO 的啟動，導致色氨酸耗盡，從而阻止剛地弓形蟲和沙眼衣原體等色氨酸依賴細胞病原體的增長。IDO 的活性還對許多腫瘤細胞具有抗增殖作用，在異體腫瘤的排斥反應過程中，已發現體內 IDO 誘導，表明這種酶在腫瘤排斥過程中可能發揮的作用。

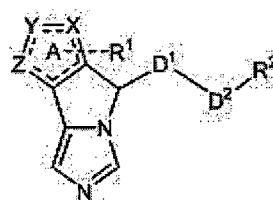
【0003】 IDO 的小分子抑制劑可被開發以治療或預防 IDO-相關疾病。例如，PCT 公開 WO 99/29310 報導了改變 T 細胞介導的免疫的方法，包括使用 IDO 抑制劑改變色氨酸和色氨酸代謝物的局部胞外濃度，該 IDO 抑制劑諸如 1-甲基-DL-色氨酸、對-(3-苯並呋喃基)-DL-丙氨酸、對-[3-苯並(b)噻吩基]-DL-丙氨酸和 6-硝基-L-色氨酸)(Munn, 1999)。在 WO 03/087347 中還報導了製備用於提高或降低 T 細胞耐受性的抗原呈遞細胞的方法(Munn, 2003)。具有吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)抑制活性的化合物還在 WO 2004/094409、WO 2009/073620、WO 2009/132238、WO2011/056652 和 WO 2012/142237 中報導。特別是，WO 2012/142237 的化合物包含一系列具有強力 IDO 抑制活性的三環(tricyclic)咪唑並異吲哚，其中包括 NLG-919，結構式如下所示：



NLG-919

【發明內容】

【0004】 一方面，本發明提供通式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽，



(I)

其中，

環 A 是雜芳環，X、Y、Z 分別獨立地選自 C、O、N、S 原子，且 X、Y、Z 不同時為 C 原子，A 環可任選地被 1 或 2 個 R^1 取代；

D^1 為 $(CR^{A1}R^{B1})_p$ ；

D^2 為 $(CR^{A2}R^{B2})_q$ 、 NR^3 、O、S、SO、 SO_2 、C(O)、OC(O)、C(O)O、 $NR^3C(O)$ 、C(O) NR^3 、 NR^3SO_2 、 SO_2NR^3 、 $NR^3C(O)NR^4$ 或 $NR^3SO_2NR^4$ ；

R^2 選自 H、OH、 NR^3R^4 、鹵素、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、或 3~12 員飽和、部分飽和或芳香的單、雙或三環基團，該環基團可任選地包括 1、2 或 3 個選自 O、N、S 的雜原子，該環可任選地被 1、2 或 3 個 R 取代；

每個 R^1 可獨立地選自 OH、 NR^3R^4 、鹵素、CN、COOH、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{3-6} 環烷基、苯基、鹵代苯基、5~6 員雜芳基或鹵代 5~6 員雜芳基；

每個 R 獨立選自 OH、 NR^3R^4 、鹵素、氧代基、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 6~12 員芳基；上述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 6~12 員芳基可任選地被 1 或 2 個 OH、鹵素、 NH_2 、CN 或 COOH 取代；

R^3 和 R^4 分別獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、鹵代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 雜烷基、鹵代 C_{1-6} 雜烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{3-6} 環烷基、苯基、鹵代苯基、5~6 員雜芳基或鹵代 5~6 員雜芳基；

R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{A2} 和 R^{B2} 分別獨立地選自 H、OH、 NH_2 、鹵素、鹵代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-4} 烷基；

p 為 0、1 或 2；

q 為 0 或 1。

【0005】 在本發明式 I 化合物的一個實施方式中，環 A 為噻吩環，該噻吩環可任選地被 1 或 2 個 R^1 取代。

【0006】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，環 A 是雜芳環，其可任選地被 1 或 2 個 R^1 取代；其中，

X 和 Y 選自 C，Z 選自 S；或

X 和 Z 選自 C，Y 選自 S；或

Y 和 Z 選自 C，X 選自 S；或

X 和 Y 選自 C，Z 選自 O；或

X 和 Z 選自 C，Y 選自 O；或

Y 和 Z 選自 C，X 選自 O；或

X 和 Y 選自 C，Z 選自 N；或

X 和 Z 選自 C，Y 選自 N；或

Y 和 Z 選自 C，X 選自 N；或

X 和 Y 選自 N，Z 選自 C；或

X 和 Z 選自 N，Y 選自 C；或

Y 和 Z 選自 N，X 選自 C；或

X、Y 和 Z 同時選自 N；或

X 選自 C，Y 選自 N，Z 選自 O；或

X 選自 C，Y 選自 O，Z 選自 N；或
 X 選自 N，Y 選自 C，Z 選自 O；或
 X 選自 N，Y 選自 O，Z 選自 C；或
 X 選自 O，Y 選自 N，Z 選自 C；或
 X 選自 O，Y 選自 C，Z 選自 N；或
 X 選自 C，Y 選自 N，Z 選自 S；或
 X 選自 C，Y 選自 S，Z 選自 N；或
 X 選自 N，Y 選自 C，Z 選自 S；或
 X 選自 N，Y 選自 S，Z 選自 C；或
 X 選自 S，Y 選自 N，Z 選自 C；或
 X 選自 S，Y 選自 C，Z 選自 N。

【0007】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，環 A 是雜芳環，其可任選地被 1 或 2 個 R^1 取代；其中，

X 和 Y 選自 C，Z 選自 S；或

X 和 Z 選自 C，Y 選自 S；或

Y 和 Z 選自 C，X 選自 S；或

X 和 Y 選自 N，Z 選自 C。

【0008】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^1 為 $(CR^{A1}R^{B1})_P$ ，其中 P 為 0 或 1。

【0009】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^1 為 $(CR^{A1}R^{B1})$ 。

【0010】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^1 為 $C(CH_3)_2$ 。

【0011】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^1 為單鍵。

【0012】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^1 為 (CHR^{A1}) 。

【0013】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^1 為 CH_2 。

【0014】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^2 為單鍵、 $(CR^{A2}R^{B2})$ 、 NR^3 、O、S、SO、 SO_2 、C(O)、OC(O)、C(O)O、 $NR^3C(O)$ 、

$C(O)NR^3$ 、 NR^3SO_2 、 SO_2NR^3 、 $NR^3C(O)NR^4$ 或 $NR^3SO_2NR^4$ 。

【0015】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^2 為單鍵、 $(CR^{A2}R^{B2})$ 、 NR^3 、O、S、SO、 SO_2 或 $C(O)$ 。

【0016】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^2 為單鍵。

【0017】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^2 為 O。

【0018】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^2 為 $-(CHR^{A2})-$ 。

【0019】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， D^2 為 CH_2 、 $CH(OH)$ 或 $CH(CH_3)$ 。

【0020】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， $-D^1-D^2-$ 為單鍵、 $-(CR^{A1}R^{B1})-$ 、 $-(CR^{A1}R^{B1})-(CR^{A2}R^{B2})-$ 或 $-(CR^{A1}R^{B1})-O-$ 。

【0021】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， $-D^1-D^2-$ 為單鍵、 $-(CHR^{A1})-$ 、 $-(CR^{A1}R^{B1})-(CHR^{A2})-$ 、 $-(CHR^{A1})-(CHR^{A2})-$ 或 $-(CHR^{A1})-O-$ 。

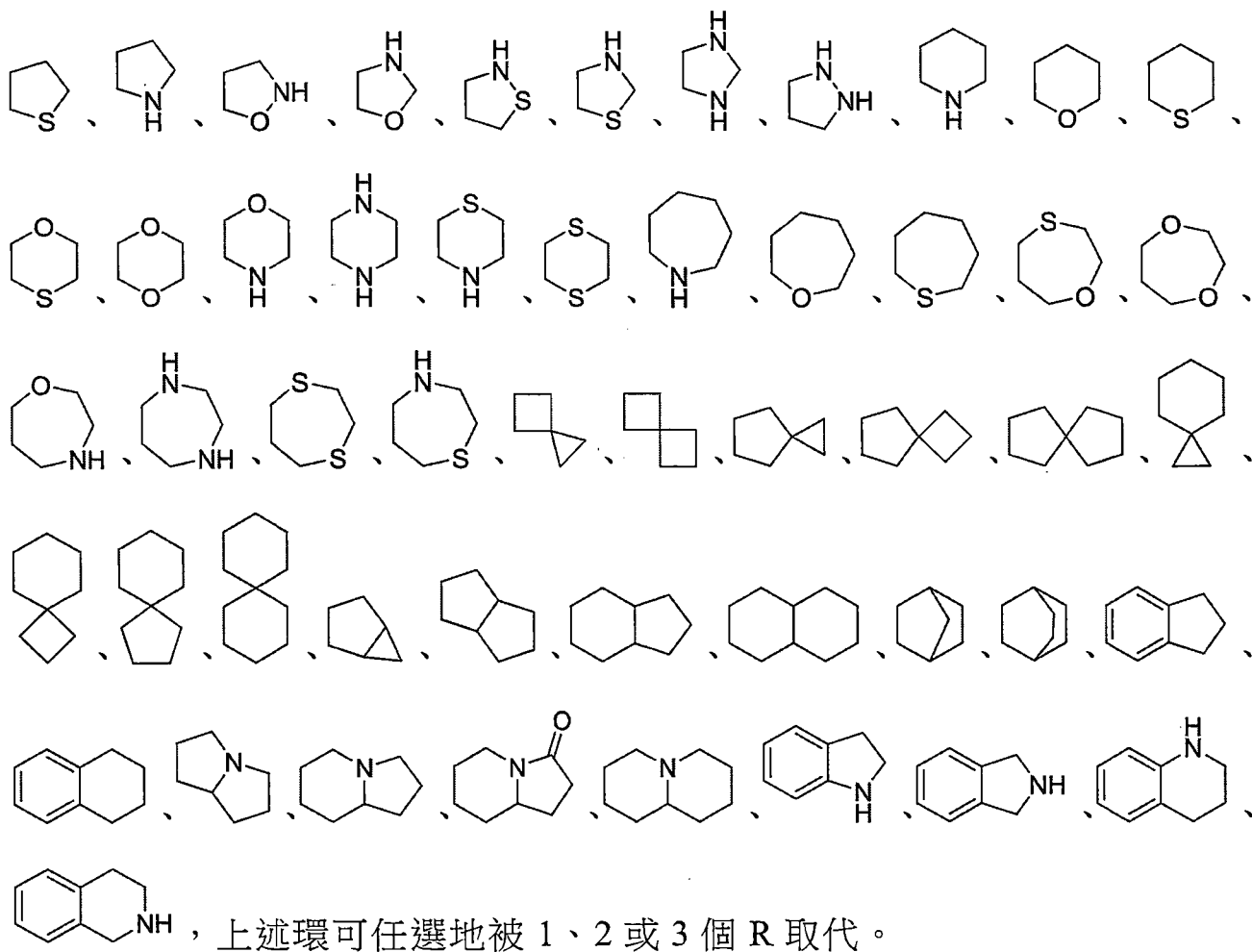
【0022】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， $-D^1-D^2-$ 為單鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 或 $-CH_2O-$ 。

【0023】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， $-D^1-D^2-$ 為單鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 或 $-CH_2O-$ 。

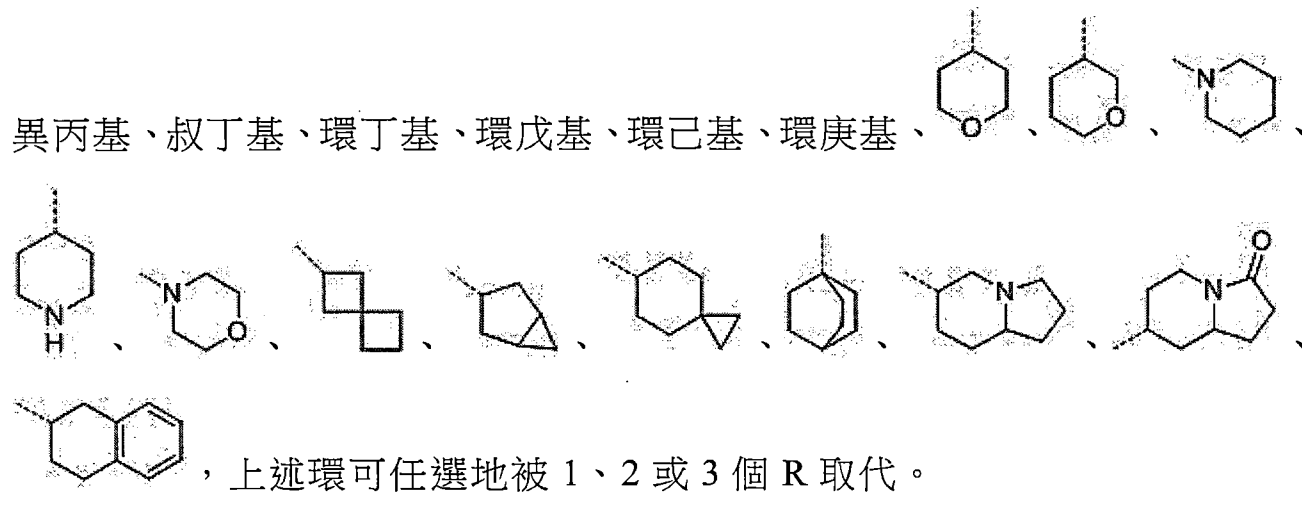
【0024】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， R^2 選自 H、OH、 NR^3R^4 、鹵素、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、或 3~12 員飽和、部分飽和或芳香的單、雙或三環基團，該環基團可任選地包括 1、2 或 3 個選自 O、N、S 的雜原子，該環可任選地被 1、2 或 3 個 R 取代。

【0025】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， R^2 選自 H、OH、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、異戊基、新戊基、金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、

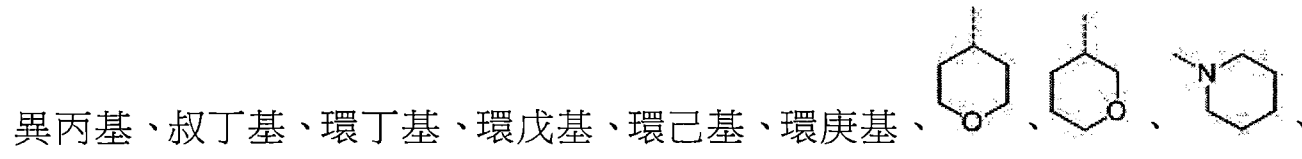
環辛基、任意位置失去一個氫原子的 、、、、、、、

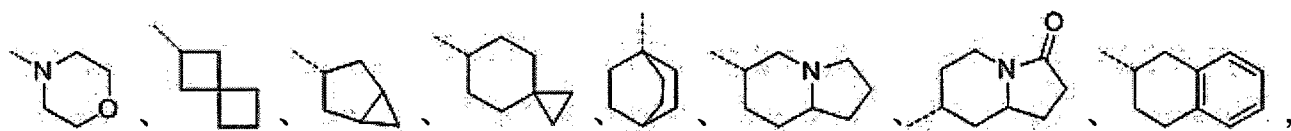


【0026】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R² 選自 OH、甲基、



【0027】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R² 選自 OH、甲基、





上述環可任選地被 1、2 或 3 個 R 取代。

【0028】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自 OH、 NR^3R^4 、鹵素、鹵代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{3-6} 環烷基、苯基、鹵代苯基、5~6 員雜芳基或鹵代 5~6 員雜芳基。

【0029】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自鹵素、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{3-6} 環烷基、苯基或鹵代苯基。

【0030】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自鹵素、 C_{1-3} 烷基或鹵代 C_{1-3} 烷基。

【0031】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自 F、甲基或氟代 C_{1-3} 烷基。

【0032】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自 F、甲基或三氟甲基。

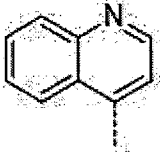
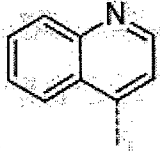
【0033】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自 F 或三氟甲基。

【0034】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R 可獨立地選自 OH、 NR^3R^4 、鹵素、氧代基、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；上述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基可任選地被 1 或 2 個 OH、鹵素、 NH_2 、CN 或 COOH 取代。

【0035】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R 可獨立選自 OH、 NR^3R^4 、鹵素、氧代基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；上述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基可任選地被 1 或 2 個 OH、鹵素、 NH_2 或 CN 取代。

【0036】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R 可獨立地選自 OH、氟、氯、溴、碘、氧代基、COOH、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、苯基或喹啉基，其中甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、苯基或喹啉基可任選地被 OH 取代。

【0037】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R 可獨立地選自

OH、氟、COOH、甲基、苯基或 ，其中甲基、苯基或  可任選地被 OH 取代。

【0038】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R 可獨立地選自 OH、氟、甲基，其中甲基可任選地被 OH 取代。

【0039】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R³ 和 R⁴ 分別獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、鹵代 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、鹵代 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、鹵代 C₃₋₆ 環烷基、苯基、鹵代苯基、5~6 員雜芳基或鹵代 5~6 員雜芳基。

【0040】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R³ 和 R⁴ 分別獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 環烷基、苯基或 5~6 員雜芳基。

【0041】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R³ 和 R⁴ 分別獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基或苯基。

【0042】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R^{A1}、R^{B1}、R^{A2} 和 R^{B2} 分別獨立地選自 H、OH、NH₂、鹵素、或 C₁₋₄ 烷基。

【0043】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R^{A1}、R^{B1} 分別獨立地選自 H、OH 或 C₁₋₄ 烷基。

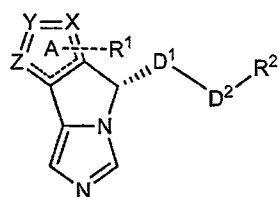
【0044】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R^{A1}、R^{B1} 分別獨

立地選自 H 或 C₁₋₄ 烷基。

【0045】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R^{A2} 和 R^{B2} 分別獨立地選自 H、OH、NH₂ 或 C₁₋₄ 烷基。

【0046】 在本發明式 I 化合物的一個實施方案中，R^{A2} 和 R^{B2} 分別獨立地選自 H、OH、或 C₁₋₄ 烷基。

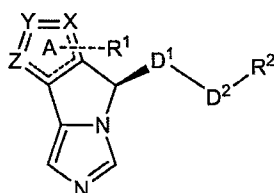
【0047】 另一方面，本發明提供通式 I-1 的化合物或其藥學上可接受的鹽，



(I-1) ;

其中，取代基定義如式 I。

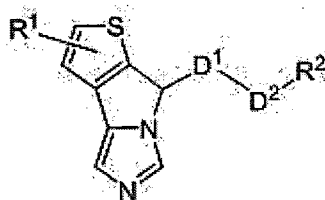
【0048】 另一方面，本發明提供通式 I-2 的化合物或其藥學上可接受的鹽，



(I-2) ;

其中，取代基定義如式 I。

【0049】 另一方面，本發明提供通式 II 的化合物或其藥學上可接受的鹽，



(II)

其中，

噻吩環可任選地被 1 或 2 個 R^1 取代；

D^1 為 $(CR^{A1}R^{B1})_p$ ；

D^2 為 $(CR^{A2}R^{B2})_q$ 、 NR^3 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $NR^3C(O)$ 、 $C(O)NR^3$ 、 NR^3SO_2 、 SO_2NR^3 、 $NR^3C(O)NR^4$ 或 $NR^3SO_2NR^4$ ；

R^2 選自 H 、 OH 、 NR^3R^4 、鹵素、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、或 3~12 員飽和、部分飽和或芳香的單、雙或三環基團，該環基團可任選地包括 1、2 或 3 個選自 O 、 N 、 S 的雜原子，該環可任選地被 1、2 或 3 個 R 取代；

每個 R^1 可獨立地選自 OH 、 NR^3R^4 、鹵素、 CN 、 $COOH$ 、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{3-6} 環烷基、苯基、鹵代苯基、5~6 員雜芳基或鹵代 5~6 員雜芳基；

每個 R 獨立地選自 OH 、 NR^3R^4 、鹵素、氧代基、 CN 、 $COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 6~12 員芳基；上述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 6~12 員芳基可任選地被 1 或 2 個 OH 、鹵素、 NH_2 、 CN 或 $COOH$ 取代； R^3 和 R^4 分別獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、鹵代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 雜烷基、鹵代 C_{1-6} 雜烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{3-6} 環烷基、苯基、鹵代苯基、5~6 員雜芳基或鹵代 5~6 員雜芳基；

R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{A2} 和 R^{B2} 分別獨立地選自 H 、 OH 、 NH_2 、鹵素、鹵代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-4} 烷基；

p 為 0、1 或 2；

q 為 0 或 1。

【0050】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^1 為 $(CR^{A1}R^{B1})_p$ ，其中 p 為 0 或 1。

【0051】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^1 為 $(CR^{A1}R^{B1})$ 。

【0052】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^1 為 $C(CH_3)_2$ 。

【0053】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^1 為單鍵。

【0054】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^1 為 (CHR^{A1}) 。

【0055】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^1 為 CH_2 。

【0056】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^2 為單鍵、 $(CR^{A2}R^{B2})$ 、 NR^3 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $NR^3C(O)$ 、 $C(O)NR^3$ 、 NR^3SO_2 、 SO_2NR^3 、 $NR^3C(O)NR^4$ 或 $NR^3SO_2NR^4$ 。

【0057】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^2 為單鍵、 $(CR^{A2}R^{B2})$ 、 NR^3 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 或 $C(O)$ 。

【0058】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^2 為單鍵。

【0059】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^2 為 O 。

【0060】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^2 為 $-(CHR^{A2})-$ 。

【0061】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， D^2 為 CH_2 、 $CH(OH)$ 或 $CH(CH_3)$ 。

【0062】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， $-D^1-D^2-$ 為單鍵、 $-(CR^{A1}R^{B1})-$ 、 $-(CR^{A1}R^{B1})-(CR^{A2}R^{B2})$ 或 $-(CR^{A1}R^{B1})-O-$ 。

【0063】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， $-D^1-D^2-$ 為單鍵、 $-(CHR^{A1})-$ 、 $-(CR^{A1}R^{B1})-(CHR^{A2})$ 、 $-(CHR^{A1})-(CHR^{A2})$ 或 $-(CHR^{A1})-O-$ 。

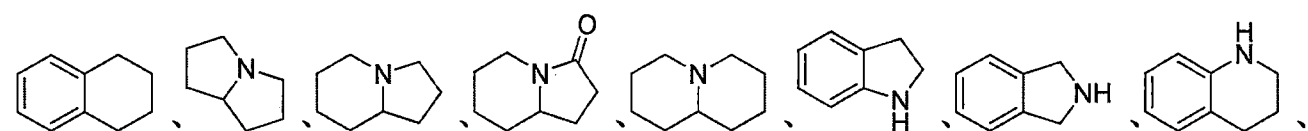
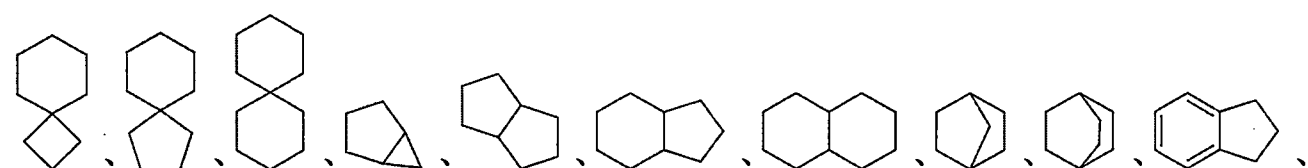
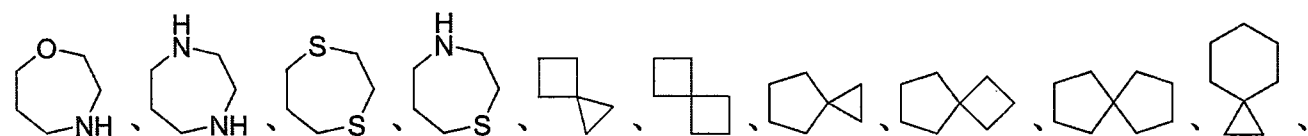
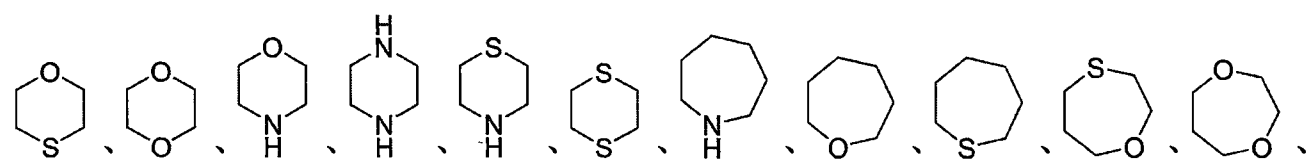
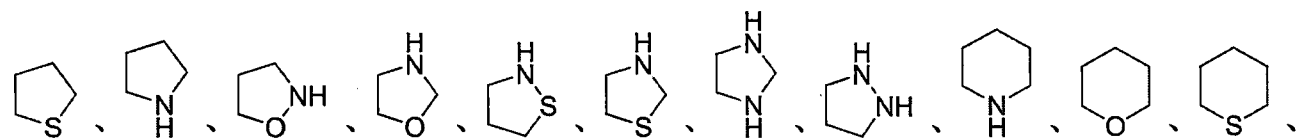
【0064】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， $-D^1-D^2-$ 為單鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 或 $-CH_2O-$ 。

【0065】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， $-D^1-D^2-$ 為單鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 或 $-CH_2O-$ 。

【0066】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^2 選自 H 、 OH 、 NR^3R^4 、鹵素、鹵代 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、或 3~12 員飽和、部分飽和或芳香的單、雙或三環基團，該環基團可任選地包括 1、2 或 3 個選自 O 、 N 、 S 的雜原子，該環可任選地被 1、2 或 3 個 R 取代。

【0067】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^2 選自 H、OH、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、異戊基、新戊基、金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、

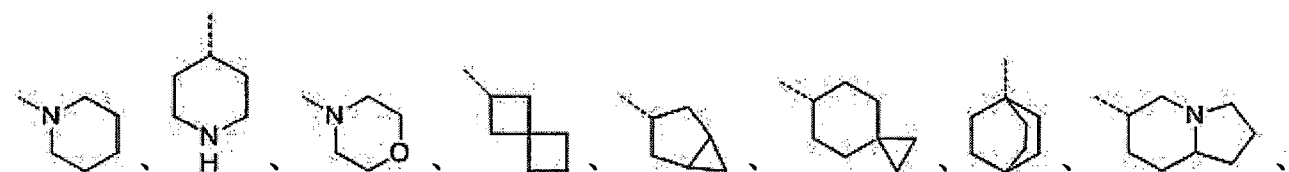
環辛基、任意位置失去一個氫原子的 、、、、、、

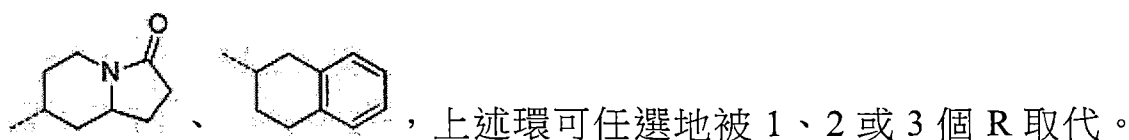


NH，上述環可任選地被 1、2 或 3 個 R 取代。

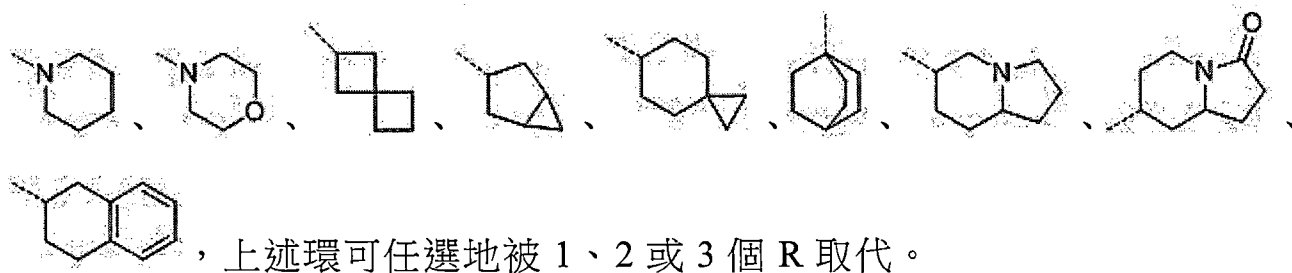
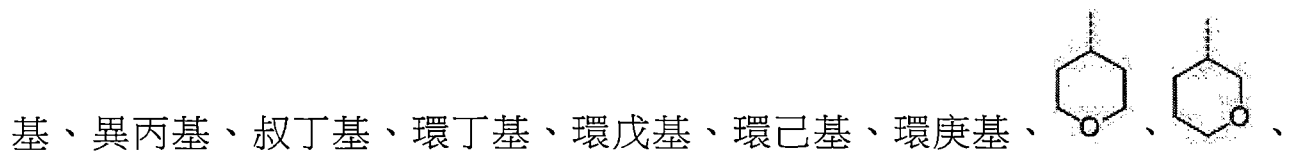
【0068】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^2 選自 OH、甲

基、異丙基、叔丁基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、、、





【0069】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^2 選自 OH、甲



【0070】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自 OH、 NR^3R^4 、鹵素、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{3-6} 環烷基、苯基、鹵代苯基、5~6 員雜芳基或鹵代 5~6 員雜芳基。

【0071】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自 鹵素、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{3-6} 環烷基、苯基或 鹵代苯基。

【0072】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自 鹵素、 C_{1-3} 烷基或鹵代 C_{1-3} 烷基。

【0073】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自 F、甲基或氟代 C_{1-3} 烷基。

【0074】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自 F、甲基或三氟甲基。

【0075】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^1 可獨立地選自 F 或三氟甲基。

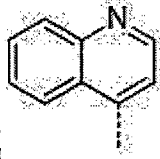
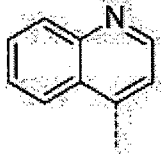
【0076】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中，R 可獨立地選自

OH、 NR^3R^4 、鹵素、氧代基、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；上述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基可任選地被 1 或 2 個 OH、鹵素、 NH_2 、CN 或 COOH 取代。

【0077】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中，R 可獨立地選自 OH、 NR^3R^4 、鹵素、氧代基、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；上述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基可任選地被 1 或 2 個 OH、鹵素、 NH_2 或 CN 取代；

【0078】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中，R 可獨立地選自 OH、氟、氯、溴、碘、氧代基、COOH、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、苯基或喹啉基，其中甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、苯基或喹啉基可任選地被 OH 取代。

【0079】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中，R 可獨立地選自

OH、氟、COOH、甲基、苯基或 ，其中甲基、苯基或  可任選地被 OH 取代。

【0080】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中，R 可獨立地選自 OH、氟、甲基，其中甲基可任選地被 OH 取代。

【0081】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^3 和 R^4 分別獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、鹵代 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵代 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、鹵代 C_{3-6} 環烷基、苯基、鹵代苯基、5~6 員雜芳基或鹵代 5~6 員雜芳基。

【0082】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^3 和 R^4 分別獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基或 5~6 員雜芳基。

【0083】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^3 和 R^4 分別獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或苯基。

【0084】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{A2} 和 R^{B2} 分別獨立地選自 H、OH、 NH_2 、鹵素、或 C_{1-4} 烷基。

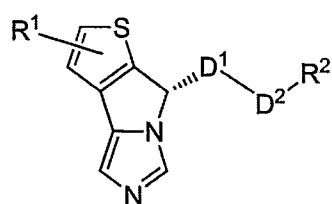
【0085】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^{A1} 、 R^{B1} 分別獨立地選自 H、OH 或 C_{1-4} 烷基。

【0086】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^{A1} 、 R^{B1} 分別獨立地選自 H 或 C_{1-4} 烷基。

【0087】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^{A2} 和 R^{B2} 分別獨立地選自 H、OH、 NH_2 或 C_{1-4} 烷基。

【0088】 在本發明式 II 化合物的一個實施方案中， R^{A2} 和 R^{B2} 分別獨立地選自 H、OH、或 C_{1-4} 烷基。

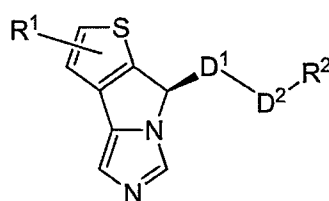
另一方面，本發明提供通式 II-1 的化合物或其藥學上可接受的鹽，



(II-1) ;

其中，取代基定義如式 II。

【0089】 另一方面，本發明提供通式 II-2 的化合物或其藥學上可接受的鹽，

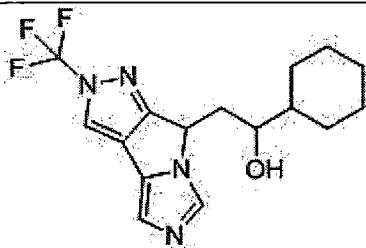
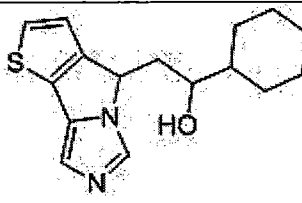
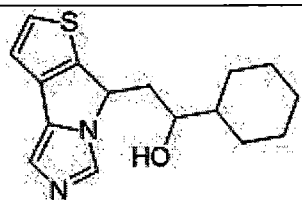
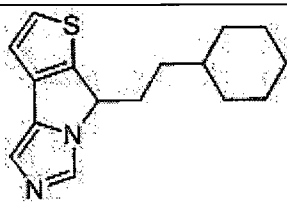
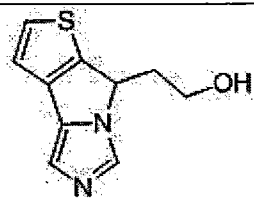
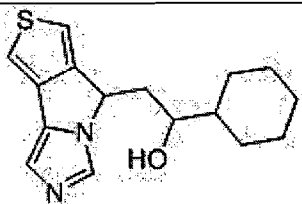
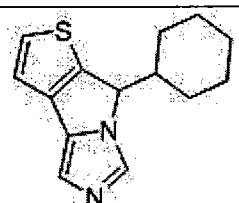
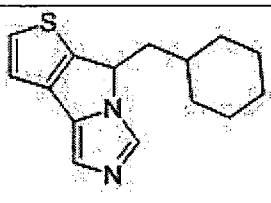
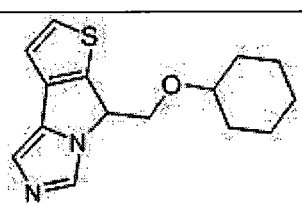
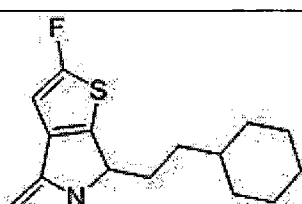
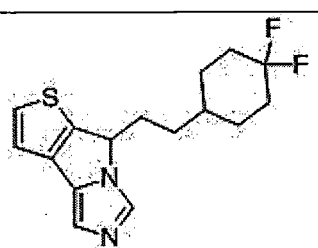
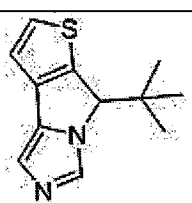


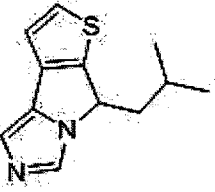
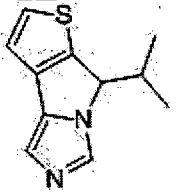
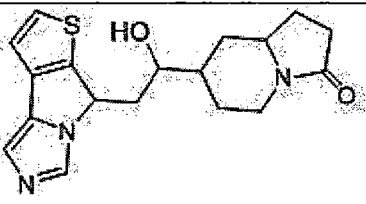
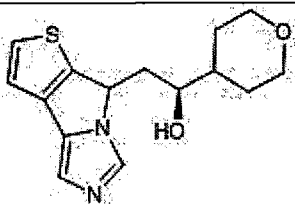
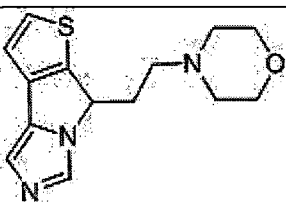
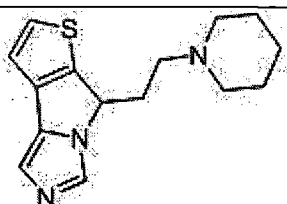
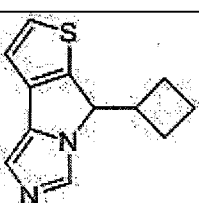
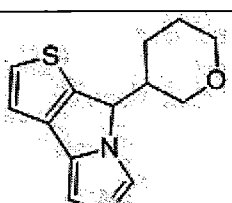
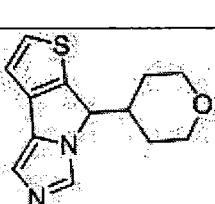
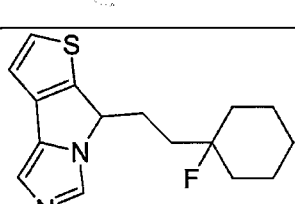
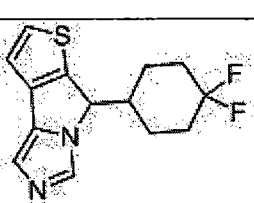
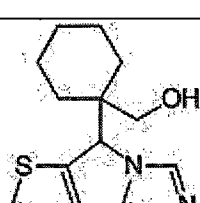
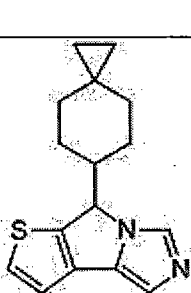
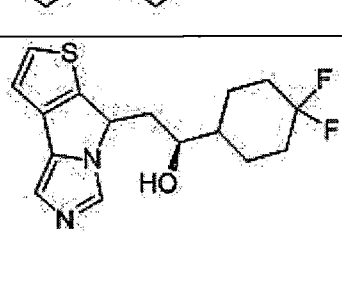
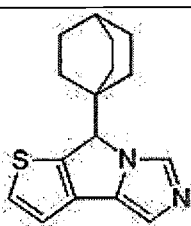
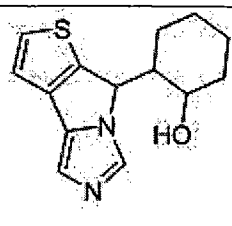
(II-2) ;

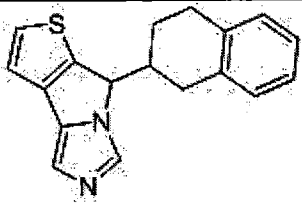
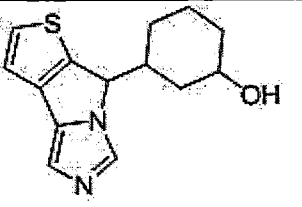
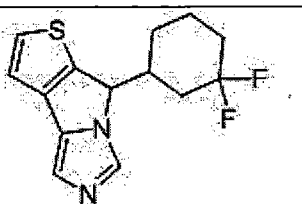
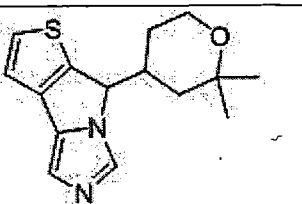
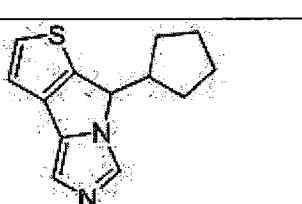
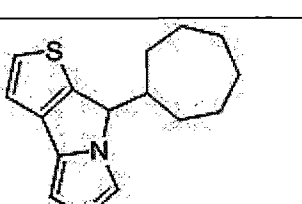
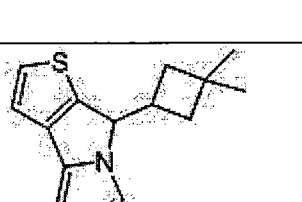
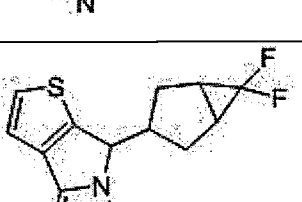
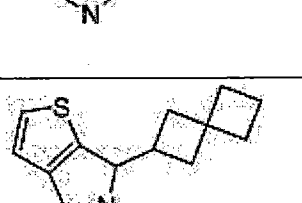
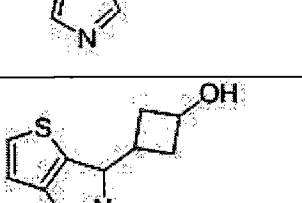
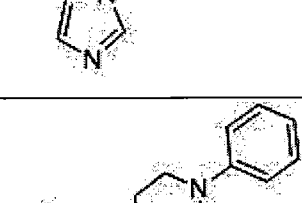
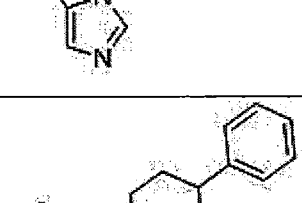
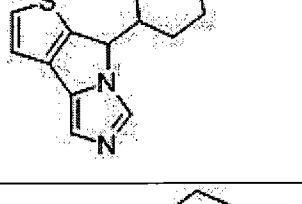
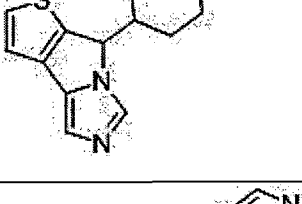
其中，取代基定義如式 II。

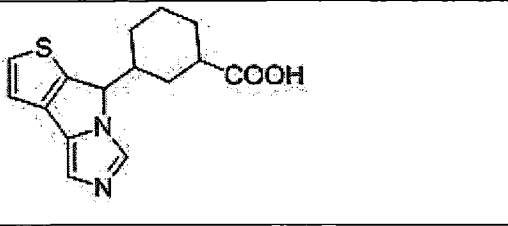
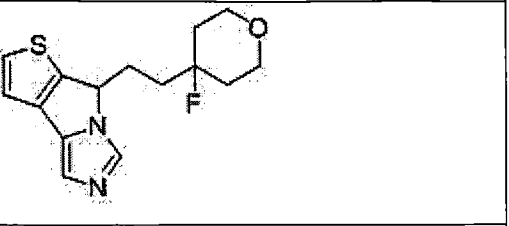
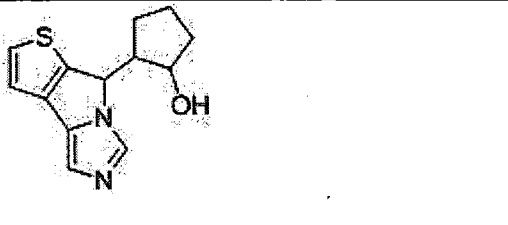
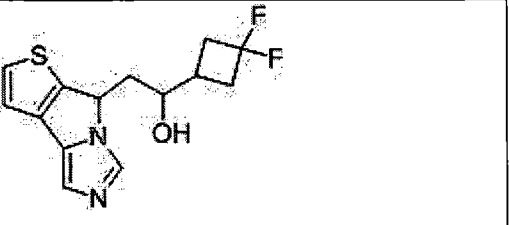
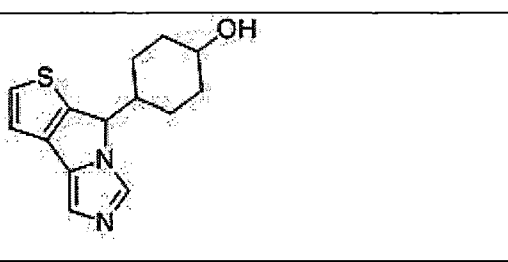
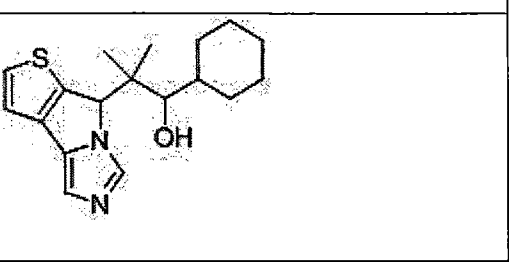
【0090】 本發明的一個方案在於提供了結構如下的化合物或其藥學

上可接受的鹽：

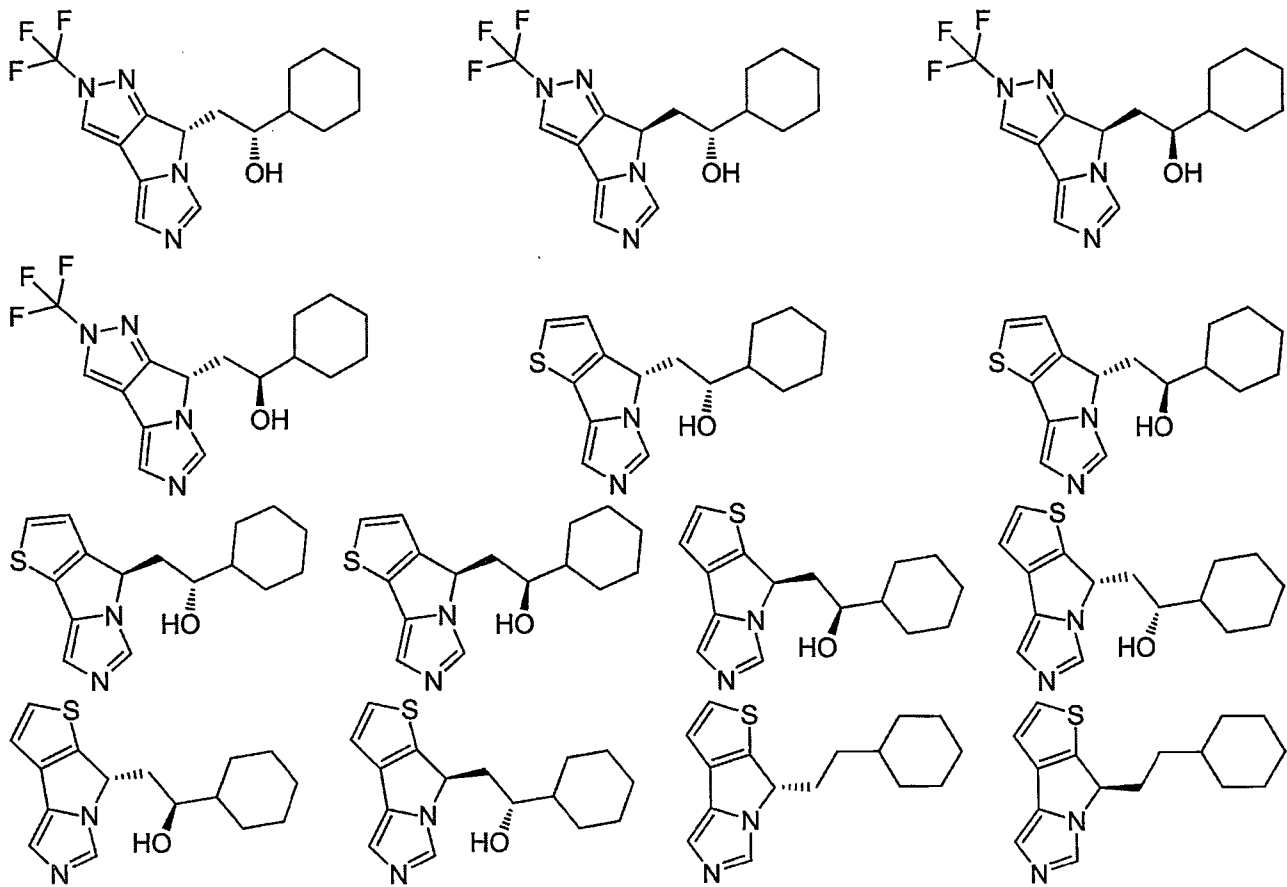
化 合 物 編 號	結 構	化 合 物 編 號	結 構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

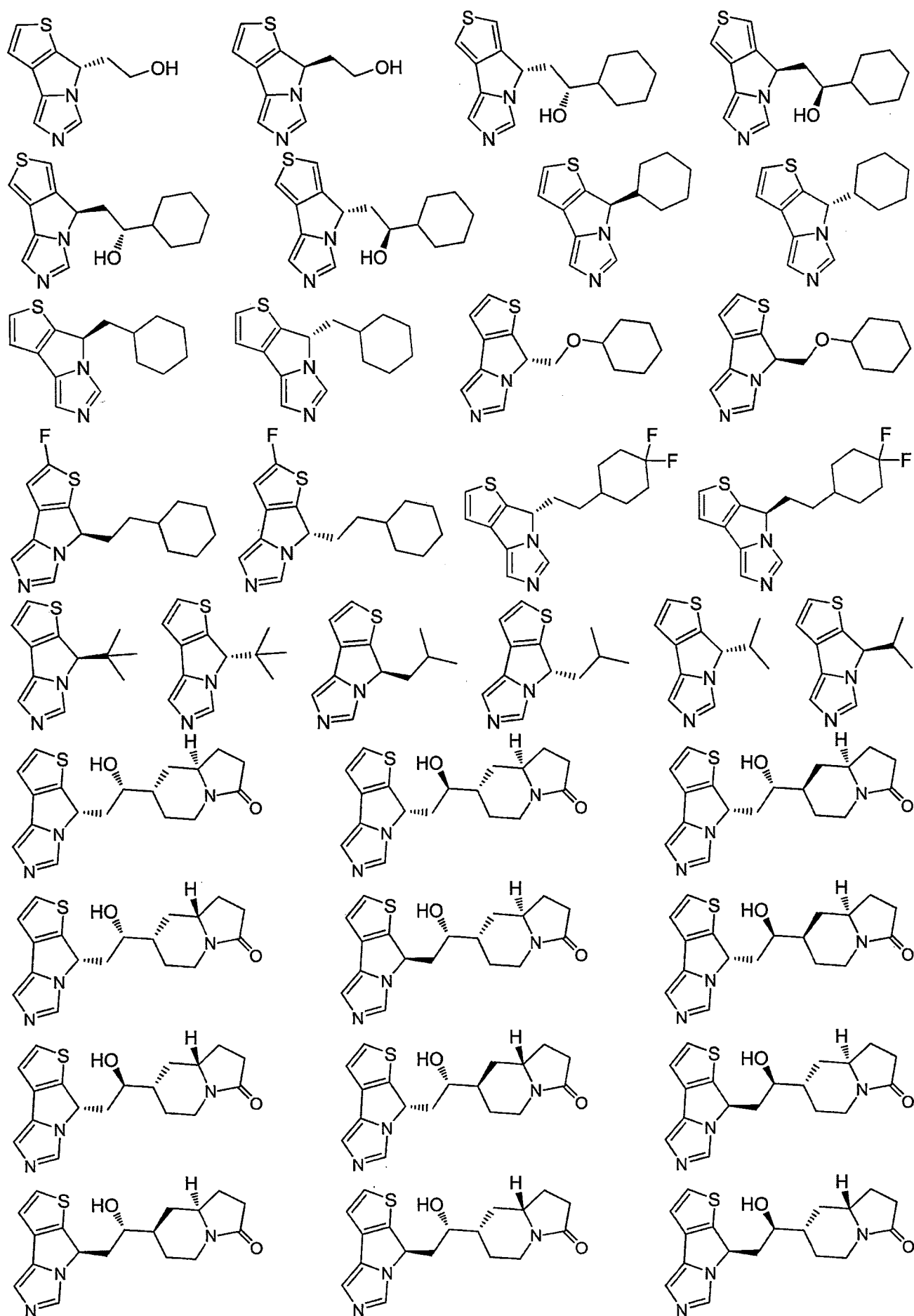
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

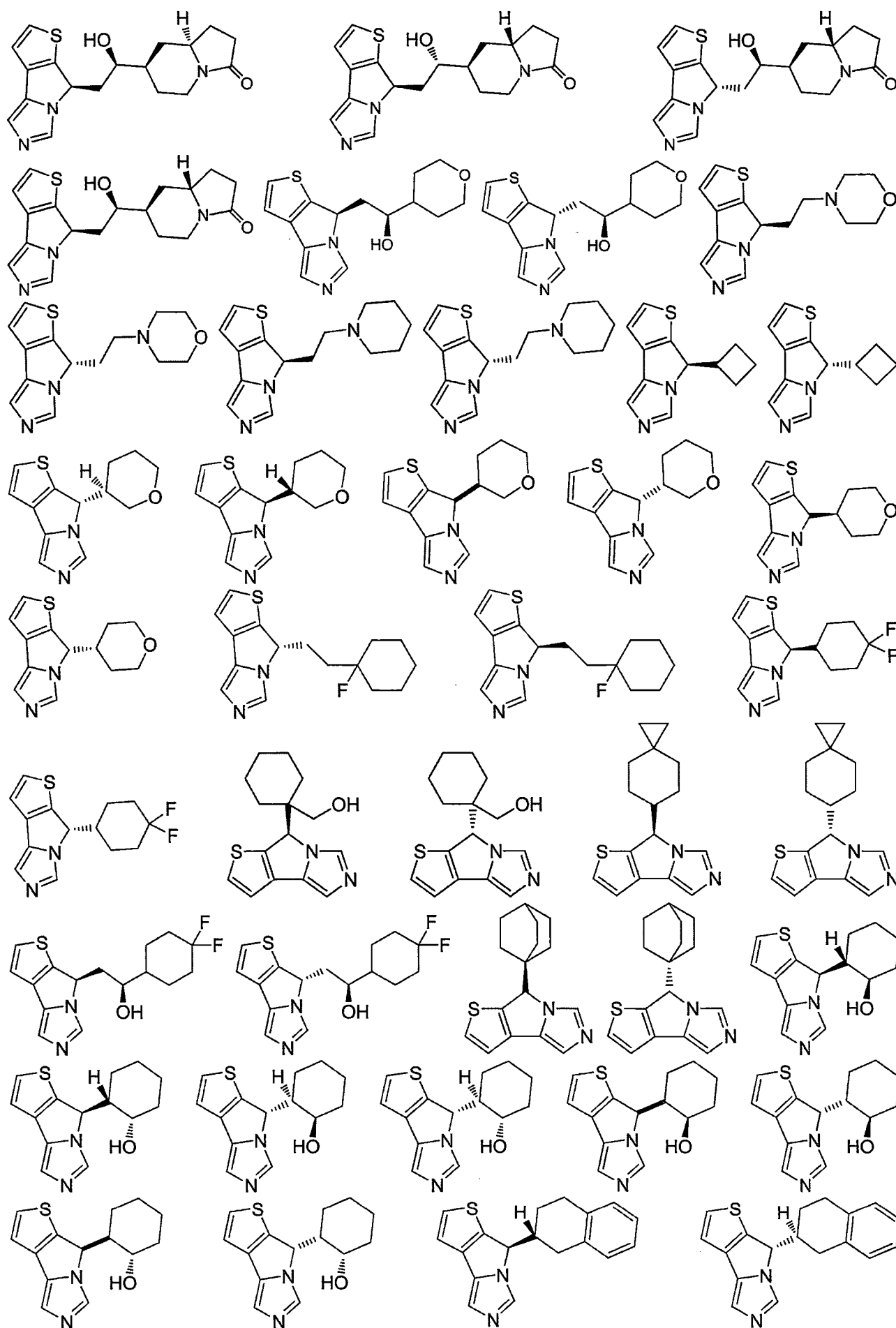
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

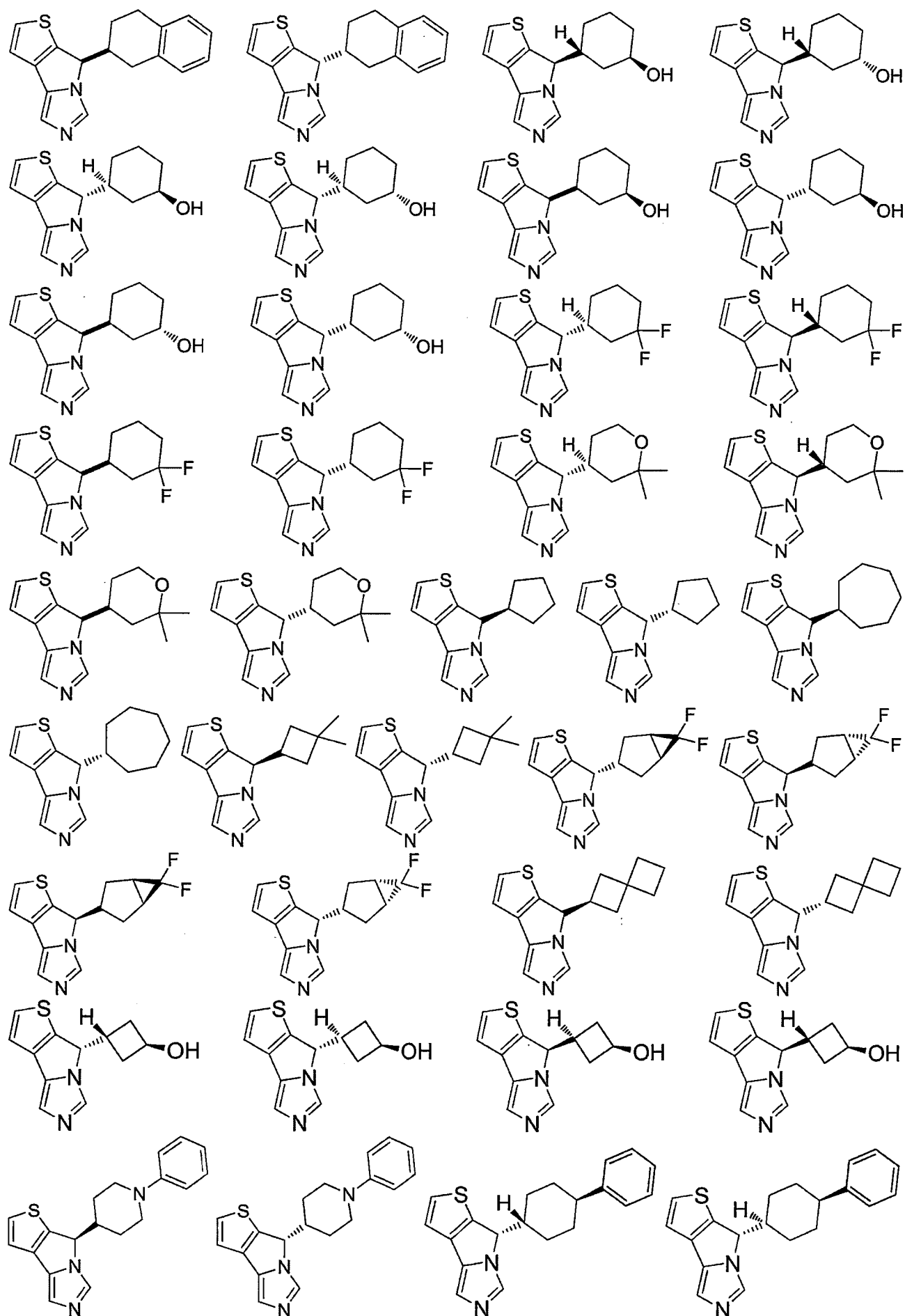
43		44	
45		46	
47		48	

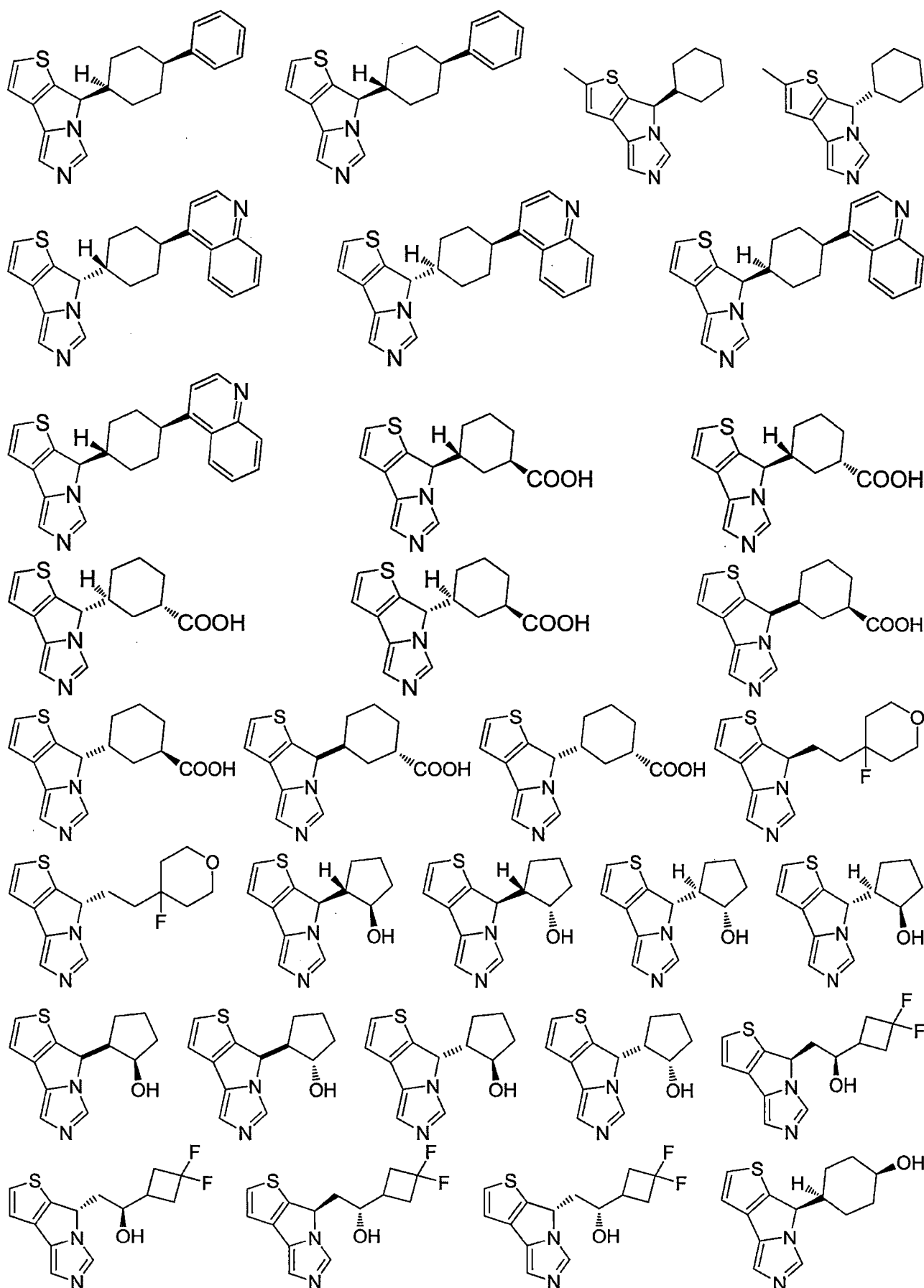
【0091】 本發明的另一個方案在於提供了結構如下的化合物或其藥學上可接受的鹽：

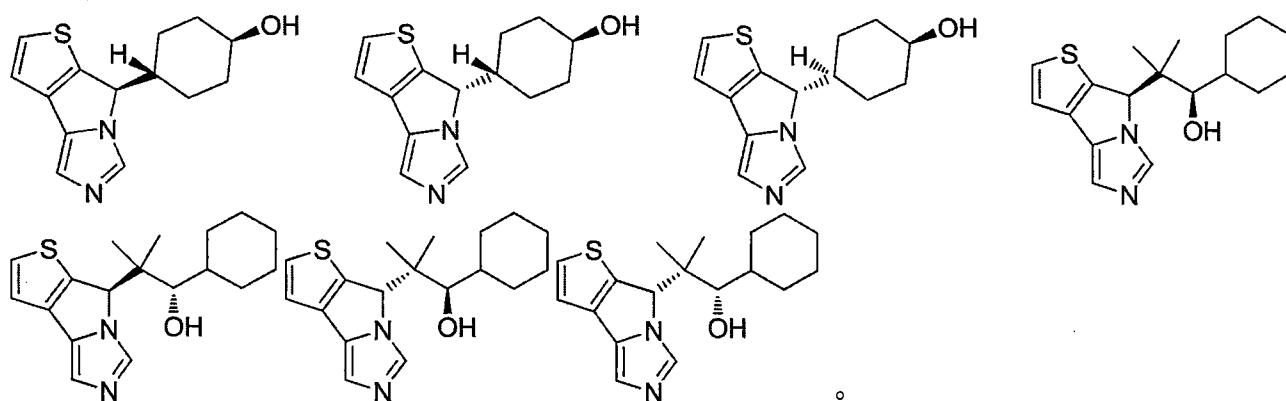




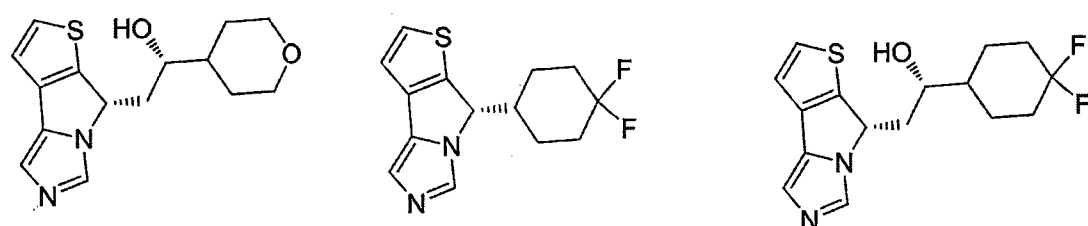








【0092】 本發明的一個方案在於提供了結構如下的化合物或其藥學上可接受的鹽：



【0093】 另一方面，本發明提供了藥物組合物，其包含治療有效量的通式 I 或通式 II 的化合物或其藥學上可接受的鹽和一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0094】 另一方面，本發明提供了治療由吲哚 2,3-雙加氧酶(IDO)介導的免疫抑制疾病的方法，該方法包括給予有需要的個體通式 I 化合物或通式 II 化合物或其藥學上可接受的鹽或其藥物組合物。

【0095】 另一方面，本發明提供了通式 I 或通式 II 化合物或其藥學上可接受的鹽或其藥物組合物在製備用於治療由 2,3-雙加氧酶(IDO)介導的免疫抑制疾病的藥物中的用途。

【0096】 另一方面，本發明提供了用於治療由 2,3-雙加氧酶(IDO)介導的免疫抑制疾病的通式 I 化合物或通式 II 化合物或其藥學上可接受的鹽或其藥物組合物。

【0097】 在本發明的一些實施方案中，該免疫抑制疾病與傳染性疾病或癌症相關。

【0098】 在本發明的一些實施方案中，該傳染性疾病選自下列病毒感

染：流感、丙型肝炎病毒(HCV)、人乳頭狀瘤病毒(HPV)、巨細胞病毒(CMV)、脊髓灰質炎病毒、帶狀皰疹病毒、人類免疫缺陷病毒(HIV)、愛潑斯坦-巴爾二氏病毒(EBV)或柯薩奇病毒。該癌症選自結腸癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、腦癌、卵巢癌、子宮頸癌、睪丸癌、腎癌、頭或頸癌、淋巴瘤、白血病或黑素瘤。

【圖式簡單說明】

【0099】

圖 1 為實驗例 3A 實驗結果，經 LPS 誘導後，C57BL/6 小鼠肺及血漿中 Kyn 水準相對於經 PBS 處理的對照組有所升高。

圖 2 為實驗例 3B 實驗結果，實施例 7 相比 NLG919 更顯著地降低了經 LPS 誘導的 C57BL/6 小鼠肺及血漿中的 Kyn 水準。

定義和說明

【0100】 在以下的說明中，包括某些具體的細節以對各個公開的實施方案提供全面的理解。然而，相關領域的技術人員會認識到，不採用一個或多個這些具體的細節，而採用其他方法、部件、材料等的情況下可實現實施方案。

【0101】 除非本發明中另外要求，在整個說明書和其後的如請求項中，詞語“包括(comprise)”及其英文變體例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”應解釋為開放式的、含括式的意義，即“包括但不限於”。

【0102】 在整個本說明書中提到的“一個實施方案”或“實施方案”或“在另一實施方案中”或“在某些實施方案中”意指在至少一個實施方案中包括與該實施方案的相關的具體參考要素、結構或特徵。因此，在整個說明書中不同位置出現的短語“在一個實施方案中”或“在實施方案中”或“在另一實施方案中”或“在某些實施方案中”不必全部指同一實施方案。此外，具體要素、結構或特徵可以任何適當的方式在一個或多個實施方案中結合。

【0103】 應當理解，在本發明說明書和附加的如請求項中用到的單數形式的冠詞“一”(對應於英文“a”、“an”和“the”)包括複數的對象，除非文中另外明確地規定。因此，例如提到的包括“催化劑”的反應包括一種催化劑，或兩種或多種催化劑。還應當理解，術語“或”通常以其包括“和/或”的含義而使用，除非文中另外明確地規定。

【0104】 除非另有說明，本文所用的下列術語和短語旨在具有下列含義。一個特定的術語或短語在沒有特別定義的情況下不應該被認為是不確定的或不清楚的，而應該按照普通的含義去理解。當本文中出現商品名時，意在指代其對應的商品或其活性成分。

【0105】 術語“任選”或“任選地”是指隨後描述的事件或情況可能發生或可能不發生，該描述包括發生該事件或情況和不發生該事件或情況。例如，乙基“任選”被鹵素取代，指乙基可以是未被取代的(CH_2CH_3)、單取代的(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的(如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等)或完全被取代的(CF_2CF_3)。本領域技術人員可理解，對於包含一個或多個取代基的任何基團，不會引入任何在空間上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

【0106】 本文所用的 C_{m-n} 指該部分中具有 $m-n$ 個碳原子。例如，“ C_{3-10} 環烷基”指該環烷基具有 3-10 個碳原子。“ C_{0-6} 亞烷基”指該亞烷基具有 0-6 個碳原子，當亞烷基具有 0 個碳原子時，該基團為鍵。容易理解，當含有雜原子時， $m-n$ 代表碳原子和雜原子數量的總和。

【0107】 本文中的數位範圍是指給定範圍中的各個整數。例如“ C_{1-10} ”是指該基團可具有 1 個碳原子、2 個碳原子、3 個碳原子、4 個碳原子、5 個碳原子、6 個碳原子、7 個碳原子、8 個碳原子、9 個碳原子或 10 個碳原子。

【0108】 術語“被取代”是指特定原子上的任意一個或多個氫原子被取代基取代，只要特定原子的價態是正常的並且取代後的化合物是穩定的。

當取代基為酮基(即=O)(也稱為氧代基)時，意味著兩個氫原子被取代，酮取代不會發生在芳香基上。

【0109】 當任何變數(例如 R)在化合物的組成或結構中出現一次以上時，其在每一種情況下的定義都是獨立的。因此，例如，如果一個基團被 0-2 個 R 所取代，則該基團可以任選地至多被兩個 R 所取代，並且每種情況下的 R 都有獨立的選項。此外，取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0110】 當一個連接基團的數量為 0 時，比如-(CRR)₀-，表示該連接基團為單鍵。

【0111】 當其中一個變數選自單鍵時，表示其連接的兩個基團直接相連，比如 A-L-Z 中 L 代表單鍵時表示該結構實際上是 A-Z。

【0112】 當一個取代基為空缺時，表示該取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 為空缺時表示該結構實際上是 A。當一個取代基的鍵可以交叉連接到一個環上的兩個原子時，這種取代基可以與這個環上的任意原子相鍵合。當所列舉的取代基中沒有指明其通過哪一個原子連接到化學結構通式中包括但未具體提及的化合物時，這種取代基可以通過其任何原子相鍵合。取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。例如，結構單元  或  表示其可在環己基或者環己二烯上的任意一個位置發生取代。

下才是被允許的。例如，結構單元  或  表示其可在環己基或者環己二烯上的任意一個位置發生取代。

【0113】 術語“藥學上可接受的”，是針對那些化合物、材料、組合物和/或劑型而言，它們在可靠的醫學判斷的範圍之內，適用於與人類和動物的組織接觸使用，而沒有過多的毒性、刺激性、過敏性反應或其他問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱。

【0114】 術語“藥學上可接受的鹽”是指本發明化合物的鹽，作為通式 I 或通式 II 的化合物的藥學上可接受的鹽，例如，可以提及金屬鹽、銨鹽、

與有機鹼形成的鹽、與無機酸形成的鹽、與有機酸形成的鹽、與鹼性或者酸性氨基酸形成的鹽等。金屬鹽的非限制性實例包括但不限於鹼金屬的鹽，例如鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬的鹽，例如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽等。與有機鹼形成的鹽的非限制性實例包括但不限於與三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己基胺等形成的鹽。與無機酸形成的鹽的非限制性實例包括但不限於與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的鹽。與有機酸形成的鹽的非限制性實例包括但不限於與甲酸、乙酸、三氟乙酸、富馬酸、草酸、蘋果酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲基苯磺酸等形成的鹽。與鹼性氨基酸形成的鹽的非限制性實例包括但不限於與精氨酸、賴氨酸、鳥氨酸等形成的鹽。與酸性氨基酸形成的鹽的非限制性實例包括但不限於與天冬氨酸、谷氨酸等形成的鹽。

【0115】 本發明的藥學上可接受的鹽可由含有酸根或鹼基的母體化合物通過常規化學方法合成。一般情況下，這樣的鹽的製備方法是：在水或有機溶劑或兩者的混合物中，經由游離酸或鹼形式的化合物與化學計量的適當的鹼或酸反應來製備。一般地，優選醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水介質。

【0116】 本發明的通式 I 或通式 II 的化合物可以以非溶劑化形式或者溶劑化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶劑化形式與非溶劑化的形式相當，都包含在本發明的範圍之內。本發明的通式 I 或通式 II 的化合物可以以多晶型物或非晶形式存在。

【0117】 本發明的通式 I 或通式 II 的化合物可以具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵。外消旋體、非對映異構體、幾何異構體和單個的異構體都包括在本發明的範圍之內。

【0118】 本發明中的消旋體、ambiscalemic and scalemic 或者對映體純的化合物的圖示法來自 Maehr, J.Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。除非

另有說明，用楔形鍵和虛線鍵表示一個立體中心的絕對構型。當本發明該通式 I 或通式 II 化合物含有烯雙鍵或其他幾何不對稱中心，除非另有規定，它們包括 E 和 Z 幾何異構體。同樣地，所有的互變異構形式均包括在本發明的範圍之內。

【0119】 本發明的通式 I 或通式 II 的化合物可以存在特定的幾何或立體異構體形式。本發明設想所有的這類化合物，包括順式和反式異構體、(-)-和(+)-對映體、(R)-和(S)-對映體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體，及其外消旋混合物和其他混合物，例如對映異構體或非對映體富集的混合物，所有這些混合物都屬於本發明的範圍之內。烷基等取代基中可存在另外的不對稱碳原子。所有這些異構體以及它們的混合物也均包括在本發明的範圍之內。

【0120】 可以通過掌性合成或掌性試劑或者其他常規技術製備光學活性的(R)-和(S)-異構體以及 D 和 L 異構體。如果想得到本發明某一化合物的一種對映體，可以通過不對稱合成或者具有掌性佐劑的衍生作用來製備，其中將所得非對映體混合物分離，並且輔助基團裂開以提供純的所需對映異構體。或者，當分子中含有鹼性官能團(如氨基)或酸性官能團(如羧基)時，與適當的光學活性的酸或鹼形成非對映異構體的鹽，然後通過本領域技術人員已知的分步結晶法或色譜法進行非對映異構體分離，然後回收得到純的對映體。此外，對映異構體和非對映異構體的分離通常是通過使用色譜法完成的，該色譜法採用掌性固定相，並任選地與化學衍生法相結合(例如由胺生成氨基甲酸鹽)。

【0121】 本發明的通式 I 或通式 II 的化合物可以在一個或多個構成該化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素標記化合物，比如氚(3H)，碘-125(125I)或 C-14(14C)。本發明的通式 I 或通式 II 的化合物的所有同位素組成的變換，無論放射性與否，都包括在本發明的範圍之內。

【0122】 術語“藥學上可接受的載體”是指能夠遞送本發明有效量活性物質、不干擾活性物質的生物活性並且對宿主或者患者無毒副作用的任何製劑或載體介質代表性的載體包括水、油、蔬菜和礦物質、膏基、洗劑基質、軟膏基質等。這些基質包括懸浮劑、增粘劑、透皮促進劑等。它們的製劑為化妝品領域或局部藥物領域的技術人員所周知。關於載體的其他資訊，可以參考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，該文獻的內容通過引用的方式併入本文。

【0123】 術語“賦形劑”通常是指配製有效的藥物組合物所需要載體、稀釋劑和/或介質。

【0124】 針對藥物或藥理學活性劑而言，術語“有效量”或“治療有效量”是指無毒的但能達到預期效果的藥物或藥劑的足夠用量。對於本發明中的口服劑型，組合物中一種活性物質的“有效量”是指與該組合物中另一種活性物質聯用時為了達到預期效果所需要的用量。有效量的確定因人而異，取決於受體的年齡和一般情況，也取決於具體的活性物質，個案中合適的有效量可以由本領域技術人員根據常規試驗確定。

【0125】 術語“活性成分”、“治療劑”，“活性物質”或“活性劑”是指一種化學實體，它可以有效地治療目標紊亂、疾病或病症。

【0126】 除非另有規定，術語“鹵代”或“鹵素”本身或作為另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，術語“鹵代烷基”意在包括單鹵代烷基和多鹵代烷基；例如，術語“鹵代(C1-C4)烷基”意在包括但不僅限於三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。鹵代烷基的實例包括但不僅限於：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基和五氯乙基。

【0127】 術語“羥基”指-OH。

【0128】 術語“氰基”指-CN。

【0129】 術語“氨基”是指-NH₂、-NH(烷基)和-N(烷基)₂，氨基的具體

例子包括但不限於 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$ 等。

【0130】 術語“烷基”是指由碳原子和氫原子組成的直鏈或支鏈的飽和脂肪烴基團，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。該特定烷基包括其所有同分異構體形式，例如丙基包括 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，例如丁基包括 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。術語“ C_{1-8} 烷基”指具有 1-8 個碳原子的烷基。術語“ C_{1-6} 烷基”指具有 1-6 個碳原子的烷基。術語“ C_{1-4} 烷基”指具有 1-4 個碳原子的烷基。術語“ C_{1-3} 烷基”指具有 1-3 個碳原子的烷基。該“烷基”、“ C_{1-8} 烷基”、“ C_{1-6} 烷基”、“ C_{1-4} 烷基”或“ C_{1-3} 烷基”可以是非取代的或是被一個或多個選自烴基、鹵素或氨基的取代基取代。

【0131】 術語“烯基”是指含有 2 至 12 個碳原子並且具有一個或多個雙鍵的直鏈或支鏈的脂肪烴基。烯基的實例包括但不限於乙烯基、烯丙基、丙烯基、2-丁烯基以及 3-己烯基。雙鍵碳之一可任選地為烯基取代基的附接點。

【0132】 術語“炔基”是指含有 2 至 12 個碳原子並且具有一個或多個三鍵的直鏈或支鏈的脂肪烴基。炔基的實例包括但不限於乙炔基、炔丙基以及 3-己炔基。三鍵碳之一可任選地為炔基取代基的附接點。

【0133】 術語“環烷基”是指僅由碳原子和氫原子組成的單環的飽和的脂肪烴基團，如 C_{3-20} 環烷基，優選為 C_{3-6} 環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。該環烷基可以是非取代的或是被取代的，該取代基包括但不限於烷基、烷基氧基、氰基、羧基、芳基、雜芳基、氨基、鹵素、磺醯基、亞磺醯基、磷醯基和烴基等。

【0134】 “烷氧基”代表通過氧橋連接的具有特定數目碳原子的上述烷基。 C_{1-6} 烷氧基包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限於：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、仲

丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。

【0135】 “氧代基”是指 C 原子上的取代基為酮基(即=O)。

【0136】 除非另有規定，術語“雜”表示雜原子或雜原子團(即含有雜原子的原子團)，包括碳(C)和氫(H)以外的原子以及含有這些雜原子的原子團，例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、矽(Si)、鍺(Ge)、鋁(Al)、硼(B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-，以及任選被取代的 -C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)- 或 -S(=O)N(H)-。

【0137】 除非另有規定，“環”表示被取代或未被取代的環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、環炔基、雜環炔基、芳基或雜芳基。所謂的環包括單環、聯環、螺環、並環或橋環。環上原子的數目通常被定義為環的員數，例如，“5~7 員環”是指環繞排列 5~7 個原子。除非另有規定，該環任選地包含 1~3 個雜原子。因此，“5~7 員環”包括例如苯基、吡啶和呋喃基；另一方面，術語“5~7 員雜環烷基環”包括吡啶基和呋喃基，但不包括苯基。術語“環”還包括含有至少一個環的環系，其中的每一個“環”均獨立地符合上述定義。

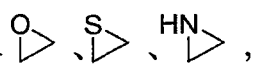
【0138】 除非另有規定，術語“雜環”或“雜環基”意指穩定的含雜原子或雜原子團的單環、雙環或三環，它們可以是飽和的、部分不飽和的或不飽和的(芳族的)，它們包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子，其中上述任意雜環可以稠合到一個苯環上形成雙環。氮和硫雜原子可任選被氧化(即 NO 和 S(O)_p，*p* 是 1 或 2)。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已經定義過的其他取代基)。該雜環可以附著到任何雜原子或碳原子的側基上從而形成穩定的結構。如果產生的化合物是穩定的，本文該雜環可以發生碳位或氮位上的取代。雜環中的氮原子任選地被季銨化。一個優選方案是，當雜環中 S 及 O 原子的總數超過 1 時，這些雜原子彼此不相鄰。另一個優選方案是，雜環中 S 及

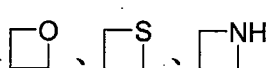
O 原子的總數不超過 1。如本文所用，術語“芳族雜環基團”或“雜芳基”意指穩定的 5、6、7 員單環或雙環或 7、8、9 或 10 員雙環雜環基的芳香環，它包含碳原子和 1、2、3 或 4 個獨立地選自 N、O 和 S 的環雜原子。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已經定義過的其他取代基)。氮和硫雜原子可任選被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。值得注意的是，芳香雜環上 S 和 O 原子的總數不超過 1。橋環也包含在雜環的定義中。當一個或多個原子(即 C、O、N 或 S)連接兩個不相鄰的碳原子或氮原子時形成橋環。優選的橋環包括但不限於：一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子和一個碳-氮基。值得注意的是，一個橋總是將單環轉換成三環。橋環中，環上的取代基也可以出現在橋上。

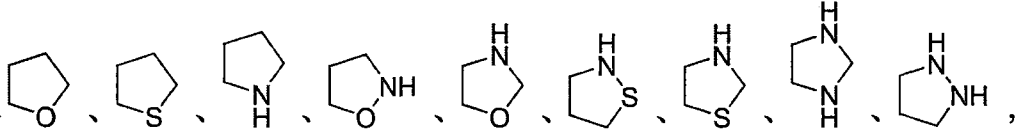
【0139】 雜環化合物的實例包括但不限於：吡啶基、吡辛因基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並巯基呋喃基、苯並巯基苯基、苯並惡唑基、苯並惡唑啉基、苯並噻唑基、苯並三唑基、苯並四唑基、苯並異惡唑基、苯並異噻唑基、苯並咪唑啉基、噻唑基、4aH-噻唑基、噻啉基、苯並二氫吡喃基、色烯、噻啉基十氫噻啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃並[2,3-b]四氫呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶烯基、二氫吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H-吡啶基、異苯並呋喃基、異吡啶基、異二氫吡啶基、異噻啉基、異噻唑基、異惡唑基、亞甲二氧基苯基、嗎啉基、茶啶基，八氫異噻啉基、惡二唑基、1,2,3-惡二唑基、1,2,4-惡二唑基、1,2,5-惡二唑基、1,3,4-惡二唑基、惡唑烷基、惡唑基、經吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯並黃嘌呤基、酚惡嗪基、酞嗪基、呱嗪基、呱啶基、呱啶酮基、4-呱啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、噻嗪基、吡啶並惡唑、吡啶並咪唑、吡啶並噻唑、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻嗪基、噻啉基、奎寧環基、四氫呋喃基、四氫異噻啉基、四氫噻啉基、四唑基，6H-1,2,5-噻

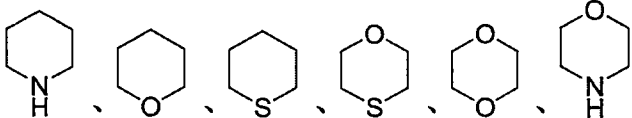
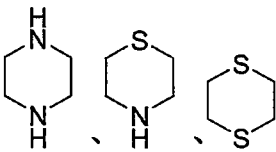
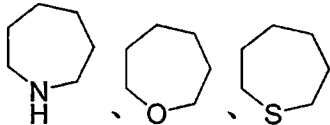
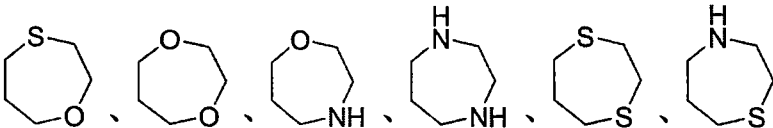
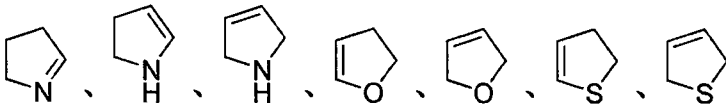
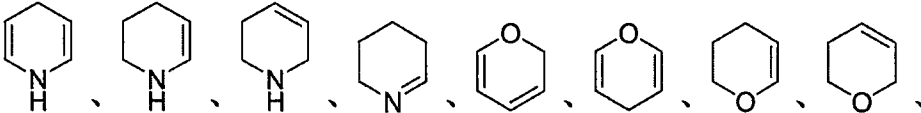
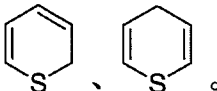
二噻基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒾基、噻唑基、異噻唑基噻吩基、噻吩並噻唑基、噻吩並咪唑基、噻吩基、三噻基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕嚕基。還包括稠環和螺環化合物。

【0140】 除非另有規定，術語“雜烴基”或者其下位概念(比如雜烷基、雜烯基、雜炔基、雜芳基等等)本身或者與另一術語聯合表示穩定的直鏈的、支鏈的或環狀的烴原子團或其組合，有一定數目的碳原子和至少一個雜原子組成。在一些實施例中，術語“雜烷基”本身或者與另一術語聯合表示穩定的直鏈的、支鏈的烴原子團或其組合物，有一定數目的碳原子和至少一個雜原子組成。在一個典型實施例中，雜原子選自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任選地被氧化，氮雜原子任選地被季銨化。雜原子或雜原子團可以位於雜烴基的任何內部位置(包括該烴基附著於分子其餘部分的位置)。實例包括但不限於 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多兩個雜原子可以是連續的，例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。

【0141】 術語“雜脂環”是指具有 3-12 個環原子的單環或稠合環，具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個環原子，其中 1 或 2 個環原子是選自 N、O、S(O)_n(其中 n 為 0、1 或 2)的雜原子，其餘環原子為 C。這樣的環可以是飽和的或不飽和的(例如具有一個或多個雙鍵)，但是不具有完全共軛的 π -電子體系。3 員飽和雜脂環的實例包括但不限於 ，

4 員飽和雜脂環的實例包括但不限於 ，5 員飽和雜脂環的實

例包括但不限於 ，

6 員飽和雜脂環的實例包括但不限於 、
、7 員飽和雜脂環的實例包括但不限於 、
、5 員不飽和雜脂環的實例包
括但不限於 、6 員不飽和雜脂環
的實例包括但不限於 、
。

【0142】術語“雜環烷基”是指“雜脂環”分子去掉 1 個氫原子後餘下的基團，雜環烷基可以是非取代的或者其中的氫原子任選地被取代基取代，該取代基包括但不限於烷基、烷氧基、=O、芳基、芳烷基、-COOH、-CN、氨基、鹵素或羥基。

【0143】除非另有規定，術語“芳基”表示多不飽和的芳族烴取代基，可以是單取代、二取代或多取代的，可以是一價、二價或者多價，它可以是單環或多環(比如 1 至 3 個環；其中至少一個環是芳族的)，它們稠合在一起或共價連接。術語“雜芳基”是指含有一至四個雜原子的芳基(或環)。在一個示範性實例中，雜原子選自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任選地被氧化，氮原子任選地被季銨化。雜芳基可通過雜原子連接到分子的其餘部分。芳基或雜芳基的非限制性實施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-聯苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-惡唑基、4-惡唑基、2-苯基-4-惡唑基、5-惡唑基、3-異惡唑基、

4-異惡唑基、5-異惡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯並噻唑基、嘌呤基、2-苯並咪唑基、5-吡啶基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一個芳基和雜芳基環系的取代基選自下文該可接受的取代基。

【0144】 除非另有規定，芳基在與其他術語聯合使用時(例如芳氧基、芳硫基、芳烷基)包括如上定義的芳基和雜芳基環。因此，術語“芳烷基”意在包括芳基附著於烷基的那些原子團(例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等)，包括其中碳原子(如亞甲基)已經被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基 3-(1-萘氧基)丙基等。

【實施方式】

【0145】 本發明的化合物可以通過本領域技術人員所熟知的多種合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他化學合成方法的結合所形成的實施方式以及本領域技術上人員所熟知的等同替換方式，優選的實施方式包括但不限於本發明的實施例。

【0146】 本發明所使用的溶劑可經市售獲得。本發明採用下述縮略詞：DMF 代表 N,N-二甲基甲醯胺；DIBAL-H 代表二異丁基氫化鋁；THF 代表四氫呋喃；DCM 代表二氯甲烷；n-BuLi 代表正丁基鋰；TBSOTf 代表叔丁基二甲矽基三氟甲磺酸酯；TLC 代表薄層色譜板；DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶；LiHMDS 代表二(三甲基矽基)氨基鋰；CDI 代表羰基二咪唑；NMP 代表 N-甲基吡咯烷酮；EA 代表乙酸乙酯；SFC 代表掌性超臨界色譜柱；P(Cy)₃ 是指三環己基膦；HBTU 代表 O-苯並三氮唑-四甲基脲六氟磷酸酯；DAST 氟硼酸鹽代表 N,N-二乙氨基-S,S-二氟硫四氟硼酸鹽；HATU 代表 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽；DIEA 代表 N,N-二異丙基乙胺；Ts-代表對甲苯磺酰基；PE 代表石油醚；DMSO 代表二甲亞砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；Boc-代表叔丁基羰基。

【0147】 Dess-Martin 試劑或戴斯-馬丁試劑代表 1,1,1-三乙醯氧-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮；

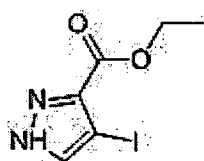
【0148】 化合物經手工或者 ChemDraw®軟體命名，市售化合物採用供應商目錄名稱。

【0149】 本發明中實施例化合物有多個掌性中心時，不同的立體異構體可採用掌性超臨界色譜柱進行分離，不同的保留時間對應不同質性的異構體。

【0150】 為了更詳細地說明本發明，給出下列實例，但本發明的範圍並非限定於此。

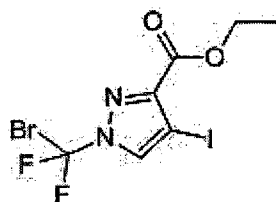
實施例 1-3：1-環己基-2-(2-(三氟甲基)-2,8-二氫咪唑並[1',5':1,5]吡咯並[3,4-c]吡啶-8-基)乙醇

實施例 1A：4-碘-1H-吡啶-3-甲酸乙酯



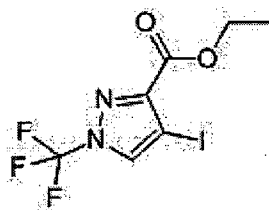
【0151】 1H-吡啶-3-甲酸乙酯(30g，214.07mmol)的乙腈溶液中加入碘(54.33g，214.07mmol)，緊接著加入硝酸銻銨(117.36g，214.07mmol)。該混合物在 20°C 下攪拌 16 小時，加入冷的 5%的 NaHSO₃ (400 mL)水溶液，通過矽藻土過濾，用水(200 mL)和乙酸乙酯(500 mL)洗滌，濾液在旋轉蒸發儀上旋去有機溶劑，再用乙酸乙酯(200 mL×5)萃取，所得有機相用水(50 mL×2)和飽和食鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為棕色液體(40g，69.32%)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ= 7.99 (br. s., 1H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

實施例 1B：1-(一溴二氟甲基)-4-碘-1H-吡啶-3-甲酸乙酯



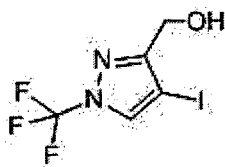
【0152】 0°C 下，實施例 1A (5 g, 18.79mmol)的 DMF(30 mL)溶液中分批加入 NaH (902.12 mg, 22.55mmol, 60%)攪拌 30 分鐘。加入二溴二氟甲烷(9.00 g, 42.89mmol)的 DMF(30 mL)溶液，在 20°C 下攪拌 16 小時。反應液用水(100 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併的有機相用鹽水(100 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為棕色液體(2g, 26.95%)。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ= 8.00 (s, 1H), 4.48 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

實施例 1C：4-碘-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯



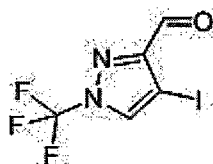
【0153】 將氟化氫吡啶絡合物(33g, 332.99mmol)加入到實施例 1B (6.5g, 16.46mmol)的異丙醇(15 mL)溶液中，再分批加入紅色氧化汞(3.57g, 16.46mmol)。該混合物在聚四氟乙烯悶罐中，50°C 下攪拌 48 小時。結束後將反應液倒入 25%的 KF 水溶液(300 mL)中，過濾，濾液用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併的有機相用鹽水(300 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為棕色液體(4.7 g, 86.39%)。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ= 8.01 (s, 1H), 4.49 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

實施例 1D：4-碘-1-(三氟甲基)-1-吡唑-3-基)甲醇



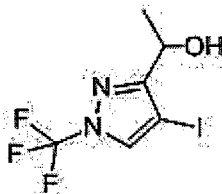
【0154】 在 -78°C 下，實施例 1C (1 g, 2.99mmol)的 THF (10 mL) 溶液中滴入 DIBAL-H (1 M, 8.97 mL)乙醚溶液，並攪拌 2 小時再升到 25°C 攪拌 14 小時。反應液在 0°C 用水(20 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色油狀物(0.6g, 68.72%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.88 (s, 1H), 4.71 (d, J =6.3 Hz, 2H), 2.11 (t, J =6.3 Hz, 1H)。

實施例 1E：4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-甲醛



【0155】 實施例 1D (0.5g, 1.71mmol)的 DCM (10 mL)溶液中加入 Dess-Martin 試劑 (870.34mg, 2.05mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時，過濾，加水(20 mL)用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為無色油狀物(0.35g, 70.58%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 10.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。

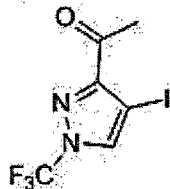
實施例 1F：1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-基)乙醇



【0156】 -70°C 下，實施例 1E(5 g, 17.24mmol) 的 THF(22 mL)溶液中加入甲基碘化鎂(3 M, 6.32 mL)的乙醚溶液，攪拌 2 小時。反應液用飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅，再用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3)萃取。合併的有

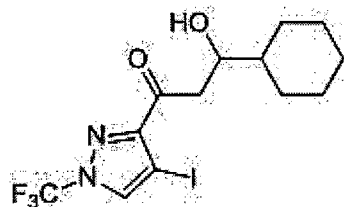
機層用鹽水(100 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為無色油狀物(2.8 g, 53.07%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.86 (s, 1H), 4.96 (d, J=6.5 Hz, 1H), 2.37 (br. s., 1H), 1.61 (s, 3H).

實施例 1G：1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-基)乙酮



【0157】 實施例 1F (2.8 g, 9.15mmol)的 DCM (12 mL)溶液中加入 Dess-Martin 試劑(4.66g, 10.98mmol)。該混合物在室溫下攪拌 3 小時後加入 DCM(50 mL)，過濾後，濾液中加入水(50 mL)，再用 DCM (50 mL×3)萃取。合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(2.5g, 89.87%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.96 (s, 1H), 2.65 (s, 3H)。

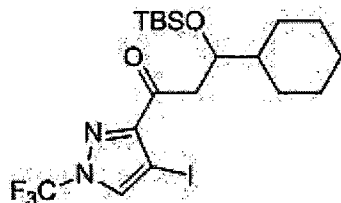
實施例 1H 3-環己基-3-羥基-1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-基)丙烷-1-酮



【0158】 -78°C 下，二異丙胺(958.61 mg, 9.47mmol, 1.33mL) 的 THF(2.5 mL)溶液中滴加 n-BuLi (2.5 M, 3.47 mL)。0°C 下攪拌 30 分鐘，再冷卻到-30°C，滴加實施例 1G (2.4 g, 7.89mmol)的 THF(0.5 mL)溶液。攪拌 1 小時後，冷卻到-78°C 加入環己基甲醛(1.33 g, 11.84mmol)，再溫度升到-40°C 攪拌 2 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為無色油狀物(1.8g, 54.88%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.98 (s, 1H),

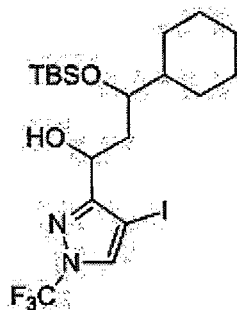
4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.75 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.48 - 1.43 (m, 1H), 1.23 - 1.06 (m, 5H)。

實施例 1I : 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基-3-羥基-1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-基)丙烷-1-酮



【0159】 0°C 下，實施例 1H (1.8 g, 4.33 mmol) 的 DCM (1 mL) 溶液中加入 2,6-二甲基吡啶 (1.39 g, 12.98 mmol) 和 TBSOTf (2.29 g, 8.65 mmol)，攪拌 1 小時。反應液用水 (50 mL) 淬滅，再用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為無色油狀物 (1.8 g, 78.37%)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.97 (s, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 3.29 (dd, $J=7.3, 15.3$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J=5.1, 15.4$ Hz, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 4H), 1.48 - 1.41 (m, 1H), 1.28 - 1.06 (m, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), -0.03 (s, 3H)。

實施例 1J : 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基-3-羥基-1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1-H-吡唑-3-基)丙烷-1-醇



【0160】 實施例 1I (1 g, 1.89 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入 (3aS)-1-甲基-3,3-二苯基-3a,4,5,6-四氫吡咯並[1,2-c][1,3,2]惡唑硼烷 (1 M, 378 μ L) 和 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 M, 189 μ L)。該混合物在室溫下攪拌過後，

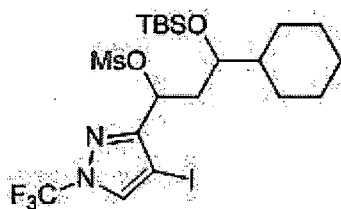
倒入水(50 mL)中在用乙酸乙酯(20 mL×4)萃取。合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(兩個異構體)，均為無色油狀物(異構體 1：120mg，11.92%；異構體 2：250 mg，24.84%)。

【0161】 異構體 1：¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.84 (s, 1H), 5.05 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.83 (dt, J=3.5, 6.1 Hz, 1H), 3.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.78 (d, J=8.0 Hz, 4H), 1.68 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.29 - 1.09 (m, 4H), 0.97 - 0.91 (m, 11H), 0.18 (s, 3H), 0.12 - 0.08 (m, 3H)。

【0162】 異構體 2：¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =7.85 (s, 1H), 4.93 (dd, J=3.4, 9.2 Hz, 1H), 3.88 (td, J=4.0, 8.5 Hz, 1H), 3.51 (br. s., 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.68 (d, J=11.3 Hz, 2H), 1.21 - 1.02 (m, 5H), 0.93 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 - 0.10 (m, 3H)。

實施例 1K

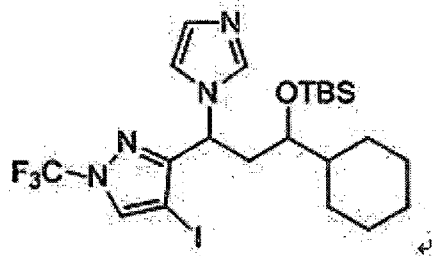
3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基-1-(4-碘-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)丙基-1-甲烷磺酸酯



【0163】 0°C 下，實施例 1J (200 mg，375.62 μ mol)的 DCM (2 mL)溶液中加入三乙胺(114.03 mg，1.13mmol)和甲烷磺酸氯(51.63mg，450.75 μ mol)後攪拌 1 小時。加入水(10 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(10 mL×3)淬滅。合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後得到標題化合物，為無色油狀物(150mg，65.41%)直接用於下一步。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.90 (s, 1H), 5.81 (dd, J=3.8, 9.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.23 (ddd, J=3.1, 9.6, 14.4 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J=3.9, 8.6, 14.4 Hz, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 3H), 1.64 (d,

$J=12.0$ Hz, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 1H), 1.29 - 1.03 (m, 5H), 0.94 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.09 (s, 3H)。

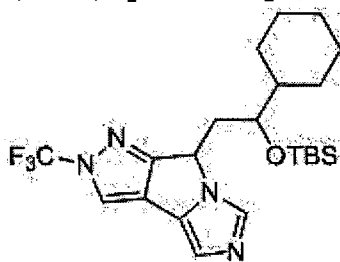
實施例 1L：3-(3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基-1-(1-H-吡啶-1-基)丙基)-4-碘-1-(三氟甲基)-1H-吡啶



【0164】 0°C 下，咪啉(66.90mg，982.72 μmol)的 DMF(1 mL)溶液中分批加入 NaH (39.31 mg，982.72 μmol ，60%純度)並攪拌 2 小時後，加入實施例 1K(150 mg，245.68 μmol)的 DMF(1 mL)溶液。反應體系在 60°C 下攪拌 2 小時。用水(20 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 4)萃取。合併的有機層用水(5 mL $\times$ 3)、鹽水(20 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為無色油狀物(120mg，83.85%)。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.87 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.45 (dd, $J=5.1, 9.9$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J=3.9, 8.7$ Hz, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 5H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.27 - 1.04 (m, 5H), 0.92 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.08 (s, 3H)。

實施例 1M

8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-環己基乙基)-2-(三氟甲基)-2,8-二氫咪啶並[1',5':1,5]吡咯並[3,4-c]吡啶

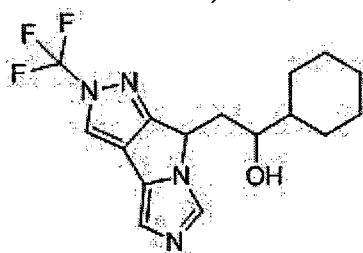


【0165】 實施例 1L (100 mg，171.67 μmol)、醋酸鈹(3.85 mg，17.17 μmol)、三環己基磷(9.63 mg，34.33 μmol)、特戊酸(8.77 mg，

85.84 μ mol)和碳酸鉀 (71.18mg, 515.01 μ mol)的 NMP(2 mL)溶液用氫氣置換三次，在微波反應器中 180°C 下反應 10 分鐘。反應結束後，倒入水(20 mL)中，再用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 4)萃取。合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮得到標題化合物粗製產物(100mg)直接用於下一步。LCMS(ESI)m/z:455 (M+1)。

標題化合物的製備(實施例 1-3)

1-環己基-2-(2-三氟甲基)-2,8-二氫咪唑並[1',5':1,5]吡咯並[3,4-c]吡啶-8-基)乙醇



【0166】 實施例 1M(100 mg, 219.97 μ mol)加入到 1%鹽酸乙醇溶液 (2 mL)中，在 50°C 下攪拌 2 小時。反應液在旋轉蒸發儀下旋乾得到粗製產物化合物，高效液相色譜法分離得到標題化合物(40mg, 44.88%)，經過 SFC 掌性分離得到異構體 1 與異構體 2 的混合物(實施例 1)、異構體 3(實施例 2)和異構體 4(實施例 3)。LCMS(ESI)m/z:341 (M+1)。

【0167】 SFC 掌性分離條件："柱: Chiralcel OD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m 流動相: A: CO₂ B:乙醇 (0.05% DEA) 梯度: 5% ~ 40% of B in 5 分鐘 and hold 40% for 2.5 分鐘。

【0168】 實施例 1 :¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.25 (s, 0.45H), 9.16 (s, 0.55H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.91 (dd, J=3.6, 7.9 Hz, 0.55H), 5.84 (dd, J=5.8, 8.3 Hz, 0.45H), 3.96 (ddd, J=2.4, 5.7, 11.0 Hz, 0.45H), 3.45 (ddd, J=3.3, 6.2, 9.9 Hz, 0.55H), 2.49 - 2.40 (m, 0.6H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 0.5H), 1.89 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.80 (br. s., 2H), 1.70 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.34 - 1.15 (m, 3H), 1.12 - 0.98 (m, 2H)。SFC RT= 3.620, 3.981 分鐘。

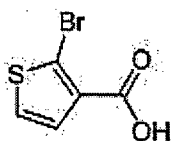
【0169】 實施例 2 :¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.07 (br.

s., 1H), 8.52 (s, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 5.88 (dd, J=3.5, 8.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.27 (ddd, J=3.1, 8.0, 14.9 Hz, 1H), 1.89 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.79 (br. s., 2H), 1.70 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 3H), 1.10 - 0.97 (m, 2H)。SFC RT= 3.124 分鐘。

【0170】 實施例 3：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.14 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.81 (dd, J=5.5, 8.3 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J=2.3, 5.7, 10.9 Hz, 1H), 2.32 (ddd, J=5.5, 10.9, 13.9 Hz, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.88 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 4H), 1.41 (ddd, J=3.0, 5.6, 11.7 Hz, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 3H), 1.15 - 1.05 (m, 2H)。SFC RT= 3.655 分鐘。

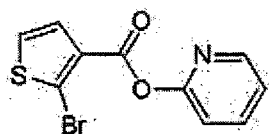
實施例 4：1-環己基-2-(4H-噻吩[3,4]並吡咯[1,5-a]並咪唑-4-基)乙醇

實施例 4A：2-溴-3-噻吩甲酸



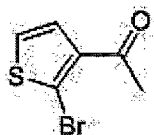
【0171】 低溫下(-78°C)，在二異丙胺(39.48 g, 390.16 mmol)的四氫呋喃(250 mL)溶液裏緩慢滴入 n-BuLi (24.99 g, 390.16 mmol)，滴加完畢後反應液緩慢升至 0°C，攪拌半小時後將溫度降至-78°C，滴加噻吩-3-甲酸(25 g, 195.08 mmol)的四氫呋喃溶液(100 mL)。滴加完畢後反應液緩慢升至 20°C 攪拌半小時，加入 CBr₄ (64.69 g, 195.08 mmol)後再攪拌 1 小時。TLC 顯示原料反應完畢後，反應液用飽和 NH₄Cl (20 mL)淬滅，加入 1N HCl (300 mL)酸化，使用 DCM 萃取(300 mL x 3)。有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，50%乙醇(500 mL)重結晶得到標題化合物(40 g, 粗製產物)，粗製產物直接用於下一步。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.31 (d, J=5.8 Hz, 1H)。

實施例 4B：2-溴-3-噻吩甲酸-2-吡啶酯



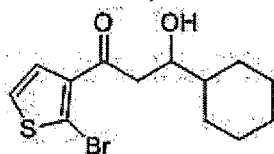
【0172】 室溫下，實施例 4A (16.7 g，80.66 mmol)的二氯甲烷溶液 (200 mL) 中加入二(2-吡啶)碳酸酯(17.44 g，80.66 mmol)以及 DMAP (985.38 mg，8.07 mmol)。反應液室溫攪拌 1 小時後，TLC 顯示反應物反應完畢。反應液旋乾後，直接柱層析(石油醚/乙酸乙酯 10:1-5/1)得到標題化合物(12 g，42.23 mmol，產率 52.36%，褐色液體)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.47 (dd, J=1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.85 (dt, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 1H)。

實施例 4C：2-溴-3-噻吩甲基酮



【0173】 低溫下(-78°C)，實施例 4B (12 g，42.23 mmol)的四氫呋喃溶液中加入甲基氯化鎂(3.16 g，42.23 mmol，3.13 mL)。反應液攪拌 1 個小時，溫度緩慢升至 20°C。TLC 顯示反應物反應完畢。反應液使用飽和氯化銨溶液(100 mL)淬滅，乙酸乙酯萃取(100 mL x 2)，飽和食鹽水洗滌(100 mL) 無水硫酸鈉乾燥 過濾 濃縮 柱層析(石油醚/乙酸乙酯 10:1-5/1) 得到標題化合物(6 g，29.26 mmol，產率 69.28%，無色液體)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)。

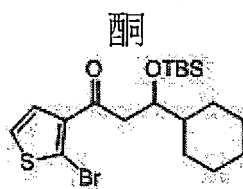
實施例 4D：1-(2-溴-3-噻吩)-3-環己基-3-羥基-丙-1-酮



【0174】 -15°C 下，LiHMDS (1 M，19.50 mL)的四氫呋喃溶液(20 mL)

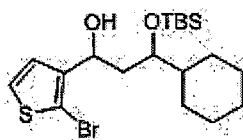
加入實施例 4C (2 g, 9.75 mmol), 反應液攪拌半個小時後加入環己基甲醛 (1.20 g, 10.73 mmol, 1.29 mL) 的四氫呋溶液 (10 mL), 反應液繼續攪拌半個小時。使用飽和氯化銨溶液 (20 mL) 淬滅, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 飽和食鹽水洗滌 (20 mL), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮, 柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 10:1-5/1) 得到標題化合物 (500 mg, 1.58 mmol, 產率 16.21%, 無色液體)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 1H), 3.25 - 2.95 (m, 3H), 1.86 - 1.62 (m, 7H), 1.37 - 1.02 (m, 7H)。

實施例 4E: 1-(2-溴-3-噻吩)-3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧-3-環己基-丙基-1-



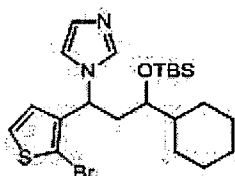
【0175】 0°C 下, 實施例 4D (2.50 g, 7.88 mmol) 的二氯甲烷溶液中加入 TBSOTf (4.17 g, 15.76 mmol, 3.62 mL) 和 1,6-二甲基吡啶 (2.53 g, 23.64 mmol)。反應液在 20°C 攪拌五分鐘後, 加入乙酸乙酯 (10 mL) 和水 (5 mL)。有機相用飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 旋乾。柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 10:1-5/1) 得到標題化合物 (2.80 g, 6.49 mmol, 產率 82.35%, 無色液體)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.22 (td, J=4.0, 7.7 Hz, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.91 (dd, J=4.5, 16.1 Hz, 1H), 1.76 (br. s., 4H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.26 - 1.04 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.28 - 0.25 (m, 1H), 0.05 - 0.00 (m, 6H)。

實施例 4F: 1-(2-溴-3-噻吩)-3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧-3-環己基-丙基-1-醇



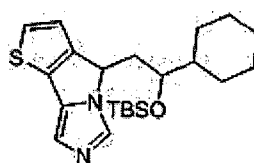
【0176】 0°C 下，實施例 4E (2.8 g, 6.49 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入 NaBH₄ (1.23 g, 32.45 mmol)。反應液在 20°C 下攪拌 20 分鐘。反應液加入飽和氯化銨溶液 (30 mL)，乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)。有機相使用飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾。柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 20:1-10/1) 得到標題化合物 (2 g, 粗製產物，無色液體，直接用於下一步)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.24 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=1.2, 5.6 Hz, 1H), 5.18 - 4.87 (m, 1H), 4.16 - 3.88 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 5H), 1.33 - 1.09 (m, 4H), 0.95 (d, J=2.4 Hz, 9H), 0.19 - 0.08 (m, 6H)。

實施例 4G：[3-(2-溴-3-噻吩)-1-環己基-3-咪唑-1-基-丙氧基]-叔丁基(二甲基)矽烷



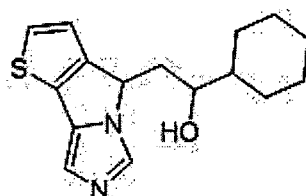
【0177】 20°C 下，實施例 4F (700 mg, 1.61 mmol) 的乙腈 (15 mL) 溶液中加入 CDI (1.31 g, 8.05 mmol)。反應液在 70°C 攪拌 40 分鐘。反應完畢後反應液濃縮，柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 10:1-5/1) 得到標題化合物 (750 mg, 1.27 mmol, 產率 78.99%, 純度 82%, 無色液體)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.42 (t, J=1.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.96 (t, J=5.8 Hz, 1H), 6.25 - 6.07 (m, 1H), 3.73 - 3.47 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 1H), 1.90 - 1.64 (m, 6H), 1.57 - 1.37 (m, 1H), 1.31 - 0.97 (m, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.05 - 0.00 (m, 6H)。

實施例 4H：叔丁基-[1-環己基-2-(4H-噻吩[3,4]並吡咯[1,5-a]並咪唑-4-基)乙氧基]-二甲基矽烷



【0178】 實施例 4G (350 mg, 723.77 μmol) 的 NMP (2 mL) 溶液中加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (32.50 mg, 144.75 μmol)、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ (40.59 mg, 144.75 μmol , 46.66 μL)、特戊酸 (14.78 mg, 144.75 μmol , 16.61 μL) 以及 K_2CO_3 (200.06 mg, 1.45 mmol)。反應液 180°C 微波反應 10 分鐘。反應液加入 EA (10 mL) 和 H_2O (20 mL)。水相使用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 2)。有機相使用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋乾，製備分離得標題化合物 (20 mg 粗製產物)。LCMS (ESI) m/z : 403 ($M+1$)。

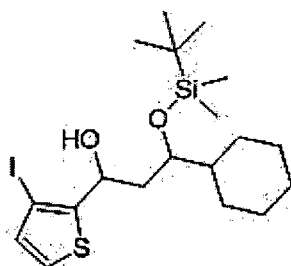
標題化合物的製備 (實施例 4)：1-環己基-2-(4H-噻吩[3,4]並吡咯[1,5-a]並咪唑-4-基)乙醇



【0179】 實施例 4H (20 mg, 49.67 μmol) 的乙醇 (5 mL) 溶液中加入 HCl (2.14 mL, 1207.97 eq)。反應液 60°C 下攪拌反應 1 小時。反應液濃縮後製備分離得到標題化合物 (3.00 mg, 8.97 μmol , 產率 18.06%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ = 7.97 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 5.38 (ddd, $J=4.5, 9.2, 19.4$ Hz, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.43 - 1.12 (m, 5H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z : 289 ($M+1$)。

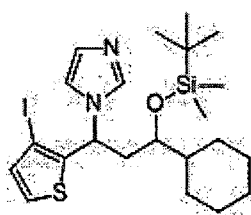
實施例 5-8：環己基-2-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇

實施例 5A：3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基-1-(3-碘噻吩-2-基)丙烷-1-醇



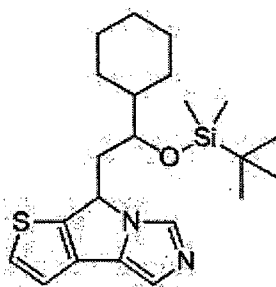
【0180】 在-78°C 下，二異丙胺(2.65g，26.18mmol)的乙醚溶液中滴加入 n-BuLi (2.5M，10.47mL)後，升到 0°C 攪拌 30 分鐘。然後在-78°C 下，3-噻吩加入到反應液中並攪拌 1 小時，之後 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基丙醛滴加到上述反應液中，繼續攪拌 1 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅，乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(6.2g，54.21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.04 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 7H), 1.29 - 1.25 (m, 6H), 0.96 - 0.94 (m, 9H), 0.05 (d, J=2.5 Hz, 6H).

實施例 5B：1-(3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基-1-(3-碘噻吩-2-基)丙基)-1H-咪唑

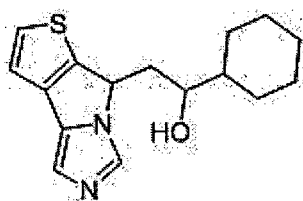


【0181】 實施例 5A (8g，16.65mmol)的乙腈(180 mL)溶液中加入 CDI (8.1g，390.75mmol)後，加熱回流攪拌 3 小時。反應液加水(100 mL)，濃縮去除溶劑，乙酸乙酯(50mL×3)萃取，合併的有機層用飽和食鹽水(50 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色液體(2.7g，30.56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.25 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 3H), 5.75 - 5.56 (m, 1H), 3.54 - 3.30 (m, 1H), 2.46 - 2.27 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 4H), 1.52 - 1.37 (m, 2H), 1.22 - 0.98 (m, 5H), 0.97 - 0.93 (m, 9H), 0.04 - -0.01 (m, 6H).

實施例 5C：8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-環己基乙基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑



【0182】 實施例 5B (1g, 1.88mmol)、三環己基磷 (105.44mg, 376.00 μ mol)、特戊酸(57.6mg, 564 μ mol)、醋酸鈹(42.21mg, 188 μ mol)的乙腈(180 mL)溶液中加入碳酸鉀(779.50mg, 5.64mmol)的混合物中加入 N-甲基吡咯烷酮(10 mL)後，氮氣置換三次，加熱到 180°C 攪拌 10 分鐘。冷卻後，將反應液倒入水(100 mL)中後過濾，濾液再用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 6)萃取，合併的有機層用水(10 mL $\times$ 4)，飽和食鹽水(100 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黑色液體(467mg, 61.83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.68 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 2.28 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 4H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.30 - 0.97 (m, 6H), 0.94 - 0.92 (m, 9H), 0.19 - 0.10 (m, 6H)。標題化合物的製備(實施例 5-8)：環己基-2(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



【0183】 實施例 5C (2.2g, 5.46mmol)的二氯甲烷(220 mL)溶液加入對甲苯磺酸(2.82g, 16.38mmol)，20°C 攪拌過夜。反應液用水(10 mL $\times$ 6)，飽和食鹽水(100 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(1.2g, 68.58%)，再通過掌性分離得到實施例 5、實施例 6、實施例 7、實施例 8。LCMS (ESI) m/z: 289 (M+1)。

【0184】 SFC 掌性分離條件：Column: Chiralcel OD-3 150 $\times$ 4.6mm

I.D., 3 μ m Mobile phase: A: CO₂ B: ethanol (0.05% DEA) Gradient: from 5% to 40% of B in 5 分鐘 and hold 40% for 2.5 分鐘, then 5% of B for 2.5 分鐘 Flow rate: 2.5mL/分鐘 Column temp.: 35°C

【0185】 實施例 5 ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.12 (s, 1H), 7.69 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.87 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 1.88 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.78 (br. s., 2H), 1.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 1.40 - 1.16 (m, 4H), 1.11 - 0.97 (m, 2H). SFC RT= 4.590 分鐘.

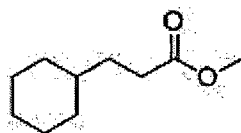
【0186】 實施例 6 ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.17 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, J=5.5, 8.8 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J=2.8, 5.8, 11.0 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J=5.5, 11.0, 13.6 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J=2.8, 8.9, 13.7 Hz, 1H), 1.89 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.69 (br. s., 2H), 1.42 (ddt, J=3.1, 5.8, 11.7 Hz, 1H), 1.34 - 1.16 (m, 3H), 1.07 (tq, J=3.5, 12.2 Hz, 2H). SFC RT=3.923 分鐘.

【0187】 實施例 7 ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.87 (s, 1H), 7.49 (dd, J=0.8, 5.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.48 (dd, J=5.3, 8.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.92 (ddd, J=3.0, 8.2, 14.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.67 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 3H), 1.13 - 1.00 (m, 2H). SFC RT=3.664 分鐘.

【0188】 實施例 8 ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.90 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.49 (dd, J=4.5, 10.0 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J=2.3, 5.8, 10.8 Hz, 1H), 2.32 (ddd, J=4.5, 10.8, 13.6 Hz, 1H), 1.90 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.69 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.17 (m, 3H), 1.13 - 1.02 (m, 2H). SFC RT=4.056 分鐘.

實施例 9-10 : 8-(2-環己基)-8H-噻吩基[3,4]吡咯[1,5- a]咪唑

實施例 9A：3-環己基丙酸甲酯



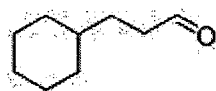
【0189】 在 3-環己基丙酸(50.00g, 320.06mmol, 54.95mL)的甲醇(100 mL)溶液緩慢滴加濃硫酸(1.84g, 18.76mmol, 1.00 mL), 加熱 70°C, 反應 16 小時後, 減壓蒸餾除去甲醇, 然後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋, 依次通過飽和碳酸氫鈉(100 mL×3)和飽和食鹽水(300 mL)進行洗滌。合併的有機相用無水硫酸鈉進行乾燥, 抽濾, 減壓蒸餾, 得到標題化合物(52.00g, 305.4mmol, 95.43%產率), 直接用於下一步操作。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.66 (s, 3H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 1.69 (d, J=12.3 Hz, 5H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.25 - 1.06 (m, 4H), 0.94 - 0.83 (m, 2H).

實施例 9B：3-環己基丙醇



【0190】 在 0°C 條件下, 實施例 9A (10 g, 58.74mmol)的四氫呋喃(100 mL)溶液中緩慢加入四氫鋰鋁, 然後升溫至 25°C 反應 2 小時, 原料反應完全後, 依次向反應液中緩慢加入水(2 mL)、10% NaOH 溶液(4 mL)、水(6 mL), 抽濾, 濾液經過乙酸乙酯(30 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌, 無水硫酸鈉進行乾燥, 抽濾, 減壓蒸餾, 粗製產物通過柱層析純化得到無色液體標題化合物(8 g, 56.24 mmol, 95.75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.63 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 5H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.26 - 1.07 (m, 6H), 0.97 - 0.81 (m, 2H).

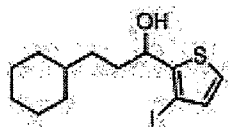
實施例 9C：3-環己基丙醛



【0191】 在 0°C 條件下, 實施例 9B (8 g, 56.24mmol)的二氯甲烷

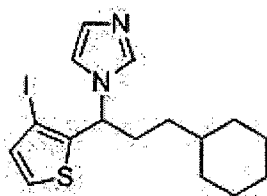
(80mL)溶液中緩慢加入 Dess-Martin 試劑(35.78g, 84.36mmol), 在 0°C 下反應 2 小時。反應完成後, 將反應液抽濾並且用二氯甲烷(50mL)洗滌, 有機相使用飽和碳酸氫鈉進行洗滌(50mL×3), 乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 無水硫酸鈉乾燥, 抽濾, 減壓蒸餾, 粗製產物通過柱層析純化得到無色液體標題化合物 (6g, 42.79mmol, 76.08%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=9.73 - 9.67 (m, J=1.8, 1.8 Hz, 1H), 2.36 (dt, J=1.8, 7.7 Hz, 2H), 1.65 (br. s., 2H), 1.57 (br. s., 1H), 1.50 - 1.42 (m, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 4H), 0.91 - 0.72 (m, 3H).

實施例 9D: 3-環己基-1-(3-碘-2-噻吩基)丙基-1-醇



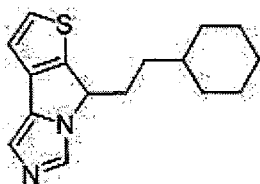
【0192】 在氮氣保護下, -78°C 於無水二異丙胺(1.98g, 19.61mmol, 2.76mL)的乙醚(30 mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L, 7.84mL), 然後升溫至 0°C, 攪拌 30 分鐘, 降溫至 -78°C, 緩慢滴加 3-碘噻吩(3.74g, 17.83mmol), -78°C 下反應 30 分鐘, 再緩慢滴加 3-環己基丙醛(3.00g, 21.39mmol), -78°C 反應 2 小時。反應結束後, 於反應體系中加入飽和氯化銨(50mL), 經過乙酸乙酯(50 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌, 無水硫酸鈉進行乾燥, 抽濾, 減壓蒸餾, 粗製產物通過柱層析純化得到無色油狀物標題化合物(3 g, 8.57mmol, 48.08%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.31 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.01 (d, J=5.3 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.98 - 4.91 (m, 2H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 2.10 (d, J=3.5 Hz, 2H), 1.97 (d, J=4.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 7H), 1.76 - 1.58 (m, 21H), 1.44 - 1.08 (m, 33H), 0.88 (dd, J=7.3, 10.5 Hz, 12H).

實施例 9E: 1-[3-環己基-1-(3-碘-2-噻吩基)丙基]咪唑



【0193】 3-環己基-1-(3-碘-2-噻吩基)丙基-1-醇(3.00g, 8.57mmol)的乙腈(35 mL)溶液中加入 1,1-羰基-2-咪唑(6.95g, 42.85mmol), 在 70°C 下反應 2 小時後, 向反應液中加入 100 mL 水, 乙酸乙酯(50 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌, 無水硫酸鈉進行乾燥, 抽濾, 減壓蒸餾, 粗製產物通過柱層析純化得到無色液體標題化合物(1.40 g, 3.50 mmol, 40.81%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.69 (s, 1H), 7.32 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 3H), 5.41 (t, J=7.7 Hz, 1H), 2.25 (q, J=7.8 Hz, 2H), 1.71 (d, J=12.0 Hz, 6H), 1.24 - 1.07 (m, 5H), 0.95 - 0.84 (m, 2H).

標題化合物的製備(實施例 9-10): 8-(2-環己基)-8H-噻吩基[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



【0194】 在氮氣保護下, 於反應瓶中依次加入實施例 9E(0.5g, 1.25mmol)、醋酸鈮(28.04mg, 125.00μmol)、三環己基磷(70.05mg, 250 μmol, 80.52 μL)、碳酸鉀(517.87mg, 3.75mmol)、特戊酸(38.27mg, 375.00μmol, 43 μL)、1-甲基-2-吡咯烷酮(5mL), 180°C 下反應 10 分鐘。反應結束後, 抽濾, 乙酸乙酯洗滌(5mL), 有機相中加入 5 mL 水, 乙酸乙酯(10 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 30 mL 飽和食鹽水進行洗滌, 無水硫酸鈉進行乾燥, 抽濾, 減壓蒸餾, 粗製產物通過柱層析純化得到黑棕色油狀物 200mg 外消旋體。外消旋體通過掌性 SFC(“Acq. Method Set: OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial: 2: D, 8 Channel Name: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Injection Volume: 3.00 μL Proc. Chnl. Descr.: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Run Time: 10.0 分鐘 utes”)進行分離, 最終得異構體 1(實施例 9) (160 mg, 587.35 μmol, 39.96%), SFC RT=3.816 分鐘, ee=100%; 異構體 2(實施例 10) (140 mg, 513.93μmol,

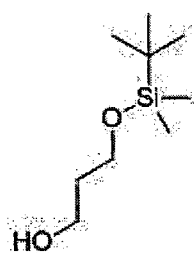
34.96%), SFC RT=4.548 分鐘, ee=99%。LCMS (ESI) m/z: 273 (M+1).

【0195】 實施例 9 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.82 (br. s., 1H), 7.52 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 5.44 (br. s., 1H), 2.21 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.01 (d, J=10.3 Hz, 1H), 1.72 (d, J=9.3 Hz, 5H), 1.38 - 1.12 (m, 7H), 0.99 - 0.87 (m, 2H).

【0196】 實施例 10 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.84 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.47 - 5.41 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.73 (d, J=10.0 Hz, 5H), 1.40 - 1.06 (m, 7H), 0.92 (br. s., 2H).

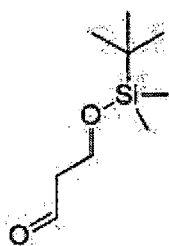
實施例 11 : 2-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇

實施例 11A : 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙烷-1-醇



【0197】 0°C 下, 1,3-丙二醇(10 g, 131.42mmol)的 DCM (200 mL) 溶液中加入三乙胺(13.3 g, 131.42mmol)和 TBSCl (19.81g, 131.42mmol)。室溫下攪拌過夜後加水(100 mL)稀釋, 再用 DCM (100 mL $\times$ 3)萃取。合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌後, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾濃縮後, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物, 為棕色液體(20g, 79.95%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.90 - 3.78 (m, 4H), 2.60 (br. s., 1H), 1.78 (quin, J=5.6 Hz, 2H), 0.92 - 0.88 (m, 9H), 0.08 (s, 6H).

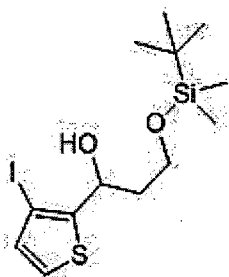
實施例 11B : 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙醛



【0198】 實施例 11A (5 g, 26.27mmol)的 DCM (50 mL)溶液中加入

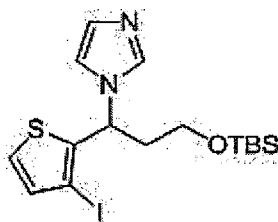
Dess-Martin 試劑(12.25g, 28.90mmol)。室溫下攪拌 1 小時後，用 NaHCO_3 (50 mL)飽和水溶液淬滅，DCM(20 mL $\times$ 3)萃取。合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥，過濾旋乾後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為無色液體(2g, 40.42%)。 ^1H NMR (400MHz, CHCl_3 -d) δ = 9.81 (t, J =2.1 Hz, 1H), 3.99 (t, J =6.0 Hz, 2H), 2.60 (dt, J =2.0, 6.0 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

實施例 11C：3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)丙烷-1-醇



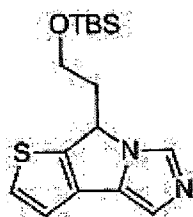
【0199】 在 -78°C 下，二異丙胺(5.3g, 52.37mmol)的乙醚溶液(100 mL)中滴加入 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 20.95 mL)，升到 0°C 攪拌 30 分鐘。然後在 -78°C 下，3-噻吩(10g, 47.61mmol)加入到反應液中並攪拌 1 小時，實施例 11B 滴加到上述反應液中，再攪拌 1 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(100 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(50mL $\times$ 4)萃取，合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色油狀物(15 g, 79.08%)。 ^1H NMR (400MHz, CHCl_3 -d) δ = 7.24 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J =5.3 Hz, 1H), 5.19 (td, J =2.8, 8.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J =2.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J =4.6, 6.1 Hz, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (d, J =1.3 Hz, 6H)。

實施例 11D：1-(3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)-1H-咪唑



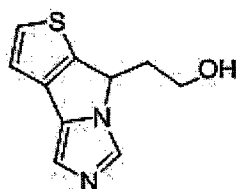
【0200】 實施例 11C (15g, 37.65mmol)的乙腈(200 mL)溶液中加入 CDI (30.53g, 188.25mmol)後, 加熱 80°C 攪拌 2 小時。反應液加水(100 mL)後濃縮去除有機溶劑, 再用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合併的有機層用飽和食鹽水(100 mL)洗滌後, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物 (7g, 41.46%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.68 (s, 1H), 7.30 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 3H), 5.84 (t, J =7.5 Hz, 1H), 3.62 (td, J =5.0, 10.4 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J =5.3, 7.3, 10.5 Hz, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (d, J =4.5 Hz, 6H)。

實施例 11E: 8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑



【0201】 實施例 11D (1.5g, 3.34mmol)、醋酸鈹 (75.10mg, 334.49 μ mol)、三環己基磷(187.60 mg, 668.99 μ mol)、特戊酸(102.49mg, 1mmol)和碳酸鉀(1.39mg, 10.03mmol)的 NMP (15 mL)溶液用氮氣置換三次, 在微波反應器中 180°C 下反應 10 分鐘。反應結束後, 反應液到入水(100 mL)和乙酸乙酯(30 mL)中, 過濾, 濾液再用乙酸乙酯(30 mL×6)萃取。合併的有機層用水(5 mL×4)和鹽水(50 mL)洗滌後, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發得到標題化合物粗製產物 (2g) 直接用於下一步。 LCMS(ESI) m/z : 321 ($M+1$).

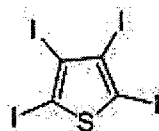
標題化合物的製備(實施例 11): 2-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



【0202】 實施例 11E (2g, 6.24mmol) 加入到 1% 鹽酸乙醇溶液(30 mL) 中，在 50°C 下攪拌 2 小時後，用飽和 NaHCO₃ 溶液(20 mL)淬滅，濃縮去除有機溶劑後，再用乙酸乙酯(20 mL×8)萃取。合併的有機層用水(5 mL×3)和鹽水(50 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到實施例 11(300mg, 23.31%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.72 (s, 1H), 7.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.43 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.93 (br. s., 1H).

實施例 12 : 1-環己基-2-(5H-噻吩並[3',4':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-5-基)乙醇

實施例 12A : 2,3,4,5-四碘噻吩



【0203】 噻吩(2 g, 23.77mmol)、碘 (10.56g, 41.60mmol)、碘酸 (14.84g, 84.38mmol) 的混合物中加入無水醋酸(30 mL)、水(12 mL)、濃硫酸(600 μ L)和四氯化碳(6 mL)混合溶劑。該混合物回流 84 小時後，再補加四氯化碳(12 mL)和水(6 mL)回流 3 小時。反應液冷卻到室溫，過濾，濾餅用水(20 mL×3)、5%的 Na₂S₂O₃ (20 mL×5)溶液和水(20 mL×2)洗滌，再乾燥得到標題化合物(12 g, 85.04%)。

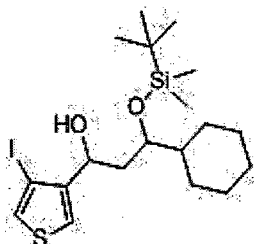
實施例 12B : 3,4-二碘噻吩



【0204】 在 0°C 下，實施例 12A (500 mg, 850.75 μ mol) 的乙醚(5 mL) 溶液滴加正丁基鋰(2.5 M, 680.60 μ L)並攪拌 30 分鐘後，反應液用飽和氯

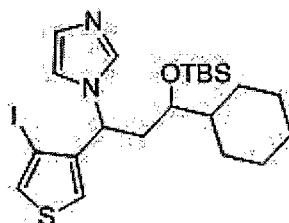
化銨水溶液(10 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發得到標題化合物粗製產物，為棕色液體(150mg)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.42 (s, 2H).

實施例 12C：3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基-1-(4-碘噻吩-3-基)丙烷-1-醇



【0205】 在-78°C 下，實施例 12B (5 g，14.88 μ mol)的乙醚(5 mL)中滴加正丁基鋰(2.5 M，6.55 mL)，並攪拌 1 小時。再加入 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基丙醛 (4.43 g，16.37mmol)，在-78°C 下攪拌 1 小時後，反應液用飽和氯化銨水溶液(100 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌後，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色油狀物(5g，69.93%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.14 (t, J=3.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.61 (m, 1H), 3.15 (d, J=3.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.45 (m, 7H), 1.18 - 0.93 (m, 6H), 0.82 - 0.76 (m, 9H), 0.05 - -0.09 (m, 6H).

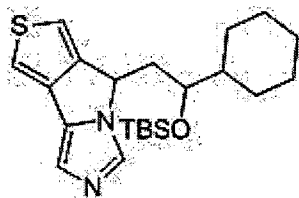
實施例 12D：1-(3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基-1-(4-碘噻吩-3-基)丙基-1H-咪唑



【0206】 實施例 12C (5g，10.41mmol)的乙腈(100 mL)溶液中加入 CDI (8.44g，52.05mmol)後，加熱回流攪拌 2 小時。反應液用飽和氯化銨

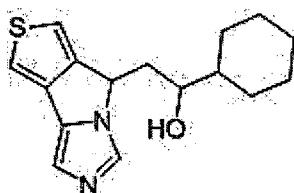
水溶液(50 mL)淬滅，濃縮後用乙酸乙酯(50mL×3)萃取，合併的有機層用飽和食鹽水(100 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(3.5g，63.37%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.15 (s, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.22 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.16 - 6.03 (m, 1H), 3.74 - 3.49 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.75 (d, J=8.3 Hz, 3H), 1.66 (d, J=11.8 Hz, 2H), 1.47 (br. s., 1H), 1.21 - 1.00 (m, 5H), 0.90 (s, 10H), 0.03 - -0.05 (m, 6H).

實施例 12E：5-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-環己基乙基)-5H-噻吩並[3',4':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑



【0207】 實施例 12D (0.5g，942.36mmol)、三環己基磷(52.85mg，188.47 μ mol)、醋酸鈣(42.21mg，188 μ mol)和 N,N-二環己基甲胺(294.53mg，1.51mmol)的 DMF(10 mL)溶液用氮氣置換三次，加熱到 100°C 攪拌 16 小時。冷卻後，將反應液倒入水(30 mL)中後過濾，用乙酸乙酯(10 mL)洗滌，濾液再用乙酸乙酯(30mL×6)萃取，合併的有機層用水(5mL×6)，飽和食鹽水(50 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色油狀物(100mg，21.96%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.99 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.90 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 5.04 (dd, J=9.4, 18.7 Hz, 1H), 3.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.36 (br. s., 1H), 1.45 - 1.38 (m, 5H), 0.95 (d, J=3.3 Hz, 5H), 0.79 - 0.77 (m, 9H), 0.01 - -0.05 (m, 6H).

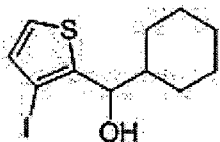
標題化合物的製備(實施例 12)：1-環己基-2-(5H-噻吩並[3',4':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-5-基)乙醇



【0208】 實施例 12E(70mg, 173.84 μ mol)的二氯甲烷(5 mL)溶液加入對甲苯磺酸(59.87mg, 347.68 μ mol), 20°C 下攪拌過夜。反應液用二氯甲烷(20 mL)稀釋, 再用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL $\times$ 3)洗滌後, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過高效液相色譜法分離得到標題化合物(20mg, 37.9%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.96 - 7.78 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (br. s., 1H), 5.46 - 5.31 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.69 (d, J =11.3 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.16 (m, 3H), 1.07 (q, J =12.1 Hz, 2H).

實施例 13-14 : 8-環己基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

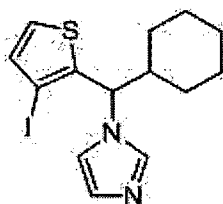
實施例 13A : 環己基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇



【0209】 在-78°C的溫度下, 於二異丙胺(5.30g, 52.37mmol, 7.36mL)的乙醚(50.00mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L, 20.95mL)的正己烷溶液, 控制溫度在-78°C, 約 10 分鐘。滴畢, 升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降溫至-78°C, 於體系中滴加 3-碘噻吩(10g, 47.61mmol), 攪拌 30 分鐘後, 滴加環己基甲醛(6.41g, 57.13mmol, 6.89mL), 在-78°C 攪拌 1 小時後於體系中加入飽和氯化銨溶液 50mL, 然後用乙酸乙酯萃取(50mL $\times$ 3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌, 有機相使用無水硫酸鈉乾燥, 抽濾、減壓蒸餾, 得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體化合物環己基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(8 g, 54.83mmol, 52.15%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.29 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J =5.3 Hz, 1H), 4.73 (br d, J =7.8 Hz, 1H), 3.45 (d, J =6.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H),

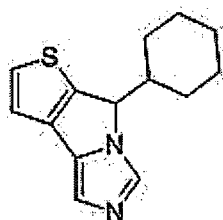
1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.70 (m, 2H), 1.43 (br d, $J=13.6$ Hz, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 4H), 0.96 - 0.88 (m, 1H).

實施例 13B：1-[環己基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑



【0210】 於環己基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(4g, 12.41mmol)的乙腈(50mL)溶液中加入 1,1-羰基二咪唑(9.23g, 56.93mmol)。反應液在 70°C 下反應 2 小時。反應完成後，向反應液中加入 100 mL 水，經過乙酸乙酯(30 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到無色液體化合物 1-[環己基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑(1.00g, 2.69mmol, 23.59%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 7.00 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 3H), 1.39 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.23 - 1.07 (m, 3H), 1.08 - 0.90 (m, 2H).

標題化合物的製備(實施例 13-14)：8-環己基-8-氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-*a*]咪唑



【0211】 在氮氣保護下，於反應瓶中依次加入 1-[環己基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑(500mg, 1.34mmol)、醋酸鈹(30.15mg, 4.03mmol)、三環己基磷(75.33mg, 268.62 μ mol, 86.59 μ L)、碳酸鉀(556.89mg, 4.03mmol)、特戊酸(41.15mg, 402.93 μ mol, 46.24 μ L)、1-甲基-2-吡咯烷酮(5mL)，180°C 下反應 10 分鐘。反應結束後，抽濾，乙酸乙酯洗滌(5mL)，

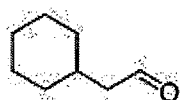
有機相中加入 30 mL 水，經過乙酸乙酯(20 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 20 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到 8-環己基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑 (200 mg, 818.50 μ mol, 58.74%)。此外消旋體通過掌性 SFC 進行分離(分離方法: AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial: 1:B,7 Channel Name: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Injection Volume: 3.00 μ L Proc. Chnl. Descr.: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Run Time: 10.0 分鐘)，最終得實施例 13 化合物(異構體 1)(50.00 mg, 202.78 μ mol, 82.58% 產率，99.1%純度，保留時間：4.100 分鐘, ee=99.74%)；最終得實施例 14 化合物(異構體 2) (50mg, 202.78 μ mol, 82.58% 產率，99%純度，保留時間：4.742 分鐘, ee=99.50%)。

【0212】 實施例 13: ^1H NMR (400MHz, CHCl_3 -d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J =4.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.06 (d, J =4.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.43 (br d, J =12.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.04 (m, 5H), 0.88 (dq, J =3.5, 12.5 Hz, 1H), 0.08 - 0.08 (m, 1H).

【0213】 實施例 14: ^1H NMR (400MHz, CHCl_3 -d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.06 (d, J =4.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.43 (br d, J =12.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.05 (m, 5H), 0.88 (dq, J =3.5, 12.5 Hz, 1H).

實施例 15-16：8-(環己基甲基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑

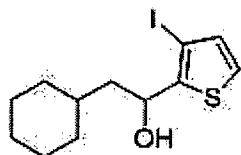
實施例 15A：2-(環己基)乙醛



【0214】 0°C 下，2-(環己基)乙醇(5g, 39mmol)的二氯甲烷(40 mL)中，緩慢加入 Dess-Martin 氧化劑(24.81 g, 58.50mmol)，此混合物 0°C 下攪拌 2 小時。反應體系過濾後，濾液用 NaHCO_3 (50 mL×3)、食鹽水(30

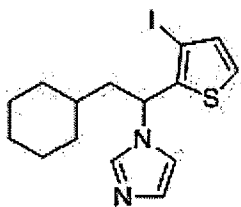
mL)、無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後矽膠柱純化得到標題化合物無色液體 (3.10 g, 24.56 mmol, 62.99%產率)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.76 (t, J =2.1 Hz, 1H), 2.30 (dd, J =2.0, 6.8 Hz, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.90 (dddd, J =3.5, 7.4, 10.9, 14.5 Hz, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 4H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 1.07 - 0.93 (m, 3H).

實施例 15B：2-(環己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙醇



【0215】 N₂ 氣氛下，二異丙胺(2.12 g, 20.94 mmol)的乙醚(30 mL)溶液冷卻至-78°C，緩慢加入正丁基鋰(2.5 M, 8.38 mL)。反應體系在 0°C 下攪拌 30 分鐘，再冷卻到-78°C。加入 3-碘噻吩(4g, 19.04 mmol)，保持-78°C 繼續攪拌 30 分鐘。再加入 2-(環己基)乙醛(2.88 g, 22.85 mmol)，反應在-78°C 下攪拌 2 小時。加入飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀物，2.30g, 6.84 mmol, 35.93%產率)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.89 (br d, J =13.1 Hz, 1H), 1.70 - 1.65 (m, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 4H), 1.07 - 0.87 (m, 3H).

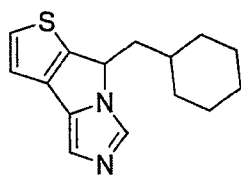
實施例 15C：1-[2-(環己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙基]咪唑



【0216】 在 2-(環己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙醇(2.30 g, 6.84 mmol)的乙腈(25 mL)溶液中加入 CDI (3.33 g, 20.52 mmol)，反應在 70°C 下攪拌 2 小時。反應液分散在水(30 mL)中，乙酸乙酯(30 mL×2)萃取，分離有

機相，用水(30 mL)、食鹽水(30 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，1.17 g，2.99mmol，43.71%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.69 (s, 1H), 7.30 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 3H), 5.66 - 5.57 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.85 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 5H), 1.17 (br d, J=8.0 Hz, 3H), 1.10 - 0.95 (m, 2H).

標題化合物的製備(實施例 15-16)：8-(環己基甲基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑



【0217】 氬氣保護下，混合物 1-[2-(環己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙基]咪唑(0.7 g，1.81mmol)\醋酸鈹(40.64 mg，181 μ mol)\三環己基磷(101.52 mg，362 μ mol)\碳酸鉀 (500.32 mg，3.62mmol)和 2,2-二甲基丙酸(55.46 mg，543 μ mol)的 NMP (3.50 mL)溶液在 180°C 下攪拌 10 分鐘。反應液分散在水(30 mL)和乙酸乙酯(30 mL)中，過濾後乙酸乙酯(20 mL $\times$ 4)萃取，有機相用水(5 mL $\times$ 4)、食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，殘餘物通過柱色譜純化得到消旋體標題化合物(270mg，42.25%產率)。消旋體經過掌性分離(掌性分離條件："Column: Chiralpak AD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m Mobile phase: A: CO₂ B:ethanol (0.05% DEA) Gradient: from 5% to 40% of B in 5 分鐘 and hold 40% for 2.5 分鐘, then 5% of B for 2.5 分鐘 Flow rate: 2.5mL/分鐘 Column temp.: 35°C")，再經過高效液相色譜法製備得到實施例 15(異構體 1，100mg，SFC Rt = 4.223 分鐘)和實施例 16 (異構體 2，100mg，SFC Rt = 4.959 分鐘)。

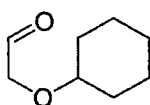
【0218】 實施例 15：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.21 (s, 1H), 7.71 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, J=5.8, 8.5 Hz, 1H), 5.02 (br s, 3H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 2.20 (ddd,

$J=5.8, 8.0, 13.6$ Hz, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.61 (m, 6H), 1.44 - 1.09 (m, 5H).

【0219】 實施例 16： ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) $\delta = 9.21$ (s, 1H), 7.71 (br t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 1H), 5.83 (br d, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, $J=5.9, 8.0, 13.7$ Hz, 1H), 1.97 - 1.62 (m, 7H), 1.48 - 1.02 (m, 5H).

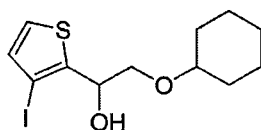
實施例 17-18 :8-((環己基氧)甲基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑

實施例 17A：2-(環己基氧)乙醛



【0220】 在 -60°C 下，二甲亞碲 (4.88 g, 62.40 mmol) 慢慢滴加到草醯氯(4.75 g, 37.44 mmol)的二氯甲烷(40.00 mL)中，此混合物攪拌 20 分鐘，向其中慢慢滴加 2-(環己基氧)乙醇(4.50 g, 31.20 mmol)的二氯甲烷 (10.00 mL)溶液。反應 10 分鐘後，緩慢加入三乙胺(15.79 g, 156.00 mmol)。30 分鐘後，反應慢慢升至室溫。加水(100 mL)淬滅，水層用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)萃取。合併的有機相用食鹽水(100 mL $\times$ 3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發得到標題化合物粗製產物 (黃色液體，4.3 g)，可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

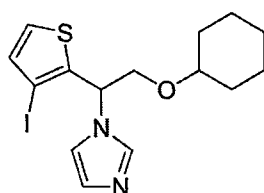
實施例 17B：2-(環己基氧)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙醇



【0221】 正丁基鋰(2.5 M, 13.20 mL)的乙醚(60 mL)溶液冷卻至 -78°C ，二異丙胺(3.64 g, 35.99 mmol)緩慢加入，1 小時後加入 3-碘噻吩 (6.30 g, 29.99 mmol)，保持 -78°C 繼續攪拌 1 小時。再加入 2-(環己基氧)乙醛(4.26 g, 29.99 mmol)，反應在 -78°C 下攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液 (100 mL)淬滅，用水(100 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)萃取。有機相用食鹽水(100 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱

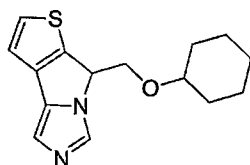
色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 3.20g, 30.29%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.27 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.12 (td, J=2.8, 8.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=3.1, 9.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.14 (d, J=2.5 Hz, 1H), 1.93 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 3H).

實施例 17C : 1-[2-(環己基氧)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙基]咪唑



【0222】 在 2-(環己基氧)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙醇(3.20 g, 9.08 mmol) 的乙腈(35.00 mL)溶液中加入 CDI (7.36 g, 45.40 mmol), 反應在 70°C 下攪拌 4 小時。反應液分散在乙酸乙酯(200 mL)和水(100 mL), 有機相分離, 用食鹽水(100 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 2.50g, 68.44%產率)。MS-ESI (m/z): 403 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.73 (s, 1H), 7.32 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.66 (dd, J=4.0, 5.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 1.83 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 1.69 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 3H).

標題化合物的製備(實施例 17-18): 8-(環己基氧甲基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑



【0223】 氮氣保護下, 混合物 1-[2-(環己基氧)-1-(3-碘-2-噻吩基)乙基]咪唑(1.00 g, 2.49 mmol)、醋酸鈹(55.81 mg, 248.58 μ mol)、三環己基磷(139.42 mg, 497.15 μ mol)、碳酸鉀(687.12 mg, 4.97 mmol)的二甲

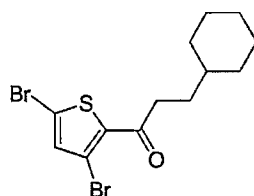
苯(10.00 mL)溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL)，有機相分離，用食鹽水(100 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到消旋體標題化合物(290mg，37.35%)。消旋體經過掌性分離(分離條件：ChiralCel OD-H 150×4.6mm I.D., 5um, 流動相：A: 二氧化碳 B:乙醇(0.05% 二乙胺)) 得到實施例 17 (異構體 1，89 mg，42.46%產率) (保留時間：3.758 分鐘)和實施例 18 (異構體 2，93 mg，45.04%產率) (保留時間：4.462 分鐘)。

【0224】 實施例 17：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.03 (s, 1H), 7.71 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 5.90 - 5.79 (m, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.71 (br t, J=8.8 Hz, 1H), 3.44 (br s, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.54 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 1.42 - 1.25 (m, 5H).

【0225】 實施例 18：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.03 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.89 - 5.81 (m, 1H), 4.12 (dd, J=4.8, 9.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.54 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 1.46 - 1.22 (m, 5H).

實施例 19-20：8-(2-環己基乙基)-2-氟-8H-噻唑並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑

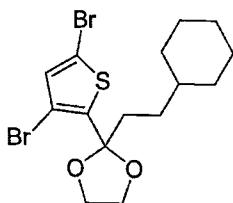
實施例 19A：3-環己基-1-(3,5-二溴-2-噻吩基)丙基-1-酮



【0226】 氮氣保護下，向 2,4-二溴噻吩(1 g 4.13 mmol)的 CS₂ (10.00 mL)溶液中一次性加入 AlCl₃ (826.04 mg，6.20 mmol)，冷卻至 0°C，緩慢滴加環己基丙醯氯(1.12 g，6.40 mmol)，反應在室溫下攪拌 16 小時。反應混合物倒入 50 mL 冰水中，用二氯甲烷(2×50 mL)萃取。合併的有機

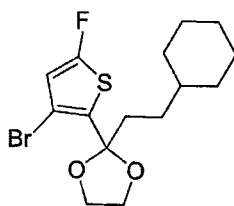
相用水(50 mL)和 5%碳酸氫鈉(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(1.40 g，89.17%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.09 (s, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 5H), 1.64 - 1.59 (m, 2H), 1.32 - 1.13 (m, 4H), 0.99 - 0.89 (m, 2H).

實施例 19B：2-(2-環己基乙基)-2-(3,5-二溴-2-噻吩基)-1,3-二氧戊烷



【0227】 氮氣保護下，連接有分水裝置的混合物 3-環己基-1-(3,5-二溴-2-噻吩基)丙基-1-酮(1.40 g，3.68 mmol)，乙二醇(913.67 mg，14.72 mmol)和對甲苯磺酸(35mg，184 μ mol)的甲苯(30 mL)溶液在 120°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(100 mL)和水(50 mL)，有機相分離，用食鹽水(50 mL $\times$ 3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，1.5 g，96.09%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.27 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 6H), 1.27 - 1.17 (m, 5H), 0.93 - 0.82 (m, 2H).

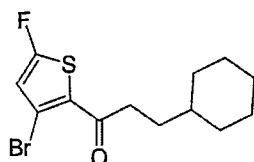
實施例 19C：2-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-2-(2-環己基乙基)-1,3-二氧戊烷



【0228】 -78°C 和氮氣保護下，向 2-(2-環己基乙基)-2-(3,5-二溴-2-噻吩基)-1,3-二氧戊烷(1.3 g，3.06 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液中逐滴加入正丁基鋰(2.5 mol，1.59 mL)，保持溫度攪拌 1 小時，再逐滴加入 NFSI (1.25 g，3.98 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液，反應在-78°C 下攪拌 2 小時。加入飽和氯化銨(50 mL)淬滅，用水(50mL)稀釋，乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取，

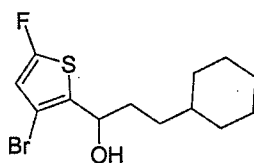
有機相用食鹽水(50 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，400mg，35.98%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.40 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 6H), 1.25 - 1.16 (m, 5H), 0.87 (br d, J=10.8 Hz, 2H).

實施例 19D：1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-環己基-丙基-1-酮



【0229】 在 2-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-2-(2-環己基乙基)-1,3-二氧戊烷 (450mg, 1.24 mmol) 的四氫呋喃(5 mL)溶液中加入氯化氫(3 mol, 1.24 mL) 溶液，反應混合物在 70°C 下攪拌 4 小時。加入飽和碳酸氫鈉(30 mL)淬滅，用水(20mL)稀釋，乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，有機相用食鹽水(30 mL×3) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，300mg，75.79%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.58 (s, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 1.74 (br t, J=13.1 Hz, 4H), 1.66 - 1.57 (m, 3H), 1.32 - 1.14 (m, 4H), 0.99 - 0.89 (m, 2H).

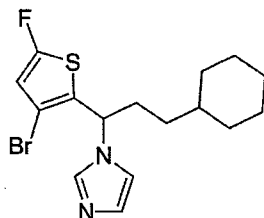
實施例 19E：1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-環己基-丙基-1-醇



【0230】 0°C 下，1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-環己基-丙基-1-酮(200 mg, 626.51 μ mol)的甲醇(5 mL)溶液中加入硼氫化鈉(35.55 mg, 939.76 μ mol)，反應混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。加入 1mol 鹽酸(20 mL)淬滅，用水(20mL)稀釋，乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，有機相用食鹽水(20 mL×3) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，280mg，92.75%產率)。¹H NMR (400MHz,

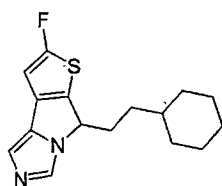
CHLOROFORM-d) δ = 6.35 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 7H), 1.35 (dt, $J=6.0, 11.3$ Hz, 1H), 1.28 - 1.10 (m, 5H), 0.94 - 0.84 (m, 2H).

實施例 19F：1-[1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-環己基-丙基]咪唑



【0231】 1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-環己基-丙基-1-醇(280 mg, 871.60 μmol)的乙腈(5 mL)溶液中加入 CDI (706.65 mg, 4.36 mmol), 反應在 70°C 下攪拌 4 小時。反應液分散在乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL), 有機相分離, 用食鹽水(50 mL $\times$ 3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 200mg, 61.80%)。MS-ESI (m/z): 372 ($M+H$)⁺。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.62 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.40 (dt, $J=3.0, 7.8$ Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 5H), 1.28 - 1.10 (m, 6H), 0.94 - 0.79 (m, 2H).

標題化合物的製備(實施例 19-20) :8-(2-環己基乙基)-2-氟-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑



【0232】 氬氣保護下, 混合物 1-[1-(3-溴-5-氟-2-噻吩基)-3-環己基-丙基]咪唑(120 mg, 323.18 μmol)、醋酸鈮(7.26 mg, 32.32 μmol)、三環己基磷(18.13 mg, 64.64 μmol)、碳酸鉀(89.33 mg, 646.36 μmol)的二甲苯(5 mL)溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL), 有機相分離, 用食鹽水(50 mL $\times$ 3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(消旋體, 32mg,

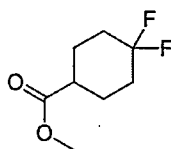
34.10% 產率)。消旋體(300mg)經過掌性分離(柱: ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm 流動相: A: 二氧化碳 B: 甲醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 19 (保留時間: 3.938 分鐘, 135 mg, 63.85% 產率)和實施例 20 (保留時間: 4.312 分鐘, 129.00 mg, 61.38% 產率)。

【0233】 實施例 19: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.20 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.01 (d, J =1.0 Hz, 1H), 5.72 (t, J =5.9 Hz, 1H), 2.28 (tdd, J =4.7, 11.8, 14.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 5H), 1.32 - 1.16 (m, 5H), 1.15 - 1.08 (m, 1H), 0.96 - 0.84 (m, 2H)。

【0234】 實施例 20: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.19 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.00 (d, J =1.0 Hz, 1H), 5.72 (t, J =5.9 Hz, 1H), 2.28 (tdd, J =4.8, 11.8, 14.0 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 5H), 1.31 - 1.16 (m, 5H), 1.14 - 1.07 (m, 1H), 0.95 - 0.84 (m, 2H)。

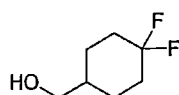
實施例 21-22: 8-(2-(4,4-二氟環己基)乙基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑

實施例 21A: 4,4-二氟環己基甲酸甲酯



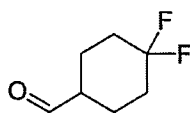
【0235】 0°C 下,向 4,4-二氟環己基甲酸(7 g, 42.64 mmol)的甲醇(70 mL)溶液中緩慢滴加濃硫酸(2.09 g, 21.32 mmol),然後反應液在 70°C 下攪拌 16 小時。用飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH=7,再用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。合併的有機相用食鹽水(100 mL)洗滌,無水硫酸鈉乾燥,過濾並蒸發,殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀, 6.90g, 90.82% 產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 3.70 (s, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 4H)。

實施例 21B: (4,4-二氟環己基)甲醇



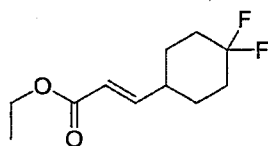
【0236】 0°C 和氮氣保護下，向 4,4-二氟環己基甲酸甲酯(3.40 g，19.08mmol)的四氫呋喃(40 mL)溶液中緩慢加入 LiAlH₄ (2.9 g，76.32 mmol)，然後反應液在 20°C 下攪拌 2 小時。反應液用水(50 mL)和 1mol/L 氫氧化鈉(20 mL)淬滅，然後過濾，濾液用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合併的有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，2.05g，71.55%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.53 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.86 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 2H), 1.58 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.27 (m, 3H).

實施例 21C：(4,4-二氟環己基)甲醛



【0237】 0°C 下，向 (4,4-二氟環己基)甲醇(2.00 g，13.32mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中緩慢加入戴斯-馬丁試劑(8.47 g，19.98 mmol)，然後反應液在 0°C 下攪拌 2 小時。反應液過濾，濾液用飽和碳酸氫鈉(20 mL×3)和食鹽水 20 mL 洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，1.80g，91.22%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.68 (s, 1H), 2.35 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 2.11 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 2.01 (br s, 2H), 1.94 - 1.71 (m, 5H)。

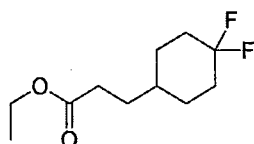
實施例 21D：(E)-3-(4,4-二氟環己基)丙烯酸乙酯



【0238】 0°C 下，向 2-二乙氧基磷酸乙酯(4.09 g，18.23mmol)的四氫呋喃(20 mL)溶液中緩慢加入鈉氫(728.99 mg，18.23 mmol)，然後反應液在 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後 0°C 下加入 4,4-二氟環己基甲醛(1.8 g，12.15 mmol)，反應液再在 20°C 下攪拌 2 小時。反應混合物緩慢倒入水(50 mL)中，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合併的有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，無

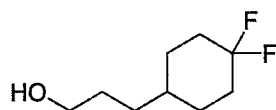
水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，1g，37.71%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.90 (dd, J =6.8, 15.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J =1.0, 15.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J =7.3 Hz, 2H), 2.25 (br d, J =6.3 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.30 (t, J =7.0 Hz, 3H)。

實施例 21E：3-(4,4-二氟環己基)丙酸乙酯



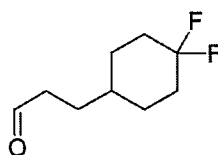
【0239】 氮氣保護下，向(E)-3-(4,4-二氟環己基)丙烯酸乙酯(1 g，4.58 mmol)的乙醇(20 mL)溶液中加入濕鈹碳(350 mg)，然後反應液置換氫氣3次，在20°C和氫氣壓力(45 psi)下反應19小時。反應液用矽藻土過濾，濾液濃縮，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，980 mg，97.15%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.17 - 4.11 (m, 2H), 4.07 - 4.07 (m, 1H), 2.33 (t, J =7.7 Hz, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.81 - 1.57 (m, 6H), 1.26 (t, J =7.2 Hz, 5H)。

實施例 21F：3-(4,4-二氟環己基)丙-1-醇



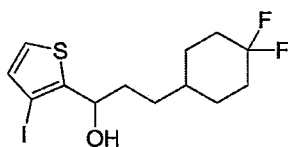
【0240】 0°C和氮氣保護下，向3-(4,4-二氟環己基)丙酸乙酯(980 mg，4.45 mmol)的四氫呋喃(20 mL)溶液中緩慢加入 LiAlH_4 (337.7 mg，8.90 mmol)，然後反應液在20°C下攪拌2小時。反應液用水(20 mL)和2 mol/L氫氧化鈉(4 mL)淬滅，然後過濾，濾液用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合併的有機相用食鹽水(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，680 mg，85.74%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.65 (t, J =6.5 Hz, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.84 - 1.55 (m, 6H), 1.37 - 1.23 (m, 5H)。

實施例 21G：3-(4,4-二氟環己基)丙醛



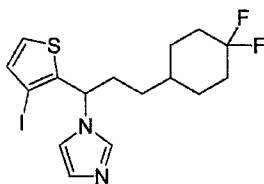
【0241】 在 -60°C 下，二甲亞碲(964.46 mg, 12.34 mmol)緩慢滴加到草醯氯(939.79 mg, 7.40 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中，然後攪拌40分鐘，加入3-(4,4-二氟環己基)丙-1-醇(1.10 g, 6.17 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液，再攪拌20分鐘，緩慢加入三乙胺(3.12 g, 30.85 mmol)。1小時後，反應升至 12°C 。反應液分散到二氯甲烷(50 mL)和水(50 mL)中。分離的有機相用水(30 mL $\times$ 3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，500mg, 45.99%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.78 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 2.48 (dt, $J=1.5, 7.5$ Hz, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 3H), 1.65 - 1.58 (m, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 3H)。

實施例 21H：3-(4,4-二氟環己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)丙-1-醇



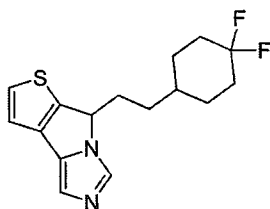
【0242】 正丁基鋰(2.5 M, 1.26 mL)的乙醚(10 mL)溶液冷卻至 -78°C ，二異丙胺(347.28 mg, 3.43 mmol)緩慢加入，1小時後加入3-碘噻吩(600 mg, 2.86 mmol)，保持 -78°C 繼續攪拌1小時。再加入3-(4,4-二氟環己基)丙醛(500 mg, 2.86 mmol)，反應在 -78°C 下攪拌1小時。加入氯化銨溶液(30 mL)淬滅，用水(30 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取。有機相用食鹽水(30 mL $\times$ 3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，500 mg, 45.10%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.27 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 2.21 (br d, $J=3.0$ Hz, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 3H)。

實施例 21I：1-[3-(4,4-二氟環己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)丙基]咪唑



【0243】 3-(4,4-二氟環己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)丙-1-醇(500 mg, 1.29 mmol)的乙腈(5 mL)溶液中加入 CDI (1.05 g, 6.45 mmol), 反應在 70°C 下攪拌 4 小時。反應液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30 mL), 有機相分離, 用食鹽水(30 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀, 300mg, 53.30%產率)。MS-ESI (m/z): 437 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.67 (s, 1H), 7.31 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 5.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 2.24 (q, J=7.9 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.26 (br t, J=7.2 Hz, 4H)。

標題化合物的製備(實施例 21-22)：8-[2-(4,4-二氟環己基)乙基]-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑



【0244】 氬氣保護下, 混合物 1-[3-(4,4-二氟環己基)-1-(3-碘-2-噻吩基)丙基]咪唑(250 mg, 0.573 mmol)、醋酸鈣(12.86 mg, 57.3 μmol)、三環己基磷(32.14 mg, 114.60 μmol)、碳酸鉀(158.39 mg, 1.15 mmol)的二甲苯(5.00 mL)溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(30 mL)和水(30 mL), 有機相分離, 用食鹽水(30 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(消旋體, 110mg, 45.65%產率)。MS-ESI (m/z): 309 (M+H)⁺(Acq Method:5-95 AB_1.5 分鐘;Rt: 0.728 分鐘)。消旋體經過掌性分離(柱: ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um 流動相: A: 二氧化碳 B:乙醇(0.05% 二乙胺))得到實

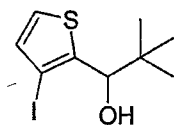
施例 21 (保留時間：4.181 分鐘，29.00 mg，38.49%產率)和實施例 22 (保留時間：4.791 分鐘，26.00 mg，34.51%產率)。

【0245】 實施例 21：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.19 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.81 - 5.76 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.85 - 1.67 (m, 4H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 1.38 - 1.31 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H).

【0246】 實施例 22：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.20 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.82 - 5.77 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.02 (br dd, J=4.0, 7.0 Hz, 2H), 1.82 (br d, J=11.0 Hz, 3H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.45 (br s, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

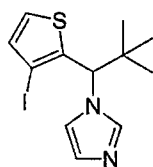
實施例 23：8-(叔丁基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑

實施例 23A：1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙-1-醇



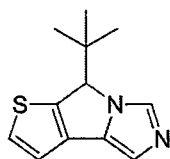
【0247】 正丁基鋰(2.5 M，4.19 mL)的乙醚(20 mL)溶液冷卻至 -78°C，二異丙胺(1.16g，11.43 mmol)緩慢加入，1 小時後加入 3-碘噻吩(2 g，9.52 mmol)，保持-78°C 繼續攪拌 1 小時。再加入 2,2-二甲基丙醇(863.11 mg，9.52 mmol)，反應在-78°C 下攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液(50 mL)淬滅，用水(50 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。有機相用食鹽水(50 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，1.1 g，39.01%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.04 - 6.89 (m, 1H), 4.93 - 4.50 (m, 1H), 2.20 - 1.58 (m, 1H), 1.07 - 0.95 (m, 9H).

實施例 23B：1-[1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙基]咪唑



【0248】 1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙-1-醇(1.10 g, 3.71 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中加入 CDI (3.01 g, 18.55 mmol), 反應在 70°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30 mL), 有機相分離, 用食鹽水(30 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(400mg, 31.14% 產率)。MS-ESI (m/z): 347 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.37 (dd, J=0.8, 5.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 1.11 (s, 9H).

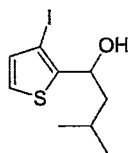
標題化合物的製備(實施例 23): 8-叔丁基-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑



【0249】 氮氣保護下, 混合物 1-[1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙基]咪唑(400 mg, 1.16 mmol)、醋酸鈮(25.94 mg, 115.53 μmol)、三環己基磷(64.80 mg, 231.06 μmol)、碳酸鉀(319.35 mg, 2.31 mmol)的二甲苯(5 mL)溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(40 mL)和水(40 mL), 有機相分離, 用食鹽水(40 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過製備色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 190mg, 74.80% 產率)。MS-ESI (m/z): 219 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.22 (s, 1H), 7.69 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 1.11 (s, 9H).

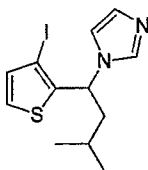
實施例 24: 8-異丁基-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並 [1,2-c]咪唑

實施例 24A: 1-(3-碘噻吩-2-基)-3-甲基丁烷-1-醇



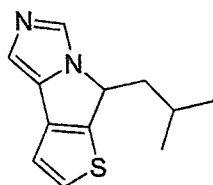
【0250】 -78°C 下，二異丙胺(1.06g，10.47mmol)的乙醚溶液中滴加入 n-BuLi (2.5M，4.19mL)後，升至 0°C 下攪拌 30 分鐘。反應液再冷卻到-78°C，滴加 3-碘噻吩(2g，9.25mmol)，攪拌 1 小時，然後在-78°C 下將異戊醛(983.95mg，11.42mmol)滴加入反應液中，之後反應混合物在-78°C 下攪拌 2 小時。反應混合物用飽和氯化銨飽和水溶液(50 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(1.2g，42.56%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.18 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 2.02 (d, J=3.3 Hz, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 0.93 (dd, J=6.4, 9.7 Hz, 6H).

實施例 24B：1-(1-(3-碘噻吩-2-基)-3-甲基丁基)-1H-咪唑



【0251】 1-(3-碘噻吩-2-基)-3-甲基丁烷-1-醇(1.2g，4.05mmol)的乙腈(20 mL)溶液中加入 CDI (1.97g，12.15mmol)後，加熱到 80°C 攪拌 3 小時。反應液加入飽和氯化銨水溶液(30 mL)，再用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取，合併的有機層用飽和食鹽水(50 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色液體，700 mg，49.92%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 3H), 5.62 - 5.54 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.49 (quind, J=6.7, 13.6 Hz, 1H), 1.01 (dd, J=6.8, 18.3 Hz, 6H)。

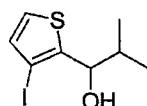
標題化合物的製備(實施例 24)：8-異丁基-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑



【0252】 1-(1-(3-碘噻吩-2-基)-3-甲基丁基)-1H-咪唑(500mg, 1.44mmol)、三環己基磷(80.76mg, 288.00 μ mol)、特戊酸(44.12mg, 432 μ mol)、醋酸鈮(3233mg, 144 μ mol)和碳酸鉀(398.04mg, 2.88mmol)的混合物中加入 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)後，氮氣置換三次，加熱到 180°C 攪拌 10 分鐘。冷卻後，將反應液倒入水(20 mL)和乙酸乙酯(10 mL)中後過濾，濾液再用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 4)萃取，合併的有機層用水(5 mL $\times$ 4)，飽和食鹽水(20 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過高效液相色譜純化得到標題化合物(2.2g, 61.83%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.46 - 5.38 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.5 Hz, 3H). MS-ESI (m/z):219 (M+H)⁺.

實施例 25：8-異丙基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

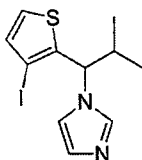
實施例 25A：1-(3-碘-2-噻吩基)-2-甲基-丙-2-醇



【0253】 在-78°C 的溫度下，二異丙胺(3.22 g, 31.78mmol, 4.47mL)的乙醚(20 mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5 mol/L, 12.71 mL)的正己烷溶液，控制溫度在-78°C，約 10 分鐘。滴畢，升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降溫至-78°C，於體系中滴加 3-碘噻吩(6.07 g, 28.89 mmol)，攪拌 30 分鐘後，滴加異丙基甲醛(2.50g, 34.67 mmol, 3.16 mL)。反應結束後於體系中加入飽和氯化銨溶液 30 mL，然後用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3)。合併有機相並用 40 mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到標題化合物(無色油

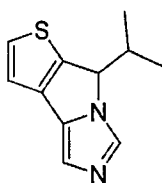
狀化合物，4g，14.18mmol，49.07%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.27 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.70 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3H).

實施例 25B：1-[1-(3-碘-2-噻吩基)-2-甲基-丙基]咪唑



【0254】 1-(3-碘-2-噻吩基)-2-甲基-丙-2-醇(2 g，7.09mmol)的乙腈(20mL)溶液中加入 1,1-羰基二咪唑(5.75g，35.45mmol)。反應液在 70°C 下反應 2 小時。反應液中加入 100 mL 水，經過乙酸乙酯(50 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到標題化合物(無色油狀化合物，2g，6.02mmol，42.45%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.67 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 2H), 7.01 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 2.51 (quind, J=6.5, 10.8 Hz, 1H), 0.98 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.3 Hz, 3H).

標題化合物的製備(實施例 25)：8-異丙基-8-氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



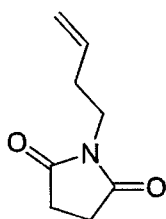
【0255】 在氮氣保護下，於反應瓶中依次加入 1-[1-(3-碘-2-噻吩基)-2-甲基-丙基]咪唑(200mg，602.05 μ mol)、醋酸鈣(13.52mg，60.20 μ mol)、三環己基磷(33.77mg，120.47 μ mol)、碳酸鉀(249.63mg，1.81mmol)、特戊酸(18.45mg，180.61 μ mol)、1-甲基-2-吡咯烷酮(1mL)，180°C 下反應 10 分鐘。反應結束後，抽濾，乙酸乙酯洗滌(5mL)，有機相中加入 5 mL 水，經過乙酸乙酯(20 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 20 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物

通過柱層析純化得到標題化合物(100.00 mg, 489.50 μ mol, 81.31%產率)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.90 (s, 1H), 7.52 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J =1.3 Hz, 2H), 5.41 (d, J =4.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 1.17 (d, J =6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, J =6.8 Hz, 3H).

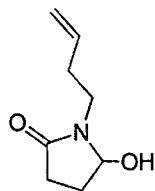
實施例 26-27 : (7S,8aS)-7-(1-羥基-2-(8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯[1,2- c]咪唑-8-基)乙基)六氫吡啶-3(2H)-酮

實施例 26A : 1-(丁基-3-烯-1-基)吡咯烷-2,5-二酮



【0256】 氮氣保護下，吡咯烷-2,5-二酮(100 g, 1.01 mol)溶解在 DMF (1 升)中，在 0°C 下加入氫化鈉(48.48 g, 1.21mol, 60%純度)，然後在 20°C 下攪拌 1 小時。4-溴-1-丁烯(163.49 g, 1.21mol)在 20°C 下滴加完畢後，升溫至 50°C 繼續反應 16 小時。反應液倒入食鹽水(6 L)中淬滅，用乙酸乙酯(1 L $\times$ 5)萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(130 g, 848.67 mmol, 84%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.72 (tdd, J =7.0, 10.1, 17.0 Hz, 1H), 5.14 - 4.92 (m, 2H), 3.58 (t, J =7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 4H), 2.43 - 2.26 (m, 2H).

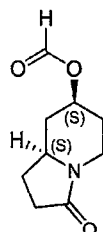
實施例 26B : 1-(丁基-3-烯-1-基)-5-羥基吡咯烷-2-酮



【0257】 氮氣保護下，1-(丁基-3-烯-1-基)吡咯烷-2,5-二酮(20 g, 130.57mmol)溶在甲醇(150 mL)中，15°C 下分批次加入硼氫化鈉(7.41 g, 195.86 mmol)。20°C 下攪拌 1 小時，水(200 mL)淬滅，用二氯甲烷(200 mL $\times$ 3)萃取。合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(54 g, 產率 38%，共 7 個平行批次收集)，為

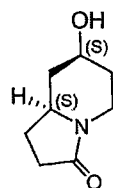
黃色液體。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.77 (tdd, J =6.9, 10.2, 17.1 Hz, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 5.13 - 4.98 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.25 (td, J =7.0, 13.7 Hz, 1H), 2.63 - 2.46 (m, 1H), 2.43 - 2.19 (m, 4H), 1.94 - 1.84 (m, 1H).

實施例 26C : (7S,8aS)-3-氧十氫吡啶嗪-7-基-甲酸酯



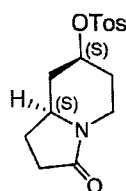
【0258】 1-(丁基-3-烯-1-基)-5-羥基吡咯烷-2-酮(36 g, 231.97mmol)的甲酸(360 mL)溶液在 20°C 攪拌 16 小時。反應液濃縮後得到標題化合物(35 g, 粗製產物, 黃色油狀物), 無需純化直接用於下一步反應。

實施例 26D : (7S,8aS)-7-羥基六氫吡啶嗪-3(2H)-酮



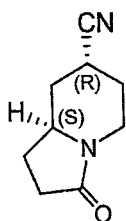
【0259】 (7S,8aS)-3-氧十氫吡啶嗪-7-基-甲酸酯(35 g, 191 mmol)在甲醇(150 mL)、水(50 mL)中加入一水合氫氧化鋰(16.03 g, 382.1mmol)。反應液在 20°C 下攪拌 2 小時。用 1N 的鹽酸淬滅反應至 pH=8~9。反應液濃縮, 殘餘物和上一個批次一起通過柱色譜純化得到標題化合物(45.8 g, 295.12mmol), 為無色液體。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) = 4.17 - 4.02 (m, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.49 (dtd, J =3.3, 7.3, 11.2 Hz, 1H), 3.13 (br. s., 1H), 2.63 (dt, J =3.4, 13.2 Hz, 1H), 2.43 - 2.09 (m, 5H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 1H), 1.15 (q, J =11.5 Hz, 1H).

實施例 26E : (7S,8aS)-3-氧十氫吡啶嗪-7-基 4-甲基苯磺酸



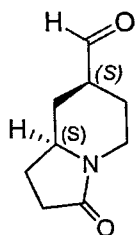
【0260】 三乙胺(59.73 g, 590.24mmol)和 DMAP(3.61 g, 29.51mmol)加入到(7S,8aS)-7-羥基六氫吲哚啉-3(2H)-酮(45.80 g, 295.12mmol)的二氯甲烷(700 mL)溶液中，冷卻到 0°C。對甲基苯磺醯氯(67.52 g, 354.14mmol)加入到反應液中，並且在 20°C 下攪拌 16 小時。用 1N HCl 淬滅反應，pH=6，用乙酸乙酯(200mL×4)萃取。合併的有機相用食鹽水洗滌，乾燥，濃縮後得到標題化合物粗製產物(85 g)，無需純化直接用於下一步反應。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 7.80 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.57 (tt, *J*=4.3, 11.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 3.48 (dtd, *J*=3.1, 7.3, 11.0 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J*=3.4, 13.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.53 (dd, *J*=5.4, 11.7 Hz, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 1H).

實施例 26F：(7R,8aS)-3-氧十氫吲哚啉-7-腈



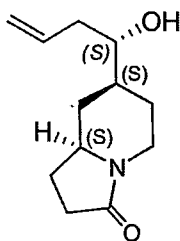
【0261】 在(7S,8aS)-3-氧十氫吲哚啉-7-基 4-甲基苯磺酸(65 g, 210.1mmol)的二甲基亞砷(700 mL)溶液中，加入氰化鈉(15.45 g, 315.15mmol)，反應液升溫到 80°C 攪拌 16 小時。反應液用水(4L)淬滅，用乙酸乙酯(500mL x10)萃取。合併有機相乾燥，過濾，濃縮，柱色譜純化得到標題化合物(32 g, 92.76%產率)，為黃色油狀物。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) = 4.18 (dd, *J*=4.6, 13.9 Hz, 1H), 3.81 (dtd, *J*=3.3, 7.4, 11.1 Hz, 1H), 3.16 (br. s., 1H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.48 - 2.25 (m, 3H), 2.17 (dd, *J*=1.8, 13.3 Hz, 1H), 1.99 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 1H).

實施例 26G：(7S,8aS)-3-氧十氫吲哚嗪-7-甲醛



【0262】 氮氣保護下，在 -70°C 時向(7R,8aS)-3-氧十氫吲哚嗪-7-腈(5g, 30.45mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中，滴加 1M 二異丁基氫化鋁溶液(60.69mL, 60.69mmol)。反應液在 -70°C 下攪拌 2 小時。反應液用水(5 mL)淬滅，並且用 1 當量的稀鹽酸調 pH 到 5。二氯甲烷(50mL $\times$ 3)萃取，合併的有機相用食鹽水(100 mL)洗滌，乾燥，過濾，濃縮物通過柱色譜純化得到標題化合物粗製產物(2 g)，黃色油狀物。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.82 (s, 1H), 4.18 (dd, $J=4.8, 13.8$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J=5.1, 13.7$ Hz, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 1H), 3.51 (dtd, $J=3.5, 7.3, 11.2$ Hz, 1H), 3.15 (br s, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 2.75 (br t, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.67 (dt, $J=3.0, 13.4$ Hz, 1H), 2.49 - 2.11 (m, 9H), 2.11 - 1.88 (m, 1H), 1.81 - 1.51 (m, 5H), 1.50 - 1.36 (m, 3H).

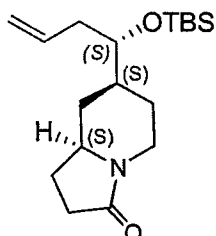
實施例 26H：(7S,8aS)-7-((S)-1-羥基丁基-3-烯-1-基)六氫吲哚嗪-3(2H)-酮



【0263】 氮氣保護下，在 15°C 時向溴丙烯(723.46 mg, 5.98mmol)的四氫呋喃(30 mL)溶液中，加入鈰(686.62 mg, 5.98mmol)、(1S,2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙醇(637.69mg, 2.99mmol)、吡啶(473.02 mg, 5.98mmol)。該反應液攪拌 3 個小時直至反應液變得澄清。冷至 -70°C 將(7S,8aS)-3-氧十氫吲哚嗪-7-甲醛(500.00 mg, 2.99mmol)的四氫呋喃(10 mL)加入到上述反應液中，攪拌 3 個小時。升溫至 16°C 繼續攪拌 10 小時。

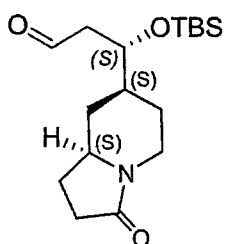
反應液用 1 當量的稀鹽酸調 pH 到 4。用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合併的有機相用食鹽水(100 mL)洗滌，乾燥，過濾，濃縮物通過柱色譜純化得到標題化合物(300mg，48%產率)，黃色油狀物。

實施例 26I : (7S,8aS)-7-((S)-1-((叔-丁基二甲基矽)氧)丁基-3-烯-1-基)六氫吲哚嗪-3(2H)-酮



【0264】 氬氣保護下，在 0°C 時向(7S,8aS)-7-((S)-1-羟基丁基-3-烯-1-基)六氫吲哚嗪-3(2H)-酮(3 g，14.33mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中，加入 2,6-二甲基吡啶(4.61 g，42.99mmol)、叔丁基二甲基矽基三氟甲磺酸酯(5.68 g，21.5mmol)。該反應液在 15°C 下攪拌 2 個小時。反應液用 1mol/L 的稀鹽酸調 pH 到 6。用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合併的有機相用食鹽水(150 mL)洗滌，乾燥，過濾，濃縮物通過柱色譜純化得到標題化合物(1.5g，32.3%產率)，為黃色油狀物。

實施例 26J : (7S,8aS)-7-((S)-1-((叔-丁基二甲基矽)氧)丁基-3-烯-1-基)六氫吲哚嗪-3(2H)-酮

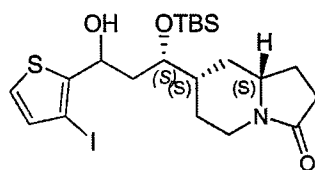


【0265】 -78°C 下，(7S,8aS)-7-((S)-1-((叔-丁基二甲基矽)氧)丁基-3-烯-1-基)六氫吲哚嗪-3(2H)-酮(1.5 g，4.64mmol)的二氯甲烷(20mL)和甲醇(5 mL)的混合溶液中，通入臭氧直至反應液變藍。在用氬氣通 5 分鐘，在 -70°C 下加入二甲硫醚(2.88 g，46.4mmol)。該反應液在 15°C 下攪拌 10 小時。反應液濃縮，濃縮物通過柱色譜純化得到標題化合物(0.85g，56.28%

產率)，為棕色油狀物。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.87 (dd, J =2.1, 4.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.33 (m, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.35 (m, 1H), 2.79 - 2.51 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 0.98 - 0.79 (m, 10H), 0.16 - 0.04 (m, 6H).

實施例 26K：

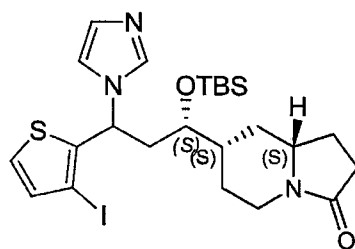
(7S,8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基矽)氧)-3-羥基-3-(3-碘噻吩-2-基)丙基)六氫吡啶-3(2H)-酮



【0266】 氬氣保護下，在 -70°C 時 2.5M 正丁基鋰溶液(294.91 μL)滴加到二異丙胺(74.61 mg, 737.28 μmol)的乙醚(5mL)溶液中。在零度下攪拌 30 分鐘後，冷卻至 -70°C 加入 3-碘噻吩(154.86 mg, 737.28 μmol)，反應液攪拌 1 小時。將(7S,8aS)-7-((S)-1-((叔-丁基二甲基矽)氧)丁基-3-烯-1-基)六氫吡啶-3(2H)-酮(200.00 mg, 614.40 μmol)的乙醚(5 mL)溶液滴加到反應液中，該反應液在 -70°C 下攪拌 2 個小時。反應液用飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅。乙酸乙酯(30mL $\times$ 3)萃取。合併的有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，乾燥，過濾，濃縮物通過柱色譜純化得到標題化合物(0.15g, 38.3% 產率)，為黃色油狀物。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.08 - 6.89 (m, 1H), 5.10 (br t, J =9.9 Hz, 1H), 4.54 - 3.42 (m, 7H), 3.17 - 2.49 (m, 3H), 2.45 - 1.75 (m, 17H), 1.43 (s, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.27 - 0.03 (m, 12H).

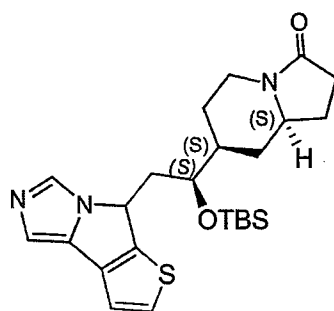
實施例 26L

(7S,8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基矽)氧)-3-(1H-咪唑-1-基)-3-(3-碘噻吩-2-基)丙基)六氫吡啶-3(2H)-酮



【0267】 氮氣保護下，在(7S,8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基矽)氧)-3-羥基-3-(3-碘噻吩-2-基)丙基)六氫吡啶-3(2H)-酮(3.24 g, 6.05 mmol)的乙腈(5 mL)溶液中加入羰基二咪唑(4.9 g, 30.25 mmol)。反應液在 80°C 下攪拌 2 小時後，用飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅，乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，乾燥，過濾，濃縮物通過柱色譜純化得到標題化合物(2 g, 56.5% 產率)，為棕色油狀物。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.87 - 7.64 (m, 1H), 7.32 (dd, J =5.3, 8.3 Hz, 1H), 7.14 - 6.93 (m, 3H), 5.97 - 5.58 (m, 1H), 4.01 - 3.29 (m, 4H), 3.09 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.07 (m, 7H), 1.95 - 1.49 (m, 10H), 1.01 - 0.72 (m, 14H), 0.19 - -0.08 (m, 7H)。

實施例 26M：(7S,8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基矽)氧)-2-(8H-噻吩酮[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氫吡啶-3(2H)-酮

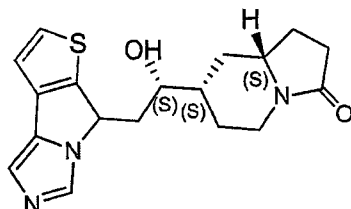


【0268】 氮氣保護下，在(7S,8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基矽)氧)-3-(1H-咪唑-1-基)-3-(3-碘噻吩-2-基)丙基)六氫吡啶-3(2H)-酮(0.5 g, 0.854 mmol)的 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)溶液中加入碳酸鉀(354 mg, 2.56 mmol)、醋酸鈣(19.17 mg, 85.38 μ mol)、三環己基磷(47.89 mg, 170.76 μ mol)和特戊酸(26.16 mg, 256.14 μ mol)。反應液在 180°C 下攪拌 10 分鐘。反應液過濾，濾液倒入水(50 mL)，乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取。合

併的有機相用食鹽水(100 mL)洗滌，乾燥，過濾，濃縮物通過柱色譜純化得到標題化合物(400mg，51.2%產率)，為棕色油狀物。

實施例 26N

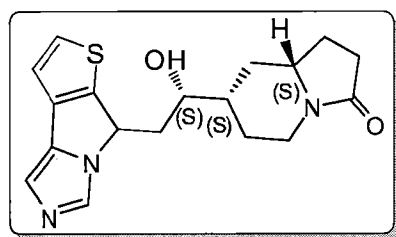
(7S,8aS)-7-((1S)-1-羥基-2(8H-噻吩酮[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氫吲哚嗪-3(2H)-酮



【0269】 氮氣保護下，在(7S,8aS)-7-((1S)-1-((叔-丁基二甲基矽)氧)-2-(8H-噻吩酮[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氫吲哚嗪-3(2H)-酮(350 mg，0.765 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入對甲苯磺酸(263.4mg，1.53mmol)。反應液在 10°C 下攪拌 16 小時。反應液濃縮，濃縮物通過製備色譜柱純化得到標題化合物(200mg，69.3%產率)，為棕色油狀物。

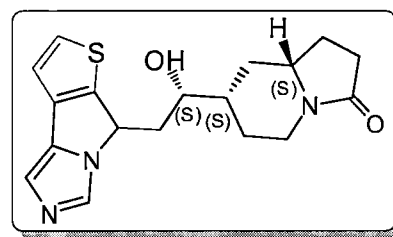
標題化合物的製備(實施例 26-27)

(7S,8aS)-7-((1S)-1-羥基-2(8H-噻吩酮[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氫吲哚嗪-3(2H)-酮



實施例26

異構體1、2、3的混合物



實施例27

異構體4、5、6的混合物

【0270】 (7S,8aS)-7-((1S)-1-羥基-2(8H-噻吩酮[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)六氫吲哚嗪-3(2H)-酮(200 mg，0.582 mmol)通過掌性分離(柱子: AD(250mm*30mm,5um);流動相: [鹼性-乙醇];B%: 35%-，分鐘)得到實施例 26(RT = 3.837 分鐘，3.931 分鐘，4.024 分鐘，20 mg，10%產率)和實施例 27(RT = 4.406 分鐘，4.54 分鐘，4.630 分鐘，20mg，

10%產率)。

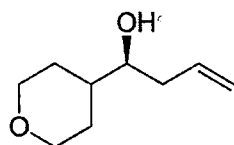
【0271】 實施例 26: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.02 - 7.57 (m, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.62 - 5.39 (m, 1H), 4.32 - 4.09 (m, 1H), 3.93 - 3.67 (m, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 1H), 2.95 (br t, J =12.3 Hz, 1H), 2.87 - 2.62 (m, 1H), 2.45 - 1.96 (m, 5H), 1.61 - 1.14 (m, 6H).

【0272】 實施例 27: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.06 - 7.61 (m, 1H), 7.26 (br dd, J =4.9, 11.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J =6.2 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 5.60 - 5.36 (m, 1H), 4.17 (br t, J =10.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.51 (m, 3H), 3.42 - 2.52 (m, 2H), 2.43 - 1.67 (m, 7H), 1.47 (br dd, J =4.6, 6.7 Hz, 9H).

實施例 28 : (1S)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-2-((R)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇

實施例 29 : (1S)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇

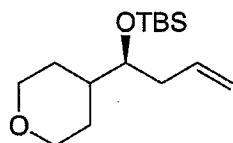
實施例 28A : (S)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)丁-3-烯-1-醇



【0273】 吡啶(1.39g ,17.52mmol) ,3-溴-1-丙烯(2.12g ,17.52mmol) , (1S , 2R)-2 氨基-1 , 2-二苯基-乙醇(1.87g 8.76mmol)和四氫呋喃(100mL)的混合物用氮氣置換三次 ,再在 10°C 下 ,分批加入鈦(2.01g ,17.52mmol) 。在-78°C 下 ,向該混合物中滴加四氫吡喃-4-甲醛(1g , 8.76mmol)並攪拌 1 小時 ,然後冷卻到 0°C ,攪拌 2 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(20mL)淬滅 ,過濾後 ,用石油醚(100mL)洗滌。濾液用鹽水(50mL)洗二次 ,經無水硫酸鈉乾燥 ,過濾並蒸發 ,殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物 ,為無色油狀物(1.2g ,產率 87.69%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.94 - 5.77 (m, 1H), 5.22 - 5.12 (m, 2H), 4.01 (td, J =5.8, 11.2 Hz, 2H),

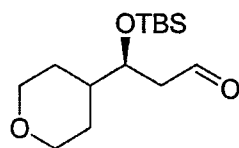
3.43 - 3.31 (m, 3H), 2.37 (dddd, $J=1.8, 3.3, 4.5, 14.0$ Hz, 1H), 2.12 (td, $J=8.4, 14.1$ Hz, 1H), 1.77 (br dd, $J=1.4, 13.2$ Hz, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 2H).

實施例 28B : (S)-叔丁基二甲基((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)丁-3-烯-1-基)氧基)矽烷



【0274】 0°C 下，(S)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)丁-3-烯-1-醇(2g，12.8mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入 2，6-二甲基吡啶(2.74g，25.6mmol)和 TBSOTf(5.08g，19.2mmol)並在該溫度下攪拌 2 小時。反應液用二氯甲烷(50mL)稀釋，再用水(30mL)和飽和食鹽水(50mL)洗後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為無色油狀物(2.5g，產率 72.21%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.88 - 5.67 (m, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.44 (q, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (d, $J=5.3$ Hz, 6H).

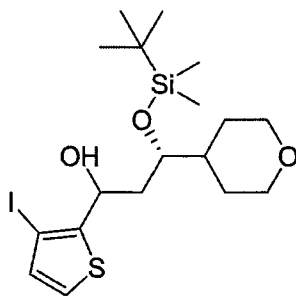
實施例 28C : (S)-3-(叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙醛



【0275】 -78°C 下，(S)-叔丁基二甲基((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)丁-3-烯-1-基)氧基)矽烷(2.5g，9.24mmol)的二氯甲烷(15mL)和甲醇(15mL)溶液中通入臭氧至到反應液變藍，過量臭氧用氮氣吹掉，再向反應液中加入二甲硫醚(5.74g，92.4mmol)並攪拌 2 小時。再緩慢升到室溫攪拌過夜。反應液在旋轉蒸發儀下除去溶劑後，用乙酸乙酯(50mL)稀釋，再用水(15mL)和食鹽水(50mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為無色油狀物(1.5g，59.58%)。 ^1H NMR

(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.84 (t, J =2.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 3H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.56 (dt, J =1.5, 3.4 Hz, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 3H), 1.47 - 1.32 (m, 2H), 0.88 (s, 8H), 0.07 (d, J =8.0 Hz, 6H).

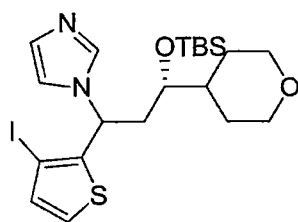
實施例 28D : (3S)-3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙烷-1-醇



【0276】 -78°C 下，向二異丙胺(289mg, 2.86mmol)的乙醚(5mL)溶液中滴加入 n-BuLi (2.5M, 1.05mL)後，升到 0°C 攪拌 30 分鐘。然後在 -78°C 下，3-噻吩(500mg, 3.38mmol)加入到反應液中並攪拌 1 小時，之後 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-3-環己基丙醛滴加到上述反應液中，再攪拌 1 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(50mL×3)萃取，合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色油狀物(6.2g, 產率 54.21%)。

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.09 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J =5.1, 9.2 Hz, 1H), 5.20 - 4.88 (m, 1H), 5.06 (br d, J =5.8 Hz, 1H), 3.86 (br d, J =5.5 Hz, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 3H), 1.56 (br s, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 0.80 (d, J =4.8 Hz, 9H), 0.06 - -0.03 (m, 6H).

實施例 28E : 1-((3S)-3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙基)-1H-咪唑

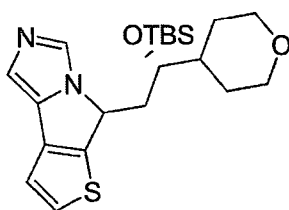


【0277】 (3S)-3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)-3-(四

氫-2H-吡喃-4-基)丙烷-1-醇(200mg, 414.52 μ mol)的乙腈(5 mL)溶液中加入 CDI (201.64mg, 1.24mmol)後, 加熱到 80°C 攪拌 3 小時。反應液加水 (10 mL), 再用乙酸乙酯(10mL $\times$ 3)萃取, 合併的有機層用飽和食鹽水(20 mL)洗滌後, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物, 為黃色液體(500mg, 產率 56.62%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 3H), 5.72 - 5.59 (m, 1H), 3.99 (br dd, J=3.1, 10.7 Hz, 2H), 3.41 - 3.21 (m, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 9H), 0.05 - -0.01 (m, 6H).

實施例 28F

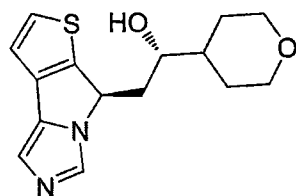
8-((S)-2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑



【0278】 1-((3S)-3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙基)-1H-咪唑(0.4g, 751.1 μ mol)、三環己基磷(42.13mg, 150.22 μ mol)、醋酸鈹(16.86mg, 75.11 μ mol)、特戊酸(23.01 mg, 225.33 μ mol)和碳酸鉀(207.62mg, 1.5mmol)的混合物中加入 N-甲基吡咯烷酮(4 mL)後, 氮氣置換三次, 加熱到 180°C 攪拌 10 分鐘。冷卻後, 將反應液倒入水(20 mL)中後過濾, 濾液再用乙酸乙酯(20mL $\times$ 4)萃取, 合併的有機層用水(5 mL $\times$ 4)、飽和食鹽水(30 mL)洗滌後, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物, 為黑色液體(200 mg)粗製產物。

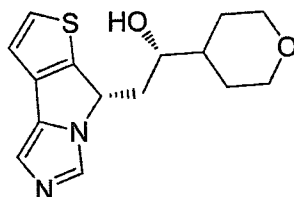
標題化合物的製備(實施例 28)

(1S)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-2-((R)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



標題化合物的製備(實施例 29)

(1S)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



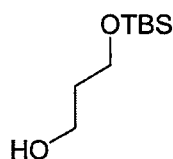
【0279】 8-((S)-2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑(200mg)粗製產物的二氯甲烷(4mL)溶液加入對甲苯磺酸(255.34mg, 1.48mmol), 15°C 攪拌 32 小時。反應液用二氯甲烷(100mL)稀釋, 再用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL×4)、飽和食鹽水(50mL)洗滌後, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過高效液相色譜法純化得到標題化合物(110mg, 產率 53.38%)。再通過掌性分離(SFC 分離條件: AD_MEOH(DEA)_5_40_2,8ML_8 分鐘.MCcolumn: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3umMobile phase: A: CO₂ B:Methanol (0.05% DEA)Gradient: from 5% to 40% of B in 4.5 分鐘 and hold 40%for 2.5 分鐘, then 5% of B for 1 分鐘 Flow rate: 2.8mL/ 分鐘 Column temperature:40°C)得到兩個異構體。MS-ESI (m/z):291 (M+H)⁺。

【0280】 實施例 28: (異構體 1, SFC RT=3.575 分鐘)¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.19 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, J=5.8, 8.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.82 (ddd, J=2.8, 6.2, 10.9 Hz, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 2.40 (ddd, J=5.6, 11.0, 13.7 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J=2.8, 8.7, 13.7 Hz, 1H), 1.80 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 2H).

【0281】 實施例 29：(異構體 2，SFC RT=3.842 分鐘)¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.13 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.89 (t, J=5.9 Hz, 1H), 3.98 (dt, J=3.6, 12.0 Hz, 2H), 3.57 (ddd, J=3.3, 6.4, 9.9 Hz, 1H), 3.40 (dt, J=2.3, 11.8 Hz, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.39 (dq, J=4.4, 12.5 Hz, 2H).

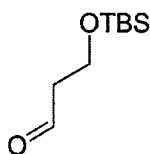
實施例 30：4-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)嗎啡啉

實施例 30A：3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙烷-1-醇



【0282】 0°C 下，1,3-丙二醇(10g，131.42mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液中加入三乙胺(13.3g，131.42mmol)和叔丁基二甲基氯矽烷(19.81g，131.42mmol)後，在 25°C 下攪拌 16 小時。反應液加水(100mL)稀釋，再二氯甲烷(100mL×3)萃取，合併的有機層用鹽水(300 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色液體(20g，產率 79.95%)。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.90 - 3.78 (m, 4H), 2.60 (br. s., 1H), 1.78 (quin, J=5.6 Hz, 2H), 0.92 - 0.88 (m, 9H), 0.08 (s, 6H).

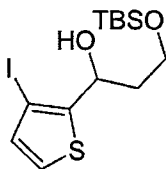
實施例 30B：3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙醛



【0283】 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙烷-1-醇(5g，26.27mmol)的二氯甲烷溶液中滴加入 Dess-Martin 試劑(12.25g，28.09mmol)後，在 20°C 下攪拌 1 小時。反應液用飽和 NaHCO₃ 溶液(50mL)淬滅，再用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為無色油狀物(2g，產

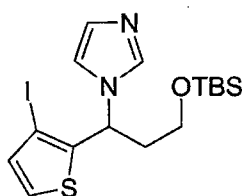
率 40.42%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.81 (t, J =2.1 Hz, 1H), 3.99 (t, J =6.0 Hz, 2H), 2.60 (dt, J =2.0, 6.0 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

實施例 30C：3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)丙基1-醇



【0284】 -78°C 下，二異丙胺(5.3g, 52.37mmol)的乙醚(100 mL)溶液中滴加入 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 10.47mL)後，升到 0°C 攪拌 30 分鐘。然後在 -78°C 下，3-噻吩(10.00g, 47.61mmol)加入到反應液中並攪拌 1 小時，之後 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)丙醛(10.76g, 57.13mmol)滴加到上述反應液中，再攪拌 1 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(100 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 4)萃取，合併的有機層用鹽水(100mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色油狀物(15 g, 產率 79.08%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.24 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J =5.3 Hz, 1H), 5.19 (td, J =2.8, 8.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J =2.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J =4.6, 6.1 Hz, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (d, J =1.3 Hz, 6H).

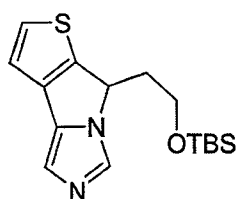
實施例 30D：1-(3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)丙基)-1-H-咪唑



【0285】 3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)丙基1-醇 (15g, 37.65mmol)的乙腈(200 mL)溶液中加入 CDI (30.53g, 188.25mmol)後，加熱回流攪拌 2 小時。反應液加水(100 mL)，再用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取，合併的有機層用飽和食鹽水(100 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，

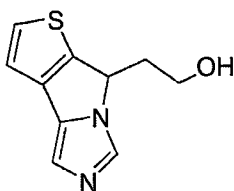
過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色液體(7g，產率 41.46%)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.68 (s, 1H), 7.30 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 3H), 5.84 (t, J =7.5 Hz, 1H), 3.62 (td, J =5.0, 10.4 Hz, 1H), 3.42 (ddd, J =5.3, 7.3, 10.5 Hz, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (d, J =4.5 Hz, 6H)。

實施例 30E：8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑



【0286】 1-(3-((叔丁基二甲基矽基)氧基)-1-(3-碘噻吩-2-基)丙基)-1-H-咪唑(1.5g，3.34mmol)、三環己基磷(187.6mg，668.99 μ mol)、特戊酸(102.49mg，1mmol)、醋酸鈣(75.10mg，334.49 μ mol)和碳酸鉀(1.39mg，10.03mmol)的混合物中加入 N-甲基吡咯烷酮(15 mL)後，氮氣置換三次，加熱到 180°C 攪拌 10 分鐘。冷卻後，將反應液倒入水(100mL)和乙酸乙酯(30mL)中後過濾，濾液再用乙酸乙酯(30mL $\times$ 6)萃取，合併的有機層用水(5 mL $\times$ 4)、飽和食鹽水(50 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物(2 g)粗製產物直接用於下一步。MS-ESI (m/z):321 ($M+H$) $^+$ 。

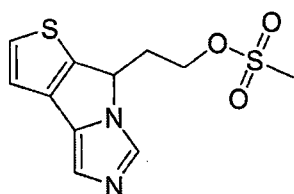
實施例 30F：2(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



【0287】 8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑(800 mg，2.5 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液加入對甲苯磺酸(1.29 g，7.5mmol)，15°C 攪拌 32 小時。反應液用二氯甲烷(40 mL)，用飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL $\times$ 4)和飽和食鹽水(20 mL)洗滌後，經無水硫

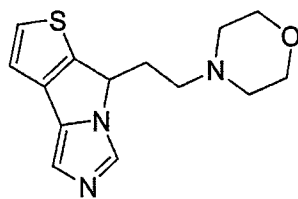
酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(400 mg，產率 77.57%)。MS-ESI (m/z):289 ($M+H$)⁺；¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.43 (t, J =6.8 Hz, 1H), 4.95 (t, J =4.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H)。

實施例 30G：2-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙基甲烷磺酸酯



【0288】 0°C 下，向 2-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇(100 mg，484.82 μ mol)的二氯甲烷(2 mL)溶液加入三乙胺(98.12 mg，969.64 μ mol)和甲烷磺醯氯(83.30 mg，727.23 μ mol)。混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。反應液用二氯甲烷(20 mL)稀釋，再用碳酸氫鈉飽和溶液(20 mL)和鹽水(20 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發得到粗製產物(130 mg)。

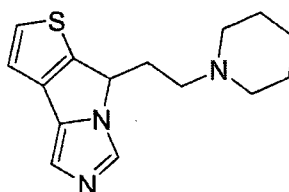
標題化合物的製備(實施例 30)：4-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙基)嗎啡啉



【0289】 2-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙基甲烷磺酸酯(50 mg，175.84 μ mol)的乙腈(2 mL)溶液加入嗎啡啉(76.6mg，879.2 μ mol)。混合物在 80°C 下攪拌 4 小時。反應液濃縮幹的殘留物用高效液相色譜法分離得到標題化合物(20 mg，產率 41.18%)。¹H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.48 (dd, J =4.6, 7.2 Hz, 1H), 3.70 (t,

$J=4.8$ Hz, 4H), 2.57 - 2.44 (m, 5H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H)。

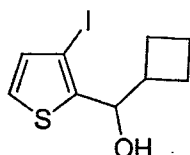
實施例 31：8-(2-(呋啶-1-基)乙基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑



【0290】 2-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙基甲烷磺酸酯(50mg, 175.84 μ mol)的乙腈(2 mL)溶液加入呋啶(149.73mg, 1.76mmol)。混合物在 80°C 下攪拌 3 小時。反應液濃縮幹的殘留物用高效液相色譜法分離得到標題化合物(20 mg, 產率 41.18%)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.52 - 5.37 (m, 1H), 2.52 - 2.24 (m, 7H), 2.19 - 2.02 (m, 1H), 1.60 (quin, $J=5.6$ Hz, 4H), 1.47 (br d, $J=5.3$ Hz, 2H)。

實施例 32：8-環丁基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

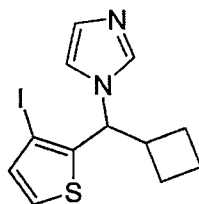
實施例 32A：環丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇



【0291】 在-78°C的溫度下，於二異丙胺(2.65g, 26.16mmol, 3.68mL)的乙醚(40 mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L, 10.46mL)的正己烷溶液，控制溫度在-78°C，約 10 分鐘。滴畢，升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降溫至-78°C，於體系中滴加 3-碘噻吩(5.49g, 26.16mmol)，攪拌 30 分鐘後，滴加環丁基甲醛(2 g, 23.78mmol)，在-78°C 攪拌 2 小時，於體系中加入飽和氯化銨溶液 50mL，然後用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3)。合併有機相並用 50 mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體化合物環丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(3 g, 10.20mmol, 產率 42.89 %)。 ^1H NMR (400MHz,

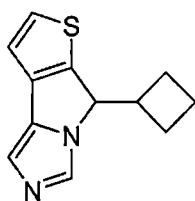
CHLOROFORM-d) δ = 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.01 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 3H), 1.91 - 1.87 (m, 3H)。

實施例 32B：1-[環丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑



【0292】 環丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(3 g, 10.20mmol)的乙腈(30 mL)溶液中加入 1,1-羰基二咪唑(8.27g, 51 mmol)。反應液在 70°C 下反應 4 小時，反應液中加入 50 mL 水，經過乙酸乙酯(30 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到無色油狀化合物 1-[環丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑(2.80g, 8.13mmol, 79.75%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.56 (s, 1H), 7.24 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=5.3 Hz, 2H), 6.88 (t, J=1.1 Hz, 1H), 5.32 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.12 (quind, J=7.8, 10.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 1H)。

標題化合物的製備(實施例 32)：8-環丁基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

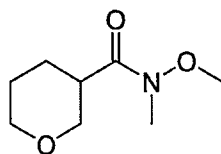


【0293】 氮氣保護下，反應瓶中依次加入 1-[環丁基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑(1g, 2.91mmol)、醋酸鈮(65.33mg, 291 μ mol)、三環己基膦(163.21mg, 582.00 μ mol)、碳酸鉀(804.38mg, 5.82mmol)、鄰二甲苯(10 mL)，140°C 下反應 16 小時。抽濾反應液，乙酸乙酯洗滌(5mL)，有機相中加入 30 mL 水，經過乙酸乙酯(20 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 20 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製

產物通過柱層析純化得到 8-環丁基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑(220 mg, 1.02mmol, 35.05%產率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.84 (s, 1H), 7.52 (dd, J=0.8, 5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.36 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H)。

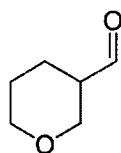
實施例 33-36：8-(四氫-2H-吡喃-3-基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑

實施例 33A：N-甲氧基-N-甲基四氫-2H-吡喃-3-甲醯胺



【0294】 四氫吡喃-3-甲酸(2.3g, 17.67mmol)的 DMF(25mL)溶液中加入三乙胺(5.36g, 53.01mmol), N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(1.8g, 19.44mmol)和 HBTU(7.37g, 19.44mmol)。該混合物在室溫下攪拌過夜。反應液用水(100mL)稀釋,再用乙酸乙酯(50 mL×5)萃取,合併的有機層用水(10 mL×4)飽和食鹽水(20 mL)洗滌後,經無水硫酸鈉乾燥,過濾並蒸發,殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物,為無色液體(2.6g, 產率 84.95%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.02 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 3H)。

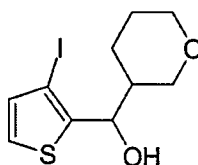
實施例 33B：四氫-2H-吡喃-3-甲醛



【0295】 -78°C 下,向 N-甲氧基-N-甲基四氫-2H-吡喃-3-甲醯胺(3g, 17.32mmol)的 THF(30 mL)溶液中滴加 DIBAL-H(1M, 19.05mL)的甲苯溶液。該混合物在-78°C 下攪拌 3 小時。反應液用飽和酒石酸鉀鈉溶液(30

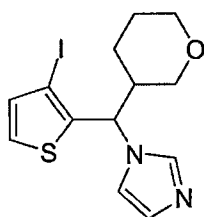
mL)淬滅，用(20 mL×4)萃取，合併的有機層用飽和食鹽水(50 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為無色液體(1.2 g，產率 51.86%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.79 - 9.63 (m, 1H), 3.98 (dd, J=3.6, 11.7 Hz, 1H), 3.82 (dd, J=6.9, 11.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 1H).

實施例 33C：(3-碘噻吩-2-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲醇



【0296】 -78°C 下，向二異丙胺(529.94mg, 5.24mmol)的乙醚(10mL)溶液中滴加入 n-BuLi (2.5M, 2mL)後，升到 0°C 攪拌 30 分鐘。然後在 -78°C 下，3-碘噻吩(1g, 4.76mmol)加入到反應液中並攪拌 1 小時，之後四氫-2H-吡喃-3-甲醛(188.98mg, 4.28mmol)滴加到上述反應液中，再攪拌 1 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(10 mL×4)萃取，合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色油狀物(0.3 g, 19.44%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.33 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 4.88 (dd, J=3.4, 8.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=3.8, 11.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 1H)。

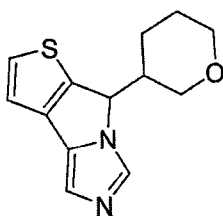
實施例 33D：1-((3-碘噻吩-2-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑



【0297】 (3-碘噻吩-2-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲醇(300mg，

925.41 μ mol)的乙腈(5 mL)溶液中加入 CDI (450.17mg, 2.78mmol)後，加熱到 80°C 攪拌 4 小時。反應液加水(10 mL)，再用乙酸乙酯(5mL $\times$ 4)萃取，合併的有機層用飽和食鹽水(20 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色油狀物(200mg，產率 57.75%) ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.69 (s, 1H), 7.35 (dd, J =0.8, 5.3 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (d, J =5.3 Hz, 1H), 5.52 - 5.30 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 2.47 (dq, J =3.5, 7.8 Hz, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.53 - 1.33 (m, 3H)。

標題化合物的製備(實施例 33-36)：8-(四氫-2H-吡喃-3-基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2- c]咪唑



【0298】 1-((3-碘噻吩-2-基)(四氫-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-咪唑 (0.18g 481 μ mol)、三環己基磷(26.9mg, 96.2 μ mol) 醋酸鈹(11mg 48 μ mol)和碳酸鉀(133mg, 962 μ mol)的混合物中加入鄰二甲苯(2mL)後，氮氣置換三次，加熱到 140°C 攪拌 16 小時。冷卻後，將反應液倒入水(20 mL)中後過濾，濾液再用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 4)萃取，合併的有機層用飽和食鹽水(20 mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物，為黃色油狀物(60 mg, 39.33%)。再通過掌性分離得四個異構體，分離方法：OD_ETOH(DEA)_5_40_2,8ML_8 分鐘.M Column: Chiralcel OD-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m Mobile phase: A:CO₂ B:ethanol (0.05% DEA) Gradient: from 5% to 40% of B in 4.5 分鐘 and hold 40% for 2.5 分鐘, then 5% of B for 1 分鐘 Flow rate: 2.8mL/ 分鐘 Column temperature:40°C。

【0299】 實施例 33：(異構體 1，SFC RT = 3.240 分鐘) ^1H NMR

(400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.35 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.87 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.10 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.43 (qt, J=3.9, 11.2 Hz, 1H), 1.93 (td, J=1.7, 12.7 Hz, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 1H)。

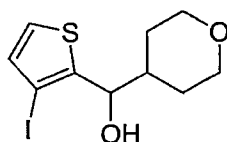
【0300】 實施例 34：(異構體 2，SFC RT = 3.508 分鐘)¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.81 (s, 1H), 7.45 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.23 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.75 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.98 (t, J=10.9 Hz, 1H), 2.31 (qt, J=3.9, 11.2 Hz, 1H), 1.81 (td, J=1.6, 12.8 Hz, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 1H)。

【0301】 實施例 35：(異構體 3，SFC RT = 4.564 分鐘)¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.34 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.03 (td, J=1.9, 9.3 Hz, 1H), 3.88 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 1.68 - 1.49 (m, 3H), 1.26 - 1.12 (m, 1H)。

【0302】 實施例 36：(異構體 4，SFC RT = 7.277 分鐘)¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.93 (br s, 1H), 7.57 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 5.34 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.88 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 3H), 1.27 - 1.16 (m, 1H)。

實施例 37-38：8-四氫吡喃-4-基-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

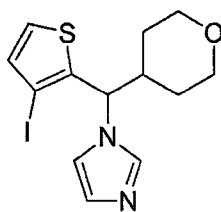
實施例 37A：(3-碘-2-噻吩基)-四氫吡喃-4-甲醇



【0303】 -78°C 的溫度下，於二異丙胺(975.07mg, 9.64mmol, 1.35mL)的乙醚(20 mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L, 3.85mL)的正己烷溶液，控制溫度在-78°C，約 10 分鐘。滴畢，升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降

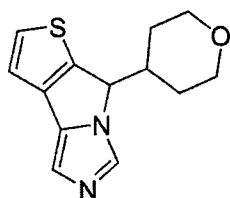
溫至-78°C，於體系中滴加 3-碘噻吩(2.21g，10.51mmol)，攪拌 30 分鐘後，滴加四氫吡喃-4-甲醛(1.00g，8.76mmol)，在-78°C 攪拌 2 小時，於體系中加入飽和氯化銨溶液 50 mL，然後用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到淺黃色油狀化合物(3-碘-2-噻吩基)-四氫吡喃-4-甲醇(1.10g，3.39mmol，產率 38.73 %)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.30 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=4.3, 11.5 Hz, 1H), 3.94 (br dd, J=3.4, 11.4 Hz, 1H), 3.36 (dtd, J=2.1, 11.8, 20.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 2H).

實施例 37B：1-[(3-碘-2 噻吩基)-四氫吡喃-4-甲基]咪唑



【0304】 (3-碘-2-噻吩基)-四氫吡喃-4-甲醇(1.10g，3.39mmol)的乙腈(20.00mL)溶液中加入 1,1-羰基二咪唑(2.75g，16.97mmol)。反應液在 70°C 下反應 4 小時，向反應液中加入 50 mL 水，經過乙酸乙酯(30 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到化合物 1-[(3-碘-2 噻吩基)-四氫吡喃-4-甲基]咪唑(500mg，1.34mmol，39.41%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.68 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.35 (dd, J=0.8, 5.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 7.03 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.96 (td, J=2.0, 11.7 Hz, 2H), 3.36 (ddt, J=2.4, 9.1, 11.7 Hz, 2H), 2.37 (tq, J=3.8, 11.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 1H).

標題化合物的製備(實施例 37-38) :8-四氫吡喃-4-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



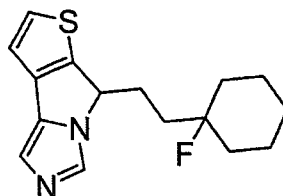
【0305】 氮氣保護下，於反應瓶中依次加入 1-[(3-碘-2 噻吩基)-四氫吡喃-4-甲基]咪唑(200mg，534.42mmol)，醋酸鈹(12 mg，53.44 μ mol)、三環己基膦(29.97mg，106.88 μ mol)、碳酸鉀(147.72mg，1.07mmol)、鄰二甲苯(4 mL)，140°C 下反應 16 小時。抽濾反應液，乙酸乙酯洗滌(5 mL)，有機相中加入 30 mL 水，經過乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)進行萃取。合併的有機相用 20 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到 8-四氫吡喃-4-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑(110.00 mg，外消旋體)。外消旋體通過掌性 SFC 分離(SFC 分離條件：Acq. Method Set: OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial: 1:F,2 Channel Name: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Injection Volume: 3.00 μ L Proc. Chnl. Descr.: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Run Time: 10.0 分鐘 utes)，再經過製備色譜純化，最終得實施例 37(異構體 1，三氟乙酸鹽)(30.00 mg，83.25 μ mol，39.96%產率，R T=4.298 分鐘，ee=100%)；實施例 38(異構體 2，三氟乙酸鹽)(30 mg，83.25 μ mol，17.09%產率，RT=4.996 分鐘，ee=99.4%)。

【0306】 實施例 37：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.36 (d, J =4.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J =4.4, 11.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 2.44 (qt, J =4.1, 11.9 Hz, 1H), 1.77 (br d, J =10.5 Hz, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 2H)。

【0307】 實施例 38：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.13 (s, 1H), 7.64 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.66 (d, J =4.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, J =4.3, 11.5 Hz, 1H), 3.80 (dd, J =3.9, 11.4 Hz, 1H), 3.44 - 3.26 (m, 2H), 2.52 (qt, J =3.9, 12.1 Hz, 1H), 1.70 (br dd, J =1.5,

12.8 Hz, 1H), 1.50 (dq, $J=4.6, 12.3$ Hz, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 1H)

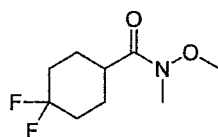
實施例 39： 8-(2-(1-氟代環己基)乙基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑



【0308】 DAST 氟硼酸鹽(595.5mg, 2.6mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入實施例 8 (150mg, 520 μ mol)的二氯甲烷(2mL)溶液，再加入氟化氫三乙胺複合物(167.7mg, 1.04 μ mol)。該混合物在室溫下攪拌 32 小時。之後用水(20mL)淬滅，再用二氯甲烷(10mL $\times$ 3)萃取，合併的有機層用飽和食鹽水(20mL)洗滌後，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過高效液相色譜法純化得到標題化合物(50mg, 23.77%)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.24 (s, 1H), 7.73 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.88 - 5.78 (m, 1H), 2.48 (tdd, $J=5.4, 11.1, 13.8$ Hz, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.24 (m, 10H)。

實施例 40-41： 8-(4,4-二氟環己基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑

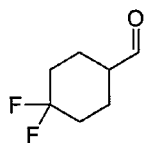
實施例 40A：4,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基-環己烷甲醯胺



【0309】 16°C 下，向 4,4-二氟環己烷甲酸(1 g, 6.09 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 N-甲氧基甲胺(653.42 mg, 6.70 mmol)、HATU (2.55 g, 6.70 mmol)和 DIEA (1.57 g, 12.18 mmol, 2.13 mL)，混合物攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30 mL)，有機相分離，用食鹽水(30 mL $\times$ 3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，1.2g, 95.09%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.72 (br d, $J=5.8$ Hz,

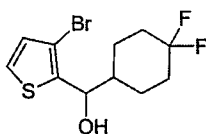
1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 5H), 1.76 - 1.65 (m, 1H).

實施例 40B：4,4-二氟環己烷甲醛



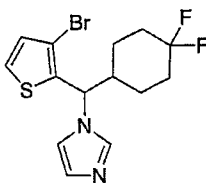
【0310】 -78°C 和氮氣保護下，向 4,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基-環己烷甲醯胺(1.20 g, 5.79 mmol)的四氫呋喃(12.00 mL)溶液中緩慢加入 DIBAL-H (1 M, 12.74 mL)，然後反應液在-78°C 下攪拌 4 小時。反應液用 1 N 鹽酸(5 mL)淬滅，用水(20 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併的有機相用食鹽水(20 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，得到標題化合物(黃色油狀，780mg，粗製產物)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.66 (s, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 4H), 1.84 - 1.73 (m, 4H).

實施例 40C：(3-溴-2-噻吩基)-(4,4-二氟環己基)甲醇



【0311】 正丁基鋰(2.5 M, 2.29 mL)的乙醚(10.00 mL)溶液冷卻至 -78°C，二異丙胺(663.06 mg, 6.26 mmol)緩慢加入，1 小時後加入 3-溴噻吩(850 mg, 5.21 mmol)，保持-78°C 繼續攪拌 1 小時。再加入 4,4-二氟環己烷甲醛(772.37 mg, 5.21 mmol)，反應在-78°C 下攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液(30 mL)淬滅，用水(30 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有機相用食鹽水(30 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，700 mg，43.18%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.30 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.86 (dd, J=2.4, 7.9 Hz, 1H), 2.29 (d, J=3.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 3H), 1.82 - 1.63 (m, 4H), 1.52 - 1.46 (m, 2H).

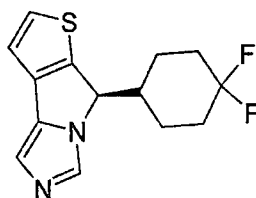
實施例 40D：1-[(3-溴-2-噻吩基)-(4,4-二氟環己基)甲基]咪唑



【0312】 (3-溴-2-噻吩基)-(4,4-二氟環己基)甲醇(700 mg, 2.25 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中加入 CDI (1.82 g, 11.25 mmol), 反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(20mL)和水(20 mL), 有機相分離, 用食鹽水(20 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 460mg, 56.59%產率)。MS-ESI (m/z): 361/363 ($M+H$)⁺(Acq Method:10-80 AB_2分鐘;Rt: 0.830分鐘). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.65 (s, 1H), 7.34 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.21 (br d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.83 - 1.59 (m, 4H), 1.42 - 1.30 (m, 2H).

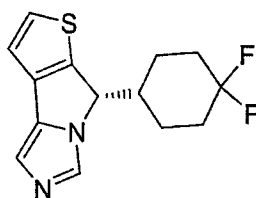
標題化合物的製備(實施例 40)

(R)-8-(4,4-二氟環己基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-*a*]咪唑



標題化合物的製備(實施例 41)

(S)-8-(4,4-二氟環己基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-*a*]咪唑



【0313】 氮氣保護下, 混合物 1-[(3-溴-2-噻吩基)-(4,4-二氟環己基)甲基]咪唑(460 mg, 1.27 mmol)、醋酸鈮(28.51 mg, 127.00 μ mol)、三環己基磷(71.23 mg, 254.00 μ mol)、碳酸鉀(351.05 mg, 2.54 mmol)的鄰二甲苯(5.00 mL)溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯

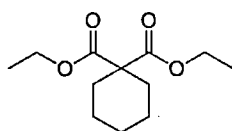
(20 mL)和水(20 mL)，有機相分離，用食鹽水(20 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過製備色譜純化得到標題化合物(外消旋體，190mg，53.37%產率)。MS-ESI (m/z): 281 ($M+H$)⁺。外消旋體 8-(4,4-二氟環己基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑(190.00 mg，677.75 μ mol) 掌性分離(掌性分離條件: ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m 流動相: A: 二氧化碳 B:乙醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 40 (異構體 1，40.00 mg，29.93%產率，RT = 3.996 分鐘)和實施例 41 (異構體 2，53.00 mg，39.66%產率，RT = 4.619 分鐘)。

【0314】 實施例 40：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.21 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.80 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.50 (dt, J=3.0, 12.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 1H), 1.06 (dq, J=3.4, 13.0 Hz, 1H).

【0315】 實施例 41：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.21 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.50 (dt, J=3.0, 12.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 1.05 (dq, J=3.4, 13.1 Hz, 1H).

實施例 42-43：[1-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)環己基]甲醇

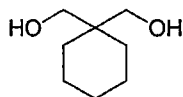
實施例 42A：環己烷-1,1-二甲酸乙酯



【0316】 丙二酸二乙酯(8.36 g，52.19 mmol，7.89)和 1,5-二溴戊烷(8.00 g，34.79 mmol)溶解在乙醇(80.00 mL)中，乙醇鈉(9.47 g，139.16 mmol)的乙醇(60.00 mL)溶液緩慢加入，然後反應液在 14°C 下攪拌 16 小時。反應液用水(100 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併的有機相用食鹽水(50 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物

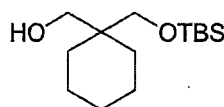
通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 3.7g, 46.59%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.18 (q, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.00 - 1.93 (m, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.0$ Hz, 6H).

實施例 42B : [1-(羥甲基)環己基]甲醇



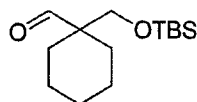
【0317】 0°C 和氮氣保護下, 向環己烷-1,1-二甲酸乙酯(3.7g, 16.21mmol)的四氫呋喃(15.00 mL)溶液中緩慢加入 LiAlH_4 (1.35g, 35.66mmol), 然後反應液在 15°C 下攪拌 1 小時。反應液用飽和氯化銨(30 mL)和 5mol 鹽酸(30 mL)淬滅, 然後過濾, 濾液用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取。合併的有機相用食鹽水(30 mL $\times$ 3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發得到標題化合物(2.00g, 85.56%) ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.62 (s, 4H), 2.68 (br s, 2H), 1.45 (br s, 6H), 1.38 - 1.33 (m, 4H).

實施例 42C : [1-[[叔丁基(二甲基)矽基]氧甲基]環己基]甲醇



【0318】 [1-(羥甲基)環己基]甲醇(2 g, 13.87 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入咪唑(1.13 g, 16.64 mmol)和 TBSCl (2.30 g, 15.26 mmol), 混合物在 15°C 下攪拌 16 小時。反應液分散到二氯甲烷(50 mL)和水(50 mL)中。分離的有機相用水(50 mL $\times$ 3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 2.7g, 75.31%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.58 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.09 (br s, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 8H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

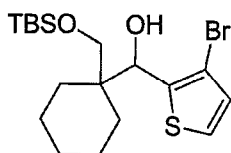
實施例 42D : [1-[[叔丁基(二甲基)矽基]氧甲基]環己基]甲醚



【0319】 -78°C 下, 二甲亞碲(1.21g, 15.48 mmol)緩慢滴加到草醯

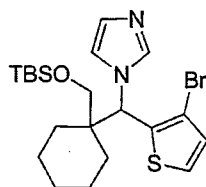
氯(1.18 g, 9.29 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中，然後攪拌 30 分鐘，加入[1-[[叔丁基(二甲基)矽基]氧甲基]環己基]甲醇(2 g, 7.74 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液，再攪拌 30 分鐘，緩慢加入三乙胺(3.92 g, 38.70 mmol)。30 分鐘後，反應升至 12°C。反應液分散到二氯甲烷(50 mL)和水(50 mL)中。分離的有機相用水(50 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，1.30 g, 65.49%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.55 (s, 1H), 9.58 - 9.52 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.53 (br d, J=5.8 Hz, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 5H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

實施例 42E：(3-溴-2-噻吩基)-[1-[[叔丁基(二甲基)矽基]氧甲基]環己基]甲醇

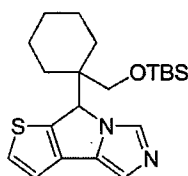


【0320】 正丁基鋰(2.5 M, 2.16 mL)的乙醚(10 mL)溶液冷卻至 -78°C，二異丙胺(595.82 mg, 5.89 mmol)緩慢加入，1 小時後加入 3-溴噻吩(800 mg, 4.91 mmol)，保持 -78°C 繼續攪拌 1 小時。再加入[1-[[叔丁基(二甲基)矽基]氧甲基]環己基]甲醛(1.26 g, 4.91 mmol)，反應在 -78°C 下攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液(50 mL)淬滅，用水(50 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。有機相用食鹽水(50 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，2.00 g, 64.77%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.14 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J=6.3 Hz, 1H), 3.88 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.59 (d, J=10.3 Hz, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.45 (br dd, J=4.8, 8.5 Hz, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (d, J=7.3 Hz, 6H).

實施例 42F：[1-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]環己基]甲氧基-叔丁基-二甲基-矽烷



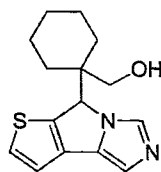
【0321】 (3-溴-2-噻吩基)-[1-[[叔丁基(二甲基)矽基]氧甲基]環己基]甲醇(2 g, 4.76 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中加入 CDI (1.93 g, 11.90 mmol), 反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(50mL)和水(50 mL), 有機相分離, 用食鹽水(50 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(1.50g, 67.02%產率)。MS-ESI (m/z): 469/471 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.64 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (d, J=5.3 Hz, 1H); 6.21 (s, 1H), 3.75 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.06 (d, J=10.3 Hz, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.64 (br s, 2H), 1.52 (br t, J=14.3 Hz, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.15 - 1.00 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.08 (d, J=2.0 Hz, 6H). 實施例 42G : 叔丁基-二甲基-[[1-(8H-噻唑並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)環己基]甲氧基]矽烷



【0322】 氮氣保護下, 混合物[1-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]環己基]甲氧基-叔丁基-二甲基-矽烷(1.40g, 2.98 mmol)、醋酸鈮(66.94 mg, 298 μ mol)、三環己基磷(167.22 mg, 596.00 μ mol)、碳酸鉀(824.17 mg, 5.86 mmol)的鄰二甲苯(14 mL)溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL), 有機相分離, 用食鹽水(50 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(900.00mg, 77.71%產率)。MS-ESI (m/z): 389 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 3H), 1.51 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 1.42 - 1.32 (m,

2H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.21 - 1.09 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.14 (d, $J=2.0$ Hz, 6H).

標題化合物的製備(實施例 42-43)：[1-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)環己基]甲醇

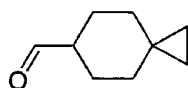


【0323】 叔丁基-二甲基-[[1-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)環己基]甲氧基]矽烷(900 mg, 2.32 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 TsOH·H₂O (1.32 g, 6.96 mmol), 混合物在 18°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在二氯甲烷(30 mL)和水(30 mL), 有機相分離, 用水(30 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(外消旋體, 600.00mg, 75.41%產率)。MS-ESI (m/z): 275 ($M+H$)⁺.

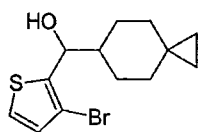
【0324】 [1-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)環己基]甲醇 (600 mg, 2.19 μ mol) 掌性分離 (掌性分離條件: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m 流動相: A: 二氧化碳 B: 異丙醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 42 (異構體 1, 215 mg, 50.20%產率, 保留時間: 4.312 分鐘)和實施例 43 (異構體 3, 235 mg, 55.26%產率, 保留時間: 4.893 分鐘)。

【0325】 實施例 42: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.05 (s, 1H), 7.70 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.91 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.88 (br d, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.28 - 1.15 (m, 2H).

【0326】 實施例 43: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.06 (s, 1H), 7.71 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.92 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.89 (br d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 2H).

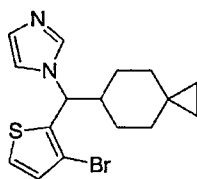
實施例 44-45：8-螺[2.5]辛烷-6-基-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑**實施例 44A：螺[2.5]辛烷-6-甲醛**

【0327】 -78°C 下，二甲亞碲(668.64 mg, 8.56 mmol)緩慢滴加到草醯氯(651.76 mg, 5.13 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中，然後攪拌 30 分鐘，加入螺[2.5]辛烷-6-甲醇(600 mg, 4.28 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液，再攪拌 30 分鐘，緩慢加入三乙胺(2.16 g, 21.39 mmol)。30 分鐘後，反應升至 16°C。反應液分散到二氯甲烷(20 mL)和水(20 mL)中。分離的有機相用水(20 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發得到標題化合物(黃色油狀，600mg，粗製產物)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.67 (d, J=1.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 4H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 0.32 - 0.27 (m, 2H), 0.23 - 0.18 (m, 2H).

實施例 44B：(3-溴-2-噻吩基)-螺[2.5]辛烷-6-基-甲醇

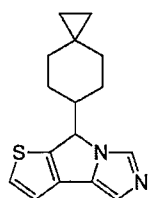
【0328】 正丁基鋰(2.5 M, 1.89 mL)的乙醚(7 mL)溶液冷卻至-78°C，二異丙胺(520.93 mg, 5.15 mmol)緩慢加入，1 小時後加入 3-溴噻吩(700 mg, 4.29 mmol)，保持-78°C 繼續攪拌 1 小時。再加入螺[2.5]辛烷-6-甲醛(593.39 mg, 4.29 mmol)，反應在-78°C 下攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液(10 mL)淬滅，用水(20 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。有機相用食鹽水(20 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，600 mg，46.43%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.07 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J=7.8 Hz, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 1.17 - 1.04 (m, 2H), 0.78 - 0.63 (m, 2H), 0.13 - -0.06 (m, 4H).

實施例 44C：1-[(3-溴-2-噻吩基)-螺[2.5]辛烷-6-基-甲基]咪唑



【0329】 (3-溴-2-噻吩基)-螺[2.5]辛烷-6-基-甲醇(600 mg, 1.99 mmol)的乙腈(6 mL)溶液中加入 CDI (1.61 g, 9.55 mmol), 反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL), 有機相分離, 用食鹽水(20 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(480mg, 68.66% 產率)。MS-ESI (m/z): 351/353 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.63 (s, 1H), 7.29 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.91 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.26 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.13 (tq, J=3.4, 11.0 Hz, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.22 - 1.09 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.31 - 0.25 (m, 2H), 0.21 - 0.14 (m, 2H).

標題化合物的製備(實施例 44-45)：8-螺[2.5]辛烷-6-基-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑



【0330】 氮氣保護下, 混合物 1-[(3-溴-2-噻吩基)-螺[2.5]辛烷-6-基-甲基]咪唑(500 mg, 1.42 mmol)、醋酸鈮(31.88 mg, 142.00 μmol)、三環己基磷(79.64 mg, 284.00 μmol)、碳酸鉀(392.52 mg, 2.84 mmol)的鄰二甲苯(5 mL)溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(20 mL)和水(20 mL), 有機相分離, 用食鹽水(20 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過製備色譜純化得到標題化合物(外消旋體, 40 mg, 10.42%產率)。MS-ESI (m/z): 271 (M+H)⁺。

【0331】 外消旋體 8-螺[2.5]辛烷-6-基-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]

咪唑(40 mg, 147.93 μmol) 掌性分離(掌性分離條件: Chiralcel OD-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm 流動相: A: 二氧化碳 B: 乙醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 44 (異構體 1, 9 mg, 30.17%產率, 保留時間: 2.632 分鐘)和實施例 45 (異構體 2, 9 mg, 31.65%產率, 保留時間: 2.947 分鐘)。

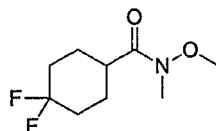
【0332】 實施例 44: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.98 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.30 (d, J =1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J =5.3 Hz, 1H), 5.52 (d, J =4.0 Hz, 1H), 2.16 (tdd, J =3.4, 12.3, 15.7 Hz, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 1H), 0.81 - 0.71 (m, 2H), 0.65 - 0.58 (m, 1H), 0.11 - 0.05 (m, 2H), 0.02 - -0.04 (m, 1H), 0.05 - -0.11 (m, 1H).

【0333】 實施例 45: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.98 (s, 1H), 7.50 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J =3.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 1.04 - 0.95 (m, 1H), 0.83 - 0.68 (m, 2H), 0.66 - 0.57 (m, 1H), 0.13 - 0.04 (m, 2H), 0.01 - -0.04 (m, 1H), 0.05 - -0.11 (m, 1H).

實施例 46: (1S)-1-(4,4-二氟環己基)-2-((S)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)乙醇

實施例 47: (1S)-1-(4,4-二氟環己基)-2-((R)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)乙醇

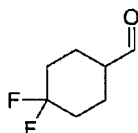
實施例 46A: 4,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基-環己烷甲醯胺



【0334】 16 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向 4,4-二氟環己烷甲酸(9 g, 54.83 mmol)的 DMF (90 mL)溶液中加入 N-甲氧基甲胺(5.88g, 60.31 mmol)、HATU (22.93 g, 60.31 mmol)和 DIEA (14.17 g, 109.66mmol, 19.15 mL), 混合物攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL), 有機相分離, 用食

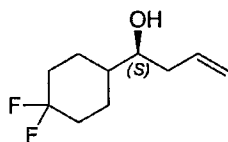
鹽水(100 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，11.00g，96.82%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.70 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.72 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 5H), 1.75 - 1.66 (m, 1H).

實施例 46B：4,4-二氟環己基甲醛



【0335】 -78°C 和氮氣保護下，向 4,4-二氟-N-甲氧基-N-甲基-環己烷甲醯胺(11.00 g，53.08 mmol)的四氫呋喃(110.00 mL)溶液中緩慢加入 DIBAL-H (1 M，106.16 mL)，然後反應液在-78°C 下攪拌 4 小時。反應液用 1 N 鹽酸(50 mL)淬滅，用水(100 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併的有機相用食鹽水(100 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，5.50g，69.93%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.67 (s, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 4H), 1.85 - 1.75 (m, 4H).

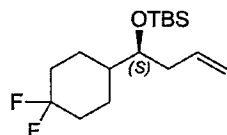
實施例 46C：(1S)-1-(4,4-二氟環己基)丁-3-烯-1-醇



【0336】 氮氣保護下，混合物烯丙基溴(5.72 g，47.25 mmol)、銅(5.43 g，47.25 mmol)、(1S,2R)-2-氨基-1,2-二苯基-乙醇(5.04 g，23.62 mmol)和吡啶(3.74 g，47.25 mmol)的四氫呋喃(50.00 mL)溶液在 18°C 下攪拌 3 小時。反應液冷卻到-78°C，緩慢加入 4,4-二氟環己基甲醛(3.50 g，23.62 mmol)，保持溫度攪拌 2 小時。加入飽和氯化銨(100 mL)淬滅反應，過濾，濾液用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，3.55g，60.78%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.89 - 5.75 (m, 1H),

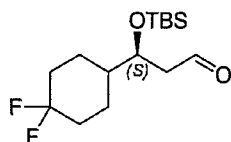
5.22 - 5.12 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.13 (td, $J=8.5, 13.8$ Hz, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.74 (br dd, $J=4.1, 7.2$ Hz, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 3H).

實施例 46D：叔丁基-[(1S)-1-(4,4-二氟環己基)丁-3-烯氧]-二甲基-矽烷



【0337】 在(1S)-1-(4,4-二氟環己基)丁-3-烯-1-醇(3.50 g, 18.40 mmol)的二氯甲烷(35.00 mL)溶液中加入 2,6-二甲基吡啶(2.96 g, 27.60 mmol, 3.22 mL)和 TBSOTf (5.84 g, 22.08 mmol), 混合物在 22°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在二氯甲烷(50 mL)和水(50 mL), 有機相分離, 用水(50 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過製備色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 4.7 g, 83.89%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.88 - 5.74 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 2H), 3.53 (q, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 3H), 1.47 - 1.29 (m, 3H), 0.90 - 0.86 (m, 9H), 0.05 - 0.01 (m, 6H).

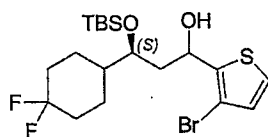
實施例 46E：(3S)-3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧-3-(4,4-二氟環己基)丙醛



【0338】 -78°C 下, 向叔丁基-[(1S)-1-(4,4-二氟環己基)丁-3-烯氧]-二甲基-矽烷(4.70 g, 15.44 mmol)的二氯甲烷(20.00 mL)和甲醇(20.00 mL)溶液中通入臭氧(5 分鐘)。過量的臭氧用氮氣吹出, 加入二甲硫醚(9.16 g, 147.43 mmol), 混合物在 22°C 下攪拌 16 小時。反應液蒸發, 殘餘物通過製備色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 4.20 g, 88.76%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.83 - 9.80 (m, 1H), 4.07 (q, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.63 - 2.46 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.43 - 1.28 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.07

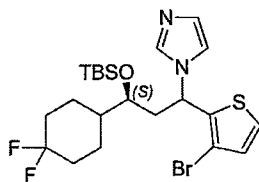
(s, 3H), 0.05 (s, 3H).

實施例 46F : (3S)-1-(3-溴-2-噻吩基)-3-[叔丁基(二甲基矽基)氧-3-(4,4-二氟環己基)丙-1-醇



【0339】 二異丙胺(1.66 g, 16.44 mmol)的乙醚(10.00 mL)溶液冷卻至-78°C, 正丁基鋰(2.5 M, 6.03 mL)緩慢加入, 1 小時後加入 3-溴噻吩(2.23 g, 13.70mmol), 保持-78°C 繼續攪拌 1 小時。再加入(3S)-3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧-3-(4,4-二氟環己基)丙醛(4.20g, 13.70 mmol), 反應在-78°C 下攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液(50 mL)淬滅, 用水(50 mL)稀釋, 再用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。有機相用食鹽水(50 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 4.00g, 62.19%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 5.36 - 5.08 (m, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 1H), 3.58 - 3.26 (m, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 3H), 1.46 - 1.25 (m, 3H), 0.95 - 0.93 (m, 9H), 0.19 - 0.16 (m, 3H), 0.14 - 0.12 (m, 2H), 0.10 (d, J=2.0 Hz, 1H).

實施例 46G : [(1S)-3-(3-溴-2-噻吩基)-1-(4,4-二氟環己基)-3-咪唑-1-基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-矽烷

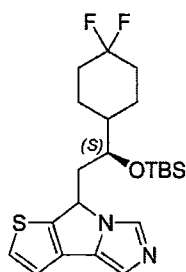


【0340】 在(3S)-1-(3-溴-2-噻吩基)-3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧-3-(4,4-二氟環己基)丙-1-醇(4.00g, 8.52 mmol)的乙腈(40.00 mL)溶液中加入 CDI (6.91 g, 42.60 mmol), 反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(100mL)和水(100 mL), 有機相分離, 用食鹽水(100 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化

合物(無色油狀, 3.20g, 72.29%產率)。MS-ESI (m/z): 519/521 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.31 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 5.82 - 5.66 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.44 (td, $J=2.9, 9.3$ Hz, 1H), 2.39 - 2.16 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 3H), 1.63 - 1.44 (m, 3H), 1.38 - 1.25 (m, 3H), 0.94 - 0.91 (m, 9H), 0.04 - -0.02 (m, 6H)。

實施例 46H

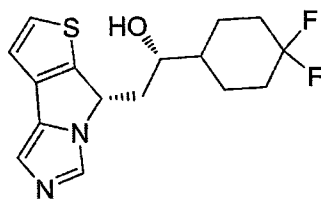
叔丁基-[(1*S*)-1-(4,4-二氟環己基)-2-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-*a*]咪唑-8-基)乙氧基]-二甲基-矽烷



【0341】 氮氣保護下, 混合物[(1*S*)-3-(3-溴-2-噻吩基)-1-(4,4-二氟環己基)-3-咪唑-1-基-丙氧基]-叔丁基-二甲基-矽烷(3.10g, 5.97 mmol)、醋酸鈹(133.96 mg, 596.66 μ mol)、三環己基磷(33.64 mg, 1.19 mmol)、碳酸鉀(1.65g, 11.93 mmol)的鄰二甲苯(40.00 mL)溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(60 mL)和水(60 mL), 有機相分離, 用食鹽水(60 mL $\times$ 3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過製備色譜純化得到標題化合物(1.60g, 61.10%產率)。MS-ESI (m/z): 439 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 7.93 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=5.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.89 (ddd, $J=4.5, 9.0, 13.6$ Hz, 1H), 1.76 - 1.54 (m, 5H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 1H), 0.94 (s, 5H), 0.90 (s, 4H), 0.17 (d, $J=1.3$ Hz, 4H), 0.10 (s, 1H), 0.02 (s, 1H)。

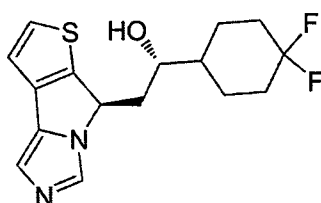
標題化合物的製備(實施例 46)

(1S)-1-(4,4-二氟環己基)-2-((S)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)乙醇



標題化合物的製備(實施例 47)

(1S)-1-(4,4-二氟環己基)-2-((R)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)乙醇



【0342】 向叔丁基-[(1S)-1-(4,4-二氟環己基)-2-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)乙氧基]-二甲基-矽烷(1.60 g, 3.65 mmol)的二氯甲烷(20.00 mL)中加入 TsOH·H₂O (2.08 g, 10.95 mmol), 混合物在 24°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在二氯甲烷(50 mL)和水(50 mL), 有機相分離, 用水(50 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過製備色譜純化得到標題化合物(消旋體, 0.98g, 81.03%產率)。MS-ESI (m/z): 325 (M+H)⁺。

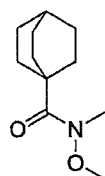
【0343】 消旋體(980 mg, 3.02 μmol) 掌性分離(柱: Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D., 3μm 流動相: A: 二氧化碳 B: 異丙醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 46 (210mg, 20.94%產率) (保留時間: 2.946 分鐘)和實施例 47 (380 mg, 28.30%產率) (保留時間: 3.824 分鐘)。

【0344】 實施例 46: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.91 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.51 (dd, J=5.5, 7.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 2.21 - 1.91 (m, 5H), 1.88 - 1.60 (m, 3H), 1.56 - 1.32 (m, 3H).

【0345】 實施例 47：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.18 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.87 (dd, J=5.8, 8.5 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J=2.8, 5.5, 10.9 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J=5.8, 11.0, 13.6 Hz, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 4H), 1.86 - 1.67 (m, 3H), 1.58 - 1.37 (m, 3H).

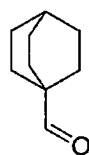
實施例 48-49：8-(4-二環[2.2.2]辛烷基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑

實施例 48A：N-甲氧基-N-甲基-二環[2.2.2]辛烷-4-甲醯胺



【0346】 20°C 下，向二環[2.2.2]辛烷-4-羧酸(1.00 g, 6.48 mmol)的 DMF (10.00 mL)溶液中加入 N-甲氧基甲胺(632.51mg, 6.48 mmol)、HATU (2.71 g, 7.13 mmol)和 DIEA (1.67 g, 12.96mmol, 2.26 mL)，混合物攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(50mL)和水(50 mL)，有機相分離，用食鹽水(50 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，800.00mg, 62.58%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.64 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.86 - 1.79 (m, 6H), 1.62 - 1.51 (m, 7H).

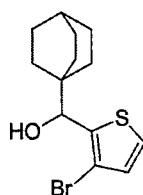
實施例 48B：二環[2.2.2]辛烷-4-甲醛



【0347】 -78°C 和氮氣保護下，向 N-甲氧基-N-甲基-二環[2.2.2]辛烷-4-甲醯胺(800mg, 4.06 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液中緩慢加入 DIBAL-H (1 M, 8.12 mL)，然後反應液在-78°C 下攪拌 3 小時。反應液用飽和的酒石酸鉀鈉(10 mL)淬滅，用水(10 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合併的有機相用食鹽水(10 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，300.00mg,

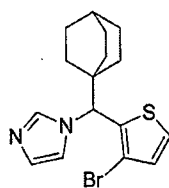
53.46%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.39 (s, 1H), 1.59 (s, 13H).

實施例 48C：4-二環[2.2.2]辛烷基-(3-溴-2-噻吩基)甲醇



【0348】 二異丙胺(152.50 mg, 2.58 mmol)的乙醚(5 mL)溶液冷卻至 -78°C，正丁基鋰(2.5 M, 0.946 mL)緩慢加入，1 小時後加入 3-溴噻吩(350 mg, 2.15mmol)，保持-78°C 繼續攪拌 1 小時。再加入二環[2.2.2]辛烷-4-甲醛(297.15 mg, 2.15 mmol)，反應在-78°C 下攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液(5 mL)淬滅，用水(10 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。有機相用食鹽水(10 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，240 mg, 37.06%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.28 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 3H), 1.59 - 1.50 (m, 7H), 1.46 - 1.37 (m, 3H).

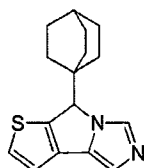
實施例 48D：1-[4-二環[2.2.2]辛烷基-(3-溴-2-噻吩基)甲基]咪唑



【0349】 4-二環[2.2.2]辛烷基-(3-溴-2-噻吩基)甲醇(240mg, 796.71 μ mol)的乙腈(5 mL)溶液中加入 CDI (645.93 mg, 3.98 mmol)，反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30 mL)，有機相分離，用食鹽水(30 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(210mg, 75.03%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.59 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.07 (t, J=1.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.62

- 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 8H), 1.51 - 1.42 (m, 3H).

標題化合物的製備(實施例 48-49)：8-(4-二環[2.2.2]辛烷基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑



【0350】 氬氣保護下，混合物 1-[4-二環[2.2.2]辛烷基-(3-溴-2-噻吩基)甲基]咪唑(210mg, 597.78 μmol)，醋酸鈣(13.42 mg, 59.78 μmol)，三環己基磷(33.53 mg, 119.56 μmol)，碳酸鉀(165.24mg, 1.20mmol)的鄰二甲苯(5.00 mL)溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL)，有機相分離，用食鹽水(50 mL $\times$ 3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過製備色譜純化得到標題化合物(消旋體，棕色油狀，120 mg, 67.71%產率)。MS-ESI (m/z): 271 ($M+H$)⁺。

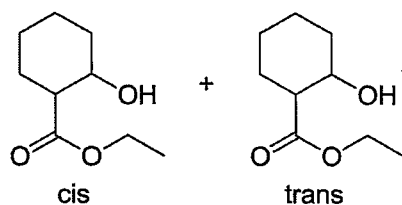
【0351】 消旋體 8-(4-二環[2.2.2]辛烷基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑(120 mg, 443.80 μmol) 掌性分離(掌性分離條件: Column:Lux Cellulose-2 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm 流動相: A: 二氧化碳 B:乙醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 48 (48mg, 56.27%產率) (保留時間: 6.805 分鐘)和實施例 49 (48 mg, 56.27%產率) (保留時間: 8.477 分鐘)。

【0352】 實施例 48: ¹H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.16 (s, 1H), 7.70 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.66 (br d, J =3.5 Hz, 7H), 1.60 - 1.54 (m, 6H).

【0353】 實施例 49: ¹H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.16 (s, 1H), 7.70 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 1.66 (br d, J =3.0 Hz, 7H), 1.60 - 1.53 (m, 6H).

實施例 50-53: 2-(8 氬-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基醇

實施例 50A: 2-羥基環己基甲酸乙酯

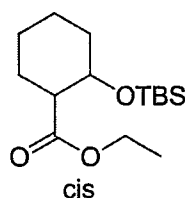


【0354】 0°C 條件下，於 2-環己酮甲酸乙酯(10.00g，58.75mmol，8.43mL) 的乙醇(100.00mL) 溶液緩慢加入硼氫化鈉(889.00mg，23.50mmol)，反應液在 0°C 的條件下攪拌 4 小時。室溫條件下於反應體系中加入 50mL 水淬滅反應，乙酸乙酯萃取(30mL×3)，合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體順式-2-羥基環己基甲酸乙酯(4.80g，27.87mmol，47.44%產率)和反式-2-羥基環己基甲酸乙酯(2.60g，15.10mmol，25.70%產率)。

【0355】 順式-2- 羥基環己基甲酸乙酯: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 4.19 - 4.08 (m, 3H), 3.20 (br s, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 4H).

【0356】 反式-2-羟基环己基甲酸乙酯:¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.17 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.76 (dt, J=4.5, 10.2 Hz, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.24 (ddd, J=3.8, 9.8, 12.3 Hz, 1H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 6H).

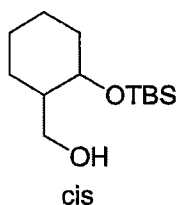
實施例 50B：2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基甲酸乙酯



【0357】 順式-2-羥基環己基甲酸乙酯(4.80g, 27.87mmol)的二氯甲烷(40.00mL)溶液中緩慢滴加叔丁基二甲基矽基三氟甲基磺酸酯(8.84g, 33.44mmol, 7.69mL)和 2,6-二甲基吡啶(4.48g, 41.81mmol, 4.87mL)。

反應液在 0°C 的條件下攪拌 2 小時。結束後，室溫條件下於反應體系中加入 200mL 水淬滅反應，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相並用 50 mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體 2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基甲酸乙酯(6.80g，23.74mmol，85.17%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.39 (br s, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 4.03 (qd, J=7.1, 10.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 1.88 (dq, J=3.6, 12.8 Hz, 1H), 1.76 (dt, J=3.1, 8.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).

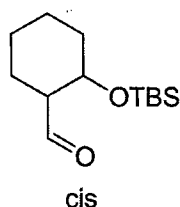
實施例 50C：{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}甲醇



【0358】 2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基甲酸乙酯(5.20g，18.15mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中緩慢滴加二異丁基氫化鋁 1M 甲苯溶液(1 mol/L，54.45mL)。反應液在-78°C 的條件下攪拌 2 小時。反應結束後，室溫條件下於反應體系中加入 50mL 飽和酒石酸鉀鈉溶液淬滅反應，二氯甲烷萃取(50mL×3)，合併有機相並用 50 mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}甲醇(1.10g，4.50mmol，24.79%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.04 (td, J=2.9, 5.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=7.8, 10.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=4.6, 10.7 Hz, 1H), 2.40 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.50 - 1.34 (m, 3H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 0.90 (s, 8H), 0.07 (d, J=1.0 Hz, 6H). 同時得到無色液體{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}甲醛(3.30g，13.61mmol，75.00%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d)

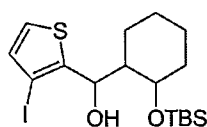
$\delta = 9.71$ (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 2.23 (td, $J=3.2, 10.5$ Hz, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.66 (br d, $J=2.0$ Hz, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.06 - 0.06 (m, 1H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

實施例 50D：{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}甲醛



【0359】 {2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}甲醇(1.70g, 6.95mmol)的乙酸乙酯(20.00mL)溶液中緩慢滴加 IBX (3.89g, 13.90mmol)。反應液在 78°C 的條件下攪拌 10 小時。反應結束後，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}甲醛(1.10g, 4.50mmol, 65.29% 產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) $\delta = 9.71$ (s, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 2.24 (td, $J=3.3, 10.3$ Hz, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.66 (br d, $J=2.3$ Hz, 1H), 1.64 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.51 (m, 1H), 1.42 (br dd, $J=3.9, 8.4$ Hz, 1H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

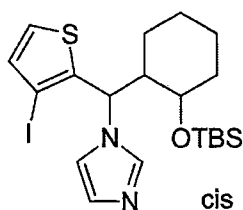
實施例 50E：{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}-(3-碘-2 噻吩基)甲醇



【0360】 -78°C 的溫度下，於二異丙胺(1.79g, 17.70mmol, 2.49mL)的乙醚(40.00mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L, 7.08mL)的正己烷溶液，控制溫度在 -78°C ，約 10 分鐘。滴畢，升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降溫至 -78°C ，於體系中滴加 3-碘噻吩(4.06g, 19.31mmol)，攪拌 30 分鐘後，滴加{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}甲醛(3.90g, 16.09mmol)，在 -78°C 攪拌 2 小時，反應結束後於體系中加入飽和氯化銨溶液 50mL，然後

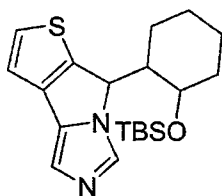
用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體化合物{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}-(3-碘-2 噻吩基)甲醇(3.20g，7.07mmol，43.96 %產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.21 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.09 (s, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.50 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 1.40 (br s, 1H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 1H), 0.96 (s, 8H), 0.18 (d, J=10.5 Hz, 6H).

實施例 50F：叔丁基-{[2-咪唑基(3-碘噻吩基)甲基]環己基}-二甲基矽烷



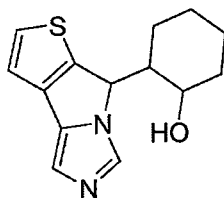
【0361】 {2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}-(3-碘-2 噻吩基)甲醇(500mg，1.11mmol)的乙腈(5.00mL)溶液中加入 1,1-羰基二咪唑(899.93mg，5.55mmol)。反應液在 70°C 下反應 4 小時，反應完成後，向反應液中加入 50 mL 水，經過乙酸乙酯(30 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到無色油狀化合物叔丁基-{[2-咪唑基(3-碘噻吩基)甲基]環己基}-二甲基矽烷(500mg, 994.97 μ mol, 89.64%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.84 (m, 2H), 5.66 - 5.27 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.83 (br d, J=13.8 Hz, 1H), 1.67 (br s, 2H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 3H), 1.24 - 1.06 (m, 2H), 1.02 - 0.95 (m, 9H), 0.00 - -0.17 (m, 6H)。

實施例 50G：叔丁基-甲基-[2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基]矽烷



【0362】 氮氣保護下，於反應瓶中依次加入叔丁基-{[2-咪唑基(3-噻吩基)甲基]環己基}-二甲基矽烷(2.70g, 5.37mmol)、醋酸鈮(120.63mg, 537.00 μ mol)、三環己基膦(30.34mg, 1.07mmol)、碳酸鉀(1.48g, 10.74mmol)、鄰二甲苯(50.00mL)，140°C下反應 16 小時。反應結束後，抽濾，乙酸乙酯洗滌(30mL)，有機相中加入 50 mL 水，經過乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)進行萃取。合併的有機相用 20 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到淺黃色油狀液體叔丁基-甲基-[2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基矽烷(600mg, 1.60mmol, 29.83%產率) ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.84 (d, J =18.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J =5.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J =6.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.51 (br d, J =19.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.55 (br d, J =14.8 Hz, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 0.96 (d, J =15.1 Hz, 8H), 0.19 (dd, J =10.9, 16.4 Hz, 6H).

標題化合物的製備(實施例 50-53) :2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基醇



【0363】 叔丁基-甲基-[2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基矽烷(550mg, 1.47mmol)的 1,2-二氯乙烷(6mL)溶液中加入一水合對甲基苯磺酸(838.87mg, 4.41mmol)。反應液在 85°C 下反應 16 小時，反應液中加入 25 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，經過乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，

減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到[2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基醇(外消旋體 380mg，1.46mmol，99.29%產率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.02 - 7.86 (m, 1H), 7.48 (dd, J=5.0, 16.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.8, 5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.33 - 5.19 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 3.95 - 3.69 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.73 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 1.62 - 1.35 (m, 5H), 1.33 - 1.23 (m, 1H)。

【0364】 外消旋體通過掌性 SFC 分離(分離條件：“Acq. Method Set: OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial: 1:F,2 Channel Name: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Injection Volume: 3.00 μ L Proc. Chnl. Desc.: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Run Time: 10.0 分鐘 utes”)，得到實施例 50(異構體 1，50mg，192.05 μ mol，RT=4.651 分鐘)；實施例 51(異構體 2，50mg，192.05 μ mol，RT=5.265 分鐘，ee=97%)；實施例 52(異構體 3，80mg，307.28 μ mol，RT=5.766 分鐘)；實施例 53(異構體 4，80mg，307.28 μ mol，RT=6.155 分鐘)。

【0365】 實施例 50：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.88 (s, 1H), 7.46 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.24 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.32 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 4H), 1.33 - 1.22 (m, 1H)。

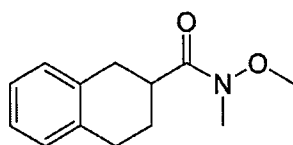
【0366】 實施例 51：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.29 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 4.35 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 1.89 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 4H), 1.26 - 1.13 (m, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 1H)。

【0367】 實施例 52：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.30 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.35 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 3H), 1.60 - 1.45 (m, 4H), 1.27 - 1.18 (m, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 1H)。

【0368】 實施例 53：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.90 (s, 1H), 7.46 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.24 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.31 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 3H), 1.44 - 1.38 (m, 1H), 1.33 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 1H)。

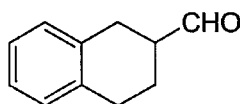
實施例 54-57：8-四氫萘-2-基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

實施例 54A：N-甲氧基-N-甲基-四氫萘-2-醯胺



【0369】 四氫萘-2-甲酸(1.00g, 5.68mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(10mL)溶液中加入 N-甲氧基甲胺的鹽酸鹽(664.83mg, 6.82mmol)、HATU(2.37g, 6.24mmol)和二異丙基乙胺(1.47g, 11.35mmol, 1.98mL)。反應液在 20°C 的條件下攪拌 16 小時。室溫條件下於反應體系中加入 100mL 水淬滅反應，乙酸乙酯萃取(20mL×5)，合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色油狀 N-甲氧基-N-甲基-四氫萘-2 醯胺(1.00g, 4.56mmol, 80.29%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.11 (d, J=1.0 Hz, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.17 - 2.98 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H)。

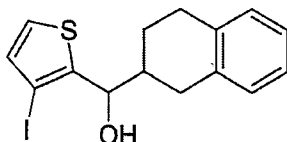
實施例 54B：四氫萘-2-甲醛



【0370】 N-甲氧基-N-甲基-四氫萘-2 醯胺(1.00g, 4.56mmol)的二氯甲烷(10.00mL)溶液中緩慢滴加二異丁基氫化鋁 1M 甲苯溶液(1 mol/L, 9.12mL)。反應液在-78°C 的條件下攪拌 4 小時。室溫條件下於反應體系中加入 30mL 飽和酒石酸鉀鈉溶液淬滅反應，二氯甲烷萃取(30mL×3)，合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、

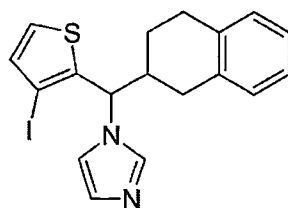
減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體四氫萘-2-甲 醛 (600.00mg , 3.75mmol , 82.13% 產 率) 。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 9.80 (d, J =1.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 4H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.71 (dtdd, J =1.1, 3.4, 6.9, 15.5 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.80 (dddd, J =6.5, 9.6, 10.4, 13.2 Hz, 1H)。

實施例 54C：(3-碘-2-噻吩基)-四氫萘基-2-甲醇



【0371】 -78°C 的溫度下，於二異丙胺(417.41mg , 4.13mmol , 579.73 μL)的乙醚(10.00mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L , 1.65mL)的正己烷溶液，控制溫度在-78°C，約 10 分鐘。滴畢，升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降溫至-78°C，於體系中滴加 3-碘噻吩(945.18mg , 4.50mmol)，攪拌 30 分鐘後，滴加四氫萘-2-甲 醛(600.00mg , 3.75mmol)，在-78°C 攪拌 2 小時，反應結束後於體系中加入飽和氯化銨溶液 20mL，然後用乙酸乙酯萃取 (30mL $\times$ 3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體化合物(3-碘-2-噻吩基)-四氫萘基-2-甲醇(500.00mg , 1.35mmol , 36.01%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.32 (t, J =4.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 4.90 (br dd, J =8.0, 13.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.75 (m, 3H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 2.34 - 2.16 (m, 2H), 0.93 - 0.81 (m, 1H)。

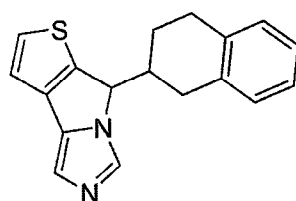
實施例 54D：1-[(3-碘-2-噻吩基)四氫萘-2-基甲基]咪唑



【0372】 (3-碘-2-噻吩基)-四氫萘基-2-甲醇(500.00mg , 1.35mmol)

的乙腈(5.00mL)溶液中加入 1,1-羰基二咪唑(1.09g, 6.75mmol)。反應液在 70°C 下反應 4 小時後,向反應液中加入 50 mL 水,經過乙酸乙酯(30 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌,無水硫酸鈉進行乾燥,抽濾,減壓蒸餾,粗製產物通過柱層析純化得到 1-[(3-碘-2-噻吩基)四氫萘-2-基甲基]咪唑(450.00mg, 1.07mmol, 79.31%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 5H), 7.05 (dd, J =3.3, 5.3 Hz, 1H), 6.96 (br t, J =8.0 Hz, 1H), 5.31 (dd, J =2.6, 11.2 Hz, 1H), 2.87 - 2.47 (m, 5H), 1.98 - 1.80 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 1H)。

標題化合物的製備(實施例 54-57): 8-四氫萘-2-基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯 [1,5-a]咪唑



【0373】 氫氣保護下,於反應瓶中依次加入 1-[(3-碘-2-噻吩基)四氫萘-2-基甲基]咪唑(400.00mg, 951.68 μ mol)、醋酸鈹(21.37mg, 95.17 μ mol)、三環己基磷(53.38mg, 190.34 μ mol)、碳酸鉀(263.06mg, 1.90mmol)、鄰二甲苯(8.00mL), 140°C 下反應 16 小時。反應結束後,抽濾,乙酸乙酯洗滌(10mL),有機相中加入 20mL 水,經過乙酸乙酯(20 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 20 mL 飽和食鹽水進行洗滌,無水硫酸鈉進行乾燥,抽濾,減壓蒸餾,粗製產物通過柱層析純化得到淺黃色油狀 8-四氫萘-2-基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑(消旋體, 220.00 mg, 753.39 μ mol, 79.06%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.78 (br s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.18 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.09 (br d, J =8.3 Hz, 4H), 7.00 (d, J =6.3 Hz, 1H), 5.60 (dd, J =2.0, 6.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 3H), 2.40 (br s, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.49 - 1.47 (m, 1H)。

【0374】 粗產品外消旋體通過掌性 SFC 分離(Column: Chiralcel

OJ-3 150×4.6mm I.D., 3μm Mobile phase: A: CO₂ B:ethanol (0.05% DEA)
Gradient: from 5% to 40% of B in 5 分鐘 and hold 40% for 2.5 分鐘, then
5% of B for 2.5 分鐘 Flow rate: 2.5mL/分鐘 Column temp.: 35°C)和酸性
HPLC(TFA)純化，最終得：

【0375】 實施例 54(單一異構體，7.00mg，17.22μmol，產率 2.29%，
三 氟 乙 酸 鹽，RT=4.287 分鐘，ee=90%)。 ¹H NMR (400MHz,
METHANOL-d₄) δ = 9.22 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H),
7.42 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.90 (d,
J=7.3 Hz, 1H), 5.93 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.96 (br dd, J=3.6, 8.4 Hz, 2H),
2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 1.73 (tt,
J=8.8, 12.1 Hz, 1H)。

【0376】 實施例 55(單一異構體，8.00mg，19.68μmol，2.62%產率，
三 氟 乙 酸 鹽，RT=4.514 分鐘，ee=85%)。 ¹H NMR (400MHz,
METHANOL-d₄) δ = 9.22 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m,
1H), 7.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 4H), 5.92 (br d, J=2.5 Hz,
1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 4H), 1.62 (br d, J=13.1 Hz, 1H),
1.38 - 1.23 (m, 1H)。

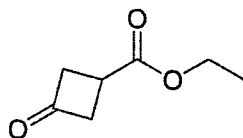
【0377】 實施例 56(單一異構體，30.00mg，73.82μmol，9.81%產率，
三 氟 乙 酸 鹽，RT=5.297 分鐘，ee=90%)。 ¹H NMR (400MHz,
METHANOL-d₄) δ = 9.22 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H),
7.42 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 5.92 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.07 -
2.94 (m, 1H), 2.86 - 2.61 (m, 4H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.39 - 1.24 (m,
1H)。

【0378】 實施例 57(單一異構體，8.00mg，19.68μmol，2.62%產率，
三 氟 乙 酸 鹽，RT=5.478 分鐘，ee=90%)。 ¹H NMR (400MHz,
METHANOL-d₄) δ = 9.22 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H),
7.42 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 3H), 6.90 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.93
(d, J=4.3 Hz, 1H), 2.96 (br dd, J=3.6, 8.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 1H),

2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 1H)。

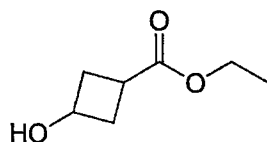
實施例 58-61：3-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環丁基醇

實施例 58A：3-羰基環丁基甲酸乙酯



【0379】 3-羰基環丁基甲酸(20.00g, 175.28mmol)的甲苯(150.00mL)溶液中加入原甲酸三甲酯(77.93g, 525.84mmol, 87.56 mL)。反應液於 110°C 攪拌 5 小時，TLC 顯示原料反應完全並有新產物生成。反應結束後於體系中加入 1 mol/L 的稀鹽酸 50mL，然後用過量飽和碳酸氫鈉洗滌至鹼性，再用乙酸乙酯萃取(40mL×3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體化合物 3-羰基環丁基甲酸乙酯(11.30g, 79.49mmol, 45.35% 產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.21 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.33 - 3.16 (m, 3H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

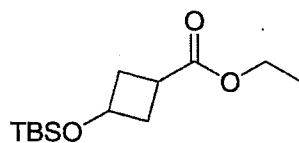
實施例 58B：3-羥基環丁基甲酸乙酯



【0380】 3-羰基環丁基甲酸乙酯(3.00g, 21.10mmol)的乙醇(20.00mL)溶液中加入硼氫化鈉(319.35mg, 8.44mmol)。反應液於 0°C 攪拌 2 小時，TLC 顯示原料反應完全並有新產物生成。反應結束後於體系中加入 20mL 水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取(30mL×3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體化合物 3-羥基環丁基甲酸乙酯(1.80g, 12.49mmol, 59.17% 產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.21 - 4.10 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 3H), 2.26 -

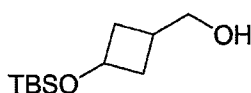
2.09 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H).

實施例 58C：3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基甲酸乙酯



【0381】 3-羥基環丁基甲酸乙酯(1.80g, 12.49mmol)的二氯甲烷(20.00mL)溶液中加入叔丁基二甲矽基三氟甲磺酸酯(3.96g, 14.98mmol, 3.44 mL)和 2,6-二甲基吡啶(2.01g, 18.71mmol, 2.18mL)。反應液於 25°C 攪拌 2 小時後於體系中加入 50mL 水淬滅反應，然後用乙酸乙酯萃取(30mLx3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體化合物 3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基甲酸乙酯(2.70g, 10.45mmol, 83.65%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.79 (dt, J=4.5, 9.8 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J=3.6, 9.5, 12.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.45 (dq, J=3.6, 12.7 Hz, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 5H), 1.22 - 1.07 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

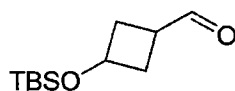
實施例 58D：3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基甲醇



【0382】 3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基甲酸乙酯(2.50g, 9.67mmol)的四氫呋喃(20.00mL)溶液中加入四氫理鋁(366.98mg, 9.67mmol)。反應液於 0°C 攪拌 2 小時後於體系中加入 6mL 水淬滅反應，抽濾，濾液用乙酸乙酯萃取(30mLx3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體化合物 3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基甲醇(1.30g, 6.01mmol, 62.13%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.15 (quin, J=7.3 Hz, 1H), 3.60 (d, J=6.3 Hz, 2H),

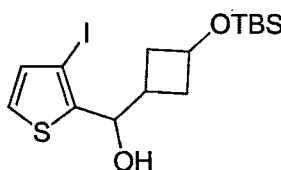
2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.48 - 1.27 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.05 - 0.02 (m, 6H).

實施例 58E：3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基甲醛



【0383】 二甲基亞碲(938.76mg, 12.02mmol, 938.76 μ L)的二氯甲烷(30.00mL)溶液中加入草醯氯(915.06mg, 7.21mmol, 631.08 μ L)。反應液於-78°C 攪拌 0.5 小時，然後加入 3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基甲醇(1.30g, 6.01mmol) 0.5 小時，然後加入三乙胺(3.04g, 30.05mmol, 4.17mL)，反應液於-78°C 攪拌 0.5 小時。反應結束後於體系中加入 20mL 水淬滅反應，抽濾，濾液用乙酸乙酯萃取(20mL $\times$ 3)。合併有機相並用 30mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體化合物 3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基甲醛(750mg, 3.50mmol, 58.21% 產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.84 - 9.59 (m, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 1H), 3.06 - 2.36 (m, 3H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 0.89 - 0.86 (m, 9H), 0.07 - 0.01 (m, 6H).

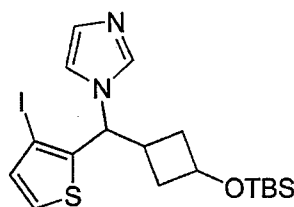
實施例 58F：[3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基]-(3-碘基-2-噻吩基)甲醇



【0384】 在-78°C 的溫度下，於二異丙胺(397.07mg, 3.92mmol, 551.49 μ L)的乙醚(10.00mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L, 1.57mL)的正己烷溶液，控制溫度在-78°C，約 10 分鐘。滴畢，升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降溫至-78°C，於體系中滴加 3-碘噻吩(824.20mg, 3.92mmol)，攪拌 1 小時後，滴加 3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基甲醇(700.00mg, 3.27mmol)，在-78°C 攪拌 2 小時，TLC 監測反應，反應結束後於體系中加入飽和氯化銨溶液 30mL，然後用乙酸乙酯萃取(30mL $\times$ 3)。合併有機相

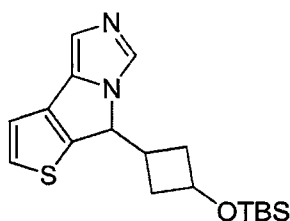
並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到淺黃色油狀化合物[3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基]-(3-碘基-2-噻吩基)甲醇(600.00mg，1.41mmol，43.23%產率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 1H), 4.74 - 4.27 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 2.61 - 2.36 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 0.89 (s, 10H), 0.05 (d, J=1.0 Hz, 6H).

實施例 58G：叔丁基-[3-[咪唑-1-基-(3-碘基-2-噻吩基)甲基]環丁基]-二甲基-矽烷



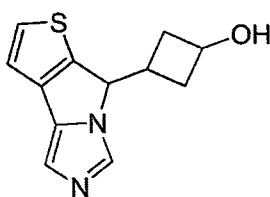
【0385】 [3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧基環丁基]-(3-碘基-2-噻吩基)甲醇(600.00mg，1.41mmol)的乙腈(10.00mL)溶液中加入 1,1-羰基二咪唑(1.14g，7.05mmol)。反應液在 70°C 下反應 4 小時，LCMS 監測反應。反應完成後，向反應液中加入 30 mL 水，經過乙酸乙酯(30 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到無色油狀物叔丁基-[3-[咪唑-1-基-(3-碘基-2-噻吩基)甲基]環丁基]-二甲基-矽烷(450.00mg，1.07mmol，79.31%產率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.53 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.11 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.62 - 5.51 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.43 - 2.16 (m, 1H), 1.90 - 1.63 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

實施例 58H：叔丁基-二甲基-[3-(8-氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-*a*]咪唑-8-基)環丁基氧基]矽烷



【0386】 氮氣保護下，於反應瓶中依次加入叔丁基-[3-[咪唑-1-基-(3-碘基-2-噻吩基)甲基]環丁基]-二甲基-矽烷(150.00mg, 316.14 μ mol)、醋酸鈹(7.10mg, 31.61 μ mol)、三環己基磷(17.73mg, 63.23 μ mol)、碳酸鉀(87.39mg, 632.28 μ mol)、異丙苯(2.00mL)，140°C 下反應 16 小時。LC-MS 顯示原料反應完全，主峰為所要產物 MS。反應結束後，抽濾，乙酸乙酯洗滌(10mL)，有機相中加入 20mL 水，經過乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)進行萃取。合併的有機相用 20 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾。粗製產物通過柱層析純化得到叔丁基-二甲基-[3-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環丁基氧基]矽烷(120.00 mg, 346.26 μ mol, 54.76% 產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 5.60 (dd, J=1.9, 5.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 2.63 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 1.97 (br s, 1H), 0.89 - 0.86 (m, 9H), 0.05 - 0.01 (m, 6H).

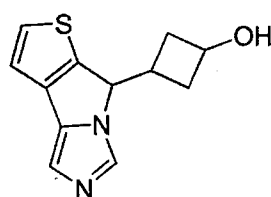
實施例 58I：3-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環丁基醇



【0387】 叔丁基-二甲基-[3-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環丁基氧基]矽烷(100mg, 288.55 μ mol)的二氯甲烷(2.00mL)溶液中加入一水合對甲基苯磺酸(164.66mg, 865.65 μ mol)。反應液在 20°C 下反應 16 小時，TLC 和 LCMS 監測反應。反應完成後，向反應液中加入 15 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，經過乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)進行萃取。合併的有機相用 15 mL 飽

和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到淺黃色油狀化合物 3-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環丁基醇(60.00mg, 258.29 μ mol, 89.51%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 2.62 - 2.45 (m, 2H), 2.30 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.07 (m, 1H)。

標題化合物的製備(實施例 58-61)：3-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環丁基醇



【0388】 粗產品外消旋體通過掌性 SFC(“Column: Lux Cellulose-2 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m, 流動相: 40% of IPA (0.05% DEA) in CO₂, 流速: 2.5mL/min, 柱溫:40 °C.”)進行純化，最終得實施例 58(3mg, 12.91 μ mol, RT=3.195 min, ee=100%)；實施例 59(3.00mg, 12.91 μ mol, RT=3.598 min, ee=92%)；實施例 60(3.00mg, 12.91 μ mol, RT=4.428min, ee=88%)；實施例 61(3.00mg, 12.91 μ mol, RT=5.424min, ee=95%)。

【0389】 實施例 58：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.33 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.12 (quin, J=7.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 2H)。

【0390】 實施例 59：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.32 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.12 (quin, J=7.5 Hz, 1H), 2.54 - 2.34 (m, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.73 (m, 2H)。

【0391】 實施例 60：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.43

(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.29 (quin, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H).

【0392】 實施例 61： ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.43 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.29 (quin, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H).

實施例 62-63：8-[6,6-二氟-3-雙環[3.1.0]環己基]-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑(反式)

實施例 62A：6,6-二氟-雙環[3.1.0]環己基-3-羧酸甲酯



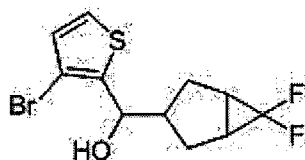
【0393】 250mL 三口瓶裝上回流冷凝管，橡皮塞和磁子後氮氣氛圍下置換三次氣體。加入 KI (5.92 g, 35.67 mmol) 並烘乾。冷到室溫後加入 3-環戊烯-1-羧酸甲酯(10.0 g, 79.27 mmol)和二甘醇二甲醚(1.10 mL)。油浴溫度加熱到 115-120°C，在此溫度下加入 TMSCl (17.22 g, 158.54 mmol)，之後加入氟磺醯二氟乙酸甲酯(30.46 g, 158.54 mmol)。反應液在 115°C 反應 48 小時後用水(100 mL)淬滅，然後用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 4)萃取。合併的有機相用食鹽水(100 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾後濃縮，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，反式產物：6.80g, 48.70% 產率；順式產物 2.00g, 14.32% 產率)。反式產物： ^1H NMR (400MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ = 3.69 (s, 3H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.40 - 2.16 (m, 4H), 2.09 - 1.93 (m, 2H)；順式產物： ^1H NMR (400MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ = 3.68 (s, 3H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 4H), 2.09 - 1.95 (m, 2H)。

實施例 62B：6,6-二氟-雙環[3.1.0]環己基-3-甲醛(反式)



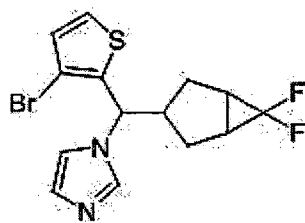
【0394】 -78°C 和氮氣保護下，6,6-二氟-雙環[3.1.0]環己基-3-羧酸甲酯(反式)(5.50g, 31.22mmol)的二氯甲烷(55.00 mL)溶液中緩慢加入 DIBALH (1 M, 46.83mL),反應液在-78°C 下攪拌 2 小時。反應液在-78°C 用飽和酒石酸鈉鉀溶液(50 mL)萃滅，二氯甲烷(20mL×4)萃取。合併的有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，柱層析純化得到標題化合物(黃色油狀物，2.50g，54.80%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.67 (s, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 4H), 2.11 - 2.08 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H).

實施例 62C：(3-溴-2-噻吩基)-6,6-二氟-雙環[3.1.0]環己基-3-甲醇(反式)



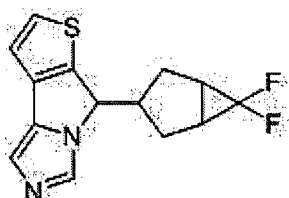
【0395】 二異丙胺(1.02g, 10.12mmol)的乙醚(10.00 mL)溶液冷卻至 -78°C，緩慢加入正丁基鋰(2.5 M, 4.05 mL)，0°C 攪拌 0.5 小時後加入 3-溴噻吩(1.50g, 9.20 mmol)，保持-78°C 繼續攪拌 1.5 小時。再加入 6,6-二氟-雙環[3.1.0]環己基-3-甲醛(反式) (1.48g, 10.12 mmol)，反應在-78°C 下攪拌 1.5 小時。加入氯化銨溶液(10 mL)淬滅，用水(20 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(10 mL×4)萃取。合併的有機相用食鹽水(30 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，800.00mg，28.13%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.30 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J=7.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H).

實施例 62D：1-[(3-溴-2-噻吩基)-6,6-二氟-雙環[3.1.0]環己基]甲基]咪唑(反式)



【0396】 在(3-溴-2-噻吩基)-6,6-二氟-雙環[3.1.0]環己基-3-甲醇(反式) (1.00g, 3.23 mmol)的乙腈(20.00 mL)溶液中加入 CDI (2.62g, 16.15 mmol), 反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液加飽和氯化銨溶液(10 mL), 20mL 水稀釋後, 乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合併的有機相用食鹽水(30 mL)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀物, 550.00mg, 47.40% 產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.67 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.26 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.81 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 2H).

實施例 62E: 8-[6,6-二氟-3-雙環[3.1.0]環己基]-8H-噻唑並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑(反式)(消旋體)

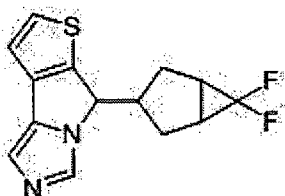


【0397】 1-[(3-溴-2-噻吩基)-6,6-二氟-雙環[3.1.0]環己基]甲基]咪唑 (100.00mg, 278.37 μ mol)、醋酸鈹(6.25 mg, 27.84 μ mol)、三環己基磷 (15.61 mg, 55.67 μ mol)、碳酸鉀(76.95 mg, 556.74 μ mol)的鄰二甲苯(2.00 mL)溶液置換 N₂ 三次後, 在 115°C 下攪拌 16 小時。反應液加水(20 mL)稀釋後, 乙酸乙酯(10 mL×4)萃取, 合併的有機相用食鹽水(30 mL)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮後, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物 (30.00mg, 38.72% 產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.59 (s, 1H), 7.28 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.06 (d, J=6.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 2.25 (br dd, J=7.9, 12.9 Hz, 1H),

2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.36 (br dd, $J=4.4, 7.2$ Hz, 2H).

標題化合物的製備(實施例 62-63)

8-[6,6-二氟-3-雙環[3.1.0]環己基]-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑(反式)



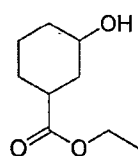
【0398】 消旋體經過掌性分離(柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m ; 流動相: A: CO₂ B: ethanol (0.05% DEA) ; 梯度: from 5% to 40% of B in 5 min and hold 40% for 2.5 min, then 5% of B for 2.5 min ; 流速: 2.5mL/min ; 柱溫.: 35°C")得到兩個成分。成分一經過製備 HPLC (水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN)純化得到實施例 62(30.00 mg ,42.26%產率 ;SFC 保留時間 :3.781 分鐘)。成分二為實施例 63(25.00 mg ,35.57%產率 ;SFC 保留時間 : 4.762 分鐘)。

【0399】 實施例 62 : ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.92 (br s, 1H), 7.52 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.02 - 6.72 (m, 1H), 5.37 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 2.26 (br dd, $J=7.9, 13.4$ Hz, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 4H), 1.85 - 1.68 (m, 1H)

【0400】 實施例 63 : ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.96 (br s, 1H), 7.55 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 5.39 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.28 (br dd, $J=7.9, 13.2$ Hz, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 4H), 1.86 - 1.72 (m, 1H)

實施例 64-71 : 3-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)環己醇

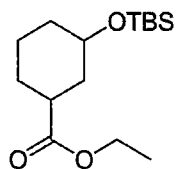
實施例 64A : 3-羥基環己基甲酸乙酯



【0401】 0°C 下，向 3-酮環己基甲酸乙酯(9.00 g , 52.88 mmol)的甲

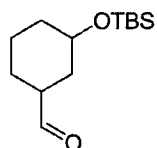
醇(100.00 mL)溶液中分批加入硼氫化鈉(1.00 g, 26.44 mmol)。混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。反應液用 1 摩爾鹽酸溶液(30 mL)淬滅，用水(100 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併的有機相用食鹽水(100 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，6.8 g，74.67% 產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.59 (tt, J=4.3, 10.4 Hz, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.44 - 1.26 (m, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H).

實施例 64B：3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧雜環己基甲酸乙酯



【0402】 3-羥基環己基甲酸乙酯(7.40 g, 42.97 mmol)的二氯甲烷(80.00 mL)溶液中加入 2,6-二甲基吡啶(6.91 g, 64.46 mmol, 7.51 mL)和 TBSOTf (13.63 g, 51.56 mmol, 11.85 mL)，混合物在 24°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在二氯甲烷(150 mL)和水(150 mL)，有機相分離，用水(150 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過製備色譜純化得到標題化合物(無色油狀，11.00 g，89.36%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

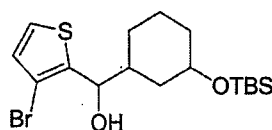
實施例 64C：3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧雜環己基甲醛



【0403】 -78°C 和氮氣保護下，向 3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧雜環己基甲酸乙酯(10.00 g, 34.91 mmol)的四氫呋喃(100.00 mL)溶液中緩慢加入 DIBAL-H (1 M, 52.36 mL)，然後反應液在 -78°C 下攪拌 2 小時。反應

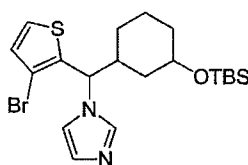
液用飽和酒石酸鉀鈉(100 mL)淬滅，用水(50 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併的有機相用食鹽水(100 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，7.45 g，80.02%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.65 - 9.59 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.03 (td, J=3.8, 12.9 Hz, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 0.88 - 0.87 (m, 9H), 0.05 (d, J=2.3 Hz, 6H).

實施例 64D：(3-溴-2-噻吩基)-[3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧雜環己基]甲醇



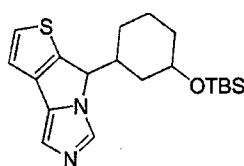
【0404】 二異丙胺(3.72 g，36.80 mmol)的乙醚(50.00 mL)溶液冷卻至-78°C，正丁基鋰(2.5 M，13.49 mL)緩慢加入，1小時後加入 3-溴噻吩(5.00 g，30.67 mmol)，保持-78°C 繼續攪拌 1 小時。再加入 3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧雜環己基甲醛(7.43 g，30.67 mmol)，反應在-78°C 下攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液(50 mL)淬滅，用水(50 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。有機相用食鹽水(50 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，7.10 g，57.09%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.22 - 1.05 (m, 3H), 1.01 - 0.88 (m, 1H), 0.83 (s, 4H), 0.81 - 0.77 (m, 5H), 0.02 - -0.02 (m, 3H), 0.05 - -0.13 (m, 3H).

實施例 64E：[3-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]環己基氧]-叔丁基-二甲基-矽烷



【0405】 (3-溴-2-噻吩基)-[3-[叔丁基(二甲基)矽基]氧雜環己基]甲醇 (7.10 g, 17.51 mmol) 的乙腈 (70.00 mL) 溶液中加入 CDI (14.20 g, 87.55 mmol), 反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL), 有機相分離, 用食鹽水 (100 mL×3) 洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物 (無色油狀, 6.40 g, 80.24% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.35 (dd, J=5.3, 10.0 Hz, 1H), 7.08 (br t, J=8.0 Hz, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 5.35 - 5.16 (m, 1H), 4.10 - 3.52 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.83 - 1.34 (m, 4H), 1.15 - 0.90 (m, 4H), 0.87 (d, J=1.5 Hz, 7H), 0.04 - -0.02 (m, 6H).

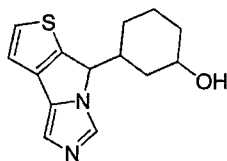
實施例 64F: 叔丁基-二甲基-[3-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)環己基氧]矽烷



【0406】 氬氣保護下, 混合物[3-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]環己基氧]-叔丁基-二甲基-矽烷 (6.40 g, 14.05 mmol)、醋酸鈹 (315.44 mg, 1.41 mmol)、三環己基磷 (788.01 mg, 2.81 mmol)、碳酸鉀 (3.88 g, 28.10 mmol) 的鄰二甲苯 (65.00 mL) 溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL) 中, 有機相分離, 用食鹽水 (100 mL×3) 洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物 (棕色油狀, 3.80 g, 72.20% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.87 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.01 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.15 - 0.87 (m, 3H), 0.83 (t, J=3.9 Hz, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.01 - -0.07 (m, 6H).

標題化合物的製備 (實施例 64-71): 3-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑

-8-基)環己醇



【0407】 叔丁基-二甲基-[3-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)環己基氧]矽烷(3.80 g, 10.14 mmol)的二氯甲烷(40.00 mL)中加入 TsOH·H₂O (5.79 g, 30.42 mmol), 混合物在 22°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在二氯甲烷(50 mL)和水(50 mL)中, 有機相分離, 用水(50 mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並蒸發, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(1.80g, 68.18%產率)。其中 800 mg 化合物通過製備色譜純化得到 Peak1 (170 mg)、Peak2 (180 mg)、Peak3 (70 mg)和 Peak4 (60 mg)。Peak1 (170.00 mg, 652.97 μmol) 掌性分離(柱: OJ-3, 流動相: A: 二氧化碳 B: 乙醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 64(68.00 mg, 80.00 %產率) (保留時間: 3.267 分鐘)和實施例 65 (72.00 mg, 84.71 %產率) (保留時間: 3.657 分鐘)。

【0408】 實施例 64: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.24 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (dt, J=3.0, 12.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.32 - 1.17 (m, 2H), 1.15 - 0.99 (m, 2H), 0.70 (dq, J=3.3, 12.6 Hz, 1H).

【0409】 實施例 65: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.72 (s, 1H), 7.38 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.12 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 2H), 1.04 - 0.88 (m, 2H), 0.59 (dq, J=3.5, 12.7 Hz, 1H).

【0410】 Peak2 (180.00 mg, 691.38 μmol) 掌性分離(柱: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm 流動相: A: 二氧化碳 B: 乙醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 66 (64.00 mg, 70.47 %產率) (保留時間: 5.251 分鐘)和實施例 67 (62.00 mg, 68.82 %產率) (保留時間: 6.512 分鐘)。

【0411】 實施例 66 : ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) $\delta = 7.76$ (s, 1H), 7.42 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.24 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.39 (tt, $J=4.1, 11.0$ Hz, 1H), 2.24 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.70 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.38 - 1.24 (m, 2H), 1.12 - 0.90 (m, 2H), 0.58 (q, $J=12.0$ Hz, 1H).

【0412】 實施例 67 : ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) $\delta = 7.76$ (s, 1H), 7.42 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.24 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.39 (tt, $J=4.1, 10.9$ Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.70 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.12 - 0.90 (m, 2H), 0.58 (q, $J=12.0$ Hz, 1H).

【0413】 Peak 3 (70.00 mg, 268.87 μmol) 掌性分離(柱: Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm 流動相: A: 二氧化碳 B: 異丙醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 68 (31.00 mg, 84.28 %產率) (保留時間: 5.162 分鐘)和實施例 69 (28.00 mg, 77.36 %產率) (保留時間: 6.033 分鐘)。

【0414】 實施例 68 : ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) $\delta = 7.89$ (s, 1H), 7.54 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.27 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.15 (br d, $J=2.8$ Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 1.85 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 2H), 1.51 - 1.30 (m, 4H), 0.88 (dq, $J=3.9, 12.7$ Hz, 1H).

【0415】 實施例 69 : ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) $\delta = 7.76$ (s, 1H), 7.42 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.15 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.03 (br s, 1H), 2.47 (ddd, $J=3.6, 8.9, 16.1$ Hz, 1H), 1.79 - 1.49 (m, 3H), 1.40 - 1.18 (m, 4H), 0.76 (dq, $J=3.5, 12.6$ Hz, 1H).

【0416】 Peak 4 (60.00 mg, 230.46 μmol) 掌性分離(柱: Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm 流動相: A: 二氧化碳 B: 異丙醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 70 (26.00 mg, 84.87 %產率) (保留時間: 4.555 分鐘)和實施例 71 (24.00 mg, 78.96 %產率) (保留時間: 5.865 分鐘)。

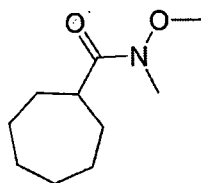
【0417】 實施例 70 : ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) $\delta = 7.86$

(s, 1H), 7.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.31 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.01 (br s, 1H), 2.63 (ddd, J=3.4, 9.1, 15.9 Hz, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 3H), 1.00 (dt, J=2.5, 13.1 Hz, 1H).

【0418】 實施例 71 : ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.75 (s, 1H), 7.42 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.19 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.89 (br d, J=2.8 Hz, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 3H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.29 - 1.12 (m, 3H), 0.88 (dt, J=2.5, 13.1 Hz, 1H).

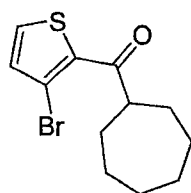
實施例 72-73 : 8-環庚基-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑

實施例 72A : N-甲氧基-N-甲基-環庚烷甲醯胺



【0419】 25°C 下，環庚基甲酸(5.00 g, 35.16 mmol)的 DMF (50.00 mL)溶液中加入三乙胺(10.67 g, 105.48 mmol, 14.62 mL)，N-甲氧基甲胺(3.60g, 36.92mmol)和 HBTU (14.67 g, 38.68 mmol)，混合物攪拌 16 小時。反應液加水(200 mL)稀釋後，乙酸乙酯(50mL×6)萃取。合併有機相後用食鹽水(100 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，5.50g, 84.44%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 3.71 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.85 (br s, 1H), 1.88 - 1.61 (m, 9H), 1.49 (br s, 3H).

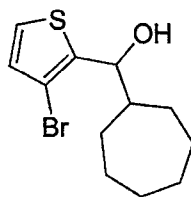
【0420】 實施例 72B : (3-溴-2-噻吩基)-環庚基-甲酮



【0421】 二異丙胺(928.92mg, 9.18mmol)的乙醚(20.00 mL)溶液冷

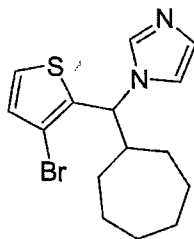
卻至 -78°C ，緩慢加入正丁基鋰(2.5 M, 3.67 mL)，加完後 0°C 攪拌 30 分鐘。重新冷卻至 -78°C ，加入 3-溴噻吩(1.32g, 8.10 mmol)，保持 -78°C 繼續攪拌 1 小時。再加入 N-甲氧基-N-甲基-環庚烷甲醯胺(1.00g, 5.40 mmol)，反應在 -78°C 下攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液(20 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。合併有機相後用食鹽水(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，300 mg, 19.34%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.49 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J =5.3 Hz, 1H), 3.53 (tt, J =3.9, 9.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 6H), 1.58 - 1.50 (m, 2H).

實施例 72C：(3-溴-2-噻吩基)-環庚基-甲醇



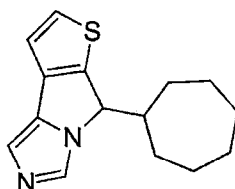
【0422】 (3-溴-2-噻吩基)-環庚基-甲酮(300mg, 1.04mmol)的甲醇(5.00 mL)溶液冷卻至 0°C ，加入硼氫化鈉(39.35mg, 1.04 mmol)，保持 0°C 繼續攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液(20 mL)淬滅，再用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。有機相用食鹽水(20 mL $\times$ 3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後得到粗製產物標題化合物(無色油狀，300 mg)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.18 (s, 1H), 6.85 (d, J =5.3 Hz, 1H), 4.79 (dd, J =3.5, 7.5 Hz, 1H), 2.01 (d, J =3.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 7H), 1.26 - 1.20 (m, 1H).

實施例 72D：1-[(3-溴-2-噻吩基)-環庚基-甲基]咪唑



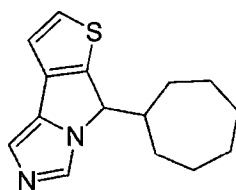
【0423】 (3-溴-2-噻吩基)-環庚基甲醇(250 mg, 864.36 μmol)的乙腈(5.00 mL)溶液中加入 CDI (700.78mg, 4.32mmol)。反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液加入水(20 mL)萃滅，乙酸乙酯(10mL $\times$ 3)萃取，有機相合併後，用食鹽水(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，250mg, 85.25%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, J =5.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.94 (d, J =5.3 Hz, 1H), 5.28 (d, J =11.0 Hz, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.36 (m, 8H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H).

實施例 72E：8-環庚基-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑



【0424】 氬氣保護下，混合物 1-[(3-溴-2-噻吩基)-環庚基-甲基]咪唑(200 mg, 589.47 μmol)、醋酸鈮(13.23 mg, 58.95 μmol)、三環己基磷(33.06 mg, 117.89 μmol)、碳酸鉀(162.94mg, 1.18 mmol)的鄰二甲苯(3.00 mL)溶液在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(10 mL)和水(10 mL)中，乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，有機相合併後用食鹽水(20 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過矽膠柱純化得到標題化合物(80mg, 49.37%產率)。

標題化合物的製備(實施例 72-73)：8-環庚基-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑



【0425】 8-環庚基-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑經過掌性分離(柱：Lux Cellulose-2 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm ；流動性：A: CO_2 B: 甲醇

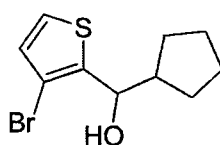
(0.05% DEA)梯度: from 5% to 40% of B in 5.5min and hold 40%for 3 min, then 5% of B for 1.5 min ; 流速: 2.5mL/min ; 柱溫:40°C)得到實施例 72 (35.00 mg , 43.53%產率) (保留時間: 6.739 分鐘)和實施例 73 (30.00 mg , 36.49%產率) (保留時間: 8.223 分鐘)。

【0426】 實施例 72 : ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.34 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.38 (qt, $J=3.5, 10.5$ Hz, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.42 (m, 7H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 1H), 0.97 (dtd, $J=3.3, 10.4, 13.8$ Hz, 1H).

【0427】 實施例 73 : ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.34 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.70 - 1.44 (m, 7H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.02 - 0.91 (m, 1H).

實施例 74-75 : 8-環戊基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

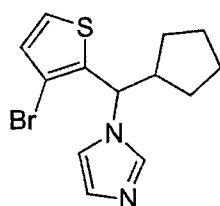
實施例 74 A : 環戊基-(3-溴-2-噻吩基)甲醇



【0428】 在-78°C的溫度下,於二異丙胺(5.67g, 56.05mmol, 7.88mL)的乙醚(30.00mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L, 22.42mL)的正己烷溶液,控制溫度在-78°C,約 10 分鐘。滴畢,升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降溫至-78°C,於體系中滴加 3-溴噻吩(9.97g, 61.14mmol, 5.73mL),攪拌 1 小時後,滴加環戊基甲醛(5.00g, 50.95mmol),在-78°C 攪拌 2 小時,反應結束後於體系中加入飽和氯化銨溶液 50mL,然後用乙酸乙酯萃取(50mL×3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌,有機相使用無水硫酸鈉乾燥,抽濾、減壓蒸餾,得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體化合物環戊基-(3-溴-2-噻吩基)甲醇(8.00g 粗製產物)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.27 (s, 1H), 6.92 (d, $J=5.3$ Hz, 1H),

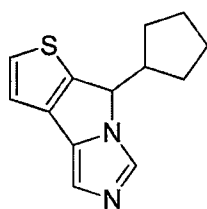
4.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.14 (br s, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 4H).

實施例 74 B：1-[環戊基-(3-溴-2-噻吩基)甲基]咪唑



【0429】 環戊基-(3-溴-2-噻吩基)甲醇(2.00g, 7.66mmol)的乙腈(40.00mL)溶液中加入 1,1-羰基二咪唑(6.21g, 38.30mmol) 反應液在 70°C 下反應 16 小時後，向反應液中加入 20 mL 水，經過乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)進行萃取。合併的有機相用 30 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到無色油狀化合物 1-[環戊基-(3-溴-2-噻吩基)甲基]咪唑(1.6g, 5.14mmol, 67.10%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.66 (s, 1H), 7.29 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.92 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.78 (quind, $J=7.6, 11.3$ Hz, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 2H)

標題化合物的製備(實施例 74-75)：8-環戊基-8-氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



【0430】 氮氣保護下，反應瓶中依次加入 1-[環戊基-(3-溴-2-噻吩基)甲基]咪唑(800.00mg, 2.57mmol)、醋酸鈹(57.71mg, 257.00 μmol)、三環己基膦(144.16mg, 518.00 μmol)、碳酸鉀(1.07mg, 7.71mmol)、鄰二甲苯(15.00mL)， 140°C 下反應 16 小時。反應結束後，抽濾，乙酸乙酯洗滌(5mL)，有機相中加入 30 mL 水，經過乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)進行萃取。合併的有機相用 20 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，

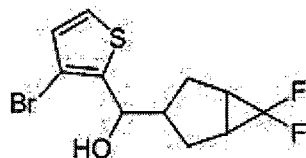
粗製產物通過柱層析純化得到 8-環戊基-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑 (300.00 mg, 1.30mmol, 50.68%產率)。外消旋體通過掌性分離(柱:Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D., 3um, 流動相: A: CO₂ B:Methanol (0.05% DEA), 梯度: from 5% to 40% of B in 5.5min and hold 40% for 3 min, then 5% of B for 1.5 min, 流速: 2.5mL/min, 柱溫:40 °C.)終得實施例 74(140.00mg, 46.67% 產率, RT=6.638 min, ee=98.8%) 和 實施例 75(140.00mg, 46.67%產率, RT=7.982 min, ee=98.3%)。

【0431】 實施例 74: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.86 (s, 1H), 7.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.36 (d, J=6.5 Hz, 1H), 2.61 - 2.44 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.78 - 1.47 (m, 6H), 1.27 - 1.16 (m, 1H).

【0432】 實施例 75: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.87 (s, 1H), 7.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.36 (d, J=6.5 Hz, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 3H), 1.61 - 1.45 (m, 3H), 1.27 - 1.15 (m, 1H).

實施例 76-77: 8-(6,6-二氟-3-雙環[3.1.0]環己基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑(順式)

實施例 76A: (3-溴噻吩-2-基)(6,6-二氟雙環[3.1.0]環己烷-3-基)甲醇(順式)

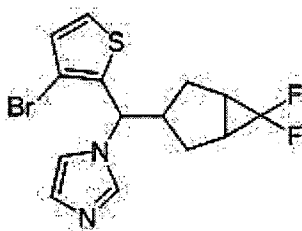


【0433】 二異丙胺(163.85 mg, 1.62 mmol)的乙醚(5.00 mL)溶液冷卻至-78°C, 正丁基鋰(2.5 M, 0.594 mL)緩慢加入, 1 小時後加入 3-溴噻吩(220.10 mg, 1.35 mmol), 保持-78°C 繼續攪拌 1 小時。再加入 6,6-二氟雙環[3.1.0]環己烷-3-甲醛(197.28 mg, 1.35 mmol)(由順式 6,6-二氟雙環[3.1.0]環己烷-3-甲酸甲酯還原得到), 反應在-78°C 下攪拌 1 小時。加入氯化銨溶液(5 mL)淬滅, 用水(10 mL)稀釋, 再用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。

有機相用食鹽水(10 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，180.00 mg，43.13%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.19 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 6.84 (br d, J=5.3 Hz, 1H), 4.79 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 2.42 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.55 - 1.38 (m, 1H).

實施例 76B

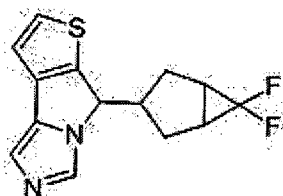
1-[(3-溴-2-噻吩基)-(6,6-二氟-3-雙環[3.1.0]環己基)甲基]咪唑(順式)



【0434】 (3-溴噻吩-2-基)(6,6-二氟雙環[3.1.0]環己烷-3-基)甲醇(順式) (180 mg, 582.20 μ mol)的乙腈(5.00 mL)溶液中加入 CDI (472.02 mg, 2.91 mmol)，反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液分散在乙酸乙酯(30mL)和水(30 mL)，有機相分離，用食鹽水(30 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，160.00mg, 76.50 %產率)。MS-ESI (m/z): 359/361 (M+H)⁺(Acq Method:5-95 AB_1.5 min;Rt: 0.690min). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.59 (s, 1H), 7.24 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.26 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.11 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 2H), 1.70 (br d, J=4.8 Hz, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H).

標題化合物的製備(實施例 76-77)

8-(6,6-二氟-3-雙環[3.1.0]環己基)-8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑(順式)



【0435】 氬氣保護下，混合物 1-[(3-溴-2-噻吩基)-(6,6-二氟-3-雙環

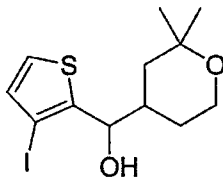
[3.1.0]環己基)甲基]咪唑(140.00mg, 389.72 μmol)、醋酸鈮(8.75 mg, 38.97 μmol)、三環己基磷(21.86 mg, 77.94 μmol)、碳酸鉀(107.73mg, 779.44 μmol)的鄰二甲苯(5.00 mL)溶液在 120°C 下攪拌 48 小時。反應液分散在乙酸乙酯(30 mL)和水(30 mL)，有機相分離，用食鹽水(30 mL $\times$ 3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，80.00 mg，59.78%產率)。MS-ESI (m/z): 279 ($M+H$)⁺(Acq Method:5-95 AB_1.5 min;Rt: 0.851 min)。消旋體(80.00 mg, 287.44 μmol)經過掌性分離(柱: Chiralpak AD-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μm 流動相: A: 二氧化碳 B:乙醇(0.05% 二乙胺))得到實施例 76 21.00 mg，35.79 %產率，保留時間 :3.429 分鐘)和實施例 77 (18.00 mg, 31.92%產率, 保留時間 :4.489 分鐘)。

【0436】 實施例 76 : ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J =6.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.59 (br t, J =11.2 Hz, 1H).

【0437】 實施例 77 : ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J =6.3 Hz, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.59 (br t, J =11.2 Hz, 1H).

實施例 78-81 : 8-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-8-氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑

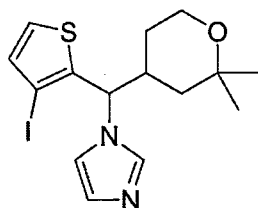
實施例 78A : (2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-(3-碘-2-噻吩基)甲醇



【0438】 -78°C 的溫度下，於二異丙胺(782.76mg, 7.74mmol, 1.09mL)的乙醚(10.00mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L, 3.09mL)的正己烷

溶液，控制溫度在 -78°C ，約 10 分鐘。滴畢，升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降溫至 -78°C ，於體系中滴加 3-碘噻吩(1.77g, 8.44mmol)，攪拌 1 小時後，滴加 2,2-二甲基四氫吡喃-4-甲醛(1.00g, 7.03mmol)，在 -78°C 攪拌 2 小時，TLC 顯示原料反應完全並有新產物生成。反應結束後於體系中加入飽和氯化銨溶液 50mL，然後用乙酸乙酯萃取(30mL×3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到淺黃色油狀化合物(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(1.35g, 3.83mmol, 54.52%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.30 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.70 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.14 (tdt, $J=3.8, 8.2, 12.2$ Hz, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)

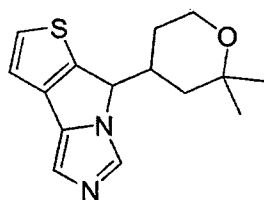
實施例 78B：1-[(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑



【0439】 (2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-(3-碘-2-噻吩基)甲醇(1.35g, 3.83mmol) 的乙腈 (20.00mL) 溶液中加入 1,1-羰基二咪唑 (3.11g, 19.16mmol)。反應液在 70°C 下反應 4 小時，LC-MS 顯示原料反應完全，主峰為所要產物 MS。反應完成後，向反應液中加入 100 mL 水，經過乙酸乙酯(50 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到化合物 1-[(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-(3-碘-2-噻吩基)甲基]咪唑(1.50g, 3.73mmol, 97.35%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.67 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.07 (d, $J=3.8$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J=5.3, 7.3$ Hz, 1H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 2.63 - 2.43 (m, 1H), 1.44 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.34 - 1.25 (m,

1H), 1.20 - 1.17 (m, 6H), 1.16 - 1.10 (m, 1H).

標題化合物的製備(實施例 78-81)：8-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑



【0440】 在氮氣保護下，於反應瓶中依次加入 1-[(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-(3-碘-2 噻吩基)甲基]咪唑(400.00g，994.31mmol)、醋酸鉍(22.32mg，99.43 μ mol)、三環己基膦(55.77mg，198.86 μ mol)、碳酸鉀(417.27mg，2.98mmol)和特戊酸(30.46 mg，298.29 μ mol)、N-甲基吡咯烷酮(4.00mL)，180°C 下反應 10 分鐘。TLC 顯示原料反應完全並有新產物生成。反應結束後，抽濾，乙酸乙酯洗滌(5mL)，有機相中加入 50 mL 水，經過乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到消旋體(400.00 mg)。消旋體通過掌性分離(柱：Chiralcel OJ-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m 流動相：A: CO₂ B:ethanol (0.05% DEA)，梯度：from 5% to 40% of B in 5min and hold 40% for 2.5 min, then 5% of B for 2.5 min，流速：2.5mL/min，柱溫：35°C)和製備色譜純化，最終得到實施例 78 (15.00 mg, 83.25 μ mol RT=2.527 min, ee=94.88%)，實施例 79 (10.00 mg, 36.45 μ mol，RT=2.775 min, ee=75.82%)，實施例 80 (5.00mg, 17.87 μ mol，RT=2.880 min，ee=97.02%)，實施例 81 (15.00mg，38.62 μ mol，RT = 2.918 min，ee=90.00%)。

【0441】 實施例 78：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.25 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.21 - 1.18 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.97 (t, J=12.8 Hz, 1H)。

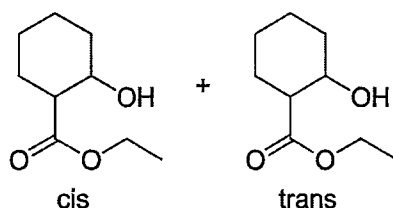
【0442】 實施例 79：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.30 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 1.66 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (br s, 1H), 1.10 - 0.97 (m, 1H)。

【0443】 實施例 80：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.32 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=1.8, 8.8 Hz, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.44 (tt, J=8.8, 12.5 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (t, J=12.8 Hz, 1H)。

【0444】 實施例 81：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.28 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 1.65 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 1H)。

實施例 82-85：[2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環己基醇

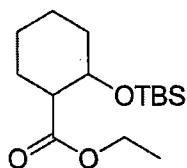
實施例 82A：2-羥基環己基甲酸乙酯



【0445】 0°C 條件下，於 2-環己酮甲酸乙酯(10.00g，58.75mmol，8.43mL) 的乙醇(100.00mL) 溶液緩慢加入硼氫化鈉(889.00mg，23.50mmol)，反應液在 0°C 的條件下攪拌 4 小時。TLC 監測反應，結束後，室溫條件下於反應體系中加入 50mL 水淬滅反應，乙酸乙酯萃取(30mL×3)，合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體順式-2-羥基環己基甲酸乙酯(4.80g，27.87mmol，47.44%產率)。¹H NMR

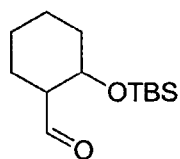
(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.19 - 4.08 (m, 3H), 3.20 (br s, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 3H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 4H). 反式-2-羥基環己基甲酸乙酯(2.60g, 15.10mmol, 25.70%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.17 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.76 (dt, $J=4.5, 10.2$ Hz, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.24 (ddd, $J=3.8, 9.8, 12.3$ Hz, 1H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 6H).

實施例 82B：反式-2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基甲酸乙酯



【0446】 反式-2-羥基環己基甲酸乙酯(8.20g, 47.61mmol)的二氯甲烷(80.00mL)溶液中緩慢滴加叔丁基二甲基矽基三氟甲基磺酸酯(15.10g, 57.13mmol, 13.13mL)和 2,6-二甲基吡啶(7.65g, 71.42mmol, 8.32mL)。反應液在 25°C 的條件下攪拌 2 小時。室溫條件下於反應體系中加入 200mL 水淬滅反應，乙酸乙酯萃取(50mL $\times$ 3)，合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體反式-2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基甲酸乙酯(12.00g, 41.89mmol, 87.98 產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.79 (dt, $J=4.5, 9.8$ Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 3H), 1.51 - 1.33 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)

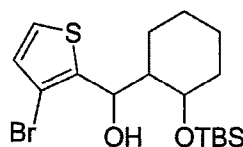
實施例 82C：{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}甲醛



【0447】 2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基甲酸乙酯(12.00g,

41.89mmol)的二氯甲烷(80.00mL)溶液中緩慢滴加二異丁基氫化鋁 1M 甲苯溶液(1 mol/L, 62.84mL)。反應液在-78°C 的條件下攪拌 2 小時。室溫條件下於反應體系中加入 50mL 飽和酒石酸鉀鈉溶液淬滅反應，二氯甲烷萃取(30mL×3)，合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色液體{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}甲醛(6.00g, 24.75mmol, 59.08%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.75 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 1.92 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 5H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

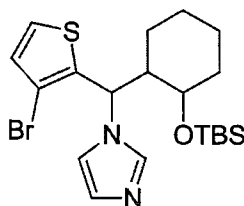
實施例 82D：{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}-(3-溴-2 噻吩基)甲醇



【0448】 -78°C 的溫度下，二異丙胺(2.75g, 27.23mmol, 3.83mL)的乙醚(40.00mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L, 10.89mL)的正己烷溶液，控制溫度在-78°C，約 10 分鐘。滴畢，升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降溫至-78°C，於體系中滴加 3-溴噻吩(4.84g, 29.70mmol, 2.78mL)，攪拌 1 小時後，滴加{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}甲醛(6.00g, 24.75mmol)，在-78°C 攪拌 2 小時，反應結束後於體系中加入飽和氯化銨溶液 50mL，然後用乙酸乙酯萃取(30mL×3)。合併有機相並用 50mL 飽和食鹽水洗滌，有機相使用無水硫酸鈉乾燥，抽濾、減壓蒸餾，得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色油狀化合物{2-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}-(3-溴-2-噻吩基)甲醇(1.5g, 3.70mmol, 14.95%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.23 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.49 (dd, J=2.8, 5.3 Hz, 1H), 3.78 (dt, J=4.5, 10.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 4H), 1.38 - 1.33 (m, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.15 (s, 3H),

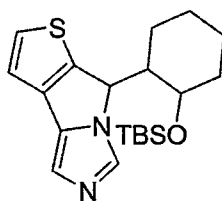
0.13 (s, 3H).

實施例 82E：叔丁基- $\{[2\text{-咪唑基}(3\text{-溴噻吩基})\text{甲基}]\text{環己基}\}$ -二甲基矽烷



【0449】 $\{2\text{-[叔丁基(二甲基)矽基]氧環己基}\}$ -(3-溴-2-噻吩基)甲醇 (1.50g, 3.70mmol) 的乙腈 (30.00mL) 溶液中加入 1,1-羰基二咪唑 (3.00g, 18.50mmol)。反應液在 70°C 下反應 3 小時。反應完成後，向反應液中加入 50 mL 水，經過乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到無色油狀化合物叔丁基- $\{[2\text{-咪唑基}(3\text{-溴噻吩基})\text{甲基}]\text{環己基}\}$ -二甲基矽烷 (1.20g, 2.63mmol, 71.20% 產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.11 (d, J =5.8 Hz, 1H), 3.47 (dt, J =3.8, 7.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.45 - 1.28 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

實施例 82F：叔丁基-甲基- $[2\text{-(8 氫-噻吩}[3,4]\text{吡咯}[1,5\text{-}a]\text{咪唑-8 基})\text{環己基}]$ -二甲基矽烷



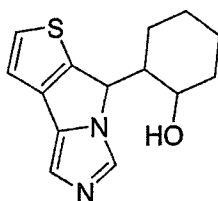
【0450】 氮氣保護下，反應瓶中依次加入叔丁基- $\{[2\text{-咪唑基}(3\text{-溴噻吩基})\text{甲基}]\text{環己基}\}$ -二甲基矽烷 (1.20g, 2.63mmol)、醋酸鈹 (59.05mg, 263.00 μ mol)、三環己基磷 (147.51mg, 526.00mmol)、碳酸鉀 (1726.98mg, 5.26mmol)、鄰二甲苯 (30.00mL)，140°C 下反應 16 小時。反應結束後，抽濾，乙酸乙酯洗滌 (30mL)，有機相中加入 50 mL 水，經過乙酸乙酯

(30 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到異構體一(淺黃色油狀物，500.00 mg, 1.33mmol, 50.75%產率)和異構體二(淺黃色油狀物，160.00 mg, 427.00mmol, 16.24%產率)。

【0451】 異構體一：¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.62 (s, 1H), 7.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.81 (dt, J=4.3, 10.3 Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.52 - 1.32 (m, 3H), 1.19 - 1.00 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.42 (dq, J=3.6, 12.8 Hz, 1H), 0.19 (d, J=2.5 Hz, 6H).

【0452】 異構體二：¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.65 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.76 (dt, J=4.5, 10.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.51 - 1.33 (m, 5H), 0.93 (s, 8H), 0.93 - 0.92 (m, 1H), 0.44 (dq, J=3.4, 12.9 Hz, 1H), 0.21 (s, 3H), 0.19 (s, 3H).

標題化合物的製備((實施例 82-83)：[2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環己基醇



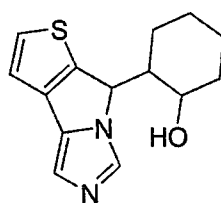
【0453】 叔丁基-甲基-[2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基矽烷(實施例 82F 的異構體一，500mg，1.33mmol)的 1,2-二氯乙烷(5.00mL)溶液中加入一水合對甲基苯磺酸(758.98mg，3.99mmol)。反應液在 85°C 下反應 16 小時，LCMS 監測反應。反應完成後，向反應液中加入 15 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，經過乙酸乙酯(10 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 15 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到淺黃色液體[2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基醇(300mg)。消旋體通過掌性分離

(“OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial: 1:F,2 Channel Name: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Injection Volume: 3.00 μ L Proc. Chnl. Descr.: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Run Time: 10.0 Minutes”)進行分離，在經過酸性製備色譜純化，最終得到實施例 82(三氟乙酸鹽，80mg，213.69 μ mol，RT=3.24 min, ee=99%)，實施例 83(三氟乙酸鹽，80mg，213.69 μ mol，RT=3.745 min, ee=99.3%)。

【0454】 實施例 82： ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.06 (s, 1H), 7.72 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J =2.3 Hz, 1H), 3.40 (dt, J =4.1, 10.4 Hz, 1H), 2.25 (tdd, J =3.0, 10.1, 12.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.41 - 1.21 (m, 3H), 0.99 - 0.86 (m, 1H)。

【0455】 實施例 83： ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.05 (s, 1H), 7.72 (d, J =5.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J =1.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J =2.8 Hz, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.97 (br d, J =12.0 Hz, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.54 (br d, J =13.3 Hz, 1H), 1.40 - 1.23 (m, 3H), 1.00 - 0.85 (m, 1H)。

標題化合物的製備(實施例 84-85)：[2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5- a]咪唑-8-基)環己基醇



【0456】 叔丁基-甲基-[2-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5- a]咪唑-8 基)環己基矽烷(實施例 82F 的異構體二，180mg，480.50 μ mol)的 1,2-二氯乙烷(2.00mL)溶液中加入一水合對甲基苯磺酸(274.20mg，1.44mmol)。反應液在 85 $^{\circ}\text{C}$ 下反應 16 小時。反應完成後，向反應液中加入 15 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，經過乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)進行萃取。合併的有機相用 15 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過

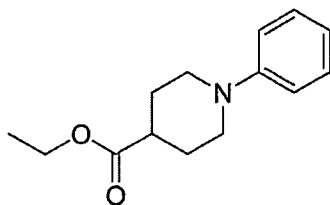
柱層析純化得到[2-(8 氫 - 噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基醇(100mg)。消旋體經過掌性分離(“OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial: 1:F,2 Channel Name: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Injection Volume: 3.00 μ L Proc. Chnl. Descr.: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Run Time: 10.0 Minutes”),再經過酸性製備色譜純化得到實施例 84(三氟乙酸鹽, 15mg, 40.07 μ mol, RT=2.667min, ee=97%)。實施例 85(三氟乙酸鹽, 15mg, 40.07 μ mol, RT=3.184 min, ee=94%)。

【0457】 實施例 84：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.17 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.72 (dt, J=4.4, 10.5 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 1.29 - 1.09 (m, 2H), 0.97 - 0.88 (m, 1H), 0.51 (dq, J=3.6, 12.7 Hz, 1H)。

【0458】 實施例 85：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.17 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.72 (dt, J=4.3, 10.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.30 - 1.09 (m, 2H), 0.93 (br dd, J=2.8, 13.3 Hz, 1H), 0.58 - 0.44 (m, 1H)。

實施例 86-87：8-(1-苯基哌啶-4-基)-8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑

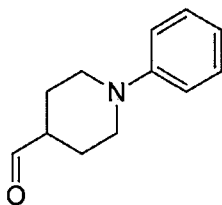
實施例 86A：乙基-1-苯基哌啶-4-羧酸酯



【0459】 23°C 下,乙基-哌啶-4-羧酸酯(1.00g, 6.36mmol, 980.39 μ L)的 DME(30.00mL)溶液中加入碘代苯(1.95g, 9.54mmol, 1.06mL)、三叔丁基磷化鈹(325.03 mg, 636.00 μ L)和磷酸鉀((2.70 g, 12.72 mmol)。反

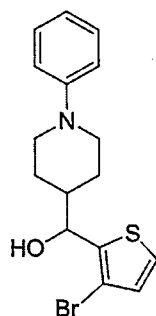
應液加熱到 100°C 然後攪拌 16 小時，反應液過濾，濾液用水(30mL)稀釋，然後用乙酸乙酯(20mL×3)，合併的有機層用鹽水(30mL×1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得到的殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，910.00 mg，61.33% 產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.28 - 7.24 (m, 2H), 6.94 (d, J =8.0 Hz, 2H), 6.85 (t, J =7.3 Hz, 1H), 4.16 (q, J =7.0 Hz, 2H), 3.65 (td, J =3.3, 12.7 Hz, 2H), 2.79 (dt, J =2.5, 11.9 Hz, 2H), 2.43 (tt, J =4.0, 11.2 Hz, 1H), 2.03 (br dd, J =3.1, 13.4 Hz, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.27 (t, J =7.2 Hz, 3H).

實施例 86B：1-苯基哌啶-4-甲醛



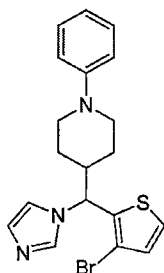
【0460】 -78°C 下，乙基-1-苯基哌啶-4-羧酸酯(5.10 g，21.86 mmol)的二氯甲烷(200.00 mL)溶液中緩慢加入二異丁基氫化鋁(1 M，28.42mL)，然後反應液在-78°C 下攪拌 1 小時。反應液用飽和氯化銨(100 mL)在-78°C 淬滅，然後用二氯甲烷(200.00 mL×2)萃取。合併的有機相用鹽水洗滌(200mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得到殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黑色油狀，3.10 g，16.38 mmol，74.93%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.71 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.95 (d, J =8.0 Hz, 2H), 6.87 (t, J =7.4 Hz, 1H), 3.63 (td, J =3.8, 12.7 Hz, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 2H).

實施例 86C：(3-溴噻吩-2-基)(1-苯基哌啶-4-基)甲醇



【0461】 -65°C 下，二異丙胺(1.99 g，19.66 mmol，2.76 mL)的乙醚(30.00 mL)溶液中緩慢加入正丁基鋰(2.5 M，7.21 mL)，然後三溴噻吩(2.67 g，16.38 mmol，1.53 mL)在一小時後注射進去，繼續在-65°C 下攪拌一小時，然後加入 1-苯基哌啶-4-甲醛(3.10 g，16.38 mmol)，反應繼續在-65°C 攪拌一小時。反應液用氯化銨(30 mL)淬滅，然後用水(30 mL)稀釋，再用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合併的有機相用食鹽水(20 mL×3)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，3.00 g，7.00 mmol，42.74%產率)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.30 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 3H), 6.84 (t, J =7.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J =8.0 Hz, 1H), 3.75 (br d, J =12.3 Hz, 1H), 3.66 (br d, J =13.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.27 (t, J =7.2 Hz, 1H).

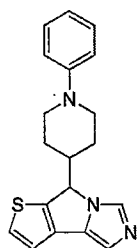
實施例 86D：4-((3-溴噻吩-2-基)(1H-咪唑-1-基)甲基)-1-苯基哌啶



【0462】 (3-溴噻吩-2-基)(1-苯基哌啶-4-基)甲醇(3.00 g，7.02 mmol)的乙腈(30.00 mL)溶液中加入羧基二咪唑(5.69 g，35.10 mmol)，反應液在 80°C 下攪拌回流 16 小時。降到室溫後反應液用乙酸乙酯(50.00 mL)和水(50.00 mL)分層。有機相用食鹽水(30 mL×3)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，1.35 g，

3.26mmol, 46.38%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.70 (s, 1H), 7.38 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.00 (d, J =5.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J =8.0 Hz, 2H), 6.89 (t, J =7.3 Hz, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.70 (td, J =3.6, 8.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 1.75 (br dd, J =2.4, 12.9 Hz, 1H), 1.50 (dd, J =3.8, 8.0 Hz, 2H), 1.30 (t, J =7.2 Hz, 1H).

標題化合物的製備(實施例 86-87)：8-(1-苯基哌啶-4-基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑



【0463】 4-((3-溴噻吩-2-基)(1H-咪唑-1-基)甲基)-1-苯基哌啶(1.35 g, 3.25 mmol)的鄰二甲苯(20.00 mL)溶液中加入醋酸鈹(72.97mg, 325.00 μ mol)、三環己基磷(182.16mg, 650.00 μ mol)和碳酸鉀(898.37mg, 6.50mmol)，然後反應液置換氮氣3次。混合液在140°C下攪拌回流16小時。降到室溫後。反應液過濾，濾液用食鹽水(30mL $\times$ 3)洗滌，水相用乙酸乙酯(20mL $\times$ 3)萃取，合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓得殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(450.00mg, 1.36mmol, 41.85%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.70 (s, 1H), 7.37 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, J =8.0 Hz, 2H), 6.85 (t, J =7.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J =4.5 Hz, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.67 (br d, J =12.3 Hz, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.54 (td, J =2.8, 12.7 Hz, 1H), 1.48 - 1.30 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 1H).

【0464】 消旋體((450.00mg, 1.36 mmol) 掌性分離(柱：Chiralcel OD-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m 流動相：A：二氧化碳 B：乙醇(0.05% 二乙胺)，梯度：A 中 40%的 B，流速：2.8mL/分鐘，柱溫：40°C)得到實施例 86

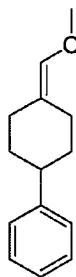
(110.00mg, 340.53 μ mol, 25.04%產率，保留時間：1.932 分鐘)和實施例 87(110.00 mg, 337.45 μ mol，24.81%產率，保留時間：3.479 分鐘)。

【0465】 實施例 86 :¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.25 (s, 1H), 7.80 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J =0.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 5H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 5.93 (d, J =3.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.69 (br d, J =12.5 Hz, 1H), 3.48 (dt, J =2.9, 12.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.78 (tdd, J =4.0, 8.2, 12.1 Hz, 1H), 2.16 (br d, J =11.3 Hz, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 2H).

【0466】 實施例 87 : ¹H NMR (WXFL10310289_001, 400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 6.95 (d, J =7.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (t, J =7.3 Hz, 1H), 5.39 (d, J =4.0 Hz, 1H), 3.76 (br d, J =12.3 Hz, 1H), 3.64 (br d, J =12.0 Hz, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.65 (dq, J =4.3, 12.4 Hz, 1H), 1.40 (br d, J =12.8 Hz, 1H).

實施例 88-89 : 8-(4-苯基環己基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑

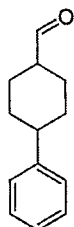
實施例 88A : (4-(甲氧亞甲基)環己基)苯



【0467】 23°C 下，向快速攪拌的甲氧甲基三苯基氯化膦(7.97 g，23.25 mmol)的四氫呋喃(80.00 mL)溶液中緩慢滴加叔丁醇鉀(1M，23.25 mL)，反應液在 23°C 下攪拌 45 分鐘然後緩慢加入 4-苯基環己酮(3.00 g，17.22 mmol)的四氫呋喃(30.00 mL)溶液。反應液繼續攪拌 12 小時。溶劑減壓下蒸發然後同石油醚(20 mL)稀釋，依次用水(100 mL)和飽和鹽水(100 mL)洗，有機相再用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，2.05g，58.83%產率)。¹H NMR (400MHz,

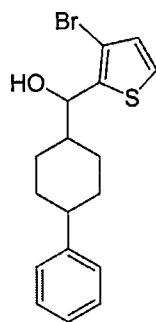
CHLOROFORM-d) δ = 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.52 (tt, $J=3.3, 12.2$ Hz, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.31 (br d, $J=4.0$ Hz, 1H).

實施例 88B：4-苯基環己基甲醛



【0468】 4-苯基環己基甲醛(2.00 g, 9.89mmol)的四氫呋喃(20.00 mL)溶液中緩慢加入鹽酸(3 M, 15.00 mL), 然後反應液在 80°C 下攪拌 60 小時。反應液冷卻到 25°C, 然後用水稀釋(20.00 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併的有機相在減壓下蒸發得到殘餘物, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀, 550mg, 29.52%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.73 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 4H).

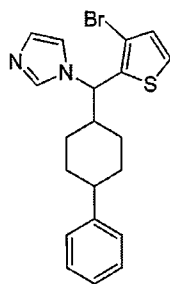
實施例 88C：(3-溴噻吩-2-基)(4-苯基環己基)甲醇



【0469】 -65°C 下, 向二異丙胺(354.57 mg, 3.50mmol, 492.46 μ L)的乙醚(7.00 mL)溶液中緩慢加入正丁基鋰(2.5 M, 1.28 mL), 然後三溴噻吩(476.29 mg, 2.92 mmol, 273.73 μ L)在一小時後注射進去, 繼續在-65°C 下攪拌一小時, 然後加入 4-苯基環己基甲醛(550.00 mg, 2.92 mmol), 反應繼續在-65°C 攪拌一小時。反應液用氯化銨(20mL)淬滅, 然後用水(20mL)

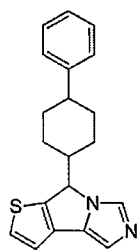
稀釋，再用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合併的有機相用食鹽水(20 mL×3)洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，350.00mg，34.12%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.23 - 7.18 (m, 4H), 7.14 - 7.10 (m, 3H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 5.24 - 4.76 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.74 (td, J =3.9, 7.8 Hz, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 2H).

實施例 88D：1-((3-溴噻吩-2-基)(4-苯基環己基)甲基)-1H-咪唑



【0470】 (3-溴噻吩-2-基)(4-苯基環己基)甲醇(350mg，996.30 μ mol)的乙腈(10.00 mL)溶液中加入羰基二咪唑(807.75mg，4.98mmol)，反應液在 80°C 下攪拌回流 16 小時。降到室溫後反應液用乙酸乙酯(10.00 mL)和水(10.00 mL)分層。有機相用食鹽水(10mL×3)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，250.00 mg，62.52%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, J =5.8 Hz, 2H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 5.27 (d, J =10.8 Hz, 1H), 2.52 (tt, J =3.3, 12.2 Hz, 1H), 2.21 (tq, J =3.3, 11.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.28 (t, J =7.2 Hz, 2H).

標題化合物的製備(實施例 88-89)：8-(4-苯基環己基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑



【0471】 1-((3-溴噻吩-2-基)(4-苯基環己基)甲基)-1H-咪唑(200mg, 498.31 μ mol) 的 鄰 二 甲 苯 (4.00 mL) 溶 液 中 加 入 醋 酸 鈣 (11.19mg, 49.83 μ mol)、三環己基磷(27.95 mg, 99.66 μ mol)和碳酸鉀(137.74 mg, 996.62 μ mol), 然後反應液置換氮氣 3 次。混合液在 140°C 下攪拌回流 16 小時。降到室溫後。反應液過濾, 濾液用食鹽水(10mL $\times$ 3)洗滌, 水相用乙酸乙酯(10mL $\times$ 3)萃取, 合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓得殘餘物, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(120mg, 61.04%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 4H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 2.46 (br t, J =12.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 4H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H).

【0472】 消旋體(40.00mg, 124.82 μ mol)經過掌性分離(柱: ChiralCel OD-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m 流動相: A: 二氧化碳 B: 乙醇(0.05% 二乙胺), 梯度: 5%的 B 4.5 分鐘升到 40%並保持 40% 2.5 分鐘, 然後 5%的 B 保持 1 分鐘, 流速: 2.8mL/分鐘, 柱溫: 40°C)得到實施例 88 (13.00 mg, 32.17% 產率, 保留時間: 3.862 分鐘)和實施例 89 (9.00 mg, 22.23%產率, 保留時間: 4.721 分鐘)。

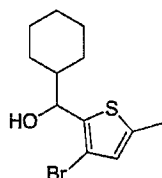
【0473】 實施例 88 :¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.63 (s, 1H), 7.29 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 5.07 (d, J =4.0 Hz, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.05 (ddd, J =3.6, 8.4, 15.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.02 (dq, J =3.6, 12.6 Hz, 1H).

【0474】 實施例 89 :¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.71

(s, 1H), 7.37 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 5.16 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.46 (br t, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 3H), 1.55 - 1.35 (m, 4H), 1.16 - 1.04 (m, 1H).

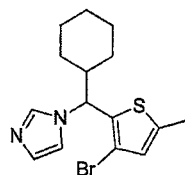
實施例 90-91：8-環己基-2-二甲基-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑

實施例 90A：(3-溴-5-甲基噻吩-2-基)(環己基)甲醇



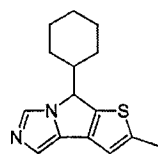
【0475】 -65°C 下，向二異丙胺(1.08 g, 10.70mmol, 1.50mL)的四氫呋喃(10.00mL)溶液中加入正丁基鋰(2.5 M, 3.92mL)，攪拌一小時後，4-溴-2-甲基-噻吩(1.58 g, 8.92mmol)用注射器緩慢加入，反應液在 -65°C 繼續攪拌一小時，環己基甲醛(1.00 g, 8.92 mmol, 1.08mL)用注射器加入，反應液在 -65°C 下繼續攪拌 1 小時。反應液在 -65°C 下用飽和氯化銨溶液(20.00mL)淬滅，再用水(20.00mL)稀釋，然後用乙酸乙酯(20mL $\times$ 3)萃取，合併的有機層用鹽水(20mL $\times$ 3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得到的殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，1.30 g, 4.49 mmol, 50.34%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 6.58 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J=1.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 3H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.31 - 0.96 (m, 6H).

實施例 90B：1-((3-溴-5-甲基噻吩-2-基)(環己基)甲基)-1H-咪唑



【0476】 (3-溴-5-甲基噻吩-2-基)(環己基)甲醇(1.30 g, 4.49 mmol)和羰基二咪唑(3.64 g, 22.45 mmol)的乙腈(15mL)混合溶液中置換氮氣三次然後加熱到 80°C 回流 16 小時。反應液用乙酸乙酯(20 mL)和水(20mL)

分層，有機相用鹽水(10.00 mL×3)洗滌，乾燥，過濾，減壓濃縮得到殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黑色油狀，470.00mg，1.39mmol，30.85%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.61 (s, 1H), 7.05 (d, J =5.8 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.14 (d, J =11.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79 - 1.63 (m, 5H), 1.31 - 1.12 (m, 4H), 1.07 - 0.88 (m, 2H). 標題化合物的製備(實施例 90-91)：8-環己基-2-二甲基-8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑



【0477】 1-((3-溴-5-甲基噻吩-2-基)(環己基)甲基)-1H-咪唑 (470.00mg，1.39 mmol)、醋酸鈣(31.21mg，139.00 μ mol)、三環己基磷(77.96 mg，278.00 μ mol)和碳酸鉀(384.22 mg，2.78mmol)的鄰二甲苯(5.00 mL)混合溶液置換氮氣三次，然後加熱到 140°C 攪拌 16 小時。反應液過濾，濾液用食鹽水(10.00mL×3)洗滌，水相用乙酸乙酯(10.00mL×3)萃取，合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(120.00 mg，449.57 μ mol，32.34%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.63 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.99 (d, J =4.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.97 (ddd, J =3.6, 8.3, 15.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 5H), 1.33 - 1.07 (m, 5H).

【0478】 消旋體((120.00mg, 464.43 μ mol) 掌性分離(柱：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m 流動相：A：二氧化碳 B：乙醇(0.05% 二乙胺)，梯度：5 分鐘內 B 從 5%升到 40%然後保持 2.5 分鐘，然後保持 5%的 B 2.5 分鐘，流速：2.5mL/分鐘，柱溫：35°C)得到實施例 90 (30.00mg，115.96 μ mol，24.97%產率，保留時間：4.469 分鐘)和實施例 91(30.00 mg，115.60 μ mol，24.89%產率，保留時間：5.123 分鐘)。

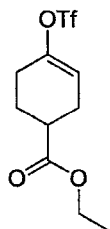
【0479】 實施例 90：¹H NMR (WXFL10310290_001, 400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.83 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.20 (d,

$J=3.5$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.71 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.29 - 1.11 (m, 4H), 0.89 - 0.76 (m, 1H)

【0480】 實施例 91 : ^1H NMR (WXFL10310291_001, 400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.84 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 5.20 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.83 (br s, 2H), 1.71 (br d, $J=10.5$ Hz, 2H), 1.38 (br d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.29 - 1.11 (m, 4H), 0.89 - 0.77 (m, 1H).

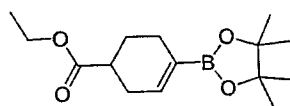
實施例 92-96 : 5-(4-(喹啉-4-基)環己基)-5H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-a]咪唑以及 5-(4-(喹啉-4-基)環己基)-5H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-a]咪唑

實施例 92A : 4-(三氟甲磺氧)環己基-3-烯-1-甲酸乙酯



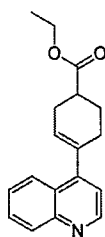
【0481】 -65°C 下，4-氧環己基甲酸乙酯(30.00 g, 176.25mmol, 28.04mL)的四氫呋喃(600.00 mL)溶液中緩慢滴加[雙(三甲基矽基)氨基]鋰(1M, 176.25 mL)，攪拌一小時，然後滴加 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲磺基)甲磺胺(69.26 g, 193.88mmol)的四氫呋喃(150mL)溶液。滴加完 30 分鐘後移去冰浴，反應在 30°C 下繼續攪拌 12 小時。反應液用 1M 氯化銨水溶液淬滅(200mL)，分層，有機層依次用 0.5 M 的氫氧化鈉水溶液 500mL $\times$ 2、200mL 的飽和氯化銨溶液和 200mL 的食鹽水洗滌，乾燥，減壓濃縮的殘餘物。殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 36.00 g, 119.10 mmol, 67.57%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.70 - 5.64 (m, 1H), 4.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.18 - 1.14 (m, 3H).

實施例 92B：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)環己基-3-烯-1-甲酸乙酯



【0482】 4-(三氟甲磺氧)環己基-3-烯-1-甲酸乙酯(36.00g, 119.10mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜戊硼烷(45.37g, 178.65mmol)、二茂鐵二氯化鈣(8.71g, 11.91mmol)和醋酸鉀(46.75g, 476.40 mmol)的二氧六環(400mL)溶液中氮氣保護下加熱到 110°C 回流 15 小時。冷卻後，加入乙酸乙酯(200 mL)和碳酸氫鈉(200mL)。水相用乙酸乙酯萃取，合併的有機相用食鹽水洗滌，乾燥，減壓濃縮得到殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀, (28.00g, 89.84mmol, 75.43% 產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.54 (br d, J =1.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.25 (s, 15H).

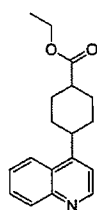
實施例 92C：4-(4-喹啉)環己基-3-烯-1-甲酸乙酯



【0483】 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)環己基-3-烯-1-甲酸乙酯(28.00 g, 89.84mmol)、4-溴喹啉(18.69g, 89.84mmol)、二茂鐵二氯化鈣(6.57g, 8.98mmol)和碳酸鉀(24.83g, 179.68mmol)的四氫呋喃(300mL)和水(75mL)溶液在氮氣下加熱到 80°C 回流 16 小時。反應液冷卻後加入乙酸乙酯(400mL)和碳酸氫鈉(400mL)分層，水相用乙酸乙酯萃取，合併的有機相用食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發得到殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀, 15.50g,

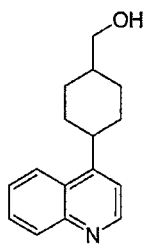
55.09mmol，61.32%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.83 (d, J =4.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J =0.8, 8.3 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J =1.5, 7.0, 8.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J =1.1, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J =4.3 Hz, 1H), 5.84 (dd, J =1.8, 3.5 Hz, 1H), 4.21 (q, J =7.2 Hz, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.55 (td, J =2.4, 5.0 Hz, 2H), 2.51 - 2.44 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.30 (t, J =7.2 Hz, 3H).

實施例 92D：4-(4-喹啉)環己基甲基甲酸乙酯



【0484】 4-(4-喹啉)環己基-3-烯-1-甲酸乙酯(15.50g，55.09mmol)和 Pd/C (1.50g，10%純度)的甲醇(200mL)溶液置換三次氫氣然後在氫氣流 (50 psi) 25°C 下攪拌 15 小時。反應液過濾並減壓濃縮，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，14.50g，51.17mmol，92.88%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.86 - 8.81 (m, 1H), 8.10 (dd, J =8.4, 17.7 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 4.21 (q, J =7.3 Hz, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.58 (m, 6H), 1.33 - 1.28 (m, 3H).

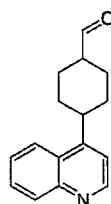
實施例 92E：[4-(4-喹啉基)環己基]甲醇



【0485】 0°C，向 4-(4-喹啉)環己基甲基甲酸乙酯(13.00g，45.88mmol)的四氫呋喃(200 mL)溶液中加入四氫鋁鋰(1.74g，45.88mmol)。混合液在 0°C 下攪拌 1 小時。反應液用水(1.5mL)，10%氫氧化鈉溶液(3mL)和水(4.5mL)在 0°C 下淬滅。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取，

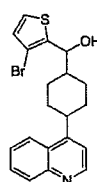
合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓得殘餘物(8.7g, 36.05mmol, 78.58%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.03 (dd, J =8.5, 18.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 3.70 (d, J =7.5 Hz, 2H), 3.51 (d, J =6.0 Hz, 1H), 3.38 - 3.26 (m, 1H), 2.04 - 1.82 (m, 4H), 1.79 - 1.59 (m, 3H), 1.67 - 1.59 (m, 2H).

實施例 92F：4-(4-喹啉基)環己基甲醛



【0486】 0°C 下，將戴斯馬丁過碘烷(21.62g, 50.97mmol) 加入到 [4-(4-喹啉基)環己基]甲醇(8.20g, 33.98 mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中，反應液在 0°C 下攪拌三小時。反應液在 0°C 下用硫代硫酸鈉(250mL)淬滅，過濾，濾液用二氯甲烷萃取，合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓得殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀, 4.95 g, 20.68 mmol, 60.87%產率)。

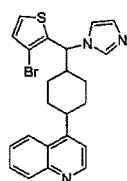
實施例 92G：(3-溴-2-噻吩基)-[4-(4-喹啉基)環己基]甲醇



【0487】 -65°C 下，向二異丙胺(2.61g, 25.82mmol, 3.63mL)的乙醚(60mL)溶液中滴加正丁基鋰(2.5 M, 9.47mL)，1 小時後，3-溴噻吩(3.51 g, 21.52mmol, 2.02mL)，一小時後，4-(4-喹啉基)環己基甲醛(5.15 g, 21.52mmol)加入。反應混合物在-65°C 下繼續攪拌 1 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(200mL)淬滅。分層，水相用乙酸乙酯萃取，合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓得殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色膠狀, 2.15g, 5.34mmol, 24.83%產率)。¹H NMR (400MHz,

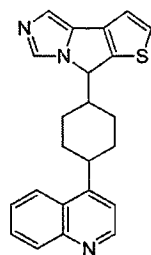
METHANOL- d_4) δ = 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.22 (t, J =8.0 Hz, 2H), 8.02 (t, J =6.9 Hz, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.43 (dd, J =3.5, 5.0 Hz, 2H), 6.95 (dd, J =2.5, 5.3 Hz, 2H), 5.34 (d, J =10.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.43 (br d, J =13.1 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 6H), 1.26 - 1.18 (m, 2H).

實施例 92H : 4-[4-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]環己基]喹啉

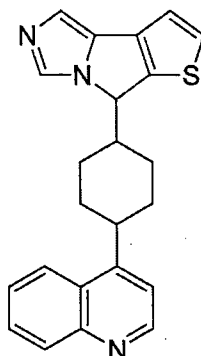


【0488】 (3-溴-2-噻吩基)-[4-(4-喹啉基)環己基]甲醇(2.15g, 5.34mmol)和 N,N-羰基二咪唑(4.33 g, 26.70mmol)的乙腈(30.00mL)溶液在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液冷卻後用水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓得殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(1.50g, 3.32mmol, 62.09%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.92 (d, J =4.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J =4.5 Hz, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 8.05 (dd, J =2.5, 8.3 Hz, 2H), 7.76 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 4H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 7.10 (br d, J =3.5 Hz, 2H), 6.97 (dd, J =4.0, 5.3 Hz, 2H), 5.95 (d, J =12.0 Hz, 1H), 5.35 (d, J =10.8 Hz, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.36 (br t, J =11.8 Hz, 1H), 2.74 (br d, J =12.3 Hz, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 5H), 1.83 - 1.72 (m, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 3H), 1.50 (br d, J =8.8 Hz, 1H), 1.46 - 1.31 (m, 2H).

實施例 92I : 8-(4-(喹啉-4-基)環己基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑



標題化合物的製備(實施例 92-95)：5-(4-(噻啉-4-基)環己基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑



【0489】 消旋體 5-(4-(噻啉-4-基)環己基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑(200.00 mg, 538.36 μmol)掌性分離(掌性柱：OD-3 100 $\times$ 4.6 毫米 I.D., 3 微米, 流動相: A:二氧化碳 B:乙醇(0.05% 二乙胺), 梯度:從 5% to 40% of B 4.5 四分鐘並保持 40% 2.5 分鐘,然後 5%的 B 持續 1 分鐘。流速: 2.8mL/分鐘. 柱溫:40°C)得到實施例 92(12.00mg, 31.48 μmol , 5.85%產率, 保留時間= 1.674 分鐘), 實施例 93 (5.00 mg, 13.31 μmol , 2.47%產率, 保留時間= 2.263 min), 實施例 94(2.00 mg, 5.33 μmol , 0.99%產率, 保留時間=3.164 分鐘)和實施例 95 (10.00mg, 26.25 μmol , 4.88%產率, 保留時間= 5.596 分鐘)。

【0490】 實施例 92 : ^1H NMR (WXFL10310293_001, 400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.75 (d, J =4.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J =8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (dt, J =1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.58 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.40 (d, J =4.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 3H), 1.82 - 1.52 (m, 4H), 1.32 - 1.19 (m, 1H).

【0491】 實施例 93 : ^1H NMR (WXFL10310294_001, 400MHz,

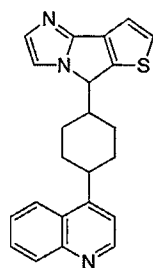
METHANOL- d_4) δ = 8.65 (d, J =4.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.32 (d, J =4.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.26 (dt, J =3.6, 12.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.73 - 1.42 (m, 4H), 1.22 - 1.16 (m, 1H).

【0492】 實施例 94 : ^1H NMR (WXFL10310295_001, 400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.73 (d, J =4.5 Hz, 1H), 8.20 (br d, J =8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (br t, J =7.5 Hz, 1H), 7.63 (br t, J =7.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.21 (br d, J =4.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 3.79 (br s, 1H), 2.28 - 1.84 (m, 7H), 1.76 - 1.56 (m, 2H).

【0493】 實施例 95 : ^1H NMR (WXFL10310296_001, 400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.64 (d, J =4.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.54 (dt, J =1.1, 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.43 (d, J =7.3 Hz, 1H), 3.71 (quin, J =5.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.78 (m, 4H), 1.67 - 1.48 (m, 2H)。

標題化合物的製備(實施例 96)

5-(4-(噻啉-4-基)環己基)-5H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-a]咪唑



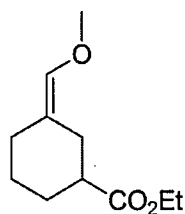
【0494】 4-[4-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]環己基]噻啉 (440.00mg, 972.57 μmol), 三環己基膦(54.55mg, 194.51 μmol), 醋酸鈹 (21.84 mg, 97.26 μmol)和碳酸鉀(268.84mg, 1.95mmol)的鄰二甲苯(15mL)

溶液置換三次氮氣，然後在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液過濾，濾液用食鹽水洗滌，有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓得殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到實施例 96(70.00 mg, 188.43 μ mol, 19.37%產率)和實施例 92I (200.00mg, 538.36 μ mol, 55.35%產率)。

【0495】 實施例 96：¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.74 (d, J =4.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J =8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J =7.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.25 (d, J =4.0 Hz, 1H), 2.34 (dt, J =3.5, 12.2 Hz, 1H), 2.10 (br d, J =12.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.75 (dq, J =2.9, 12.4 Hz, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (br d, J =13.3 Hz, 1H), 1.30 - 1.24 (m, 1H), 1.16 (dq, J =3.3, 12.6 Hz, 1H).

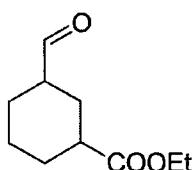
實施例 97-104：3-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基甲酸

實施例 97A：3-(甲氧甲烯基)環己基甲酸乙酯



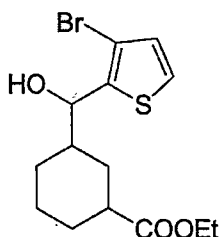
【0496】 在 0°C 的溫度下，於氯化甲氧甲基三苯基磷(30.21g, 88.13mmol)的四氫呋喃(20.00mL)溶液中緩慢滴加叔丁醇鉀(1mol/L, 88.13mL)的四氫呋喃溶液，控制溫度在 0°C，攪拌 30 分鐘。然後於體系中滴加 3-羰基環己基甲酸乙酯(10.00g, 58.75mmol)的四氫呋喃溶液(10mL)，滴加完畢，升溫至 28°C 攪拌 16 小時，TLC 顯示原料反應完全並有新產物生成。反應結束後於體系中加入 30mL 水，反應體系直接用於下一步。

實施例 97B：3-醛基環己基甲酸乙酯



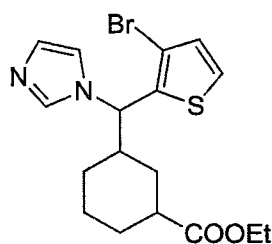
【0497】 0°C 於上一步的粗製產物中緩慢滴加水(20mL)和稀鹽酸(6mol/L, 10mL), 反應液在 28°C 下反應 1 小時, TLC 檢測反應。反應完成後, 向反應液中加入飽和碳酸氫鈉溶液至 PH =7, 經過乙酸乙酯(20 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌, 無水硫酸鈉進行乾燥, 抽濾, 減壓蒸餾, 粗製產物通過柱層析純化得到無色液體 3-醛基環己基甲酸乙酯(10.00g, 54.28mmol, 92.38%產率)。

實施例 97C: 3-[(3-溴-2-噻吩基)-羥基-甲基]環己基甲酸乙酯



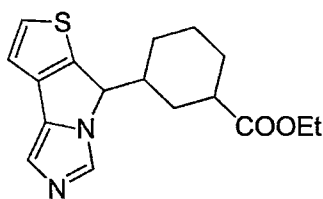
【0498】 -78°C 的溫度下, 於二異丙胺(6.52g, 64.48mmol, 9.06mL)的乙醚(100.00mL)溶液中緩慢滴加正丁基鋰(2.5mol/L, 25.79mL)的正己烷溶液, 控制溫度在-78°C, 約 10 分鐘。滴畢, 升溫至 0°C 攪拌 30 分鐘。降溫至-78°C, 於體系中滴加 3-溴噻吩(11.47g, 70.34mmol, 6.59mL), 攪拌 1 小時後, 滴加 3-醛基環己基甲酸乙酯(10.80g, 58.62mmol), 在-78°C 攪拌 2 小時, 反應結束後於體系中加入飽和氯化銨溶液 100mL, 然後用乙酸乙酯萃取(50mL×3)。合併有機相並用 100mL 飽和食鹽水洗滌, 有機相使用無水硫酸鈉乾燥, 抽濾、減壓蒸餾, 得到的粗製產物化合物通過柱層析純化得到無色油狀化合物 3-[(3-溴-2-噻吩基)-羥基-甲基]環己基甲酸乙酯 (9.00g, 25.92mmol, 44.22% 產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.28 (s, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 4.83 (ddd, J=3.3, 7.6, 10.5 Hz, 1H), 4.12 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.20 (m, 2H), 2.14 (br dd, J=3.4, 9.9 Hz, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.44 - 1.42 (m, 1H), 1.37 - 1.31 (m, 1H), 1.28 - 1.24 (m, 3H), 1.17 - 1.05 (m, 1H)。

實施例 97D: 3-[(3-溴-2-噻吩基)-咪唑-1-基-甲基]環己基甲酸乙酯



【0499】 (3-[(3-溴-2-噻吩基)-1-基-甲基]環己基甲酸乙酯(9.00g, 25.92mmol)的乙腈(100.00mL)溶液中加入 1,1-羰基二咪唑(21.01g, 129.60mmol)。反應液在 80°C 下反應 12 小時，TLC 和 LCMS 監測反應。反應完成後，在 25°C 向反應液中加入 100 mL 水，經過乙酸乙酯(30 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 100 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到 3-[(3-溴-2-噻吩基)-1-基-甲基]環己基甲酸乙酯(5.40g, 13.59mmol, 52.43%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 2.76 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.66 (br s, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.42 - 1.28 (m, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 3H), 1.09 - 0.89 (m, 1H)。

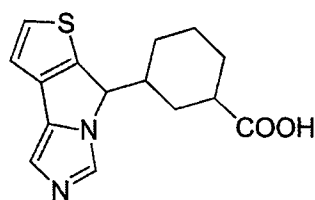
實施例 97E：3-(8-氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環己基甲酸乙酯



【0500】 氫氣保護下，於反應瓶中依次加入 3-[(3-溴-2-噻吩基)-1-基-甲基]環己基甲酸乙酯(5.20g, 13.09mmol)、醋酸鈹(293.82mg, 1.31mmol)、三環己基磷(734.02mg, 2.62mmol)、碳酸鉀(3.62g, 26.18mmol)、鄰二甲苯(100.00mL)，140°C 下反應 16 小時。反應結束後，抽濾，乙酸乙酯洗滌(30mL)，有機相中加入 100 mL 水，經過乙酸乙酯(100 mL×3)進行萃取。合併的有機相用 100 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到 3-(8

氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環己基甲酸乙酯(2.20g, 6.95mmol, 53.12%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.34 (dd, J=1.8, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.20 - 3.99 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 2.44 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 3H), 1.13 - 0.82 (m, 1H).

標題化合物的製備(實施例 97-104)：3-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基甲酸乙酯



【0501】 3-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8 基)環己基甲酸乙酯 (200.00mg, 1.33mmol)的四氫呋喃(2.00mL)和水(2.00mL)溶液中加入氫氧化鋰(60.55mg, 2.53mmol)。反應液在 65°C 下反應 16 小時。反應完成後，向反應液中加入稀鹽酸(1mol/L)至 pH=5，加入 100mL 水，經過 50%二氯甲烷/異丙醇(50 mL×3)進行萃取。無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到 3-(8 氫-噻吩[3,4]吡咯[1,5-a]咪唑-8-基)環己基甲酸(100mg, 339.85 μ mol, 53.77 產率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.54 - 8.41 (m, 1H), 7.62 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 5.59 - 5.42 (m, 1H), 3.93 (spt, J=6.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.62 (m, 1H), 2.55 - 2.29 (m, 2H), 2.10 - 1.74 (m, 4H), 1.00 - 0.89 (m, 2H).

【0502】 消旋體通過製備色譜純化(酸性條件)得到四個成分。成分一(三氟乙酸鹽, 160mg, 554.86 μ mol, 24.66%產率, HPLC RT =1.71 min); 成分二(三氟乙酸鹽, 160mg, 554.86 μ mol, 24.66%產率, HPLC RT =1.75 min); 成分三(三氟乙酸鹽, 100mg, 341.69 μ mol, 15.19%產率, HPLC RT =1.79 min); 成分四(三氟乙酸鹽, 100mg, 341.69 μ mol, 15.19%產率,

HPLC RT =1.80 min) ;

【0503】 成分一經過掌性分離進行分離(柱: ChiralCel OJ-H 150×4.6mm I.D., 5um, 流動相: A: CO₂ B:Ethanol (0.05% DEA), 梯度: from 5% to 40% of B in 5.5min and hold 40% for 3 min, then 5% of B for 1.5 min, 流速: 2.5mL/min, 柱溫:40°C”),再經過酸性製備色譜純化，最終得到實施例 97 (三氟乙酸鹽，20.00mg，49.55μmol，SFC RT=3.914 min，ee=80%)；實施例 98 (三氟乙酸鹽，30.00mg，73.98μmol，SFC RT=4.306 min，ee=85%)。

【0504】 實施例 97: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.20 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.75 (d, J=3.5 Hz, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 2H), 2.10 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 2.01 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 1.81 (br d, J=13.3 Hz, 1H), 1.44 - 1.28 (m, 3H), 1.27 - 1.18 (m, 1H), 0.88 - 0.74 (m, 1H).

【0505】 實施例 98: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.19 (s, 1H), 7.71 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.75 (d, J=3.5 Hz, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 2.09 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 2.01 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.44 - 1.17 (m, 4H), 0.80 (dq, J=3.4, 12.6 Hz, 1H).

【0506】 成分二經過掌性分離進行分離 (“AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial: 1:D,8, Channel Name: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Injection Volume: 1.00 μL, Proc. Chnl. Descr.: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Run Time: 10.0 Minutes”),再經過酸性製備色譜純化，最終得到實施例 99 (三氟乙酸鹽，25.00mg，61.23μmol，SFC RT=4.811 min，ee=80%)；實施例 100(三氟乙酸鹽，28.00mg，69.09μmol，SFC RT=5.635 min，ee=96%)。

【0507】 實施例 99: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.18 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J=3.5 Hz, 1H), 2.46 (ddd, J=3.3, 9.0, 15.6 Hz, 1H), 2.33 (tt, J=3.3,

12.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 3H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.34 - 1.17 (m, 2H), 0.87 (q, $J=12.5$ Hz, 1H).

【0508】 實施例 100: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.19 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 5.76 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 2.47 (dt, $J=3.1, 12.2$ Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 3H), 1.57 - 1.41 (m, 2H), 1.34 - 1.18 (m, 2H), 0.87 (dq, $J=2.9, 12.4$ Hz, 1H)

【0509】 成分三經過掌性分離進行分離 (“AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial: 1:D,8, Channel Name: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Injection Volume: 1.00 μL , Proc. Chnl. Descr.: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Run Time: 10.0 Minutes”),再經過酸性製備色譜純化，最終得到實施例 101 (三氟乙酸鹽，8.00mg，19.56 μmol ，SFC RT=4.674 min，ee=99.08%)；實施例 102 (三氟乙酸鹽，9.00mg，22.04 μmol ，SFC RT=5.193 min，ee=98.5%)。

【0510】 實施例 101: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.20 (s, 1H), 7.72 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.59 (dt, $J=3.1, 12.4$ Hz, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.29 (m, 4H), 0.89 (dq, $J=4.1, 12.2$ Hz, 1H).

【0511】 實施例 102: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.20 (s, 1H), 7.72 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.59 (ddd, $J=3.5, 8.8, 15.7$ Hz, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.29 (m, 4H), 0.89 (dq, $J=4.1, 12.1$ Hz, 1H).

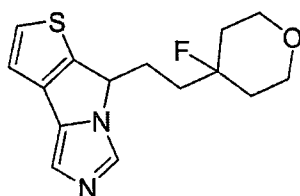
【0512】 成分四經過掌性分離進行分離 (“AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML Vial: 1:D,8, Channel Name: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Injection Volume: 1.00 μL , Proc. Chnl. Descr.: PDA Ch1 220nm@4.8nm -Compens. Run Time: 10.0 Minutes”)，再經過

酸性製備色譜純化，最終得到實施例 103 (三氟乙酸鹽，12.00mg，29.67 μ mol，SFC RT=5.037 min，ee=67.24%)；實施例 104 (三氟乙酸鹽，12.00mg，29.67 μ mol)RT=5.626 min，ee=96.00%)。

【0513】 實施例 103: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.17 (s, 1H), 7.72 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.72 (d, J =3.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.17 (br d, J =13.1 Hz, 1H), 1.94 (br d, J =12.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.61 - 1.27 (m, 4H), 0.92 (dt, J =4.8, 12.7 Hz, 1H)。

【0514】 實施例 104: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 9.16 (s, 1H), 7.72 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.71 (d, J =3.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.53 (m, 2H), 2.17 (br d, J =13.1 Hz, 1H), 1.94 (br d, J =12.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.57 - 1.31 (m, 4H), 0.92 (dt, J =4.8, 12.7 Hz, 1H)。

實施例 105-106：8-[2-(4-氟四氫吡喃-4-基)乙基]-8 氫-噻吩基[3,4]吡咯 [1,5-a]咪唑



【0515】 (二乙氨基)二氟化硫四氟硼酸鹽(473.18mg，2.07mmol)的二氯甲烷(1.00mL)溶液中緩慢滴加實施例 28 和實施例 29 的消旋體混合物(100.00mg，344.38 μ mol)的二氯甲烷(1mL)溶液，然後加入氟化氫三乙胺鹽(166.55 mg，1.03mmol)。反應液於 20°C 攪拌 16 小時後，向反應液中加入 20mL 水，經過二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)進行萃取。合併的有機相用 50 mL 飽和食鹽水進行洗滌，無水硫酸鈉進行乾燥，抽濾，減壓蒸餾，粗製產物通過柱層析純化得到標題化合物(28.00mg，95.77 μ mol，27.81%產率)。 ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.14 (br s, 1H), 7.57 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 5.53 (br t, J =5.5 Hz, 1H),

3.79 - 3.61 (m, 4H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 3H).

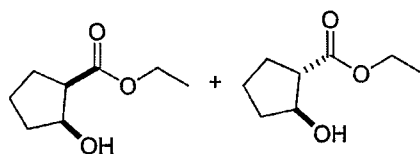
【0516】 消旋體通過掌性分離(流動相: A:CO₂ B:ethanol (0.05% DEA), 梯度: from 5% to 40% of B in 4.5min and hold 40%, for 2.5 min, then 5% of B for 1 min, 流速: 2.8mL/min Column 柱溫:40 °C), 最終得到實施例 105(0.11g, 369.29μmol, SFC RT=3.131min, ee=98.1%)和實施例 106(0.1g, 337.51μmol, SFC RT=3.488min, ee=99.3 %)。

【0517】 實施例 105 :¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.47 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 3H), 1.69 - 1.41 (m, 3H).

【0518】 實施例 106: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.50 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 2.31 (tdd, J=4.9, 11.8, 13.7 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.42 (m, 3H).

實施例 107-110 : (trans)-2-(-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)環戊醇

實施例 107A : (trans)-2-羥基環戊烷甲酸乙酯、(cis)-2-羥基環戊烷甲酸乙酯



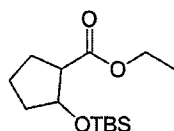
【0519】 0°C 下, 向 2-環戊酮甲酸乙酯(50.00 g, 320.14mmol)的乙醇(500mL)溶液中分批加入硼氫化鈉(6.06 g, 160.07mmol), 0°C 下攪拌一小時。反應液用水(200mL)在 0°C 下淬滅。分層, 水層用二氯甲烷萃取, 合併的有機層用食鹽水洗滌, 乾燥, 減壓濃縮的殘餘物。殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物順式實施例 107A (無色油狀, 17.00 g,

107.47mmol，33.57%產率)和反式實施例 107A (無色油狀，17.00 g，107.47mmol，33.57%產率)。

【0520】 順式實施例 107A : ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.30 (s, 1H), 4.43 (quin, J =3.5 Hz, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.12 (d, J =2.8 Hz, 1H), 2.67 (dt, J =4.4, 9.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 3H).

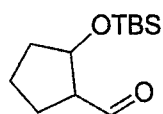
【0521】 反式實施例 107A : ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.15 (q, J =7.3 Hz, 2H), 2.65 (dt, J =6.4, 8.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.56 (m, 4H), 1.26 (t, J =7.2 Hz, 3H).

實施例 107B : (trans)-2-((叔丁基二甲基矽基)氧)環戊烷甲酸乙酯



【0522】 0°C 下，向 (trans)-2-羟基環戊烷甲酸乙酯 (9.00g，56.89mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液中依次滴加 2,6-二甲基吡啶 (9.14g，85.34 mmol，9.93 mL) 和叔丁基二甲基矽基三氟甲磺酸酯 (18.05g，68.27mmol，15.70mL)，反應液在室溫下攪拌 2 小時。反應液用水洗滌，乾燥，減壓濃縮得到殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物 (黃色油狀，13.50g，49.55mmol，87.10% 產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 4.39 (q, J =5.8 Hz, 1H), 4.13 (q, J =7.2 Hz, 2H), 2.66 (dt, J =5.5, 8.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.63 (m, 3H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.27 (t, J =7.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.85 (m, 9H), 0.06 - 0.02 (m, 6H)

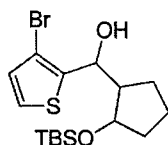
實施例 107C : (trans)-2-((叔丁基二甲基矽基)氧)環戊烷甲醛



【0523】 -65°C 下向 (trans)-2-((叔丁基二甲基矽基)氧)環戊烷甲酸乙

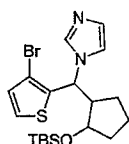
酯(18.50 g, 67.90mmol)的二氯甲烷(200mL)的溶液中滴加二異丁基氫化鋁(1 M, 74.69mL)。反應液在-65°C 下攪拌 2 小時。反應液在 0°C 下用飽和酒石酸鉀鈉溶液(100mL)淬滅，分層，水層用乙酸乙酯萃取，合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發得到殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀, 11.00 g, 48.16 mmol, 70.93%產率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.64 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.50 (q, J=5.4 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 0.91 - 0.87 (m, 9H), 0.08 (d, J=3.3 Hz, 6H)

實施例 107D：(trans)-(3-溴噻吩-2-基)(2-((叔丁基二甲基矽基)氧)環戊基)甲醇



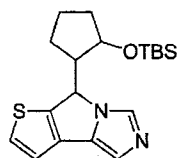
【0524】 0°C 下，向二異丙胺(5.85g, 57.79mmol, 8.13mL)的甲基叔丁基醚(100mL)溶液中滴加正丁基鋰(2.5 M, 21.19mL)，1 小時後，3-溴噻吩(8.64g, 52.98mmol, 4.97 mL)、(trans)-2-((叔丁基二甲基矽基)氧)環戊烷甲醛(11.00g, 48.16mmol)加入。反應混合物在 0°C 下繼續攪拌 1 小時。反應液用飽和氯化銨溶液(100mL)淬滅。分層，水層用乙酸乙酯萃取，合併的有機層乾燥，過濾並減壓濃縮，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(棕色油狀, 8.50g, 21.71mmol, 45.09%產率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.36 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J=5.3 Hz, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 4H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 0.90 - 0.84 (m, 9H), -0.02 (d, J=8.0 Hz, 5H).

實施例 107E：(trans)-1-((3-溴噻吩-2-基)(2-((叔丁基二甲基矽基)氧)環戊基)甲基)-1H-咪唑



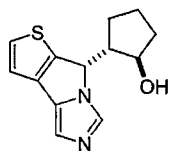
【0525】 (trans)-(3-溴噻吩-2-基)(2-((叔丁基二甲基矽基)氧)環戊基)甲醇(9.20 g, 23.50mmol)、N,N-羰基二咪唑(7.62g, 47.01mmol)和咪唑(4.8 g, 70.51mmol)溶於乙腈，反應混合物在 85°C 下攪拌 12 小時。反應混合物過濾，食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(8.20g, 18.57mmol, 79.03%產率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 5.44 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.98 (td, J=3.0, 5.7 Hz, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 1H), 0.82 (s, 8H), -0.05 - -0.10 (m, 3H), -0.21 (s, 3H).

實施例 107F：(trans)-8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧)環戊基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑



【0526】 (trans)-1-((3-溴噻吩-2-基)(2-((叔丁基二甲基矽基)氧)環烷基)甲基)-1H-咪唑(8.20g, 18.57mmol)、醋酸鈹(416.98 mg, 1.86mmol)、碳酸鉀(5.13g, 37.14mmol)和雙(1-金剛烷基)-丁基-膦(1.33 g, 3.71mmol)的甲苯(100.00mL)混合液加熱到 115°C 攪拌 16 小時。反應混合液過濾減壓濃縮出去甲苯，殘餘物用食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮得殘餘物，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(5.50g, 15.10mmol, 81.31%產率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.46 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.72 (q, J=5.0 Hz, 1H), 2.74 (tt, J=4.5, 9.0 Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 3H), 0.84 - 0.79 (m, 9H), -0.08 - -0.14 (m, 3H), -0.19 - -0.26 (m, 3H).

標題化合物的製備(實施例 107-110)：(trans)-2-(8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑-8-基)環戊醇



【0527】 (trans)-8-(2-((叔丁基二甲基矽基)氧)環戊基)-8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑(5.50g, 15.25 mmol)和一水合對甲基苯磺酸(8.70g, 45.76mmol)溶於 1,2-二氯乙烷(100mL), 反應混合液在 85°C 下攪拌 12 小時。反應液用飽和碳酸氫鈉(100mL)淬滅。分層, 水層用乙酸乙酯萃取, 合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮得殘餘物, 殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(2.10g, 8.46mmol, 55.48%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 5.50 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.78 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 3H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 1H)。

【0528】 消旋體(900.00mg, 3.65mmol) 掌性分離(掌性柱: Lux Cellulose-2 150×4.6 毫米 I.D., 3 微米, 流動相: A:二氧化碳 B:甲醇(0.05% 二乙胺), 梯度:從 5% 到 40%的 B 淋洗 5.5 分鐘並保持 40% 3 分鐘, 然後保持 5%的 B 持續 1.5 分鐘。流速: 2.5mL/分鐘。柱溫:40°C)得到實施例 107 (300.00mg, 1.19mmol, 32.51%產率, 保留時間=6.106 分鐘), 實施例 108 (300.00mg, 1.21mmol, 33.06%產率, 保留時間=6.470 分鐘), 實施例 109 (100.00mg, 404.58 μ mol, 11.08%產率, 保留時間=6.838 分鐘)和實施例 110(100.00mg, 398.69 μ mol, 10.92%產率, 保留時間=8.760 分鐘)。

【0529】 實施例 107: ¹H NMR (WXFL10310308_001, 400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.50 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.88 (quin, J=5.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.06 - 0.94 (m, 1H)。

【0530】 實施例 108: ¹H NMR (WXFL10310309_001, 400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz,

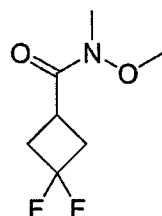
1H), 6.84 (s, 1H), 5.51 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.88 (quin, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 3H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 1H).

【0531】 實施例 109 : ^1H NMR (WXFL10310310_001, 400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.51 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 1H)。

【0532】 實施例 110 : ^1H NMR (WXFL10310311_001, 400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.51 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 0.86 - 0.74 (m, 1H).

實施例 111-114 : 1-(3,3-二氟環丁基)-2-(8H-噻吩並[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇

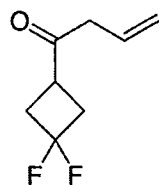
實施例 111 A : 3,3-二氟-N-甲氧基-氮-甲基環丁基甲醯胺



【0533】 3,3-二氟環丁基羧酸(40.00 g, 293.90mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中分批加入 HOBt (59.57g, 440.85mmol)、EDCI (14.09 g, 73.48mmol)和三乙胺(178.44 g, 1.76mmol, 244.44 mL)。該反應液在 20°C 下攪拌半個小時。然後氮-甲氧基甲基胺(43.00 g, 440.85mmol, 鹽酸鹽)緩慢加入。該反應液在 20°C 下攪拌 12 小時。飽和食鹽水(600 mL)淬滅，有機相用無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(38.00g, 72.17% 產率)，為黃色液體。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 3.70 (s, 3H), 3.28 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.23 (s,

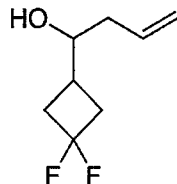
3H), 3.02 - 2.81 (m, 1H), 3.02 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 2H)

實施例 111B：1-(3,3-二氟環丁基)丁基-3-烯-1-酮

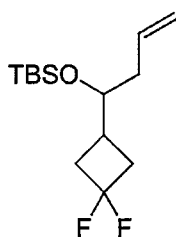


【0534】 氮氣保護下，3,3-二氟-N-甲氧基-氮-甲基環丁基甲醯胺(15 g, 83.72mmol)溶在四氫呋喃(150 mL)中，在-70°C 下加入烯丙基溴化鎂 (1 mol/L, 167.44 mL)。-70°C 下攪拌一小時。水(150 mL)淬滅，用乙酸乙酯 (100 mL×3)萃取。合併的有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(13 g, 產率 97%)，為黃色液體。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.90 (tdd, J =7.0, 10.2, 17.2 Hz, 1H), 5.27 - 5.18 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.14 (dqin, J =2.4, 8.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.62 (m, 1H), 2.90 - 2.62 (m, 3H)

實施例 111C：1-(3,3-二氟環丁基)丁基-3-烯-1-醇

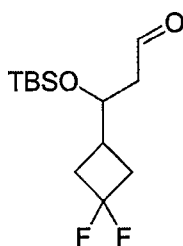


【0535】 1-(3,3-二氟環丁基)丁基-3-烯-1-酮(1.7 g, 10.61 mmol)溶解在甲醇(10 mL)中，緩慢加入硼氫化鈉(401.4 mg, 10.61 mmol)。20°C 下攪拌 15 分鐘。水(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合併的有機相用飽和食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾。濃縮有機相得到標題化合物(1.5 g, 粗製產物)，為黃色油狀物，直接投下一步，無需純化。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.73 (dddd, J =6.4, 8.0, 10.4, 16.8 Hz, 1H), 5.17 - 5.02 (m, 2H), 3.56 (tt, J =3.6, 7.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.41 (m, 3H), 2.40 - 2.07 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.60 (d, J =4.0 Hz, 1H).
實施例 111D：叔丁基((1-(3,3-二氟環丁基)丁-3-烯-1-基)氧)二甲基甲矽烷



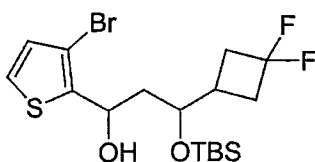
【0536】 1-(3,3-二氟環丁基)丁基-3-烯-1-醇(1.5g ,9.25mmol)溶解在二氯甲烷(30 mL)中，加入 2,6-二甲基吡啶(1.49g ,13.87mmol)。0°C 下加入 TBSOTf (2.93g ,11.1mmol)。20°C 下攪拌 2 小時。反應液濃縮，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(2 g ,7.23mmol)，為黃色液體。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.97 - 5.51 (m, 1H), 5.11 - 4.84 (m, 2H), 3.81 - 3.48 (m, 1H), 2.59 - 2.00 (m, 8H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (d, J =7.3 Hz, 6H).

實施例 111E：3-((叔丁基二甲基矽基)氧)-3-(3,3-二氟環丁基)丙醛



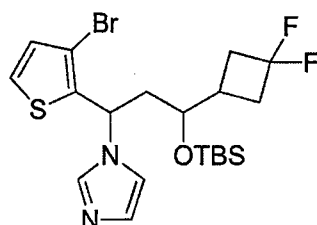
【0537】 叔丁基((1-(3,3-二氟環丁基)丁-3-烯-1-基)氧)二甲基甲矽烷(2 g ,7.23mmol)溶解在二氯甲烷(10 mL)和甲醇(10 mL)中，在-70°C ,15Psi 下通入臭氧直至反應液顏色變藍。再用氮氣通 5 分鐘。二甲硫醚(4.49g ,72.3mmol)在-70°C 加入。20°C 下攪拌 16 小時。反應液濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(1.78g ,88.43%產率)，為黃色液體。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.72 (t, J =2.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 1H), 2.68 - 2.01 (m, 8H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (d, J =7.5 Hz, 6H).

實施例 111F：1-(3-溴噻吩-2-基)-3-((叔-丁基二甲基矽基)氧)-3-(3,3-二氟環丁基)丙-1-醇



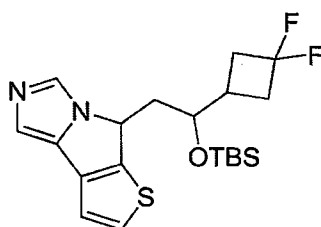
【0538】 氮氣保護下， -70°C 將正丁基鋰(2.5mol/L，2.81mL)緩慢滴加到二異丙基胺(775.92mg，7.67mmol)的叔丁基甲醚(10mL)中。 0°C 下攪拌 1 小時。將三溴噻吩(1.04g，6.39mmol)溶在叔丁基甲醚(10 mL)中，緩慢加入反應液中。 0°C 下攪拌 1 小時。3-((叔丁基二甲基矽基)氧)-3-(3,3-二氟環丁基)丙醛(1.78g，6.39mmol)的叔丁基甲醚(10 mL)最後加入反應液中。 0°C 下攪拌 1 小時。氯化銨水溶液(100 mL)淬滅，乙酸乙酯(50 mL)萃取三次。飽和食鹽水(100 mL)洗滌一次。合併有機相乾燥，過濾，濃縮得到標題化合物(2.8 g，粗製產物)，為黃色油狀物，直接用於下一步反應，無需純化。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.25 (dd, J =3.8, 5.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 5.38 - 5.06 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 1H), 2.76 - 2.40 (m, 5H), 2.01 - 1.75 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 9H), 0.22 - 0.09 (m, 6H).

實施例 111G：1-(1-(3-溴噻吩-2-基)-3-((叔-丁基二甲矽基)氧)-3-(3,3-二氟環丁基)丙基)-1 氫-咪唑



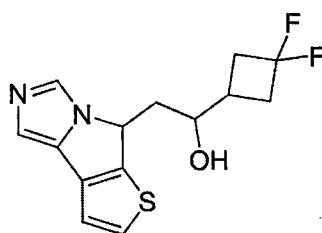
【0539】 1-(3-溴噻吩-2-基)-3-((叔-丁基二甲矽基)氧)-3-(3,3-二氟環丁基)丙-1-醇(2.8g，6.34mmol)溶解在乙腈(30 mL)中，加入咪唑(1.29g，19.02mmol)和羰基二咪唑(2.06g，12.68mmol)。 90°C 下攪拌 16 小時。水(100mL)淬滅。有機相乾燥，過濾，濃縮物通過柱色譜純化得到標題化合物(2 g，64.18% 產率)，為黃色油狀物。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.65 (d, J =11.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J =5.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 5.83 - 5.62 (m, 1H), 3.59 (t, J =5.8 Hz, 1H), 2.62 - 2.08 (m, 7H), 0.94 (d, J =3.8 Hz, 9H), 0.14 - -0.02 (m, 6H).

實施例 111H：8-(2-((叔-丁基二甲矽基)氧)-2-(3,3-二氟環丁基)乙基)-8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯[1,2- c]咪唑



【0540】 1-(1-(3-溴噻吩-2-基)-3-((叔-丁基二甲矽基)氧)-3-(3,3-二氟環丁基)丙基)-1 氫-咪唑(2 g, 4.07mmol)、醋酸鈮(91.38 mg, 407.00 μ mol)、二(1-金剛烷基)-丁基-磷酸鹽(291.85 mg, 814.00 μ mol)和碳酸鉀(1.13 g, 8.14 mmol)加入到二甲苯(40 mL)中。氮氣保護下，升溫到 140°C 攪拌 16 個小時。反應液濃縮後，用水(100 mL)淬滅。用乙酸乙酯(100mL $\times$ 3)萃取。合併的有機相用食鹽水(100 mL)洗滌，乾燥，過濾，濃縮物通過柱色譜純化得到標題化合物(1.3g, 77.89%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.67 (d, J =7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.16 (dd, J =5.0, 10.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 2.68 - 2.13 (m, 7H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.79 (ddd, J =3.5, 9.7, 13.6 Hz, 1H), 0.94 (d, J =6.3 Hz, 9H), 0.22 - 0.09 (m, 6H).

標題化合物的製備(實施例 111-114)：1-(3,3-二氟環丁基)-2-(8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯並[1,2-c]咪唑-8-基)乙醇



【0541】 8-(2-((叔-丁基二甲矽基)氧)-2-(3,3-二氟環丁基)乙基)-8H-噻吩[3',2':3,4]吡咯[1,2-c]咪唑(1.3g, 3.17mmol)溶解在二氯甲烷(20mL)中，加入一水合對甲基苯磺酸(1.81g, 9.51mmol)。該反應液在 30°C 下攪拌 16 個小時。反應液用碳酸鈉水溶液調 pH 到 9，用二氯甲烷(30mL $\times$ 3)萃取。合併的有機相用食鹽水(100 mL)洗滌，乾燥，過濾，濃縮物通過柱色譜純化得到標題化合物(0.8g, 85.16%產率)。該消旋體通過掌性分離(柱子 OD-3 100 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m 流動相: A:二氧化碳 B:乙醇(0.05% 二乙

醇胺) 梯度: from 5% to 40% of B in 4.5min and hold 40% for 2.5 min , then 5% of B for 1 min 流速: 2.8mL/min 柱溫:40°C)得到了實施例 111 (85 mg , 保留時間為 2.249 分鐘)、實施例 112 (90 mg , 保留時間為 2.367 分鐘)、實施例 113 (100mg , 保留時間為 2.529 分鐘)和實施例 114 (110 mg , 保留時間為 2.775 分鐘)。

【0542】 實施例 111 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.88 (s, 1H), 7.61 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.53 - 5.31 (m, 2H), 3.89 (br dd, J =4.1, 9.7 Hz, 1H), 2.56 (br s, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.16 (br d, J =4.0 Hz, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 2H).

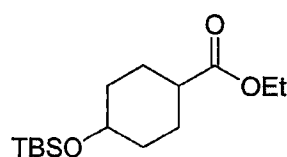
【0543】 實施例 112 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.89 (s, 1H), 7.61 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J =4.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.53 - 5.34 (m, 2H), 3.89 (br dd, J =4.0, 9.5 Hz, 1H), 2.55 (br s, 2H), 2.41 (br d, J =7.5 Hz, 2H), 2.16 (br d, J =4.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 2H).

【0544】 實施例 113 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.53 - 5.36 (m, 2H), 3.79 (br s, 1H), 2.53 - 2.53 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.45 (br s, 2H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 1.61 (ddd, J =2.6, 10.0, 13.2 Hz, 1H).

【0545】 實施例 114 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J =4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.50 - 5.37 (m, 2H), 3.80 (br dd, J =3.0, 9.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 1.61 (ddd, J =2.8, 10.0, 13.1 Hz, 1H).

實施例 115-118 : 4-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)環己基甲醇

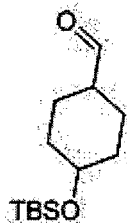
實施例 115A : 4-[叔丁基二甲基矽基]氧-環己烷甲酸乙酯



【0546】 0°C 下 , 4-羥基環己烷甲酸乙酯(5.60 g , 32.52 mmol)的 DCM (50.00 mL)溶液中加入 2,6-二甲基吡啶(6.97 g , 65.03 mmol) 、

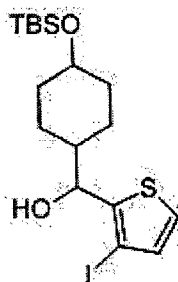
TBSOTf (12.89 g、48.77 mmol)。混合物 0°C 下攪拌 2 小時。反應液用 DCM (200 mL)稀釋，水(30 mL×3)和食鹽水(200 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，9.00 g，96.60%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.06 (dq, $J=5.1, 7.2$ Hz, 2H), 3.84 (br s, 0.5H), 3.56 - 3.45 (m, 0.5H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.79 (m, 3H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 1H), 1.20 (dt, $J=3.0, 7.2$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=1.5$ Hz, 9H), -0.01 (d, $J=8.5$ Hz, 6H).

實施例 115B：4-[叔丁基二甲基矽基]氧-環己烷甲醛



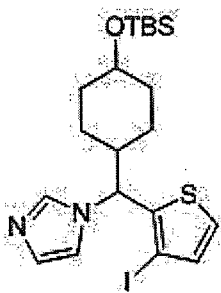
【0547】 -78°C 和氮氣保護下，向 4-[叔丁基二甲基矽基]氧-環己烷甲酸乙酯(8.00 g，27.93 mmol)的 DCM (80.00 mL)溶液中緩慢加入 DIBAL-H (1 M，83.79 mL)，然後反應液在-78°C 下攪拌 3 小時。反應液用飽和酒石酸鈉鉀(100mL)淬滅，DCM (50.00 mL×4)萃取。合併的有機相用食鹽水(200 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後柱層析純化得到標題化合物(無色油狀，3.00g，40.28%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.91 - 3.46 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.17 (m, 3H), 0.83 (d, $J=3.0$ Hz, 9H), 0.04 - -0.06 (m, 6H).

實施例 115C：4-[叔丁基二甲基矽基]氧-環己基-(3-碘-2 噻吩基)甲醇



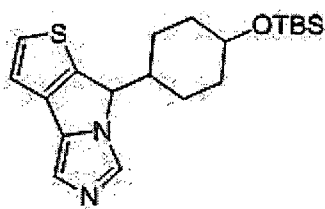
【0548】 二異丙胺(1.59g, 15.71mmol)的乙醚(15.00 mL)溶液冷卻至 -78°C ，緩慢加入正丁基鋰(2.5 M, 6.28mL)， 0°C 攪拌 30 分鐘後， -78°C 下加入 3-碘噻吩(3.00g, 14.28 mmol)，保持 -78°C 繼續攪拌 1.5 小時。再加入 4-[叔丁基二甲基矽基]氧-環己烷甲醛(3.00g, 12.37 mmol)，反應在 -78°C 下攪拌 3 小時。加入氯化銨溶液(30 mL)淬滅，乙酸乙酯(20 mL $\times$ 4)萃取。有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，2.50g, 38.69%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.24 (br d, J =4.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J =5.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 3.93 - 3.45 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.91 - 1.58 (m, 6H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.17 - 1.06 (m, 2H), 0.85 - 0.81 (m, 9H), 0.01 - -0.02 (m, 6H).

實施例 115D：叔丁基-[4-[咪唑-1-基-(3-碘-2-噻吩基)甲基]環己基氧]-2 甲基矽烷



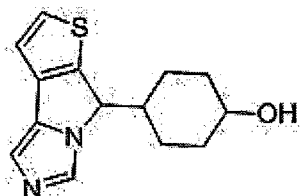
【0549】 4-[叔丁基二甲基矽基]氧-環己基-(3-碘-2 噻吩基)甲醇 (2.50g, 5.53mmol)的乙腈(50.00 mL)溶液中加入 CDI (4.48 g, 27.65 mmol)，反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液加入氯化銨溶液(30 mL)淬滅，乙酸乙酯(20mL $\times$ 4)萃取，合併後的有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(黃色油狀，2.00g, 71.97%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.64 (d, J =13.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J =5.0 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 6.98 (dd, J =2.1, 5.1 Hz, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 1H), 3.96 - 3.47 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.50 - 1.33 (m, 3H), 1.14 - 0.95 (m, 2H), 0.85 (d, J =13.6 Hz, 9H), 0.00 (d, J =1.5 Hz, 6H).

實施例 115E :叔丁基-二甲基-[4-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)-環己基氧]矽烷



【0550】 混合物叔丁基-[4-[咪唑-1-基-(3-碘-2-噻吩基)甲基] 環己基氧]-2 甲基矽烷(1.80g, 3.58 mmol)、醋酸鈹(80.42mg, 358.19 μ mol)、三環己基磷(200.89 mg, 716.38 μ mol)、碳酸鉀(990.10 mg, 7.16mmol)的鄰二甲苯(5.00 mL)溶液用氮氣置換 3 次後，在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液用水(30 mL)稀釋後，過濾，濾液用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 4)萃取，合併的有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱層析純化得到標題化合物(700.00mg, 52.21%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.64 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J=5.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=1.5, 5.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J=4.3, 16.3 Hz, 1H), 4.00 - 3.38 (m, 1H), 1.99 - 1.71 (m, 4H), 1.51 - 1.05 (m, 5H), 0.99 - 0.80 (m, 9H), 0.04 -0.07 (m, 6H)。

標題化合物的製備(實施例 115-118)：4-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)-環己醇



【0551】 叔丁基-二甲基-[4-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)-環己基氧]矽烷(700.00 mg, 1.87 mmol)的二氯甲烷(5.00 mL)溶液中加入 TsOH $\cdot$ H₂O (966.04mg, 5.61mmol)，混合物在 20°C 下攪拌 16 小時。反應液二氯甲烷(50 mL)稀釋後，用飽和 NaHCO₃ 溶液(5 mL $\times$ 3)和食鹽水(30 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到

標題化合物(400.00mg, 74.64%產率)。此消旋體經過掌性分離(柱: Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D., 3μm; 流動相: A: CO₂ B: methanol(0.05% DEA) 梯度: from 5% to 40% of B in 5.5min and hold 40% for 3 min, then 5% of B for 1.5 min; 流速: 2.5mL/min; 柱溫: 40°C) 得到實施例 115 (50.00 mg, 12.41%產率) (保留時間: 6.309 分鐘)、實施例 116 (60.00 mg, 14.96%產率) (保留時間: 6.632 分鐘)、實施例 117 (50.00 mg, 12.45%產率) (保留時間: 7.509 分鐘) 和實施例 118 (50.00 mg, 12.45%產率) (保留時間: 7.935 分鐘)。

【0552】 實施例 115: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.30 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.45 (m, 5H), 1.33 (dq, J=3.9, 12.8 Hz, 1H), 1.07 (br d, J=13.3 Hz, 1H)。

【0553】 實施例 116: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.30 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.45 (m, 5H), 1.33 (dq, J=3.9, 12.8 Hz, 1H), 1.07 (br d, J=13.3 Hz, 1H)。

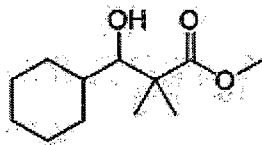
【0554】 實施例 117: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.77 (s, 1H), 7.41 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.21 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 1.90 - 2.09 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.27 - 1.18 (m, 4H), 0.86 - 0.74 (m, 1H)。

【0555】 實施例 118: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.33 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.38 - 1.18 (m, 4H), 0.97 - 0.84 (m, 1H)。

實施例 119-120: 1-環己基-2-甲基-2-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-

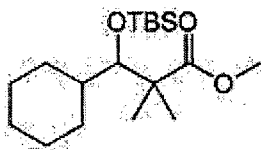
基)-丙-1-醇

實施例 119A：3-環己基-3-羥基-2,2-二甲基-丙酸甲酯



【0556】 二異丙胺(32.75g, 323.63mmol)的四氫呋喃(300.00 mL)溶液冷卻至-78°C，緩慢加入正丁基鋰(2.5 M, 117.68mL)，0°C 攪拌 30 分鐘後，-20°C 下加入 2-甲基丙酸甲酯(30.05g, 294.21mmol)，攪拌 2.5 小時。再加入環己基甲醛(11.00g, 98.07 mmol)，5°C 下攪拌 3 小時。反應加入氯化銨溶液(200 mL)淬滅，乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併的有機相用食鹽水(300 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，20.00g, 95.16%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ= 3.62 (s, 3H), 3.27 (dd, J=3.1, 8.7 Hz, 1H), 2.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.66 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 1.56 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 - 1.13 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.09 - 0.94 (m, 3H).

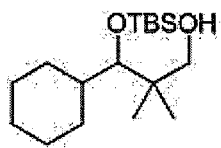
實施例 119B：3-[叔丁基二甲基矽]氧-3-環己基-3-羥基-2,2-二甲基-丙酸甲酯



【0557】 3-環己基-3-羥基-2,2-二甲基-丙酸甲酯(20.00g, 93.33mmol)的 DCM(200 mL)的溶液加入 2,6-二甲基吡啶(20.00g, 186.66mmol)和 TBSOTf (37.01g, 139.99mmol)，反應在 0°C 下攪拌 2 小時。加入 DCM(300 mL)稀釋。用水(100 mL×3)和食鹽水(200 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，27.00g, 88.05%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ=3.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.70 - 1.55 (m, 4H), 1.46 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 1.30 -

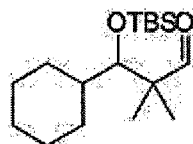
1.14 (m, 3H), 1.10 (d, $J=15.3$ Hz, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

實施例 119C：3-[叔丁基二甲基矽基]氧-3-環己基-2,2-二甲基-丙-1-醇



【0558】 -78°C 和氮氣保護下，向 3-[叔丁基二甲基矽基]氧-3-環己基-3-羥基-2,2-二甲基-丙酸甲酯(5.00 g, 27.93 mmol)的 DCM (50.00 mL)溶液中緩慢加入 DIBAL-H (1 M, 30.44 mL)，反應液在-78°C 下攪拌 2 小時。反應液在-78°C 下用飽和酒石酸鈉鉀(50mL)淬滅，乙酸乙酯(30.00 mL×4)萃取。合併的有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後柱層析純化得到標題化合物(無色油狀，4.30g，94.00%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ =3.67 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.89 (br s, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 3H), 1.59 - 1.42 (m, 3H), 1.38 - 1.09 (m, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.68 (s, 3H), 0.02 (d, $J=13.8$ Hz, 6H).

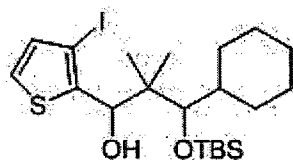
實施例 119D：3-[叔丁基二甲基矽基]氧-3-環己基-2,2-二甲基-丙醛



【0559】 -78°C 和氮氣保護下，DMSO(4.16g，53.24mmol)的 DCM (50.00 mL)溶液中加入(COCl)₂ (3.38g，26.62mmol)的 DCM (50.00 mL)，攪拌 30 分鐘後，加入 3-[叔丁基二甲基矽基]氧-3-環己基-2,2-二甲基-丙-1-醇(4.00g，13.31mmol)的 DCM (100.00 mL)溶液，攪拌 60 分鐘後，加入三乙胺(12.12g，119.79mmol)，攪拌 1h 後，反應液在-78°C 下用水(200mL)淬滅，DCM (50.00 mL×3)萃取。合併的有機相用水(100 mL×3)、食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後柱層析純化得到標題化合物(無色油狀，3.50g，88.09%產率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.60 (s, 1H), 3.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.57 (br d,

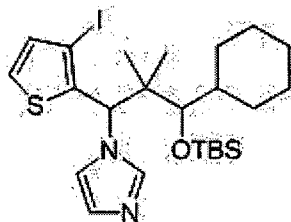
$J=12.0$ Hz, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 2H), 1.28 - 1.05 (m, 5H), 1.04 - 0.95 (m, 7H), 0.85 (s, 9H), 0.10 - 0.03 (m, 6H).

實施例 119E：3-[叔丁基二甲基矽基]氧-3-環己基-1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙-1 醇



【0560】 二異丙胺(1.59g, 15.71mmol)的乙醚(15.00 mL)溶液冷卻至 -78°C ，緩慢加入正丁基鋰(2.5 M, 6.28mL)， 0°C 攪拌 30 分鐘後， -78°C 下加入 3-碘噻吩(3.00g, 14.28 mmol)，保持 -78°C 繼續攪拌 1.5 小時。再加入 3-[叔丁基二甲基矽基]氧-3-環己基-2,2-二甲基-丙醛(3.41g, 11.43 mmol)，反應在 -78°C 下攪拌 3 小時。加入氯化銨溶液(50 mL)淬滅，乙酸乙酯(20 mL $\times$ 4)萃取。有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(無色油狀，3.30g，45.44%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.30 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.04 - 6.89 (m, 1H), 5.43 - 5.06 (m, 1H), 3.58 - 3.30 (m, 1H), 2.07 - 1.62 (m, 6H), 1.53 - 1.22 (m, 6H), 1.18 - 1.12 (m, 3H), 1.02 - 0.96 (m, 9H), 0.80 - 0.66 (m, 3H), 0.27 - 0.13 (m, 6H).

實施例 119F：叔丁基-[1-環己基-3-咪唑-1-基-3-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙氧]-二甲基-矽烷



【0561】 3-[叔丁基二甲基矽基]氧-3-環己基-1-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙-1 醇(3.30g, 6.49mmol)的乙腈(50.00 mL)溶液中加入 CDI (5.26 g, 32.45 mmol)，反應在 80°C 下攪拌 16 小時。反應液加入氯化銨溶液(50 mL)淬滅，濃縮後乙酸乙酯(50mL $\times$ 3)萃取，合併後的有機相用食鹽水(100

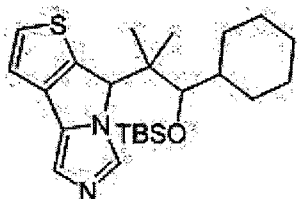
mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(異構體 1，無色油狀，1.20g，33.13%產率；異構體 2，無色油狀，1.15g，31.74%產率)。

【0562】 異構體 1： ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.56 (s, 1H), 7.26 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.11 (d, J =1.3 Hz, 1H), 1.68 (br s, 3H), 1.58 (br s, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 5H), 1.16 - 1.03 (m, 4H), 0.89 - 0.86 (m, 12H), 0.00 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).

【0563】 異構體 2： ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ =7.57 (s, 1H), 7.33 (d, J =5.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J =5.5 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 1.66 (br d, J =8.5 Hz, 3H), 1.49 - 1.26 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 5H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

實施例 119G

叔丁基-[1-環己基-2-甲基-2-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)]-二甲基-矽烷

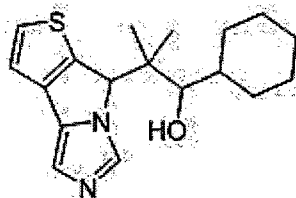


【0564】 混合物叔丁基-[1-環己基-3-咪唑-1-基-3-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙氧]-二甲基-矽烷(異構體 1)(1.00g,1.79 mmol)的鄰二甲苯(15.00 mL)溶液加入醋酸鈣(40.19mg，179.00 μmol)，三環己基磷(100.40 mg，358.00 μmol)，碳酸鉀(990.10 mg，7.16mmol)，用氮氣置換 3 次後，在 140°C 下攪拌 16 小時。反應液用水(50 mL)稀釋後，過濾，濾液用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 4)萃取，合併的有機相用食鹽水(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱層析純化得到標題化合物(500.00mg，54.00%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.57 (br s, 1H), 7.23 (d, J =5.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J =5.0 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 5.14 (s,

1H), 3.61 (s, 1H), 1.67 (br d, J=10.0 Hz, 4H), 1.42 - 1.28 (m, 3H), 1.14 - 1.00 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.05 - -0.07 (m, 1H)。

標題化合物的製備：實施例 119-120

1-環己基-2-甲基-2-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)-丙烷-1-醇



【0565】 叔丁基-[1-環己基-2-甲基-2-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)]-二甲基-矽烷(500.00 mg, 1.16 mmol)的二氯甲烷(5.00 mL)溶液中加入 TsOH.H₂O (599.26mg, 3.48mmol)，混合物在 20°C 下攪拌 24 小時後補加 TsOH.H₂O (599.26mg, 3.48mmol)和 1,2-二氯乙烷(5.00 mL)，混合物在 60°C 下攪拌 24 小時。反應液二氯甲烷(50 mL)稀釋後，用飽和 NaHCO₃ 溶液(10 mL×4)和食鹽水(30 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮後，殘餘物通過柱色譜純化得到標題化合物(150.00mg, 30.65%產率)。

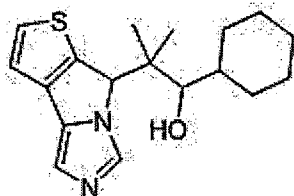
【0566】 此消旋體經過掌性分離(柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; 流動相: 40% of iso-propanol (0.05% DEA) in CO₂; 流速: 2.5mL/min; 柱溫: 35°C)得到兩個成分。成分 1 經過製備 HPLC ([water (0.1%TFA)-ACN];B%: 25%-55%,8min)純化得到實施例 119 (40.00 mg, 19.60%產率, TFA 鹽; SFC 保留時間: 2.553 分鐘); 成分 2 為實施例 120(40.00 mg, 26.67%產率, 保留時間: 6.267 分鐘)。

【0567】 實施例 119: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ= 9.19 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.61 (d, J=2.8 Hz, 1H), 1.90 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.70 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.49 - 1.18 (m, 8H), 0.54 (s, 3H).

【0568】 實施例 120: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.88

(s, 1H), 7.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.60 (d, J=2.3 Hz, 1H), 1.93 - 1.65 (m, 4H), 1.60 - 1.28 (m, 9H), 1.26 - 1.18 (m, 1H), 0.51 (s, 3H).

實施例 121-122 :1-環己基-2-甲基-2-(8H-噻吩並[3,4]吡咯並[1,5-a]咪唑-8-基)-丙烷-1-醇



【0569】 由叔丁基-[1-環己基-3-咪唑-1-基-3-(3-碘-2-噻吩基)-2,2-二甲基-丙氧]-二甲基-矽烷(異構體 2) (1.15 g, 2.06mmol)按照實施例 119 的方法制的消旋體後，經過掌性分離(柱: Chiralpak AS-3 150×4.6mm I.D., 3um；流動相: A: CO₂ B:iso-propanol (0.05% DEA)；梯度：: from 5% to 40% of B in 5 min and hold 40% for 2.5 min, then 5% of B for 2.5 min；流速: 2.5mL/min；柱溫: 35°C)得到實施例 121 (50.00 mg，24.88%產率，SFC 保留時間：3.415 分鐘)；成分 2 為實施例 122 (48.00 mg，23.21%產率，SFC 保留時間：4.561 分鐘)。

【0570】 實施例 121: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ= 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.47 (d, J=2.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.54 (m, 6H), 1.47 - 1.29 (m, 5H), 1.16 (s, 3H), 0.55 (s, 3H)。

【0571】 實施例 122: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ= 9.05 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.55 (m, 3H), 1.48 - 1.15 (m, 9H), 0.68 (s, 3H)。

實驗例 1：hIDO1 體外酶活性測試

實驗目的：

【0572】 通過 NFK greenTM 螢光分子檢測 IDO1 酶代謝產物 NFK 生

成的變化,以化合物的 IC₅₀ 值為指標,來評價化合物對重組人源 IDO1 酶的抑制作用。

【0573】 實驗材料:

IDO1 酶活力檢測試劑盒, NTRC # NTRC-hIDO-10K ;

384 孔酶反應板, PerkinElmer # 6007279 ;

384 孔化合物板, Greiner # 781280 ;

封板膜, PerkinElmer # 6050185 ;

Envision 多功能讀板儀, PerkinElmer ;

Bravo 自動液體處理平臺, Agilent。

實驗步驟和方法:

加入化合物:

【0574】 用 DMSO 將化合物稀釋成 1mM, 3 倍稀釋, 10 個梯度, 雙複孔。通過 Bravo 自動液體處理平臺轉移 48 μ L 50mM 磷酸鹽緩衝液 pH6.5 加到化合物板中。然後再加入 2 μ L 稀釋好的化合物 DMSO 溶液, 混勻後轉移 10 μ L 到酶反應板中。

IDO1 酶活性檢測實驗:

【0575】 於反應緩衝液 (50mM 磷酸鹽緩衝液 pH6.5, 0.1% Tween-20, 2% 甘油, 20mM 抗壞血酸, 20 μ g/ml 過氧化氫酶和 20 μ M 亞甲藍) 中稀釋 IDO1 酶至 20nM, 轉移 20 μ L 到酶反應板中, 23°C 孵育 30 分鐘。加入 10 μ L 400 μ M L 型色氨酸底物開始反應, 23°C 孵育 90 分鐘。加入 10 μ L NFK greenTM 螢光染料, 用封板膜封好, 放置於 37°C 孵育 4 小時後, 在 Envision 多功能讀板儀上讀數 (Ex 400nm/Em 510nm)。

分析資料:

【0576】 將加入 IDO1 酶但未加化合物的參照孔定為 0% 抑制率, 未加 IDO1 酶的參照孔定為 100% 抑制率, 用 XLFit 5 分析資料, 計算化合物的 IC₅₀ 值。

實驗例 2：hIDO1 細胞學活性測試

實驗目的：

【0577】 通過 LC-MS 方法檢測 Hela 細胞犬尿氨酸的變化, 以化合物的 IC₅₀ 值為指標, 來評價化合物對 IDO1 酶的抑制作用。

【0578】 實驗材料:

細胞系：Hela 細胞；

培養基：RPMI 1640 phenol red free, Invitrogen #11835030

10% 胎牛血清, Gibco #10099141

1X 青鏈黴素, Gibco #15140-122；

沉澱劑：4 μ M L-犬尿氨酸-d4 溶於 100% 乙腈, CacheSyn #CSTK008002；

胰酶, Invitrogen #25200-072；

DPBS, Hyclone #SH30028.01B；

重組人源 γ 型干擾素, Invitrogen #PHC4033；

5% (w/v) 三氯乙酸, Alfa Aesar # A11156；

96 孔細胞板, Corning #3357；

96 孔化合物板, Greiner # 781280；

96 孔 V 底板, Axygen #WIPP02280；

CO₂ 培養箱, Thermo#371；

離心機, Eppendorf #5810R；

Vi-cell 細胞計數儀, Beckman Coulter；

Labcyte FLIPR, Molecular Device。

實驗步驟和方法：

Hela 細胞接種：

【0579】 37°C 水浴預熱培養基、胰酶、DPBS。吸掉細胞培養的培養基, 用 10mL DPBS 清洗；加入預熱過的胰酶到培養瓶中, 旋轉培養瓶使胰酶均勻覆蓋培養瓶, 放到 37°C、5% CO₂ 培養箱中消化 1-2 分鐘；每個

T150 用 10-15mL 培養基重懸細胞，800rpm 離心 5 分鐘，用 10mL 培養基重懸細胞，吸取 1mL 細胞重懸液，用 Vi-cell 計數；用培養基稀釋 Hela 細胞到 $5 \times 10^5/\text{mL}$ ，取 80 μL 加入到 96 細胞板中，5% CO_2 培養箱 37°C 培養 5-6 小時。

加入化合物：

【0580】 用 DMSO 將化合物稀釋成 1mM，3 倍稀釋，9 個梯度，雙複孔。取 5 μL 稀釋好的化合物 DMSO 溶液加到含有 95 μL 培養基的化合物板中。混勻後轉移 10 μL 到細胞板中。

細胞學活性測試：

【0581】 加入 10 μL 重組人源 γ 型干擾素至終濃度 100ng/ml，誘導 IDO1 的表達。放置於 5% CO_2 培養箱 37°C 培養 20 小時。加入 4 μL 5% (w/v) 三氯乙酸，混勻後於 50°C 孵育 30 分鐘。2400rpm 離心 10 分鐘，取 40 μL 上清到 96 孔 V 底板中，加入沉澱劑。混勻後 4000rpm 離心 10 分鐘。轉移 100 μL 上清到新的 96 孔 V 底板中。LC-MS 檢測犬尿氨酸的含量。

分析資料：

【0582】 將加入 γ 型干擾素但未加化合物的參照孔定為 0%抑制率，未加 Hela 細胞的參照孔定為 100%抑制率，用 XLFit 5 分析資料，計算化合物的 IC₅₀ 值。

實驗結果見表 1：

表1 hIDO1體外酶活性IC₅₀測試結果

供試樣品 (標題化合物)	hIDO1	
	酶活性 (nM)	細胞活性(nM)
實施例 1	>10000	--
實施例 2	>10000	--
實施例 3	>10000	--
實施例 4	83.61	612.7
實施例 5	5026.17	--
實施例 6	9670.83	--
實施例 7	7.22	5.08

實施例 8	64.8	--
實施例 9	55	17.5
實施例 10	>10000	>5000
實施例 11	5982	--
實施例 12	106	--
實施例 13	>10000	--
實施例 14	65.89	219.58
實施例 15	5221.45	--
實施例 16	71.01	910.74
實施例 17	338.16	--
實施例 18	>10000	--
實施例 19	>10000	--
實施例 20	586.02	--
實施例 21	9159.59	--
實施例 22	23.06	212
實施例 23	5263.39	--
實施例 24	1027.05	--
實施例 25	8119.7	--
實施例 26	>10000	--
實施例 27	869.36	--
實施例 28	>10000	>5000
實施例 29	51.6	117
實施例 30	>10000	--
實施例 31	>10000	--
實施例 32	806.69	--
實施例 33	>10000	--
實施例 34	>10000	--
實施例 35	2811.3	--
實施例 36	2430.25	--
實施例 37	2404.08	--
實施例 38	>10000	--
實施例 39	46	90.45
實施例 40	>10000	--
實施例 41	48.05	74.93
實施例 42	253	779
實施例 43	>10000	--
實施例 44	>10000	--
實施例 45	3827	--

實施例 46	11.4	28
實施例 47	1676	--
實施例 48	518	--
實施例 49	>10000	--
實施例 50	>10000	--
實施例 51	>10000	--
實施例 52	676	--
實施例 53	161	377
實施例 54	>10000	--
實施例 55	>10000	--
實施例 56	851.48	--
實施例 57	886.16	--
實施例 58	2100.66	--
實施例 59	>10000	--
實施例 60	>10000	--
實施例 61	1203.49	--
實施例 62	199.39	445.69
實施例 63	8799.61	>5000
實施例 64	>10000	--
實施例 65	5525.91	--
實施例 66	>10000	--
實施例 67	161.77	--
實施例 68	1834.46	--
實施例 69	2322.4	--
實施例 70	1089.8	--
實施例 71	>10000	--
實施例 72	99.88	222.67
實施例 73	>10000	>5000
實施例 74	256.9	--
實施例 75	>10000	--
實施例 76	882.56	--
實施例 77	37.03	124.90
實施例 78	>10000	--
實施例 79	>10000	--
實施例 80	5045.31	--
實施例 81	8269.8	--
實施例 82	1550.99	--
實施例 83	1266.37	--

實施例 84	454.25	--
實施例 85	27.16	159.11
實施例 86	545.5	--
實施例 87	>10000	--
實施例 88	477.63	--
實施例 89	>10000	--
實施例 90	>10000	--
實施例 91	6746.15	--
實施例 92	685.65	--
實施例 93	>10000	--
實施例 94	1460.65	--
實施例 95	>10000	--
實施例 96	>10000	--
實施例 97	>10000	--
實施例 98	>10000	--
實施例 99	>10000	--
實施例 100	6767.43	--
實施例 101	>10000	--
實施例 102	>10000	--
實施例 103	>10000	--
實施例 104	>10000	--
實施例 105		
實施例 106		
實施例 107	182.93	--
實施例 108	>10000	--
實施例 109	>10000	--
實施例 110	>10000	--
實施例 111		
實施例 112		
實施例 113		
實施例 114		
實施例 115	3510.59	--
實施例 116	>10000	--
實施例 117	215.11	891.04
實施例 118	7290.1	--
實施例 119	389.58	1975.26
實施例 120	>10000	--
實施例 121	585.12	--

實施例 122	>10000	--
---------	--------	----

實驗例 3：hIDO1 體內藥效測試

實驗例 3A 模型驗證：LPS 誘導可使 C57BL/6 小鼠肺及血漿中的 Kyn 水準上升

【0583】 體內實驗中，可誘導炎症反應的化學介質如脂多糖(LPS)及干擾素 γ (IFN γ)被廣泛應用以誘導 IDO1 的體內表達。為驗證 LPS 的這一作用，執行此實驗。實驗前，將 60mg/kg 戊巴比妥鈉注射入動物腹腔以麻醉動物。深度麻醉後，使用 LPS(*E. Coli* O111:B4, Sigma-L2630)經鼻腔給藥(i.n.)對 6 只 C57BL/6 小鼠(周齡 6-8 周，體重 18-20g)進行誘導處理。LPS 溶於 PBS，劑量為 25 μ g/20 μ L 每只動物。作為對照，另 6 只小鼠經鼻腔接受了同體積 PBS 的處理。隨後照常飼養，並分別於 LPS/PBS 誘導後的 25、26 和 30 小時收集血漿，於 26 和 30 小時(每時間點 3 只動物)收集肺樣品並測定其中犬尿氨酸(Kyn)水準。Kyn 水準的測定由 LC/MS 方法完成，所用系統為 Shimadzu LCMS-8050 系統。

【0584】 實驗例 3A 結果如圖 1 所示。此實驗證實，經鼻腔給予的 O111:B4 大腸桿菌來源 LPS 可在給藥後 25-30 小時內使 C57BL/6 小鼠肺及血漿中的 Kyn 水準升高。因此，經 LPS 誘導的 C57BL/6 小鼠模型是研究 IDO1 表達及活性的有效動物模型。

【0585】 經 LPS 誘導後，C57BL/6 小鼠肺及血漿中 Kyn 水準相對於經 PBS 處理的對照組有所升高。

實驗例 3B:

IDOi 體內藥效動力學：對 LPS 誘導後的 C57BL/6 小鼠肺及血漿 Kyn 水準的削減作用

【0586】 實驗例 3A 證實，經 LPS 誘導的 C57BL/6 小鼠是研究 IDO1 表達及活性的有效模型。在此模型上，實施例 7 和參照化合物(NLG919)的體內 IDO1 抑制活性進行了驗證和比較。每組別 6 到 10 只，共 3 個組別

的 C57BL/6 小鼠(周齡 6-8 周，體重 18-20g)經劑量為 25 μ g/20 μ L 的 O111:B4 大腸桿菌 LPS 誘導。各組於誘導後 0、12 和 24 小時接受如下藥物處理(給藥體積均為 5mL/kg)：

【0587】 組別 1，口服 40%聚乙二醇 400(PEG400)水溶液作為溶劑對照；

【0588】 組別 2，口服 50mg/kg NLG919，配製於 40% PEG400 水溶液；

【0589】 組別 3，口服 50mg/kg 的 WXFL10310138，配製於 40% PEG400 水溶液。

【0590】 並於最後一次給藥結束後的 1、2、4 和 6 小時收集血漿，於 2 和 6 小時(每時間點 3 到 5 只動物)收集肺樣品並使用 LC/MS 方法測定其中 Kyn 水準。

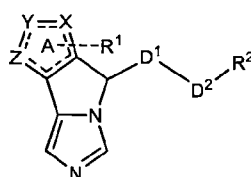
【0591】 實驗結果如圖 2，使用經 LPS 誘導的小鼠模型進行的體內藥效動力學實驗表明，實施例 7 與文 NLG919 均有效地抑制了 IDO1 的體內活性，並引起肺及血漿 Kyn 水準的下降。此外，相比於 NLG919，實施例 7 所引起的 Kyn 水準下降程度更為顯著。

【0592】 實施例 7 相比 NLG919 更顯著地降低了經 LPS 誘導的 C57BL/6 小鼠肺及血漿中的 Kyn 水準，本發明化合物對 IDO1 受體的抑制作用顯著。

【符號說明】

無

【第1項】 式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽，



(1) :

環 A 是噻吩環，A 環任意地被 1 或 2 個 R^1 取代；

D² 為單鍵、O、CH₂、CH(OH)或 CH(CH₃)；

庚基、、、、、、、、、

，上述環任選地被 1、2 或 3 個 R 取代；

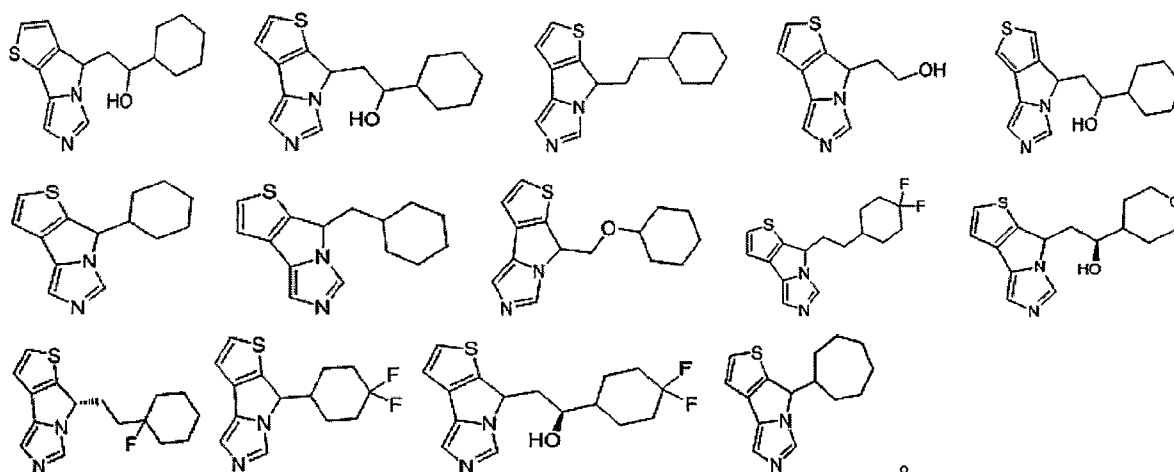
每個 R 獨立地選自 OH、氟、COOH、甲基、苯基或 ，其中甲

基、苯基或  任選地被 OH 取代。

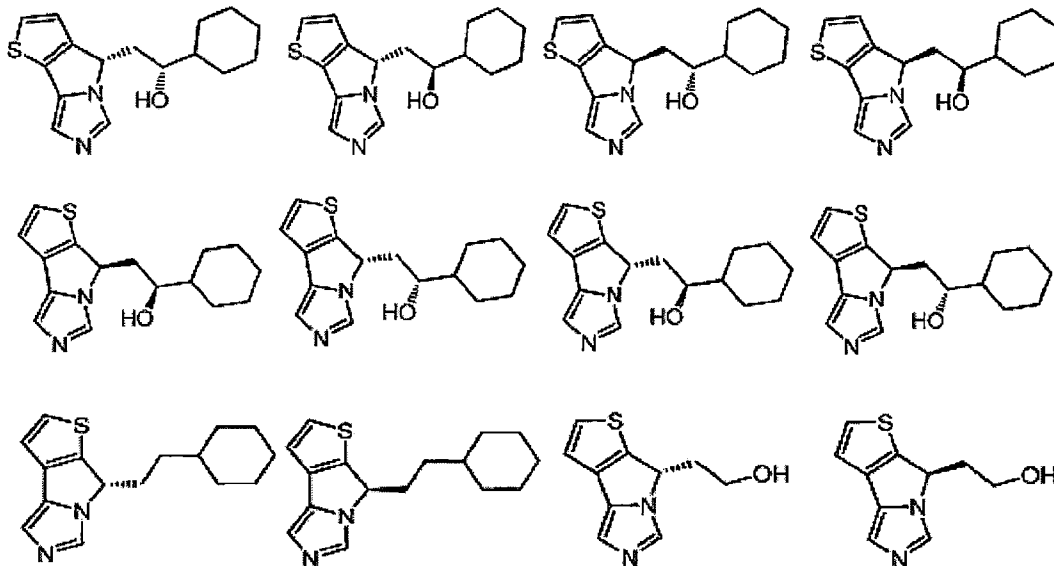
110年6月25日替換頁

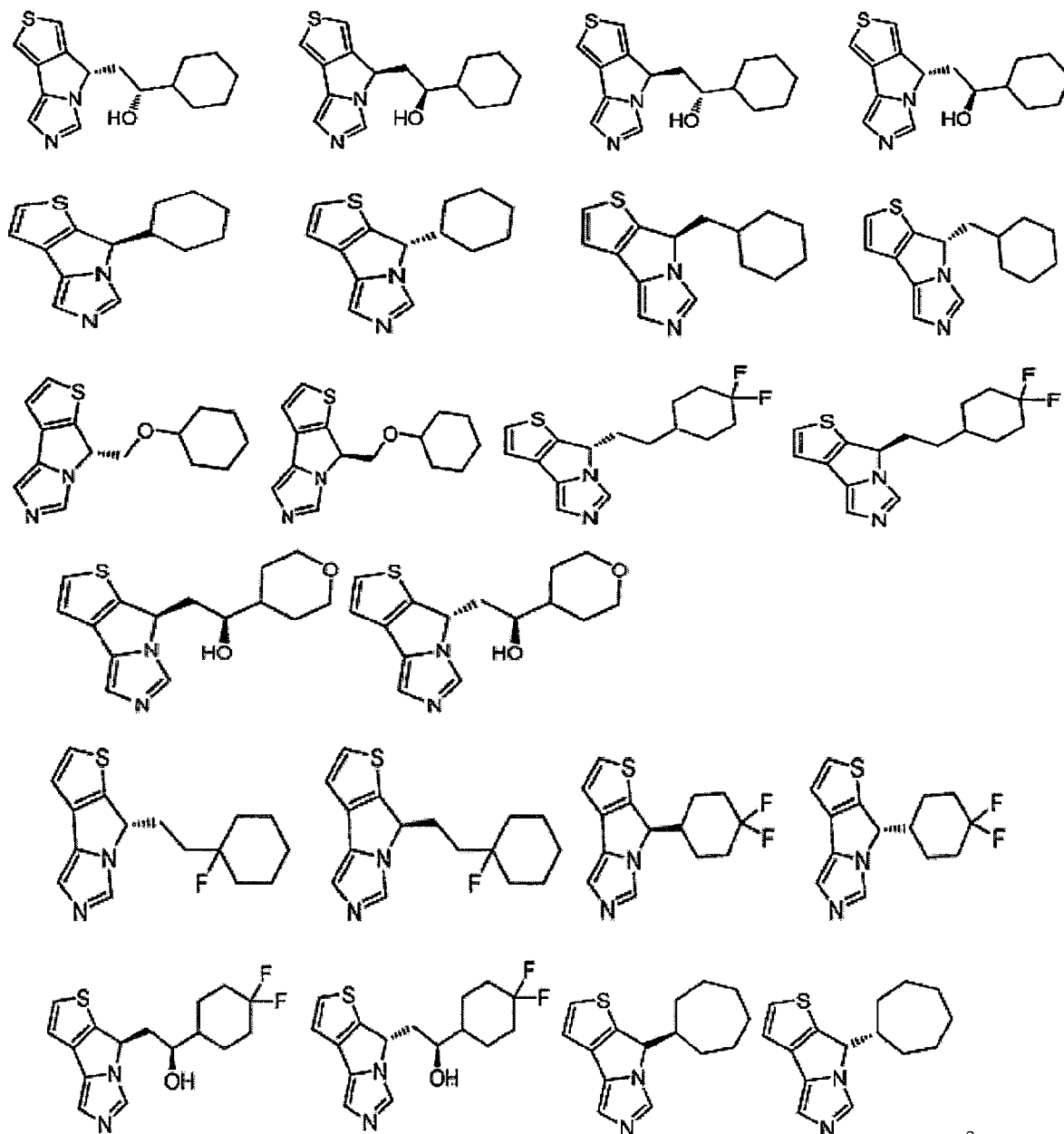
【第2項】 如請求項 1 的化合物或其藥學上可接受的鹽， $-D^1-D^2-$ 為單鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。

【第3項】 一種化合物，其選自如下化合物或其藥學上可接受的鹽：



【第4項】 一種化合物，其選自如下化合物或其藥學上可接受的鹽：





【第5項】 藥物組合物，其包含如請求項 1-4 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽和一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【第6項】 如請求項 1-4 中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽或如請求項 5 的藥物組合物在製備用於治療由吲哚 2,3-雙加氧酶(IDO)介導的免疫抑制疾病的藥物中的用途。

110年6月25日替換頁

【第7項】 如請求項 6 的用途，其中該免疫抑制疾病與傳染性疾病或癌症相關。

【第8項】 如請求項 6 或 7 的用途，其中該傳染性疾病選自下列病毒感染：流感、丙型肝炎病毒(HCV)、人乳頭狀瘤病毒(HPV)、巨細胞病毒(CMV)、脊髓灰質炎病毒、帶狀皰疹病毒、人類免疫缺陷病毒(HIV)、愛滋斯坦-巴爾二氏病毒(EBV)或柯薩奇病毒。

【第9項】 如請求項 6 或 7 的用途，其中該癌症選自結腸癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、腦癌、卵巢癌、子宮頸癌、睪丸癌、腎癌、頭或頸癌、淋巴瘤、白血病或黑素瘤。

【發明圖式】

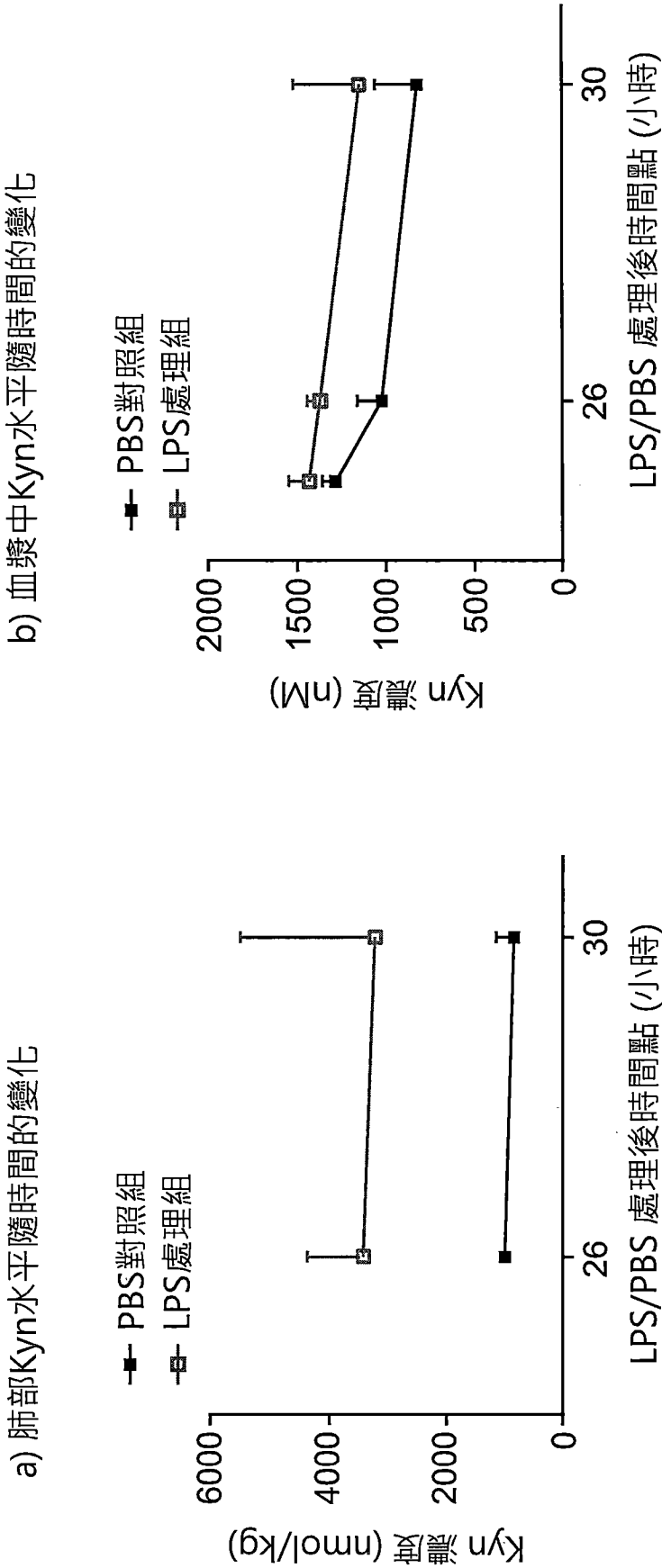


圖 1

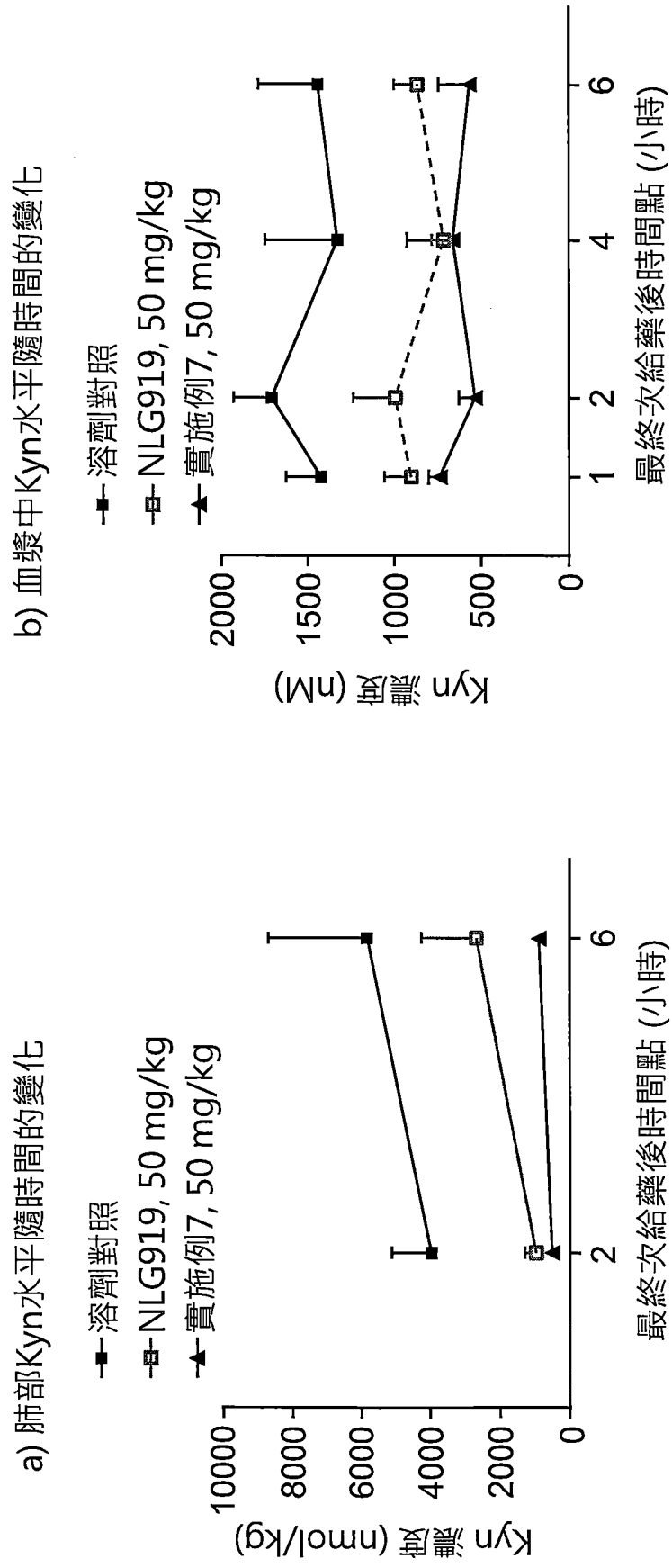


圖 2