



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201100401 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099117294

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 28 日

(51)Int. Cl. : **C07D403/04 (2006.01)**

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/29 美國

61/182,403

2010/05/14 美國

12/780,415

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

(72)發明人：洛裴茲 歐瑪 D LOPEZ, OMAR D. (AR)；陳昆 CHEN, QI (CN)；貝雷瑪 馬柯
南 BELEMA, MAKONEN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 179 頁

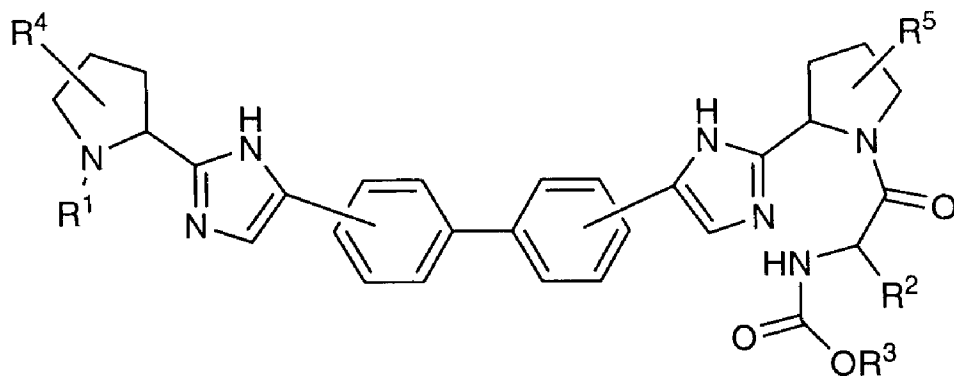
(54)名稱

C 型肝炎病毒抑制劑

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示內容係關於治療 C 型肝炎病毒(HCV)感染之化合物、組合物及方法。亦揭示含有此種化合物之醫藥組合物，及在 HCV 感染之治療上使用此等化合物之方法。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201100401 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099117294

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 28 日

(51)Int. Cl. : **C07D403/04 (2006.01)**

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/403 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/29 美國

61/182,403

2010/05/14 美國

12/780,415

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

(72)發明人：洛裴茲 歐瑪 D LOPEZ, OMAR D. (AR)；陳昆 CHEN, QI (CN)；貝雷瑪 馬柯
南 BELEMA, MAKONEN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 179 頁

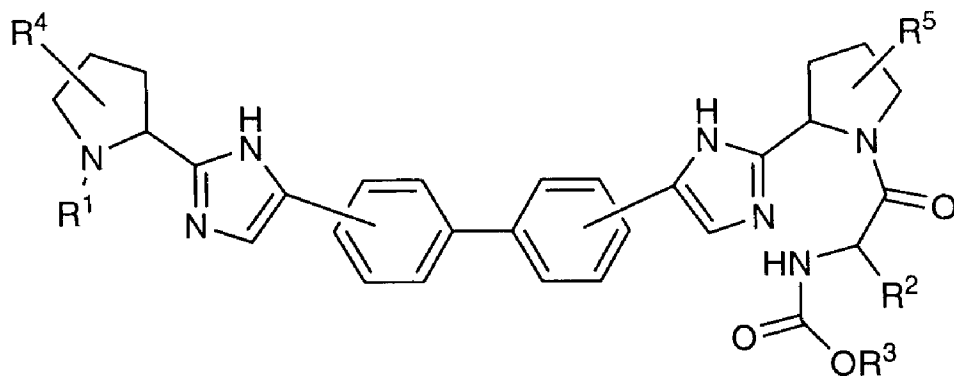
(54)名稱

C 型肝炎病毒抑制劑

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

(57)摘要

本發明揭示內容係關於治療 C 型肝炎病毒(HCV)感染之化合物、組合物及方法。亦揭示含有此種化合物之醫藥組合物，及在 HCV 感染之治療上使用此等化合物之方法。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本揭示內容一般而言係針對抗病毒化合物，且更特別是針對可抑制被C型肝炎病毒(HCV)編碼之NS5A蛋白質功能之化合物，包含此種化合物之組合物，及抑制NS5A蛋白質功能之方法。

本申請案係主張2009年5月29日提出申請之美國臨時申請案序號61/182,403之權益。

【先前技術】

HCV為一種主要人類病原，感染全世界經估計1億7千萬人-約略為被人類免疫不全病毒類型1感染數目之五倍。實質部份之此等經HCV感染之個體係發展嚴重進行性肝病，包括肝硬化與肝細胞癌。

關於HCV之現行護理標準，其係採用經PEG化之干擾素與三唑核苷之組合，在達成持續病毒回應上具有非最適宜成功率，且造成許多副作用。因此，有清楚且深深感覺之需要以發展有效治療，以此未滿足之醫療需求為訴求。

HCV為正股鏈RNA病毒。以所推論胺基酸順序之比較及在5'-未轉譯區域中之廣泛類似性為基礎，HCV已在黃病毒科中被分類為個別種屬。黃病毒科之所有成員已包封病毒粒子，其含有經由單一、不間斷、開放譯讀骨架之轉譯，而使所有已知病毒專一蛋白質進行編碼之正股鏈RNA基因組。

相當可觀之異質性係被發現於整個HCV基因組中之核苷

酸及經編碼之胺基酸順序內，此係由於缺乏有校讀能力之經編碼RNA依賴性RNA聚合酶之高誤差率所致。至少六種主要基因型已被特徵鑒定，且超過50種亞型已被描述，具有全世界分佈。HCV基因異質性之臨床重要性已証實突變之傾向，以在單一療法治療期間出現，因此需要其他治療選項供使用。基因型對於發病原理與療法之可能調制劑作用仍然難以捉摸。

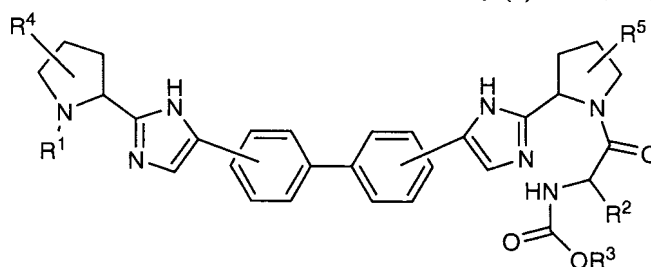
單股HCV RNA基因組為大約9500個核苷酸長度，且具有使約3000個胺基酸之單一大的多蛋白編碼之單一開放譯讀骨架(ORF)。在受感染細胞中，此多蛋白係在多個位置處被細胞與病毒蛋白酶分裂，以產生結構性與非結構性(NS)蛋白質。在HCV之情況中，成熟非結構性蛋白質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B)之產生係藉由兩種病毒蛋白酶達成。咸認第一種係為金屬蛋白酶，且在NS2-NS3接合處分裂；第二種為被包含在NS3之N-末端區域內之絲胺酸蛋白酶(於本文中亦稱為NS3蛋白酶)，且媒介NS3下游之所有後續分裂，在NS3-NS4A分裂位置以順式，而對其餘NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B位置以反式。NS4A蛋白質顯示充當多重功能，其方式是同時充作NS3蛋白酶之輔因子，且幫助NS3及其他病毒複製酶成份之細胞膜定位。NS3-NS4A複合物之形成係為適當蛋白酶活性所必須，而造成分裂事件之經增加蛋白分解效率。NS3蛋白質亦顯示核苷三磷酸酶與RNA解螺旋酶活性。NS5B(於本文中亦稱為HCV聚合酶)為RNA依賴性RNA聚合酶，其係涉及HCV以其他HCV蛋白質之

複製，包括 NS5A，在複製酶複合物中。

可用於治療 HCV 感染病患之化合物係為所需要，其係選擇性地抑制 HCV 病毒複製。特定言之，係需要有效抑制 NS5A 蛋白質功能之化合物。HCV NS5A 蛋白質係例如被描述於下列參考資料：S. L. Tan 等人，*病毒學*, 284: 1-12 (2001)；K. -J. Park 等人，*J. Biol. Chem.*, 30711-30718 (2003)；T. L. Tellinghuisen 等人，*Nature*, **435**, 374 (2005)；R. A. Love 等人，*J. Virol*, **83**, 4395 (2009)；N. Appel 等人，*J. Biol. Chem.*, **281**, 9833 (2006)；L. Huang, *J. Biol. Chem.*, **280**, 36417 (2005)；C. Rice 等人，WO2006093867。

【發明內容】

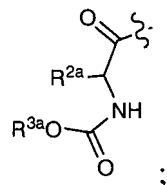
於第一方面，本揭示內容係提供式 (I) 化合物



(I),

或其藥學上可接受之鹽，其中

R^1 係選自氫、 $-C(O)R^6$ 及



R^2 與 R^{2a} 係獨立選自氫、烷基及芳基；

R^3 為環烷基；

R^{3a} 為環烷基；

R^4 與 R^5 係獨立選自氫與烷基；其中烷基可視情況與相鄰

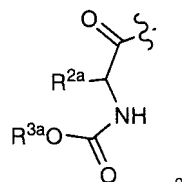
碳原子形成經稠合之三-至六員環，或視情況與其所連接之碳形成螺環狀三-至六員環；且

R^6 係選自烷氧基、烷基、芳基烷氧基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、 $(NR^c R^d)$ 烯基及 $(NR^c R^d)$ 烷基。

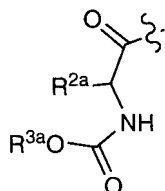
揭示內容之詳細說明

在第一方面之第一項具體實施例中，本揭示內容係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 $-C(O)R^6$ 。

在第一方面之第二項具體實施例中，本揭示內容係提供式(I)化合物，其中 R^1 為

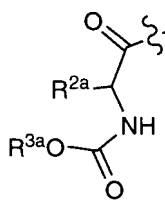


在第一方面之第三項具體實施例中，本揭示內容係提供式(I)化合物，其中 R^1 為



且 R^2 與 R^{2a} 係各為苯基。在第四項具體實施例中， R^4 與 R^5 係各為氫。

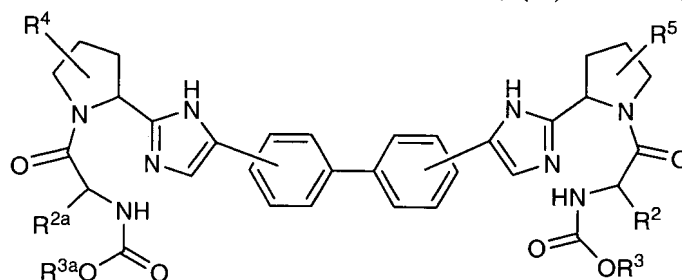
在第一方面之第五項具體實施例中，本揭示內容係提供式(I)化合物，其中 R^1 為



R^2 與 R^{2a} 係各為苯基，且 R^4 與 R^5 係各為烷基，其中各烷基可

視情況與相鄰碳原子形成經稠合之三-至六員環，或視情況與其所連接之碳形成螺環狀三-至六員環。在第六項具體實施例中， R^4 與 R^5 係各為烷基，其中各烷基係與相鄰碳原子形成經稠合之三-員環。

於第二方面，本揭示內容係提供式(II)化合物



(II),

或其藥學上可接受之鹽，其中

R^2 與 R^{2a} 係獨立選自氫、烷基及苯基；

R^3 為 C_{3-7} 環烷基；

R^{3a} 為 C_{3-7} 環烷基；且

R^4 與 R^5 係獨立選自氫與烷基；其中烷基可視情況與相鄰碳原子形成經稠合之三-員環。

於第三方面，本揭示內容係提供一種組合物，其包含式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。在第三方面之第一項具體實施例中，此組合物進一步包含至少一種具有抗-HCV活性之其他化合物。在第三方面之第二項具體實施例中，至少一種其他化合物為干擾素或三唑核苷。在第四項具體實施例中，干擾素係選自干擾素 α 2B、經PEG化之干擾素 α 、同感干擾素、干擾素 α 2A及類淋巴胚細胞干擾素 τ 。

在第二方面之第五項具體實施例中，本揭示內容係提供一種組合物，其包含式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽、藥學上可接受之載劑及至少一種具有抗-HCV活性之其他化合物，其中至少一種其他化合物係選自間白血球活素2、間白血球活素6、間白血球活素12、會提高類型1輔助T細胞回應發展之化合物、干擾RNA、反有意義RNA、愛米奎莫得(Imiqimod)、三唑核苷、肌苷5'-單磷酸脫氫酶抑制劑、金剛胺及金剛烷乙胺。

在第二方面之第六項具體實施例中，本揭示內容係提供一種組合物，其包含式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽、藥學上可接受之載劑及至少一種具有抗-HCV活性之其他化合物，其中至少一種其他化合物係有效抑制標的之功能，該標的選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV進入、HCV組裝、HCV流出、HCV NS5A蛋白質及IMPDH，以治療HCV感染。

於第四方面，本揭示內容係提供一種在病患中治療HCV感染之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽。在第四方面之第一項具體實施例中，此方法進一步包括在式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽之前、之後或同時投予至少一種具有抗-HCV活性之其他化合物。在第四方面之第二項具體實施例中，至少一種其他化合物為干擾素或三唑核苷。在第四方面之第三項具體實施例中，干擾素係選自干擾素 α 2B、經PEG化之干

擾素 α 、同感干擾素、干擾素 $\alpha 2A$ 及類淋巴胚細胞干擾素 τ 。

在第四方面之第四項具體實施例中，本揭示內容係提供一種在病患中治療 HCV 感染之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，及至少一種具有抗-HCV 活性之其他化合物，在式 (I) 化合物或其藥學上可接受鹽之前、之後或同時投予，其中至少一種其他化合物係選自間白血球活素 2、間白血球活素 6、間白血球活素 12、會提高類型 1 輔助 T 細胞回應發展之化合物、干擾 RNA、反有意義 RNA、愛米奎莫得 (Imiqimod)、三唑核苷、肌苷 5'-單磷酸脫氫酶抑制劑、金剛胺及金剛烷乙胺。

在第四方面之第五項具體實施例中，本揭示內容係提供一種在病患中治療 HCV 感染之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽，及至少一種具有抗-HCV 活性之其他化合物，在式 (I) 化合物或其藥學上可接受鹽之前、之後或同時投予，其中至少一種其他化合物係有效抑制標的之功能，該標的選自 HCV 金屬蛋白酶、HCV 絲胺酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解螺旋酶、HCV NS4B 蛋白質、HCV 進入、HCV 組裝、HCV 流出、HCV NS5A 蛋白質及 IMPDH，以治療 HCV 感染。

本揭示內容之其他具體實施例可包括兩種或多種本文中所示揭示具體實施例及/或方面之適當組合。本揭示內容之及其他具體實施例與方面係根據下文所提供之說明而明瞭。

本揭示內容之化合物亦以互變異構物存在；因此，本揭示內容亦涵蓋所有互變異構形式。

於本文中，本揭示內容之說明應與化學鍵結之定律與原理一致地解釋。

應明瞭的是，被本揭示內容所涵蓋之化合物係為對於作為藥劑使用為適當安定者。

所有在本專利說明書中引述之專利、專利申請案及文獻參考資料，均以其全文併於本文供參考。在不一致之情況中，本揭示內容，包括定義，將佔優勢。

定義

當於本專利說明書中使用時，下列術語具有所指示之意義：

於本文中使用的單數形式"一個"、"一種"及"該"係包括複數指稱，除非內文清楚地另有指述。

於本文中使用的"烯基"一詞，係指二至六個碳原子之直鏈或分枝鏈基團，含有至少一個碳-碳雙鍵。

於本文中使用的"烯氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之烯基。

於本文中使用的"烯氧基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之烯氧基。

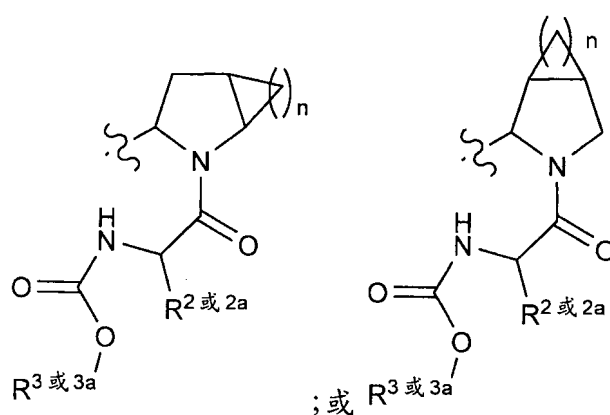
於本文中使用的"烷氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"烷氧烷基"一詞，係指被一、二或三個烷氧基取代之烷基。

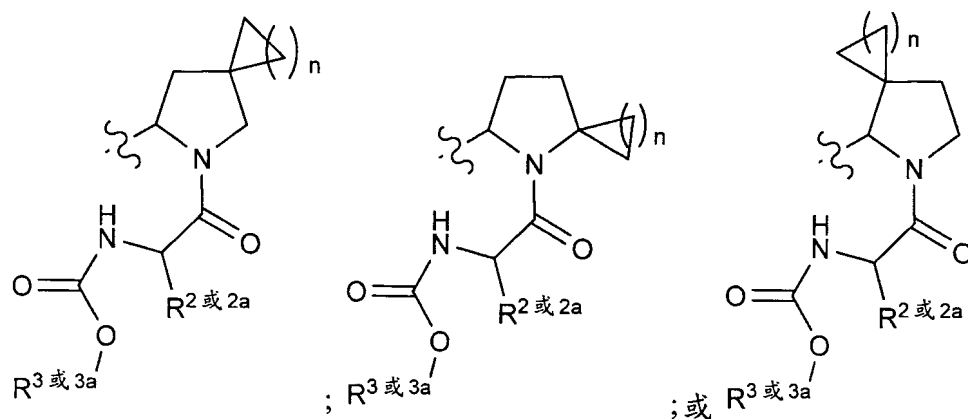
於本文中使用的"烷氧烷基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之烷氧烷基。

於本文中使用的"烷氧羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之烷氧基。

於本文中使用的"烷基"一詞，係指衍生自含有一至六個碳原子之直鏈或分枝鏈飽和烴之基團。於本揭示內容之化合物中，當 R^4 及/或 R^5 為烷基時，各烷基可視情況與相鄰碳原子形成經稠合之三-至六員環，以提供下文所示結構之一：



其中 n 為1-4，或可視情況與其所連接之碳形成螺環狀三-至六員環，以提供下文所示之結構：



其中 n 為1-4。

於本文中使用的"烷羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"烷羰基氧基"一詞，係指經過氧原子連

接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"烷基硫基"一詞，係指經過硫原子連接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"烷基磺基"一詞，係指經過磺基連接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"芳基"一詞，係指苯基或雙環狀稠合環系統，其中此等環之一或兩個為苯基。雙環狀稠合環系統包含經稠合至四-至六員芳族或非芳族碳環之苯基。本揭示內容之芳基可經過此基團中之任何可取代碳原子連接至母分子部份基團。芳基之代表性實例包括但不限於氫茛基、茛基、萘基、苯基及四氫萘基。本揭示內容之芳基係視情況被一、二、三、四或五個取代基取代，取代基獨立選自烯基、烷氧基、烷氧烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基、芳基烷氧基、芳烷基、芳基羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) 烷基、酮基及 $-P(O)OR_2$ ，其中各R係獨立選自氫與烷基；且其中芳烷基與雜環基烷基之烷基部份係為未經取代，且其中第二個芳基、芳烷基之芳基部份、芳基羰基之芳基部份、雜環基及雜環基烷基與雜環基羰基之雜環基部份係進一步視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基。

於本文中使用的"芳基烷氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之芳烷基。

於本文中使用的"芳基烷氧羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之芳基烷氧基。

於本文中使用的"芳烷基"一詞，係指被一、二或三個芳基取代之烷基。芳烷基之烷基部份係進一步視情況被一或兩個其他基團取代，取代基獨立選自烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基及 $-NR^cR^d$ ，其中雜環基係進一步視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷氧基、未經取代之芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基、 $-NR^xR^y$ 及酮基。

於本文中使用的"芳烷基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之芳烷基。

於本文中使用的"芳基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之芳基。

於本文中使用的"芳基磺醯基"一詞，係指經過磺醯基連接至母分子部份基團之芳基。

於本文中使用的"羰基"一詞，係指 $-C(O)-$ 。

於本文中使用的"羧基"一詞，係指 $-CO_2H$ 。

於本文中使用的"氰基"一詞，係指 $-CN$ 。

於本文中使用的"環烷基"一詞，係指飽和單環狀烴環系統，具有三至七個碳原子與零個雜原子。環烷基之代表性實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基及環己基。本揭示內容之環烷基係視情況被一、二、三、四或五個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、芳基、氰基、鹵

基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、羥烷基、硝基及 $-NR^xR^y$ ，其中芳基與雜環基係進一步視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基及硝基。

於本文中使用之" C_{3-7} 環烷基"一詞，係指飽和單環狀烴未經取代之環系統，具有三至七個碳原子及零個雜原子。環烷基之代表性實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

於本文中使用之"(環烷基)烷基"一詞，係指被一、二或三個環烷基取代之烷基。

於本文中使用之"環烷基氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之環烷基。

於本文中使用之"環烷基磺醯基"一詞，係指經過磺醯基連接至母分子部份基團之環烷基。

於本文中使用之"甲醯基"一詞，係指 $-CHO$ 。

於本文中使用之"鹵基"與"鹵素"術語，係指 Cl 、 Br 、 F 或 I 。

於本文中使用之"鹵烷氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之鹵烷基。

於本文中使用之"鹵烷氧基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之鹵烷氧基。

於本文中使用之"鹵烷基"一詞，係指被一、二、三或四個鹵原子取代之烷基。

於本文中使用之"雜環基"一詞，係指四-、五-、六-或七-

員環，含有一、二、三或四個獨立選自氮、氧及硫之雜原子。四-員環具有零個雙鍵，五-員環具有零至兩個雙鍵，而六-與七-員環具有零至三個雙鍵。"雜環基"一詞亦包括雙環狀基團，其中雜環基環係被稠合至另一個單環狀雜環基，或四-至六員芳族或非芳族碳環；以及經橋接之雙環狀基團，譬如 7-氮雙環并 [2.2.1]庚-7-基、2-氮雙環并 [2.2.2]辛-2-基及 2-氮雙環并 [2.2.2]辛-3-基。本揭示內容之雜環基可經過此基團中之任何碳原子或氮原子連接至母分子部份基團。雜環基之實例包括但不限於苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、二氮吡啶基、吡啶基、異喹啉基、異噻唑基、異呋唑基、嗎福啉基、呋唑基、六氮吡嗪基、六氮吡啶基、吡唑基、吡啶基、四氮吡咯基、吡咯并吡啶基、吡咯基、喹啉基、噻唑基、噻吩基及硫代嗎福啉基。本揭示內容之雜環基係視情況被一、二、三、四或五個取代基取代，取代基獨立選自烯基、烷氧基、烷氧烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) 烷基及酮基，其中芳烷基與雜環基烷基之烷基部份為未經取代，且其中芳基、芳烷基之芳基部份、芳基羰基之芳基部份、第二個雜環基及雜環基烷基與雜環基羰基之雜環基部份係進一步視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基。

於本文中使用的"雜環基烷氧基"一詞，係指經過烷氧基

連接至母分子部份基團之雜環基。

於本文中使用的"雜環基烷氧羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之雜環基烷氧基。

於本文中使用的"雜環基烷基"一詞，係指被一、二或三個雜環基取代之烷基。雜環基烷基之烷基部份係進一步視情況被一或兩個其他基團取代，取代基獨立選自烷氧基、烷羰基氧基、芳基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基及 $-NR^cR^d$ ，其中芳基係進一步視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷氧基、未經取代之芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基及 $-NR^xR^y$ 。

於本文中使用的"雜環基烷羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之雜環基烷基。

於本文中使用的"雜環基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之雜環基。

於本文中使用的"雜環基氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之雜環基。

於本文中使用的"雜環基氧基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之雜環基氧基。

於本文中使用的"羥基"一詞，係指 $-OH$ 。

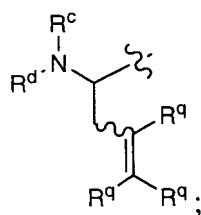
於本文中使用的"羥烷基"一詞，係指被一、二或三個羥基取代之烷基。

於本文中使用的"羥烷基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之羥烷基。

於本文中使用的"硝基"一詞，係指 $-\text{NO}_2$ 。

於本文中使用的" $-\text{NR}^c\text{R}^d$ "一詞，係指兩個基團 R^c 與 R^d ，其係經過氮原子連接至母分子部份基團。 R^c 與 R^d 係獨立選自氫、烯氧基羰基、烷氧烷基羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基氧基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧基羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥烷基羰基、 (NR^eR^f) 烷基、 (NR^eR^f) 烷羰基、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基、 $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ 及 $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^x\text{R}^y$ ，其中 R' 係選自烷基與未經取代之苯基，且其中芳烷基、芳烷基羰基、雜環基烷基及雜環基烷羰基之烷基部份係進一步視情況被一個 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 基團取代；且其中芳基，芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基及芳基磺醯基之芳基部份，雜環基，及雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基及雜環基氧基羰基之雜環基部份，係進一步視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基。

於本文中使用的" (NR^cR^d) 烯基"一詞，係指



其中 R^c 與 R^d 均如本文定義，且各 R^q 係獨立為氫或 C_{1-3} 烷基。

於本文中使用的“(NR^eR^d)烷基”一詞，係指被一或二個-NR^eR^d基團取代之烷基。(NR^eR^d)烷基之烷基部份係進一步視情況被一或兩個其他基團取代，取代基選自烷氧基、烷氧烷基羰基、烷氧羰基、烷硫基、芳基烷氧羰基、羧基、環烷基、雜環基、雜環基羰基、羥基及(NR^eR^f)羰基；其中雜環基係進一步視情況被一、二、三、四或五個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基。

於本文中使用的“-NR^eR^f”一詞，係指兩個基團R^e與R^f，其係經過氮原子連接至母分子部份基團。R^e與R^f係獨立選自氫、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳烷基、未經取代之環烷基、未經取代之(環烷基)烷基、未經取代之雜環基、未經取代之雜環基烷基、(NR^xR^y)烷基及(NR^xR^y)羰基。

於本文中使用的“(NR^eR^f)烷基”一詞，係指被一、二或三個-NR^eR^f基團取代之烷基。

於本文中使用的“(NR^eR^f)烷羰基”一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之(NR^eR^f)烷基。

於本文中使用的“(NR^eR^f)羰基”一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之-NR^eR^f基團。

於本文中使用的“(NR^eR^f)磺醯基”一詞，係指經過磺醯基連接至母分子部份基團之-NR^eR^f基團。

於本文中使用的“-NR^xR^y”一詞，係指兩個基團R^x與R^y，其係經過氮原子連接至母分子部份基團。R^x與R^y係獨立選自氫與烷基。

於本文中使用的"(NR^xR^y)烷基"一詞，係指被一、二或三個-NR^xR^y基團取代之烷基。

於本文中使用的"(NR^xR^y)羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之-NR^xR^y基團。

於本文中使用的"酮基"一詞，係指=O。

於本文中使用的"磺醯基"一詞，係指-SO₂-。

不對稱中心係存在於本揭示內容之化合物中。此等中心係藉由符號"R"或"S"指稱，依環繞對掌性碳原子之取代基組態而定。應明瞭的是，揭示內容係涵蓋所有立體化學異構形式，或其混合物，其具有抑制NS5A之能力。化合物之個別立體異構物可以合成方式製自含有對掌中心之市購可得起始物質，或藉由製備對掌異構性產物之混合物，接著分離，譬如轉化成非對映異構物之混合物，接著為分離或再結晶作用、層析技術，或對掌異構物在對掌性層析管柱上之直接分離。特定立體化學之起始化合物，係為市購可得，或可藉此項技藝中已知之技術製成與解析。

本揭示內容之某些化合物亦可以可分離之不同安定構形形式存在。由於環繞不對稱單鍵之限制旋轉，例如由於位阻現象或環應變，所致之扭轉不對稱性，可允許不同構形異構物之分離。本揭示內容包括此等化合物之各構形異構物及其混合物。

"本揭示內容之化合物"一詞，及相當措辭，係意欲包括式(I)化合物，及其藥學上可接受之對掌異構物、非對映異構物及鹽。同樣地，對中間物之指稱，係意欲包括其鹽，

在本文如此允許之處。

本揭示內容係意欲包括存在於本發明化合物中之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子序，但不同質量數之原子。作為一般實例而非限制，氫之同位素包括氕與氘。碳之同位素包括 ^{13}C 與 ^{14}C 。以同位素方式標識之本發明化合物可一般性地藉熟諳此藝者已知之習用技術或藉類似本文中所述之方法，使用適當以同位素方式標識之試劑替代在其他情況下所採用之未經標識試劑而製成。此種化合物可具有多種潛在用途，例如作為標準物與試劑，以測定生物學活性。於安定同位素之情況中，此種化合物可具有潛力以有利地修改生物學、藥理學或藥物動力學性質。

本揭示內容之化合物可以藥學上可接受之鹽存在。於本文中使用的"藥學上可接受之鹽"一詞，表示本揭示內容之化合物之鹽或兩性離子形式，其係為水或油溶性或可分散性，其係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與病患之組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏性回應或其他問題或併發症，伴隨著合理利益/風險比，且對於其所意欲之用途為有效。此等鹽可於化合物之最後單離與純化期間，或個別地經由使適當氮原子與適當酸反應而製成。代表性酸加成鹽包括醋酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽；二葡萄糖酸鹽、二氫溴酸鹽、二鹽酸鹽、二氫碘酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫

碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、1,3,5-三甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、次萘基磺酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、三氯醋酸鹽、三氟醋酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、重碳酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。可被採用以形成藥學上可接受加成鹽之酸類，其實例包括無機酸類，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸，與有機酸類，譬如草酸、順丁烯二酸、琥珀酸及檸檬酸。

鹼性加成鹽可在化合物之最後單離與純化期間製成，其方式是使羧基與適當鹼，譬如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或重碳酸鹽，或與氨或有機一級、二級或三級胺反應。藥學上可接受鹽之陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒性四級胺陽離子，譬如銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲苯胺、N-甲基六氫吡啶、N-甲基嗎福啉、二環己基胺、普魯卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺及N,N'-二苄基乙二胺。其他可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺類，包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡啶及六氫吡啶。

當可用於療法上時，治療上有效量之式(I)化合物，以及其藥學上可接受之鹽，可以原始化學品投予，活性成份可以醫藥組合物呈現。因此，揭示內容進一步提供醫藥組合物，其包含治療上有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受

之鹽，及一或多種藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。於本文中使用的"治療上有效量"一詞，係指各活性成份之總量，其係足以顯示有意義之病患利益，例如降低病毒負載。當應用至單獨投予之個別活性成份時，此術語係指單獨之成份。當應用至組合時，此術語係指會造成治療效果之活性成份之合併量，無論是合併、連續或同時投藥。式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽均如上述。載劑、稀釋劑或賦形劑必須是可接受的，其意義是可與此配方之其他成份相容，且不會有害於其接受者。根據本揭示內容之另一方面，亦提供一種製備醫藥配方之方法，其包括將式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽與一或多種藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑混合。於本文中使用的"藥學上可接受"一詞，係指此等化合物、物質、組合物及/或劑型，其係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與病患之組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏性回應或其他問題或併發症，伴隨著合理利益/風險比，且對於其所意欲之用途為有效。

醫藥配方可以單位劑型呈現，每單位劑量含有預定量之活性成份。在每天每千克體重約0.01與約250毫克("毫克/公斤")間之劑量程度，較佳係在每天約0.05與約100毫克/公斤體重間之本揭示內容之化合物，典型上係在單一療法中，用於預防與治療HCV所媒介之疾病。典型上，此揭示內容之醫藥組合物係每天投予約1至約5次，或者，以連續灌注。此種投藥可作為慢性或急性療法使用。可與載劑物質合併以產生單一劑型之活性成份量，係依被治療之症狀、

症狀之嚴重性、投藥時間、投藥途徑、所採用化合物之排泄速率、治療延續時間，及病患之年齡、性別、體重及狀態而改變。較佳單位劑量配方係為含有活性成份之如前文列舉之日服劑量或亞劑量或其適當分率者。治療可以實質上低於化合物之最適宜劑量之小劑量引發。然後，藉由小增量，增加此劑量，直到在此等狀況下達到最適宜效果為止。一般而言，最期望在將一般性地提供抗病毒有效結果而不會造成任何傷害或有害副作用之濃度含量下，投予該化合物。

當此揭示內容之組合物包含本揭示內容之化合物與一或多種其他治療或預防劑之組合時，化合物與另一種藥劑兩者通常係在單一治療服用法中正常投予劑量之約10至150%間之劑量程度下存在，而更佳係在約10與80%之間。

醫藥配方可適合藉任何適當途徑投藥，例如藉由口腔(包括面頰或舌下)、直腸、鼻、局部(包括面頰、舌下或經皮)、陰道或非經腸(包括皮下、皮內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內、靜脈內或皮內注射或灌注)途徑。此種配方可藉製藥學技藝上已知之任何方法製成，例如經由使活性成份與載劑或賦形劑產生結合。口服投藥或藉由注射投藥係為較佳。

適合口服投藥之醫藥配方，可呈現為不連續單位，譬如膠囊或片劑；粉末或顆粒；在水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用泡沫物或起泡奶油；或油在水中型液體乳化液或水在油中型乳化液。

例如，對於呈片劑或膠囊形式之口服投藥而言，可將活性藥物成份與口服、無毒性藥學上可接受之惰性載劑併用，譬如乙醇、甘油、水等。粉末係經由將化合物粉碎成適當微細大小，並與經類似方式粉碎之醫藥載劑混合而製成，該載劑譬如可食用之碳水化合物，例如澱粉或甘露醇。矯味、防腐、分散及著色劑，亦可存在。

膠囊係經由製備如前述之粉末混合物，並裝填已形成之明膠外殼而製成。助流劑與潤滑劑，譬如膠態二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固態聚乙二醇，可在裝填作業之前被添加至粉末混合物中。亦可添加崩解或促溶劑，譬如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉，以在膠囊被攝食時改良藥劑之利用性。

再者，當想要或必要時，適當黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑亦可被摻入混合物中。適當黏合劑包括澱粉，明膠，天然糖類，譬如葡萄糖或 β -乳糖，玉米增甜劑，天然與合成膠質，譬如阿拉伯膠、西黃蓍樹膠或海藻酸鈉，羧甲基纖維素、聚乙二醇等。在此等劑型中使用之潤滑劑，包括油酸鈉、氯化鈉等。崩解劑係包括但不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨土、三仙膠(xanthan gum)等。片劑係以例如下述方式調配而成，製備粉末混合物，粒化或結塊，添加潤滑劑與崩解劑，並壓製成片劑。粉末混合物係以下述方式製成，將適當地經粉碎之化合物與如上述之稀釋劑或基料混合，且視情況使用黏合劑，譬如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠或聚乙烷基四氫吡咯酮，溶解阻滯劑，譬

如石蠟，吸收加速劑，譬如四級鹽及/或吸收劑，譬如膨土、高嶺土或磷酸二鈣。粉末混合物可經造粒，其方式是以黏合劑，譬如糖漿、澱粉糊、阿拉伯膠黏液，或纖維素或聚合物質之溶液濕化，並強制經過篩網。作為粒化之一種替代方式，可使粉末混物流動經過片劑機，且其結果是不完全形成之結塊被破碎成顆粒。此等顆粒可藉由添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦油而被潤滑，以防止黏附至形成片劑之孔模。然後，將已潤滑之混合物壓縮成片劑。亦可將本揭示內容之化合物與自由流動惰性載劑合併，並直接壓縮成片劑，而未進行經過粒化或結塊步驟。可提供透明或不透明保護塗層，包括蟲膠之密封塗層、糖或聚合物質之塗層及蠟之拋光塗層。可將染料添加至此等塗層中，以區別不同單位劑量。

口服流體，譬如溶液、糖漿及酏劑，可以劑量單位形式製成，以致特定量係含有預定量之化合物。糖漿可經由使化合物溶解於適當矯味水溶液中而製成，而酏劑係經由利用無毒性媒劑而製成。增溶劑與乳化劑，譬如乙氧基化異硬脂基醇類與聚氧化乙烯花楸醇醚類，防腐劑，矯味添加劑，譬如薄荷油或天然增甜劑或糖精或其他人造增甜劑等，亦可添加。

在適當情況下，供口服投藥用之劑量單位配方可經微包膠。亦可製成此配方以延長或持續釋出，例如經由將微粒子物質塗覆或包埋在聚合體、蠟或其類似物中。

式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽亦可以微脂粒傳輸系

統形式投藥，譬如小單層狀泡囊、大單層狀泡囊及多層狀泡囊。微脂粒可製自多種磷脂類，譬如膽固醇、硬脂基胺或磷脂醯膽鹼。

式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽，亦可利用單株抗體，作為化合物分子所結合之個別載體，進行傳輸。化合物亦可與作為可成為標的藥物載體之可溶性聚合體結合。此種聚合體可包括聚乙烷基四氫吡咯酮、哌喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯醯胺、聚羥基乙基天門冬胺醯胺或被棕櫚醯基殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸。再者，此等化合物可結合至可用於達成藥物受控釋出之生物可降解聚合體種類，例如聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之經交聯或兩性嵌段共聚物。

適合經皮投藥之醫藥配方可以意欲保持與接受者之表皮密切接觸歷經長期時間之不連續貼藥呈現。例如，活性成份可藉由離子電滲療法，自貼藥傳輸，如一般性地描述於 *Pharm. Res.*, 3(6): 318 (1986) 中者。

適合局部投藥之醫藥配方，可被調配成軟膏、乳膏、懸浮液、洗劑、粉末、溶液、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣溶膠或油類。

適合直腸投藥之醫藥配方可以栓劑或以灌腸劑呈現。

適合鼻投藥之醫藥配方，其中載劑為固體，係包括具有粒子大小例如在20至500微米範圍內之一份粉末，其係以其中服用鼻粉之方式投予，意即從被保持接近鼻子之粉末容

器，藉由快速吸入經過鼻通路。其中載劑為液體，以鼻噴霧劑或鼻滴劑投藥之適當配方，包括活性成份之水性或油溶液。

適合藉吸入投藥之醫藥配方包括微細粒子粉劑或霧劑，其可利用各種類型之經計量之劑量加壓氣溶膠、霧化罐或吹藥器產生。

適合陰道投藥之醫藥配方可以陰道栓劑、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫物或噴霧配方呈現。

適合非經腸投藥之醫藥配方包括水性與非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑及使得配方與所意欲接受者之血液等滲之溶質；及水性與非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮劑與增稠劑。此等配方可被呈現於單位劑量或多劑量容器中，例如密封安瓿瓶與小玻瓶，且可被儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，在即將使用之前，只需要添加無菌液體載劑例如注射用水即可。臨時注射溶液與懸浮液可製自無菌粉末、顆粒及片劑。

應明瞭的是，除了特別於上文提及之成份以外，配方可包含其他習用於此項技藝中藥劑，關於討論中之配方類型，例如，適於口服投藥者可包含矯味劑。

"病患"一詞包括人類及其他哺乳動物兩者。

"治療"一詞係指：(i)預防疾病、病症或症狀發生在可能易罹患該疾病、病症及/或症狀，但尚未被診斷為具有該疾病之病患中；(ii)抑制疾病、病症或症狀，意即遏制其發展；及(iii)減輕該疾病、病症或症狀，意即造成該疾病、病症及

/或症狀之退化。

本揭示內容之化合物亦可與環孢素例如環孢素A一起投藥。環孢素A已在臨床試驗中被証實為具有活性以抵抗HCV (*Hepatology*, 38 : 1282 (2003) ; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 313 : 42 (2004) ; *J. Gastroenterol.*, 38 : 567 (2003))。

下表1列出可與此揭示內容之化合物一起投予之化合物之一些說明例。揭示內容之化合物可在組合療法中與其他抗-HCV活性化合物一起投藥，共同地或個別地，或藉由將化合物合併成為組合物。

表 1

商標名稱	生理學種類	抑制劑或標的之類型	來源公司
NIM811 Debio-025		環菲林(Cyclophilin) 抑制劑	Novartis Debiopharm
札遲辛(Zadaxin)		免疫調制劑	Sciclone
蘇維士(Suvus)		亞甲基藍	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9催動劑	Coley
巴塔布林 (Batabulin)(T67)	抗癌	β -微管蛋白抑制劑	Tularik公司, South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒	反有意義	ISIS醫藥公司, Carlsbad, CA/Elan 醫藥公司, New York, NY
蘇美措(Summetrel)	抗病毒	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings公司, Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗病毒	HCV抑制劑	Achillion/Gilead
吡唑并嘧啶化合物與 鹽，得自2005年5月26 日之WO2005/047288	抗病毒	HCV抑制劑	Arrow治療劑公司
列弗維林(Levovirin)	抗病毒	IMPDH抑制劑	Ribapharm公司, Costa Mesa, CA

商標名稱	生理學種類	抑制劑或標的之類型	來源公司
美利美波迪 (Merimepodib) (VX-497)	抗病毒	IMPDH抑制劑	Vertex 醫藥公司, Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗病毒	單株抗體	XTL生物醫藥公司, Rehovot, Israel
特拉普瑞伐(Telaprevir) (VX-950, LY-570310)	抗病毒	NS3絲胺酸蛋白酶 抑制劑	Vertex 醫藥公司, Cambridge, MA/ Eli Lilly公司, Indianapolis, IN
HCV-796	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Wyeth/Viropharma
NM-283	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Idenix/Novartis
GL-59728	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Gene Labs/Novartis
GL-60667	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Gilead
PSI 6130	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Roche
R1626	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Roche
2'C 甲基腺苷	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Merck
JTK-003	抗病毒	RdRp抑制劑	日本煙草公司, Tokyo, Japan
列弗維林(Levovirin)	抗病毒	三唑核苷	ICN 醫藥, Costa Mesa, CA
三唑核苷	抗病毒	三唑核苷	Schering-Plough公 司, Kenilworth, NJ
維拉嘧啶(Viramidine)	抗病毒	三唑核苷前體藥物	Ribapharm公司, Costa Mesa, CA
賀普塔酶(Heptazyme)	抗病毒	核糖酵素	Ribozyme 醫藥公司, Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Schering Plough
札達進(Zadazim)	免疫調制劑	免疫調制劑	SciClone 醫藥公司, San Mateo, CA
西普連(Ceplene)	免疫調制劑	免疫調制劑	Maxim 醫藥公司, San Diego, CA

商標名稱	生理學種類	抑制劑或標的之類型	來源公司
CellCept	免疫壓抑劑	HCV IgG免疫壓抑劑	F. Hoffmann-La Roche公司, Basel, Switzerland
西發西爾(Civacir)	免疫壓抑劑	HCV IgG免疫壓抑劑	Nabi生物醫藥公司, Boca Raton, FL
阿布非隆(Albuferon)- α	干擾素	白蛋白IFN- α 2b	人類基因組科學公司, Rockville, MD
干擾原(Infergen) A	干擾素	IFN alfacon-1	InterMune醫藥公司, Brisbane, CA
ω IFN	干擾素	IFN- ω	Intarcia治療劑
IFN- β 與EMZ701	干擾素	IFN- β 與EMZ701	Transition治療劑公司, Ontario, Canada
瑞必弗(Rebif)	干擾素	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	干擾素	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche公司, Basel, Switzerland
Intron A	干擾素	IFN- α 2b	Schering-Plough公司, Kenilworth, NJ
Intron A與札遲辛(Zadaxin)	干擾素	IFN- α 2b/ α 1-胸腺素	RegeneRx Biopharma公司, Bethesda, MD/SciClone醫藥公司, San Mateo, CA
瑞貝特隆(Rebetron)	干擾素	IFN- α 2b/三唑核苷	Schering-Plough公司, Kenilworth, NJ
約提姆(Actimmune)	干擾素	INF- γ	InterMune公司, Brisbane, CA
干擾素- β	干擾素	干擾素- β -1a	Serono
多擾素(Multiferon)	干擾素	長效IFN	Viragen/Valentis
威非隆(Wellferon)	干擾素	類淋巴胚細胞IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
歐尼非隆(Omniferon)	干擾素	天然IFN- α	Viragen公司, Plantation, FL
佩加西斯(Pegasys)	干擾素	經PEG化之IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche公司, Basel, Switzerland

商標名稱	生理學種類	抑制劑或標的之類型	來源公司
佩加西斯(Pegasys)與西普連(Ceplene)	干擾素	經PEG化之IFN- α 2a/ 免疫調制劑	Maxim醫藥公司, San Diego, CA
佩加西斯(Pegasys)與三唑核苷	干擾素	經PEG化之IFN- α 2a/ 三唑核苷	F. Hoffmann-La Roche公司, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干擾素	經PEG化之IFN- α 2b	Schering-Plough公 司, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/三唑核苷	干擾素	經PEG化之IFN- α 2b/ 三唑核苷	Schering-Plough公 司, Kenilworth, NJ
IP-501	肝臟保護	抗纖維變性	Indevus醫藥公司, Lexington, MA
IDN-6556	肝臟保護	卡斯蛋白酶抑制劑	Idun醫藥公司, San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	InterMune醫藥公 司, Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒	NS5B複製酶抑制劑	Genelabs
ANA-971	抗病毒	TLR-7催動劑	Anadys
玻西瑞維(Boceprevir)	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Schering Plough
TMS-435	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	抗病毒	絲胺酸蛋白酶抑制劑	Merck
PF-00868554	抗病毒	複製酶抑制劑	Pfizer
ANA598	抗病毒	非核苷NS5B聚合酶 抑制劑	Anadys醫藥公司, San Diego, CA, USA
IDX375	抗病毒	非核苷複製酶抑制劑	Idenix醫藥, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗病毒	NS5B聚合酶抑制劑	Boehringer Ingelheim加拿大公 司R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗病毒	核苷聚合酶抑制劑	Pharmasset, Princeton, NJ, USA

商標名稱	生理學種類	抑制劑或標的之類型	來源公司
VCH-759	抗病毒	NS5B聚合酶抑制劑	ViroChem Pharma
VCH-916	抗病毒	NS5B聚合酶抑制劑	ViroChem Pharma
GS-9190	抗病毒	NS5B聚合酶抑制劑	Gilead
PEG-干擾素 λ	抗病毒	干擾素	ZymoGenetics/ Bristol-Myers Squibb

本揭示內容之化合物亦可作為實驗室試劑使用。化合物可有助於提供研究工具，供設計病毒複製檢測、動物檢測系統及結構生物學研究之有效確認，以進一步提昇HCV疾病機制之瞭解。再者，本揭示內容之化合物可用於建立或測定其他抗病毒化合物之結合位置，例如，藉由競爭性抑制。

本揭示內容之化合物亦可用以治療或預防物料之病毒污染，因此降低與此種物料接觸之實驗室或醫療人員或病患之病毒感染危險，該物料例如血液、組織、手術儀器與衣物、實驗室儀器與衣物及血液收集或輸血裝置與物料。

本揭示內容係意欲涵蓋當藉由合成方法或藉由代謝過程製成時，具有式(I)之化合物，該代謝過程包括發生在人類或動物身體(活體內)或於活體外發生之過程中者。

於本申請案中，包括特別是在下文說明性圖式與實例中所使用之縮寫，係為熟諳此藝者所習知。所使用之一些縮寫如下：TFA表示三氟醋酸；min表示分鐘；DMSO表示二甲亞砜；RT表示室溫或滯留時間(內文將指述)；與 R_t 表示滯留時間；THF表示四氫呋喃；EDCI表示1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺；DMAP表示N,N-二甲胺基吡啶；DBU表示1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯；DEA表示二乙胺；HMDS

表示六甲基二矽氮化物；EtOAC 或 EtOAc 表示醋酸乙酯；DMF 表示 N,N-二甲基甲醯胺；MeOH 表示甲醇；Bn 表示苄基；Me 表示甲基；Et₃N 表示三乙胺；DIBAL 或 DIBALH 表示氫化二異丁基鋁；i-PrOH 或 iPrOH 表示異丙醇；TBDMS 表示第三-丁基二甲基矽烷基；h 表示小時；Boc 或 BOC 表示第三-丁氧羰基；DMA 表示 N,N-二甲基乙醯胺；OAc 表示醋酸根；及 DIPEA 或 DIEA 表示二異丙基乙胺。

本揭示內容之化合物與方法將伴隨著下述合成圖式而更為明瞭，其係說明本揭示內容之化合物可藉其製成之方法。起始物質可得自商業來源，或藉由一般熟諳此藝者所已知經良好建立之文獻方法製備。一般熟諳此藝者將立即明瞭的是，上文所定義之化合物可在下文所示之合成中，藉由適當反應物與作用劑之取代，合成而得。熟諳此藝者亦將立即明瞭的是，選擇性保護與去除保護步驟，以及步驟本身之順序，可以不同順序進行，依變數之性質而定，以成功地完成下文合成。變數均如上文定義，除非下文另有指明。

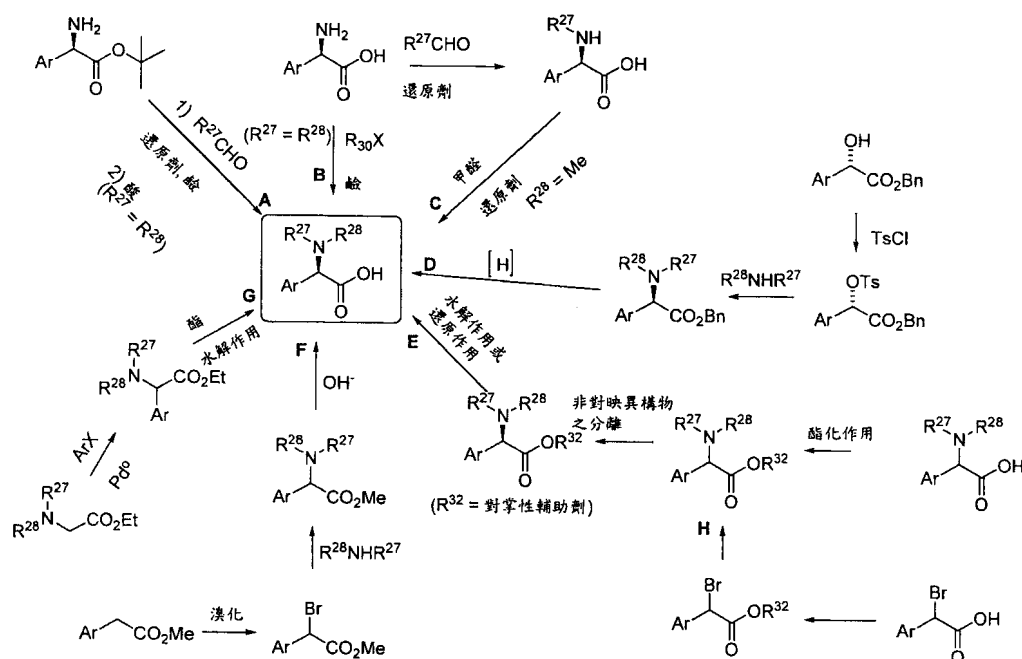
合成方法

圖式 1：經取代之苯基甘胺酸衍生物

經取代之苯基甘胺酸衍生物可藉由下文所示之多種方法製備。苯基甘胺酸第三-丁酯可以適當醛與還原劑（譬如氰基硼氫化鈉），在酸性媒質中，以還原方式烷基化（途徑 A）。此第三-丁酯之水解作用可以強酸譬如 HCl 或三氟醋酸達成。或者，苯基甘胺酸可以烷基鹵化物，譬如碘化乙烷，

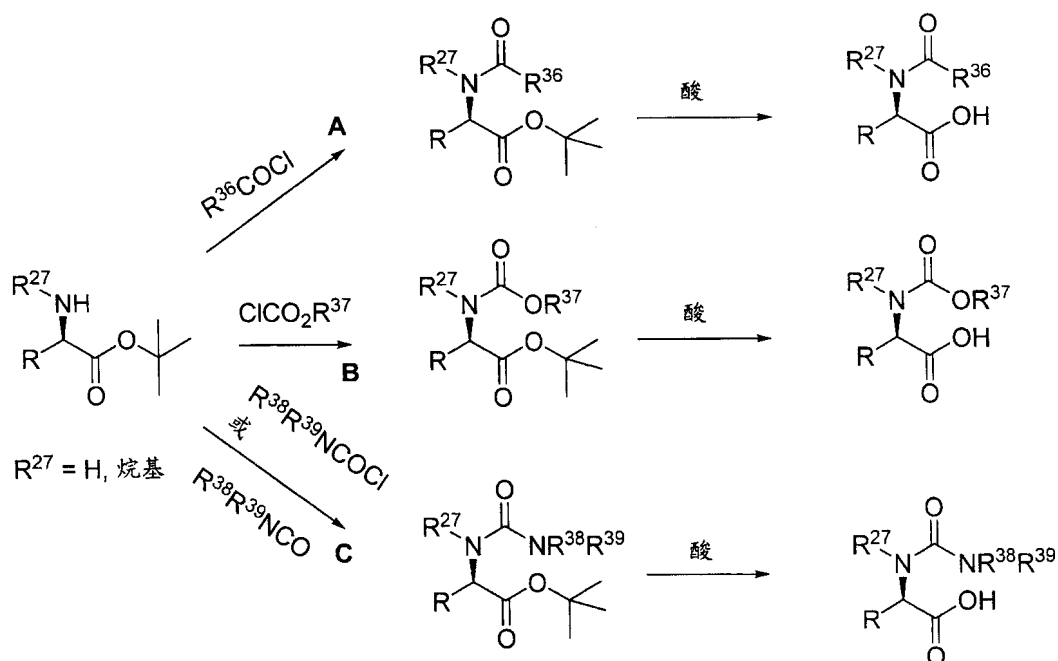
及鹼，譬如碳酸氫鈉或碳酸鉀，進行烷基化(途徑B)。途徑C係說明苯基甘胺酸之還原性烷基化作用，如在途徑A中，接著為以替代醛，譬如甲醛，於還原劑與酸存在下之第二次還原性烷基化作用。途徑D係說明經取代之苯基甘胺酸經由相應苯乙醇酸類似物之合成。二級醇之轉化成具反應潛能之脫離基，可以氯化對-甲苯磺醯達成。甲苯磺酸酯基團以適當胺之置換，接著為苄基酯之還原性移除可提供經取代之苯基甘胺酸衍生物。在途徑E中，外消旋經取代之苯基甘胺酸衍生物係經由以對掌異構上純對掌性輔助劑之酯化作用而被解析，該輔助劑譬如但不限於(+)-1-苯基乙醇、(-)-1-苯基乙醇、Evan氏喹啉酮或對掌異構上純泛醯內酯。非對映異構物之分離係經由層析(矽膠、HPLC、結晶化作用等)達成，接著移除對掌性輔助劑，提供對掌異構上純苯基甘胺酸衍生物。途徑H係說明合成順序，其係與途徑E交叉，其中前文所提及之對掌性輔助劑係在胺添加之前安裝。或者，芳基醋酸之酯可以溴離子之來源溴化，譬如溴、N-溴基琥珀醯亞胺或 CBr_4 。所形成之苄性溴化物可以多種單-或二取代之胺類，於三級胺鹼譬如三乙胺或Hunig氏鹼存在下置換。此甲酯經由以氫氧化鋰在低溫下或6N HCl於高溫下處理之水解作用，係提供經取代之苯基甘胺酸衍生物。另一種方法係示於途徑G中。甘胺酸類似物可以多種芳基鹵化物，於鈹(0)來源(譬如雙(三丁基膦)鈹)與鹼(譬如磷酸鉀)存在下衍化。所形成之酯可接著經由以鹼或酸處理而被水解。應明瞭的是，製備苯基甘胺酸衍生

物之其他習知方法係存在於此項技藝中，且可經修改，以提供在本說明文中所要之化合物。亦應明瞭的是，最後苯基甘胺酸衍生物可經由製備型 HPLC 純化至對掌異構純度大於 98%ee。



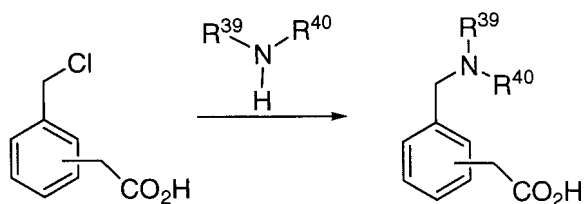
圖式 2：經醯基化之胺基酸衍生物

於本揭示內容之另一項具體實施例中，經醯基化之苯基甘胺酸衍生物可按下文所示製備。苯基甘胺酸衍生物，其中羧酸係被保護成易於移除之酯，可以氯化醯，於鹼譬如三乙胺存在下醯基化，以提供其相應之醯胺類(途徑 A)。途徑 B 係說明起始苯基甘胺酸衍生物以適當氯甲酸酯之醯化作用，而途徑 C 係顯示與適當異氰酸酯或氯化胺甲醯之反應。於途徑 A-C 中所示三種中間物之每一種可藉由熟諳此藝者已知之方法被去除保護(意即；第三-丁酯以強鹼譬如 HCl 或三氟醋酸之處理)。



圖式 3

胺基取代之苯基醋酸可經由氯基甲基苯基醋酸以過量胺之處理而製成。



共同封端基團之合成

化合物分析條件

純度評估與低解析質量分析係在與 Waters MICROMASS[®] ZQ MS 系統聯結之 Shimadzu LC 系統上進行。應注意的是，滯留時間可於機器之間稍微地改變。其他 LC 條件可應用於目前段落，除非另有指出。

條件 MS-W1

管柱 = XTERRA[®] 3.0 X 50 毫米 S7

開始 %B = 0

最後 %B = 100

梯度液時間 = 2 分鐘

停止時間 = 3 分鐘

流率 = 5 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

溶劑 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 / 90% H₂O 中

溶劑 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 / 10% H₂O 中



條件 MS-W2

管柱 = XTERRA[®] 3.0 X 50 毫米 S7

開始 %B = 0

最後 %B = 100

梯度液時間 = 3 分鐘

停止時間 = 4 分鐘

流率 = 4 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米



溶劑 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 / 90% H₂O 中

溶劑 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 / 10% H₂O 中

條件 MS-W5

管柱 = XTERRA[®] 3.0 X 50 毫米 S7

開始 %B = 0

最後 %B = 30

梯度液時間 = 2 分鐘

停止時間 = 3 分鐘

流率 = 5 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

溶劑 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 / 90% H₂O 中

溶劑 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 / 10% H₂O 中

條件 D1

管柱 = XTERRA[®] C18 3.0 X 50 毫米 S7

開始 %B = 0

最後 %B = 100

梯度液時間 = 3 分鐘

停止時間 = 4 分鐘

流率 = 4 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

溶劑 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 / 90% H₂O 中

溶劑 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 / 10% H₂O 中

條件 D2

管柱 = PHENOMENEX[®] -Luna 4.6 X 50 毫米 S10

開始 %B = 0

最後 %B = 100

梯度液時間 = 3 分鐘

停止時間 = 4 分鐘

流率 = 4 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

溶劑 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 / 90% H₂O 中

溶劑 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中

條件 M3

管柱 = XTERRA® C18 3.0 X 50 毫米 S7

開始 %B = 0

最後 %B = 40

梯度液時間 = 2 分鐘

停止時間 = 3 分鐘

● 流率 = 5 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

溶劑 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中

溶劑 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中

條件 I

管柱 = PHENOMENEX® -Luna 3.0 X 50 毫米 S10

開始 %B = 0

● 最後 %B = 100

梯度液時間 = 2 分鐘

停止時間 = 3 分鐘

流率 = 4 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

溶劑 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中

溶劑 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中

條件 II

管柱 = PHENOMENEX®-Luna 4.6 X 50 毫米 S10

開始 %B = 0

最後 %B = 100

梯度液時間 = 2 分鐘

停止時間 = 3 分鐘

流率 = 5 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

溶劑 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 / 90% H₂O 中

溶劑 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 / 10% H₂O 中

條件 III

管柱 = XTERRA® C18 3.0 x 50 毫米 S7

開始 %B = 0

最後 %B = 100

梯度液時間 = 3 分鐘

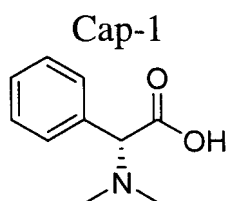
停止時間 = 4 分鐘

流率 = 4 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

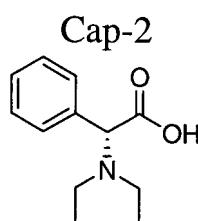
溶劑 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 / 90% H₂O 中

溶劑 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 / 10% H₂O 中



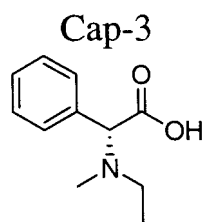
將 10% Pd/C (2.0 克) 在 甲醇 (10 毫升) 中之懸浮液添加至

(R)-2-苯基甘胺酸(10 克，66.2 毫莫耳)、甲醛(33 毫升，37 重量%，在水中)、1N HCl(30 毫升)及甲醇(30 毫升)之混合物中，並曝露至 H_2 (60 psi)，歷經 3 小時。使反應混合物經過矽藻土 (CELITE®) 過濾，且使濾液在真空中濃縮。使所形成之粗製物質自異丙醇再結晶，以提供 Cap-1 之 HCl 鹽，為白色針狀物(4.0 克)。旋光： -117.1° [$c=9.95$ 毫克/毫升，在 H_2O 中； $\lambda=589$ 毫微米]。 1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5$ ppm, 500 MHz): δ 7.43-7.34 (m, 5H), 4.14 (s, 1H), 2.43 (s, 6H); LC (條件 I): $RT=0.25$; LC/MS: 對 $[M+H]^+ C_{10}H_{14}NO_2$ 之分析計算值 180.10; 實測值 180.17; HRMS: 對 $[M+H]^+ C_{10}H_{14}NO_2$ 之分析計算值 180.1025; 實測值 180.1017。



將 $NaBH_3CN$ (6.22 克，94 毫莫耳) 分次添加至 (R)-2-苯基甘胺酸 (6.02 克，39.8 毫莫耳) 與甲醇(100 毫升)之經冷卻(冰/水)混合物中，歷經數分鐘，並攪拌 5 分鐘。逐滴添加乙醛(10 毫升)，歷經 10 分鐘，且在相同冷卻之溫度下持續攪拌 45 分鐘，並於環境溫度下 ~6.5 小時。使反應混合物以冰水浴回復冷卻，以水(3 毫升)處理，然後，藉由逐滴添加濃 HCl 使反應淬滅，歷經 ~45 分鐘，直到混合物之 pH 值為 ~1.5-2.0 止。移除冷卻浴，且持續攪拌，同時添加濃 HCl，以保持混合物之 pH 值約 1.5-2.0。將反應混合物攪拌過夜，過濾，以移除白色懸浮液，及使濾液在真空中濃縮。使粗製物質自乙醇再結晶，以兩份收取產物獲得 Cap-2 之 HCl 鹽，為發亮

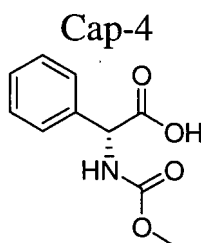
白色固體(收取產物-1: 4.16 克; 收取產物-2: 2.19 克)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): 10.44 (1.00, br s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 3.15 (br m, 2H), 2.98 (br m, 2H), 1.20 (表觀寬廣 s, 6H). 收取產物-1: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -102.21^\circ$ (c=0.357, H_2O); 收取產物-2: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -99.7^\circ$ (c=0.357, H_2O). LC (條件 I): RT = 0.43 分鐘; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 之分析計算值: 208.13; 實測值 208.26。



將乙醛(5.0 毫升, 89.1 毫莫耳)與 10% Pd/C (720 毫克)在甲醇/ H_2O (4 毫升/1 毫升)中之懸浮液連續添加至 (R)-2-苯基甘氨酸(3.096 克, 20.48 毫莫耳)、1N HCl (30 毫升)及甲醇(40 毫升)之經冷卻($\sim 15^\circ\text{C}$)混合物中。移除冷卻浴, 並將反應混合物於 H_2 氣瓶下攪拌 17 小時。添加另外之乙醛(10 毫升, 178.2 毫莫耳), 且在 H_2 大氣下持續攪拌 24 小時[註: 在整個反應中, H_2 之供應係按需要補充]。使反應混合物經過矽藻土 (CELITE[®]) 過濾, 及使濾液在真空中濃縮。使所形成之粗製物質自異丙醇再結晶, 以提供 (R)-2-(乙胺基)-2-苯基醋酸之 HCl 鹽, 為發亮白色固體(2.846 克)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 14.15 (br s, 1H), 9.55 (br s, 2H), 7.55-7.48 (m, 5H), 2.88 (br m, 1H), 2.73 (br m, 1H), 1.20 (表觀 t, $J=7.2$, 3H). LC (條件 I): RT=0.39 分鐘; >95% 均一性指數; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 之分析計算值: 180.10; 實測值 180.18。

將 10% Pd/C (536 毫克)在甲醇/ H_2O (3 毫升/1 毫升)中之懸浮

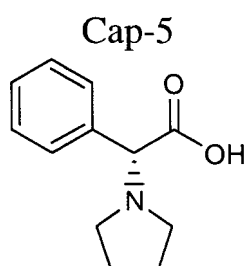
液添加至(R)-2-(乙氨基)-2-苯基醋酸/HCl (1.492 克, 6.918 毫莫耳)、甲醛(20 毫升, 37 重量%, 在水中)、1N HCl (20 毫升)及甲醇(23 毫升)之混合物中。將反應混合物於H₂氣瓶下攪拌~72 小時, 其中H₂供應係按需要補充。使反應混合物經過矽藻土(CELITE®)過濾, 並使濾液在真空中濃縮。使所形成之粗製物質自異丙醇(50 毫升)再結晶, 以提供 Cap-3 之 HCl 鹽, 為白色固體(985 毫克)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 10.48 (br s, 1H), 7.59-7.51 (m, 5H), 5.26 (s, 1H), 3.08 (表觀寬廣 s, 2H), 2.65 (br s, 3H), 1.24 (br m, 3H). LC (條件 I): RT=0.39 分鐘; >95% 均一性指數; LC/MS: 對 [M+H]⁺C₁₁H₁₆NO₂ 之分析計算值: 194.12; 實測值 194.18; HRMS: 對 [M+H]⁺C₁₁H₁₆NO₂ 之分析計算值: 194.1180; 實測值 194.1181。



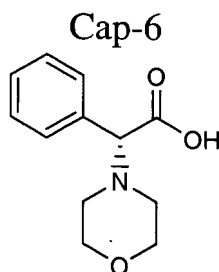
將 ClCO₂Me (3.2 毫升, 41.4 毫莫耳) 逐滴添加至(R)-2-氨基-2-苯基醋酸第三-丁酯/HCl (9.877 克, 40.52 毫莫耳) 與二異丙基乙胺(14.2 毫升, 81.52 毫莫耳)之經冷卻(冰/水) THF (410 毫升) 半溶液中, 歷經6分鐘, 並於同樣溫度下攪拌5.5 小時。在真空中移除揮發性成份, 且使殘留物於水(100 毫升)與醋酸乙酯(200 毫升)之間作分液處理。將有機層以 1N HCl (25 毫升) 與飽和 NaHCO₃ 溶液(30 毫升)洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及在真空中濃縮。將所形成之無色油自己烷研製, 過濾,

並以己烷(100 毫升)洗滌，以提供(R)-2-(甲氧羰基氨基)-2-苯基醋酸第三-丁酯，為白色固體(7.7 克)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): 7.98 (d, J =8.0, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 5.09 (d, J =8, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). LC (條件 I): R_T =1.53 分鐘; ~90% 均一性指數; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ 之分析計算值: 288.12; 實測值 288.15。

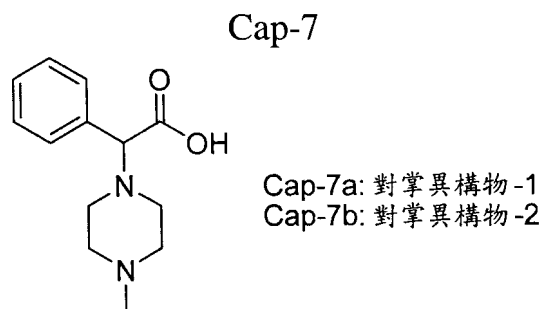
將 TFA (16 毫升) 逐滴添加至上述產物之經冷卻(冰/水) CH_2Cl_2 (160 毫升) 溶液中，歷經 7 分鐘，且移除冰浴，並將反應混合物攪拌 20 小時。由於去除保護仍然未完成，故添加另外之 TFA (1.0 毫升)，且再持續攪拌 2 小時。於真空中移除揮發性成份，並將所形成之油殘留物以乙醚(15 毫升)與己烷(12 毫升)處理，以提供沉澱物。過濾沉澱物，且以乙醚/己烷(~1:3 比例; 30 毫升)洗滌，及在真空中乾燥，以提供 Cap-4，為絨毛狀白色固體(5.57 克)。旋光: -176.9° [c =3.7 毫克/毫升，在 H_2O 中; λ =589 毫微米]。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.84 (br s, 1H), 7.96 (d, J =8.3, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 5.14 (d, J =8.3, 1H), 3.55 (s, 3H). LC (條件 I): R_T = 1.01 分鐘; >95% 均一性指數; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 之分析計算值 210.08; 實測值 210.17; HRMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 之分析計算值 210.0766; 實測值 210.0756。



將(R)-2-苯基甘胺酸(1.0克，6.62毫莫耳)、1,4-二溴基丁烷(1.57克，7.27毫莫耳)及 Na_2CO_3 (2.10克，19.8毫莫耳)在乙醇(40毫升)中之混合物，於 100°C 下加熱21小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並過濾，且使濾液在真空中濃縮。使殘留物溶於乙醇中，並以1N HCl酸化至pH 3-4，及在真空中移除揮發性成份。使所形成之粗製物質藉逆相HPLC純化(水/甲醇/TFA)，以提供Cap-5之TFA鹽，為半黏稠白色泡沫物(1.0克)。 ^1H NMR (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$, 500 MHz) δ 10.68 (br s, 1H), 7.51 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.34 (表觀寬廣 s, 2H), 3.05 (表觀寬廣 s, 2H), 1.95 (表觀寬廣 s, 4H); RT=0.30分鐘(條件I); >98%均一性指數; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 之分析計算值: 206.12; 實測值 206.25。



Cap-6之TFA鹽係自(R)-2-苯基甘胺酸與1-溴基-2-(2-溴基乙氧基)乙烷，利用Cap-5之製備方法合成。 ^1H NMR (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$, 500 MHz) δ 12.20 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 3.78 (表觀寬廣 s, 4H), 3.08 (表觀寬廣 s, 2H), 2.81 (表觀寬廣 s, 2H); RT = 0.32分鐘(條件I); >98%; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 之分析計算值: 222.11; 實測值 222.20; HRMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 之分析計算值: 222.1130; 實測值 222.1121。



將氯化對-甲苯磺醯(8.65 克，45.4 毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (200 毫升) 溶液逐滴添加至 (S)-2-羥基-2-苯基醋酸苄酯 (10.0 克，41.3 毫莫耳)、三乙胺 (5.75 毫升，41.3 毫莫耳) 及 4-二甲胺基吡啶 (0.504 克，4.13 毫莫耳) 之經冷卻 (-5°C) CH_2Cl_2 (200 毫升) 溶液中，同時保持溫度在 -5°C 與 0°C 之間。將反應物在 0°C 下攪拌 9 小時，然後於冷凍庫 (-25°C) 中儲存 14 小時。使其解凍至環境溫度，並以水 (200 毫升)、1N HCl (100 毫升) 及鹽水 (100 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮，以提供 2-苯基-2-(甲苯磺醯基氧基)醋酸苄酯，為黏稠油，其係在靜置時固化 (16.5 克)。並未確認產物之對掌性完整性，且將該產物使用於下一步驟，無需進一步純化。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5$, 500 MHz) δ 7.78 (d, $J=8.6$, 2H), 7.43-7.29 (m, 10H), 7.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.16 (d, $J=12.5$, 1H), 5.10 (d, $J=12.5$, 1H), 2.39 (s, 3H). RT=3.00 (條件 III); >90% 均一性指數; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NaO}_5\text{S}$ 之分析計算值: 419.09; 實測值 419.04。

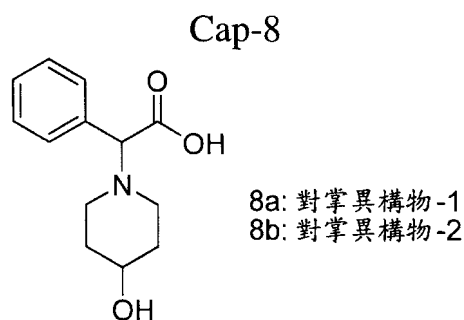
將 2-苯基-2-(甲苯磺醯基氧基)醋酸苄酯 (6.0 克，15.1 毫莫耳)、1-甲基六氫吡啶 (3.36 毫升，30.3 毫莫耳) 及 N,N-二異丙基乙胺 (13.2 毫升，75.8 毫莫耳) 之 THF (75 毫升) 溶液在 65°C 下加熱 7 小時。使反應物冷卻至環境溫度，並在真空中移除揮

發性成份。使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，且將有機層以水與鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之粗製物質藉急驟式層析純化(矽膠，醋酸乙酯)，以提供2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸苄酯，為帶橘褐色黏稠油(4.56克)。對掌性HPLC分析(CHIRALCEL® OD-H)顯示試樣為對掌異構物之混合物，呈38.2對58.7比例。對掌異構物之分離係按下述達成：使產物溶於120毫升乙醇/庚烷(1:1)中，並注射(5毫升/注射)在對掌性HPLC管柱(Chiracel OJ，5公分內徑x 50公分長度，20微米)上，以85:15庚烷/乙醇，在75毫升/分鐘下溶離，且於220微米下監測。取回對掌異構物-1(1.474克)與對掌異構物-2(2.2149克)，為黏稠油。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ =7.26, 500 MHz) 7.44-7.40 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.13 (d, J=12.5, 1H), 5.08 (d, J=12.5, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.65-2.38 (表觀寬廣 s, 8H), 2.25 (s, 3H). RT=2.10 (條件 III); >98% 均一性指數; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ 之分析計算值: 325.19; 實測值 325.20。

將2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸苄酯之任一種對掌異構物之甲醇(10毫升)溶液(1.0克，3.1毫莫耳)添加至10% Pd/C (120毫克)在甲醇(5.0毫升)中之懸浮液內。將反應混合物於小心監測下曝露至氫氣瓶，歷經<50分鐘。在反應完成後，使觸媒立即經過矽藻土(CELITE®)過濾，並使濾液於真空中濃縮，以提供Cap-7，被苯基醋酸污染，為黃褐色泡沫物(867.6毫克；質量係高於理論產率)。將產物使用於下一步驟，無需進一步純化。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ =2.5, 500 MHz)

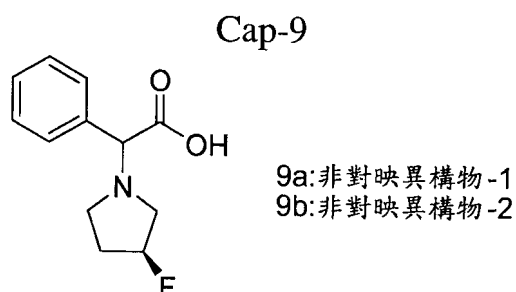
δ 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 3H), 3.92 (s, 1H), 2.63-2.48 (表觀寬廣 s, 2H), 2.48-2.32 (m, 6H), 2.19 (s, 3H); RT=0.31 (條件 II); >90% 均一性指數; LC/MS: 對 $[M+H]^+ C_{13}H_{19}N_2O_2$ 之分析計算值: 235.14; 實測值 235.15; HRMS: 對 $[M+H]^+ C_{13}H_{19}N_2O_2$ 之分析計算值: 235.1447; 實測值 235.1440。

Cap-8 與 Cap-9 之合成係根據 Cap-7 之合成進行，利用適當胺類供 SN_2 置換步驟用 (意即 4-羥基六氫吡啶對於 Cap-8，與 (S)-3-氟基四氫吡咯對於 Cap-9)，及經修正之條件，以分離個別立體異構物中間物，如下文所述。



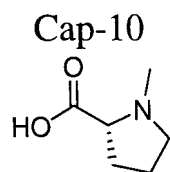
中間物 2-(4-羥基六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸苄酯之對掌異構分離係藉由採用下列條件達成：使化合物 (500 毫克) 溶於乙醇/庚烷 (5 毫升/45 毫升) 中。將所形成之溶液注射 (5 毫升/注射) 在對掌性 HPLC 管柱 (Chiracel OJ, 2 公分內徑 x 25 公分長度, 10 微米) 上，以 80:20 庚烷/乙醇，在 10 毫升/分鐘下溶離，於 220 毫微米下監測，提供 186.3 毫克對掌異構物-1 與 209.1 毫克對掌異構物-2，為淡黃色黏稠油類。此等苄基酯係根據 Cap-7 之製備進行氫解，以提供 Cap-8: 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ =2.5, 500 MHz) 7.40 (d, J=7, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.42 (m, 2H).

RT=0.28 (條件 II) ; >98% 均一性指數 ; LC/MS : 對 $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$ 之分析計算值 : 236.13 ; 實測值 236.07 ; HRMS : 對 $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}NO_3$ 之計算值 : 236.1287 ; 實測值 236.1283 。

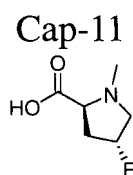


中間物 2-((S)-3-氟基四氫吡咯-1-基)-2-苯基醋酸苄酯之非對映異構分離係藉由採用下列條件達成：將酯(220 毫克)在 10 巴壓力、70 毫升/分鐘流率及 35°C 之溫度下，於對掌性 HPLC 管柱 (Chiracel OJ-H, 0.46 公分內徑 x 25 公分長度, 5 微米) 上分離，以具有 0.1% TFA 之 95% CO_2 /5% 甲醇溶離。使個別立體異構物之 HPLC 溶離液濃縮，並使殘留物溶於 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中，且以水性媒質 (10 毫升水 + 1 毫升飽和 $NaHCO_3$ 溶液) 洗滌。使有機相脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，提供 92.5 毫克溶離份-1 與 59.6 毫克溶離份-2。此等苄基酯類係根據 Cap-7 之製備進行氫解，以製備 Cap-9a 與 Cap-9b。Cap-9a (非對映異構物-1；試樣為 TFA 鹽，由於在逆相 HPLC 上，使用 H_2O /甲醇/TFA 溶劑純化所造成)： 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ =2.5, 400 MHz) 7.55-7.48 (m, 5H), 5.38 (m 之 d, $J=53.7$, 1H), 5.09 (br s, 1H), 3.84-2.82 (br m, 4H), 2.31-2.09 (m, 2H). RT=0.42 (條件 I) ; >95% 均一性指數 ; LC/MS : 對 $[M+H]^+$ $C_{12}H_{15}FNO_2$ 之分析計算值 : 224.11 ; 實測值 224.14 ; Cap-9b (非對映異構物-2) : 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ =2.5, 400 MHz) 7.43-7.21 (m, 5H), 5.19 (m 之 d, $J=55.9$, 1H), 3.97 (s, 1H),

2.95-2.43 (m, 4H), 2.19-1.78 (m, 2H). RT=0.44 (條件 I); LC/MS: 對 $[M+H]^+ C_{12}H_{15}FNO_2$ 之分析計算值: 224.11; 實測值 224.14。



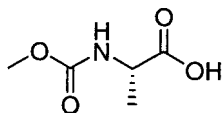
於 D-脯胺酸 (2.0 克, 17 毫莫耳) 與 甲醛 (2.0 毫升, 37 重量 %, 在 H_2O 中) 在 甲醇 (15 毫升) 中之溶液內, 添加 10% Pd/C (500 毫克) 在 甲醇 (5 毫升) 中之懸浮液。將混合物於 氫氣瓶下攪拌 23 小時。使反應混合物經過矽藻土 (CELITE®) 過濾, 及在真空中濃縮, 以提供 Cap-10, 為灰白色固體 (2.15 克)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500 MHz) 3.42 (m, 1H), 3.37 (dd, J=9.4, 6.1, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H). RT=0.28 (條件 II); >98% 均一性指數; LC/MS: 對 $[M+H]^+ C_6H_{12}NO_2$ 之分析計算值: 130.09; 實測值 129.96。



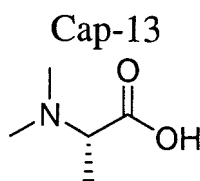
將 (2S,4R)-4-氟基四氫吡咯-2-羧酸 (0.50 克, 3.8 毫莫耳)、甲醛 (0.5 毫升, 37 重量 %, 在 H_2O 中)、12N HCl (0.25 毫升) 及 10% Pd/C (50 毫克) 在 甲醇 (20 毫升) 中之混合物, 於 氫氣瓶下攪拌 19 小時。使反應混合物經過矽藻土 (CELITE®) 過濾, 並使濾液在真空中濃縮。使殘留物自異丙醇再結晶, 以提供 Cap-11 之 HCl 鹽, 為白色固體 (337.7 毫克)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500 MHz) 5.39 (d m, J=53.7, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (ddd, J=31.5, 13.5, 4.5, 1H), 3.33 (dd, J=25.6, 13.4, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.39-2.26

(m, 1H). RT=0.28 (條件 II); >98% 均一性指數; LC/MS: 對 $[M+H]^+$ $C_6H_{11}FNO_2$ 之分析計算值: 148.08; 實測值 148.06。

Cap-12 (如同 Cap 52)

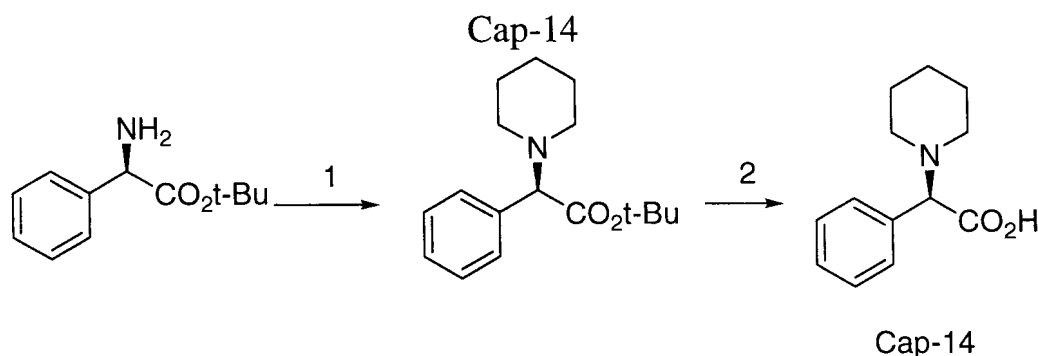


使 L-丙胺酸 (2.0 克, 22.5 毫莫耳) 溶於 10% 碳酸鈉水溶液 (50 毫升) 中, 並將氯甲酸甲酯 (4.0 毫升) 之 THF (50 毫升) 溶液添加至其中。將反應混合物於環境條件下攪拌 4.5 小時, 並在真空中濃縮。使所形成之白色固體溶於水中, 且以 1N HCl 酸化至 pH~2-3。將所形成之溶液以醋酸乙酯 (3 x 100 毫升) 萃取, 並使合併之有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及在真空中濃縮, 以提供無色油 (2.58 克)。使 500 毫克此物質藉逆相 HPLC 純化 (H_2O / 甲醇 / TFA), 提供 150 毫克 Cap-12, 為無色油。 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ =2.5, 500 MHz) 7.44 (d, J=7.3, 0.8H), 7.10 (br s, 0.2H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, J=7.3, 3H)。



將 L-丙胺酸 (2.5 克, 28 毫莫耳)、甲醛 (8.4 克, 37 重量%)、1N HCl (30 毫升) 及 10% Pd/C (500 毫克) 在甲醇 (30 毫升) 中之混合物, 於氫大氣 (50 psi) 下攪拌 5 小時。使反應混合物經過矽藻土 (CELITE®) 過濾, 並使濾液在真空中濃縮, 以提供 Cap-13 之 HCl 鹽, 為油狀物, 其係於靜置時在真空中固化 (4.4 克; 質量係高於理論產率)。使用產物無需進一步純化。 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ =2.5, 500 MHz) δ 12.1 (br s, 1H), 4.06 (q, J=7.4, 1H), 2.76

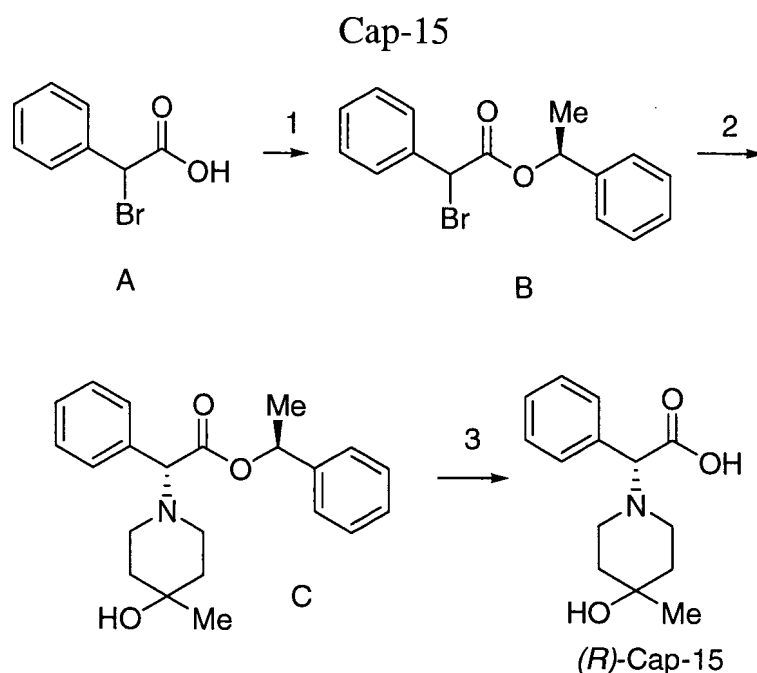
(s, 6H), 1.46 (d, J=7.3, 3H)。



步驟1：將(R)-(-)-D-苯基甘胺酸第三-丁酯(3.00克，12.3毫莫耳)、 NaBH_3CN (0.773克，12.3毫莫耳)、 KOH (0.690克，12.3毫莫耳)及醋酸(0.352毫升，6.15毫莫耳)之混合物，於 0°C 下，在甲醇中攪拌。於此混合物中，逐滴添加戊二醛(2.23毫升，12.3毫莫耳)，歷經5分鐘。當使反應混合物溫熱至環境溫度時，將其攪拌，且於相同溫度下持續攪拌16小時。接著移除溶劑，並使殘留物以10% NaOH 水溶液與醋酸乙酯進行分液處理。分離有機相，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮至乾涸，以提供透明油。使此物質藉逆相製備型HPLC純化(Primesphere C-18，30 x 100毫米； $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA)，獲得中間物酯(2.70克，56%)，為透明油。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.44 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 3.87 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.59 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.99 (t, J=11.2 Hz, 1H), 2.59 (t, J=11.4 Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.82 (d, J=1.82 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H). LC/MS：對 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ 之分析計算值：275；實測值：276($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟2：於中間物酯(1.12克，2.88毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加TFA(3毫升)。將反應混合物在環境溫度下攪拌4小時，然後使其濃縮至乾涸，獲得淡黃

色油。將此油使用逆相製備型 HPLC 純化 (Primesphere C-18, 30 x 100 毫米; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA)。合併適當溶離份，及在真空中濃縮至乾涸。接著使殘留物溶於最少量之甲醇中，並施加至 MCX LP 萃取藥筒 (2 x 6 克) 中。將藥筒以甲醇 (40 毫升) 沖洗，然後，將所要之化合物使用甲醇中之 2M 氨 (50 毫升) 溶離。合併含產物之溶離份，且濃縮，及使殘留物溶於水中。此溶液之凍乾係提供標題化合物 (0.492 克, 78%)，為淡黃色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.50 (s, 5H), 5.13 (s, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H). LC/MS：對 C₁₃H₁₇NO₂ 之分析計算值：219；實測值：220 (M+H)⁺。



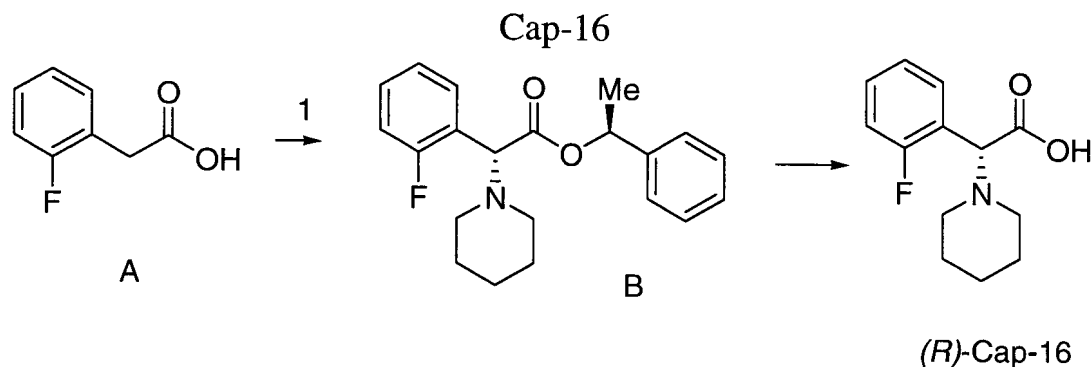
步驟 1：2-溴基-2-苯基醋酸(S)-1-苯基乙酯：於 α-溴苯基醋酸 (10.75 克, 0.050 莫耳)、(S)-(-)-1-苯基乙醇 (7.94 克, 0.065 莫耳) 及 DMAP (0.61 克, 5.0 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (100 毫升) 中之混合物內，立即添加全部固體 EDCI (12.46 克, 0.065 莫耳)。將所形成之溶液於室溫及 Ar 下攪拌 18 小時，然後，將其以

醋酸乙酯稀釋，洗滌($\text{H}_2\text{O} \times 2$ ，鹽水)，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，獲得淡黃色油。此油之急驟式層析($\text{SiO}_2/\text{己烷}-\text{醋酸乙酯}$ ，4:1)係提供標題化合物(11.64克，73%)，為白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.17 (m, 10H), 5.95 (q, $J=6.6$ Hz, 0.5H), 5.94 (q, $J=6.6$ Hz, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 1.58 (d, $J=6.6$ Hz, 1.5H), 1.51 (d, $J=6.6$ Hz, 1.5H)。

步驟2：(R)-2-(4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸(S)-1-苯基乙酯：於2-溴基-2-苯基醋酸(S)-1-苯基乙酯(0.464克，1.45毫莫耳)在THF(8毫升)中之溶液內，添加三乙胺(0.61毫升，4.35毫莫耳)，接著為碘化四丁基銨(0.215克，0.58毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後添加4-甲基-4-羥基六氫吡啶(0.251克，2.18毫莫耳)在THF(2毫升)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時，接著，將其在55-60°C(油浴溫度)下加熱4小時。然後，將已冷卻之反應混合物以醋酸乙酯(30毫升)稀釋，洗滌($\text{H}_2\text{O} \times 2$ ，鹽水)，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(0-60%醋酸乙酯-己烷)，首先提供標題化合物之(S,R)-異構物(0.306克，60%)，為白色固體，接著為其相應之(S,S)-異構物(0.120克，23%)，亦為白色固體。(S,R)-異構物： ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 5.85 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.56-2.45 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 4H), 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H). LCMS：對 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 之分析計算值：353；實測值：354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。(S,S)-異構物： ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.85 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.06 (s, 1H),

2.70-2.60 (m, 1H), 2.51 (dt, $J=6.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H), 1.50 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H). LCMS: 對 $C_{22}H_{27}NO_3$ 之分析計算值: 353; 實測值: 354 ($M+H$)⁺。

步驟3: (R)-2-(4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸: 於 (R)-2-(4-羥基-4-甲基六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸 (S)-1-苯基乙酯 (0.185 克, 0.52 毫莫耳) 在二氯甲烷 (3 毫升) 中之溶液內, 添加三氟醋酸 (1 毫升), 並將混合物於室溫下攪拌 2 小時。接著, 在真空中移除揮發性物質, 且使殘留物藉逆相製備型 HPLC 純化 (Primesphere C-18, 20 x 100 毫米; CH_3CN-H_2O -0.1% TFA), 獲得標題化合物 (為 TFA 鹽), 為淡帶藍色固體 (0.128 克, 98%)。LCMS: 對 $C_{14}H_{19}NO_3$ 之分析計算值: 249; 實測值: 250 ($M+H$)⁺。



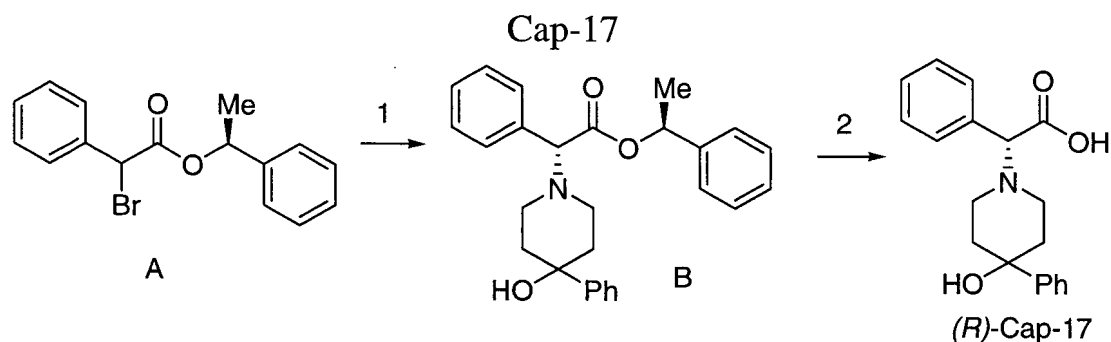
步驟1: 2-(2-氟苯基)醋酸 (S)-1-苯基乙酯: 將 2-氟苯基醋酸 (5.45 克, 35.4 毫莫耳)、(S)-1-苯基乙醇 (5.62 克, 46.0 毫莫耳)、EDCI (8.82 克, 46.0 毫莫耳) 及 DMAP (0.561 克, 4.60 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌 12 小時。然後濃縮溶劑, 並使殘留物以 H_2O -醋酸乙酯進行分液處理。分離液相, 且將水層以醋酸乙酯逆萃取 (2x)。將合併之有機相洗滌 (H_2O , 鹽水), 脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及在真空中

濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(BIOTAGE®/0-20% 醋酸乙酯-己烷)，以提供標題化合物，為無色油(8.38 克，92%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃ OD) δ 7.32-7.23 (m, 7H), 7.10-7.04 (m, 2), 5.85 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.48 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

步驟 2：(R)-2-(2-氟苯基)-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸((S)-1-苯基乙基)酯：於 2-(2-氟苯基)醋酸(S)-1-苯基乙酯(5.00 克，19.4 毫莫耳)在 THF (1200 毫升)中之溶液內，在 0°C 下，添加 DBU (6.19 克，40.7 毫莫耳)，並使溶液溫熱至室溫，同時攪拌 30 分鐘。然後，使溶液冷卻至 -78°C，且添加 CBr₄ (13.5 克，40.7 毫莫耳)在 THF (100 毫升)中之溶液，及使混合物溫熱至 -10°C，並於此溫度下攪拌 2 小時。以飽和 NH₄Cl 水溶液使反應混合物淬滅，且分離液層。將水層以醋酸乙酯逆萃取(2x)，並將合併之有機相洗滌(H₂O，鹽水)，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。於殘留物中添加六氫吡啶(5.73 毫升，58.1 毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌 24 小時。接著，於真空中濃縮揮發性物質，且使殘留物藉矽膠層析純化(BIOTAGE®/0-30% 乙醚-己烷)，以提供非對映異構物之純混合物(2:1 比例，藉¹H NMR)，為黃色油(2.07 克，31%)，伴隨著未反應之起始物質(2.53 克，51%)。非對映異構混合物之進一步層析(BIOTAGE®/0-10% 乙醚-甲苯)係提供標題化合物，為無色油(0.737 克，11%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃ OD) δ 7.52 (ddd, J=9.4, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 1), 7.23-7.23 (m, 4H), 7.02-7.23 (m, 4H), 5.86 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.39-2.45 (m, 4H), 1.52-1.58 (m, 4H), 1.40-1.42 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H). LCMS：對 C₂₁H₂₄FNO₂ 之分析計算

值：341；實測值：342 (M+H)⁺。

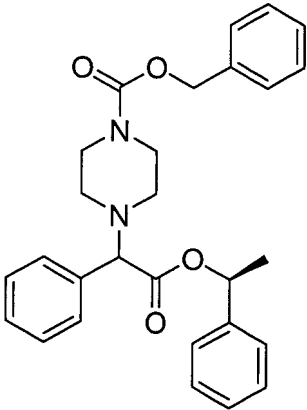
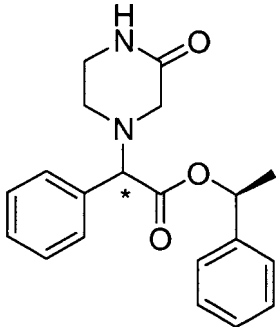
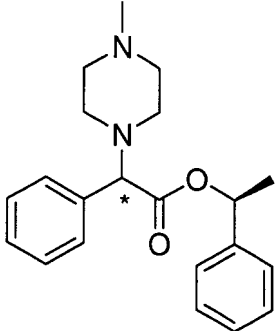
步驟3：(R)-2-(2-氟苯基)-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸：使(R)-2-(2-氟苯基)-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸((S)-1-苯基乙基)酯(0.737克，2.16毫莫耳)與20% Pd(OH)₂/C (0.070克)在乙醇(30毫升)中之混合物，於室溫及大氣壓力(H₂氣瓶)下氫化2小時。然後，將溶液以Ar滌氣，經過矽藻土(CELITE®)過濾，及在真空中濃縮。這提供標題化合物，為無色固體(0.503克，98%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 (ddd, J=9.1, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 4H), 1.84 (br s, 4H), 1.62 (br s, 2H). LCMS：對C₁₃H₁₆FNO₂之分析計算值：237；實測值：238 (M+H)⁺。

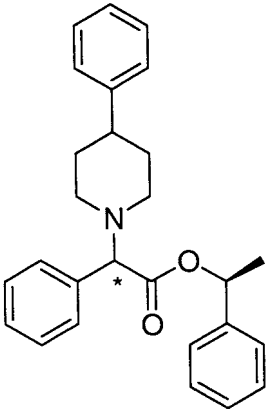


步驟1：(R)-2-(4-羥基-4-苯基六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸(S)-1-苯基乙酯：於2-溴基-2-苯基醋酸(S)-1-苯基乙酯(1.50克，4.70毫莫耳)在THF(25毫升)中之溶液內，添加三乙胺(1.31毫升，9.42毫莫耳)，接著為碘化四丁基銨(0.347克，0.94毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後添加4-苯基-4-羥基六氫吡啶(1.00克，5.64毫莫耳)在THF(5毫升)中之溶液。將混合物攪拌16小時，接著，將其以醋酸乙酯(100毫升)稀釋，洗滌(H₂O x 2，鹽水)，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。

使殘留物於矽膠管柱上純化(0-60% 醋酸乙酯-己烷)，提供非對映異構物之大約 2:1 混合物，如藉由 ^1H NMR 判斷。此等異構物之分離係使用超臨界流體層析(CHIRALCEL[®] OJ-H，30 x 250 毫米；在 CO_2 中之 20% 乙醇，於 35°C 下)進行，首先獲得標題化合物之(R)-異構物(0.534 克，27%)，為黃色油，然後為其相應之(S)-異構物(0.271 克，14%)，亦為黃色油。(S,R)-異構物： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.47 (m, 4H), 7.44-7.25 (m, 10H), 7.25-7.17 (m, 1H), 5.88 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64 (dt, $J=11.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.40 (dt, $J=11.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.20 (dt, $J=12.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.10 (dt, $J=12.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.53 (d, $J=6.5$ Hz, 3H). LCMS：對 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ 之分析計算值：415；實測值：416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺；(S,S)-異構物： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 2H), 5.88 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.68 (dt, $J=11.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.42 (dt, $J=11.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.25 (dt, $J=12.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.12 (dt, $J=12.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J=13.6, 3.0$ Hz, 1H), 1.64 (dd, $J=13.6, 3.0$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). LCMS：對 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ 之分析計算值：415；實測值：416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

下列酯類係以類似方式製成：

化合物	結構	分析數據
中間物-17a		非對映異構物1：^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (d, $J=6.41$ Hz, 3H) 2.23-2.51 (m, 4H) 3.35 (s, 4H) 4.25 (s, 1H) 5.05 (s, 2H) 5.82 (d, $J=6.71$ Hz, 1H) 7.15-7.52 (m, 15H). LCMS：對$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$之分析計算值：458.22；實測值：459.44 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$。 非對映異構物2：^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (d, $J=6.71$ Hz, 3H) 2.27-2.44 (m, 4H) 3.39 (s, 4H) 4.23 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 5.83 (d, $J=6.71$ Hz, 1H) 7.12 (dd, $J=6.41, 3.05$ Hz, 2H) 7.19-7.27 (m, 3H) 7.27-7.44 (m, 10H)。 LCMS：對$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$之分析計算值：458.22；實測值：459.44 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$。
中間物-17b		非對映異構物1：RT=11.76分鐘(條件II)；LCMS：對$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$之分析計算值：338.16實測值：339.39 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$； 非對映異構物2：RT=10.05分鐘(條件II)；LCMS：對$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$之分析計算值：338.16；實測值：339.39 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$。
中間物-17c		非對映異構物1：$T_R=4.55$分鐘(條件I)；LCMS：對$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$之分析計算值：338.20 實測值：339.45 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$； 非對映異構物2：$T_R=6.00$分鐘(條件I)；LCMS：對$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$之分析計算值：338.20 實測值：339.45 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$。

化合物	結構	分析數據
中間物-17d		非對映異構物1：RT=7.19分鐘(條件I)； LCMS：對C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 之分析計算值： 399.22 實測值：400.48 (M+H) ⁺ ； 非對映異構物2：RT=9.76分鐘(條件I)； LCMS：對C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 之分析計算值： 399.22 實測值：400.48 (M+H) ⁺ 。

關於測定滯留時間之對掌性SFC條件

條件 I

管柱：Chiralpak AD-H 管柱，4.62x50 毫米，5 微米

溶劑：90% CO₂-10% 甲醇，具有 0.1% DEA

溫度：35°C

壓力：150 巴

流率：2.0 毫升/分鐘

在 220 毫微米下之 UV 監測

注射：1.0 毫克/3 毫升 甲醇

條件 II

管柱：CHIRALCEL[®] OD-H 管柱，4.62x50 毫米，5 微米

溶劑：90% CO₂-10% 甲醇，具有 0.1% DEA

溫度：35°C

壓力：150 巴

流率：2.0 毫升/分鐘

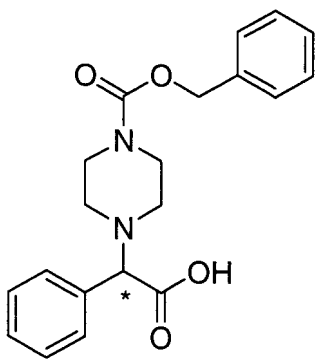
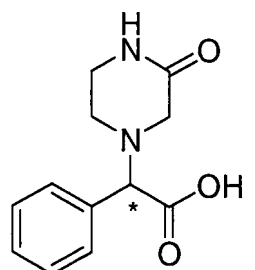
在 220 毫微米下之 UV 監測

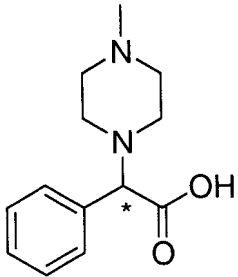
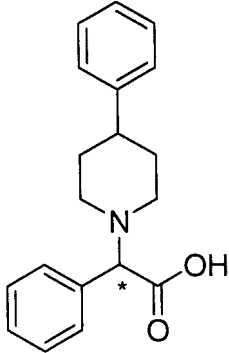
注射：1.0 毫克 / 毫升 甲醇

Cap 17 步驟 2；(R)-2-(4-羥基-4-苯基六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸：於 (R)-2-(4-羥基-4-苯基六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸 (S)-1-苯基乙酯 (0.350 克，0.84 毫莫耳) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之溶液內，添加三氟醋酸 (1 毫升)，並將混合物於室溫下攪拌 2 小時。接著，於真空中移除揮發性物質，且使殘留物藉逆相製備型 HPLC 純化 (Primesphere C-18，20 x 100 毫米；CH₃CN-H₂O-0.1% TFA)，獲得標題化合物 (為 TFA 鹽)，為白色固體 (0.230 克，88%)。LCMS：對 C₁₉H₂₁NO₃ 之分析計算值：311.15；實測值：312 (M+H)⁺。

Cap-17a 至 Cap-17-d

下列羧酸類係以光學純式，以類似方式製成：

Cap	結構	數據
Cap-17a		RT=2.21 (條件II)； ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.20-2.35 (m, 2H) 2.34-2.47 (m, 2H) 3.37 (s, 4H) 3.71 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 7.06-7.53 (m, 10H). LCMS：對 C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ 之分析計算值：354.16；實測值：355.38 (M+H) ⁺ 。
Cap-17b		RT=0.27 (條件III)；LCMS：對 C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ 之分析計算值：234.10；實測值：235.22 (M+H) ⁺ 。

Cap	結構	數據
Cap-17c		RT=0.48 (條件II)；LCMS：對C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ 之分析計算值：234.14；實測值：235.31 (M+H) ⁺ 。
Cap-17d		RT=2.21 (條件I)；LCMS：對C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ 之分析計算值：295.16；實測值：296.33 (M+H) ⁺ 。

關於測定滯留時間之 LCMS 條件

條件 I

管柱：PHENOMENEX®-Luna 4.6 X 50 毫米 S10

開始 % B=0

最後 % B=100

梯度液時間=4 分鐘

流率=4 毫升 / 分鐘

波長=220

溶劑 A=10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA

溶劑 B=90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA

條件 II

管柱：Waters-Sunfire 4.6 X 50 毫米 S5

開始 % B=0

最後 % B=100

梯度液時間=2 分鐘

流率=4 毫升 / 分鐘

波長=220

溶劑 A=10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA

溶劑 B=90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA

條件 III

○

管柱： PHENOMENEX[®] 10 μ 3.0 X 50 毫米

開始 % B=0

最後 % B=100

梯度液時間=2 分鐘

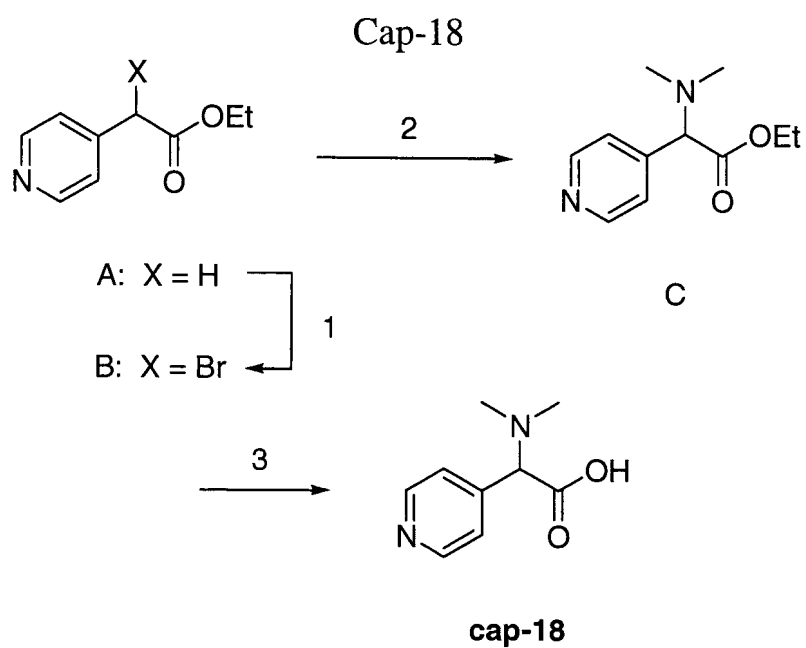
流率=4 毫升 / 分鐘

波長=220

溶劑 A=10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA

溶劑 B=90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA

○



步驟 1: (R,S)-2-(4-吡啶基)-2-溴基醋酸乙酯

於 4-吡啶基醋酸乙酯 (1.00 克, 6.05 毫莫耳) 在無水 THF (150 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 及氫氣下, 添加 DBU (0.99 毫升, 6.66 毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫, 歷經 30 分鐘, 然後使其冷卻至 -78°C。於此混合物中添加 CBr₄ (2.21 克, 6.66 毫莫耳), 並在 -78°C 下持續攪拌 2 小時。接著, 以飽和 NH₄Cl 水溶液使反應混合物淬滅, 且分離液相。將有機相洗滌 (鹽水), 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中濃縮。使所形成之黃色油藉急驟式層析立即純化 (SiO₂/己烷-醋酸乙酯, 1:1), 以提供標題化合物 (1.40 克, 95%), 為稍微不安定黃色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dd, J=4.6, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, J=4.6, 1.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H). LCMS: 對 C₉H₁₀BrNO₂ 之分析計算值: 242, 244; 實測值: 243, 245 (M+H)⁺。

步驟 2: (R,S)-2-(4-吡啶基)-2-(N,N-二甲胺基)醋酸乙酯

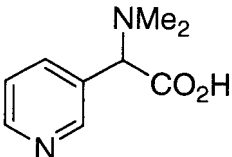
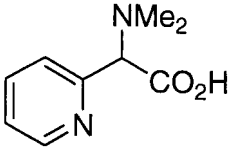
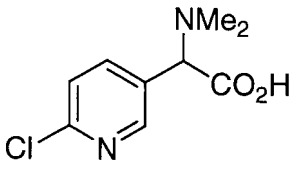
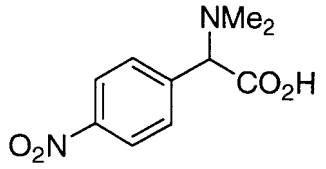
於 (R,S)-2-(4-吡啶基)-2-溴基醋酸乙酯 (1.40 克, 8.48 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液內, 在室溫下, 添加二甲胺 (2M, 在 THF 中, 8.5 毫升, 17.0 毫莫耳)。於反應完成 (如藉由薄層層析法判斷) 後, 在真空中移除揮發性物質, 並使殘留物藉急驟式層析純化 (BIOTAGE®, 40+M SiO₂ 管柱; 50%-100% 醋酸乙酯-己烷), 以提供標題化合物 (0.539 克, 31%), 為淡黃色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.22 (t, J=7.0 Hz). LCMS: 對 C₁₁H₁₆N₂O₂ 之分析計算值: 208; 實測值: 209 (M+H)⁺。

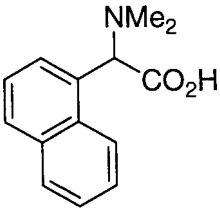
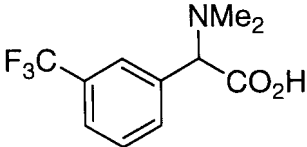
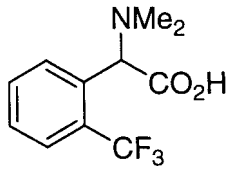
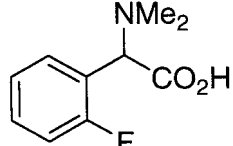
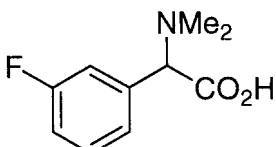
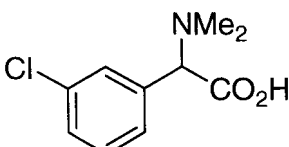
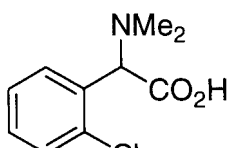
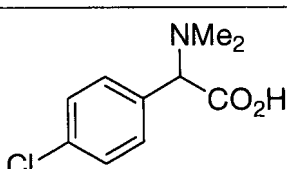
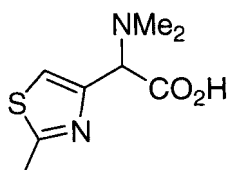
步驟3：(R,S)-2-(4-吡啶基)-2-(N,N-二甲胺基)醋酸

在室溫下，於(R,S)-2-(4-吡啶基)-2-(N,N-二甲胺基)醋酸乙酯(0.200克，0.960毫莫耳)在THF-甲醇-H₂O之混合物(1:1:1，6毫升)中之溶液內，添加粉末狀LiOH(0.120克，4.99毫莫耳)。將溶液攪拌3小時，然後，使用1N HCl使其酸化至pH 6。將水相以醋酸乙酯洗滌，接著，使其凍乾，獲得標題化合物之二鹽酸鹽，為黃色固體(含有LiCl)。將產物以本身使用在後續步驟中。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J=5.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.21 (s, 6H)。

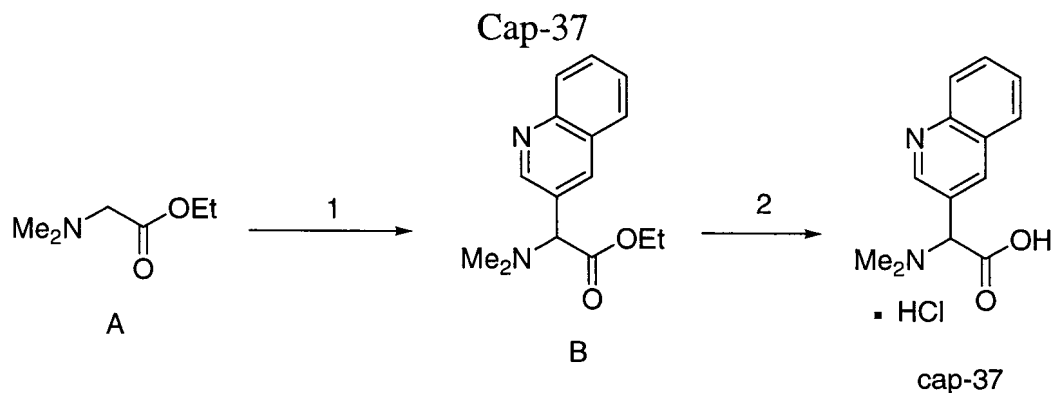
Cap-19 至 Cap-36

下列實例係以類似方式，使用上述方法製成；

Cap	結構	數據
Cap-19		LCMS：對C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ 之分析計算值：180；實測值：181 (M+H) ⁺ 。
Cap-20		LCMS：無離子化作用。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.84 (表觀t, J=5.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (表觀t, J=5.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.60 (s, 6H)。
Cap-21		LCMS：對C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ 之分析計算值：214, 216；實測值：215, 217 (M+H) ⁺ 。
Cap-22		LCMS：對C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 之分析計算值：224；實測值：225 (M+H) ⁺ 。

Cap	結構	數據
Cap-23		LCMS：對 $C_{14}H_{15}NO_2$ 之分析計算值：229； 實測值：230 (M+H) ⁺ 。
Cap-24		LCMS：對 $C_{11}H_{12}F_3NO_2$ 之分析計算值：247； 實測值：248 (M+H) ⁺ 。
Cap-25		LCMS：對 $C_{11}H_{12}F_3NO_2$ 之分析計算值：247； 實測值：248 (M+H) ⁺ 。
Cap-26		LCMS：對 $C_{10}H_{12}FNO_2$ 之分析計算值：197； 實測值：198 (M+H) ⁺ 。
Cap-27		LCMS：對 $C_{10}H_{12}FNO_2$ 之分析計算值：247； 實測值：248 (M+H) ⁺ 。
Cap-28		LCMS：對 $C_{10}H_{12}ClNO_2$ 之分析計算值：213； 實測值：214 (M+H) ⁺ 。
Cap-29		LCMS：對 $C_{10}H_{12}ClNO_2$ 之分析計算值：213； 實測值：214 (M+H) ⁺ 。
Cap-30		LCMS：對 $C_{10}H_{12}ClNO_2$ 之分析計算值：213； 實測值：214 (M+H) ⁺ 。
Cap-31		LCMS：對 $C_8H_{12}N_2O_2S$ 之分析計算值：200； 實測值：201 (M+H) ⁺ 。

Cap	結構	數據
Cap-32		LCMS：對C ₈ H ₁₁ NO ₂ S之分析計算值：185； 實測值：186 (M+H) ⁺ 。
Cap-33		LCMS：對C ₈ H ₁₁ NO ₂ S之分析計算值：185； 實測值：186 (M+H) ⁺ 。
Cap-34		LCMS：對C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ 之分析計算值：220； 實測值：221 (M+H) ⁺ 。
Cap-35		LCMS：對C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S之分析計算值：235； 實測值：236 (M+H) ⁺ 。
Cap-36		LCMS：對C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S之分析計算值：250； 實測值：251 (M+H) ⁺ 。



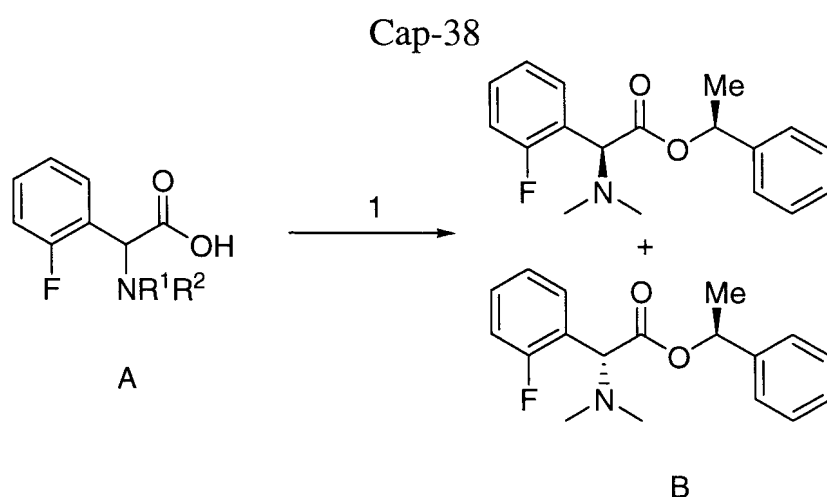
步驟 1：(R,S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N,N-二甲胺基)-醋酸乙酯

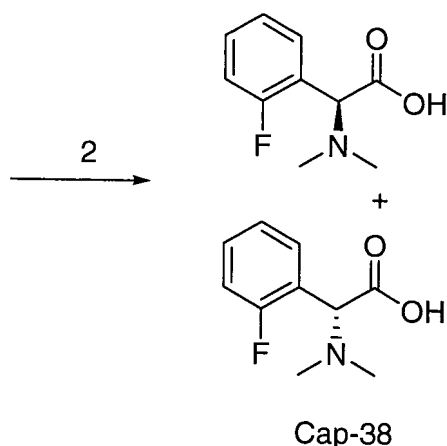
使 N,N-二甲胺基醋酸乙酯 (0.462 克，3.54 毫莫耳)、K₃PO₄ (1.90 克，8.95 毫莫耳)、Pd(t-Bu₃P)₂ (0.090 克，0.176 毫莫耳) 及甲苯 (10 毫升) 之混合物，以 Ar 氣泡之氣流脫氣 15 分鐘。接著，將反應混合物於 100°C 下加熱 12 小時，然後，使其冷卻至室溫，並倒入 H₂O 中。將混合物以醋酸乙酯萃取 (2x)，且將合併之有機相洗滌 (H₂O，鹽水)，脫水乾燥 (Na₂SO₄)

，過濾，及在真空中濃縮。首先，使殘留物藉逆相製備型 HPLC (Primesphere C-18, 30 x 100 毫米; CH₃CN-H₂O-5 mM NH₄OAc) ，接著藉急驟式層析純化 (SiO₂/己烷-醋酸乙酯, 1:1) ，以提供標題化合物 (0.128 克, 17%) ，為橘色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.77 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.15 (t, J=7.0 Hz, 3H). LCMS: 對 C₁₅H₁₈N₂O₂ 之分析計算值: 258; 實測值: 259 (M+H)⁺。

步驟 2: (R,S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N,N-二甲胺基)醋酸

將 (R,S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N,N-二甲胺基)醋酸乙酯 (0.122 克, 0.472 毫莫耳) 與 6M HCl (3 毫升) 之混合物於 100°C 下加熱 12 小時。在真空中移除溶劑，以提供標題化合物之二鹽酸鹽 (0.169 克, >100%) ，為淡黃色泡沫物。將未純化之物質使用於後續步驟，無需進一步純化。LCMS: 對 C₁₃H₁₄N₂O₂ 之分析計算值: 230; 實測值: 231 (M+H)⁺。





步驟 1: (R)-2-(二甲胺基)-2-(2-氟苯基)醋酸 ((S)-1-苯基乙基)酯與 (S)-2-(二甲胺基)-2-(2-氟苯基)醋酸 ((S)-1-苯基乙基)酯

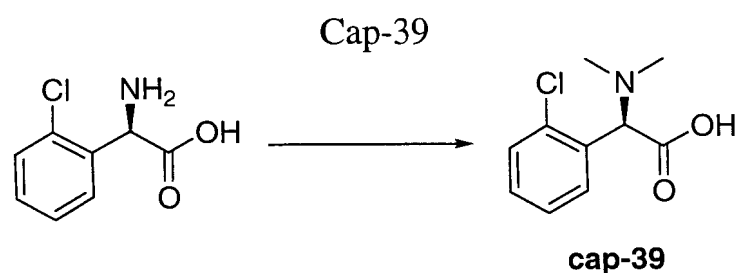
於 (RS)-2-(二甲胺基)-2-(2-氟苯基)醋酸 (2.60 克, 13.19 毫莫耳)、DMAP (0.209 克, 1.71 毫莫耳) 及 (S)-1-苯基乙醇 (2.09 克, 17.15 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (40 毫升) 中之混合物內, 添加 EDCI (3.29 克, 17.15 毫莫耳), 並使混合物在室溫下攪拌 12 小時。然後, 於真空中移除溶劑, 且使殘留物以醋酸乙酯- H_2O 進行分液處理。分離液層, 將水層以醋酸乙酯逆萃取 (2x), 並將合併之有機相洗滌 (H_2O , 鹽水), 脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化 (BIOTAGE®/ 0-50% 乙醚-己烷)。接著, 將所形成之純非對映異構混合物藉由逆相製備型 HPLC 分離 (Primesphere C-18, 30 x 100 毫米; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{ TFA}$), 首先獲得 (R)-2-(二甲胺基)-2-(2-氟苯基)醋酸 (S)-1-苯乙酯 (0.501 克, 13%), 然後為 (S)-2-(二甲胺基)-2-(2-氟苯基)-醋酸 (S)-1-苯乙酯 (0.727 克, 18%), 兩者皆為其 TFA 鹽。(S,R)-異構物: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.70 (m, 1H), 7.55-7.60 (ddd, $J=9.4, 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H), 6.04 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.84 (s, 6H), 1.43 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

LCMS：對 $C_{18}H_{20}FNO_2$ 之分析計算值：301；實測值：302 $(M+H)^+$ ；(S,S)-異構物： 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.63 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 6H), 7.00 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 2H), 6.02 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.54 (d, $J=6.5$ Hz, 3H). LCMS：對 $C_{18}H_{20}FNO_2$ 之分析計算值：301；實測值：302 $(M+H)^+$ 。

步驟2：(R)-2-(二甲胺基)-2-(2-氟苯基)醋酸

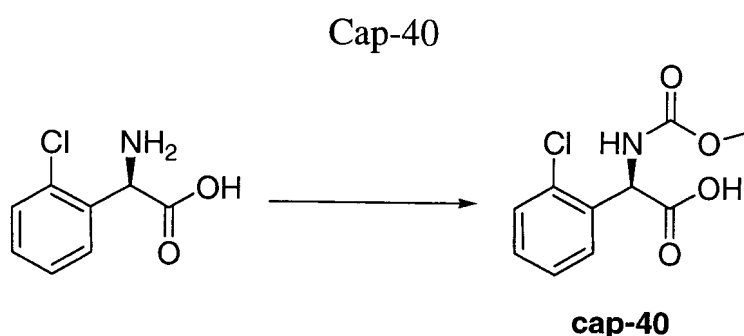
使(R)-2-(二甲胺基)-2-(2-氟苯基)醋酸((S)-1-苯基乙基)酯 TFA 鹽 (1.25 克，3.01 毫莫耳) 與 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.125 克) 在乙醇 (30 毫升) 中之混合物，於室溫及大氣壓力 (H_2 氣瓶) 下氫化 4 小時。然後，將溶液以 Ar 滌氣，經過矽藻土 (CELITE[®]) 過濾，及在真空中濃縮。這獲得標題化合物，為無色固體 (0.503 克，98%)。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.63 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.86 (s, 6H). LCMS：對 $C_{10}H_{12}FNO_2$ 之分析計算值：197；實測值：198 $(M+H)^+$ 。

S-異構物可以類似方式，得自 (S)-2-(二甲胺基)-2-(2-氟苯基) 醋酸((S)-1-苯基乙基)酯 TFA 鹽。



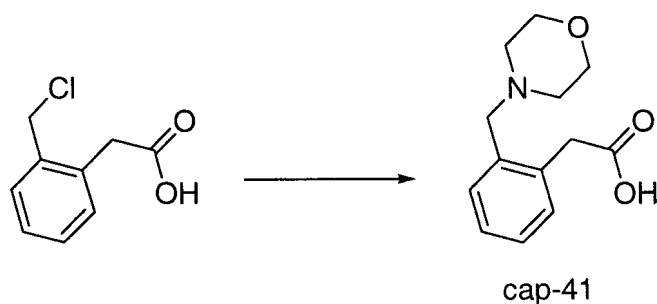
使(R)-2-(2-氯苯基)甘胺酸 (0.300 克，1.62 毫莫耳)、甲醛 (35% 水溶液，0.80 毫升，3.23 毫莫耳) 及 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.050 克) 之混合物，於室溫及大氣壓力 (H_2 氣瓶) 下氫化 4 小時。然後，將溶液以 Ar 滌氣，經過矽藻土 (CELITE[®]) 過濾，及在真空中

濃縮。使殘留物藉逆相製備型 HPLC 純化 (Primesphere C-18, 30 x 100 毫米; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA), 獲得標題化合物 (R)-2-(二甲氨基)-2-(2-氯苯基)醋酸之 TFA 鹽, 為無色油 (0.290 克, 55%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.59-7.65 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.87 (s, 6H). LCMS: 對 C₁₀H₁₂ClNO₂ 之分析計算值: 213; 實測值: 214 (M+H)⁺。



於 (R)-2-(2-氯苯基)甘氨酸 (1.00 克, 5.38 毫莫耳) 與 NaOH (0.862 克, 21.6 毫莫耳) 在 H₂O (5.5 毫升) 中之冰冷溶液內, 逐滴添加氯甲酸甲酯 (1.00 毫升, 13.5 毫莫耳)。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時, 然後, 藉由添加濃 HCl (2.5 毫升) 使其酸化。將混合物以醋酸乙酯萃取 (2x), 並將合併之有機相洗滌 (H₂O, 鹽水), 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中濃縮, 獲得標題化合物 (R)-2-(甲氧羰基氨基)-2-(2-氯苯基)醋酸, 為黃橘色泡沫物 (1.31 克, 96%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39-7.43 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.65 (s, 3H). LCMS: 對 C₁₀H₁₀ClNO₄ 之分析計算值: 243; 實測值: 244 (M+H)⁺。

Cap-41

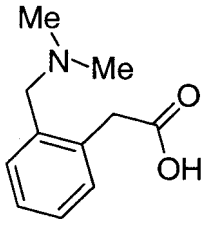
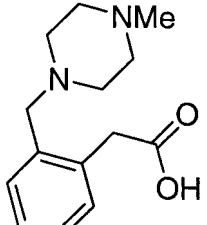


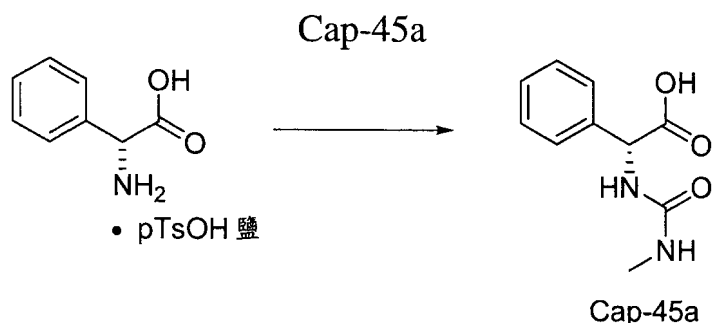
於 2-(2-(氯基甲基)苯基)醋酸 (2.00 克，10.8 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之懸浮液內，添加嗎福啉 (1.89 克，21.7 毫莫耳)，並將溶液於室溫下攪拌 3 小時。接著，將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，且以 H_2O 萃取 (2x)。使水相凍乾，並使殘留物藉矽膠層析純化 (BIOTAGE® / 0-10% 甲醇- CH_2Cl_2)，獲得標題化合物 2-(2-(嗎福啉基甲基)苯基)醋酸，為無色固體 (2.22 克，87%)。
 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.44 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (br s, 4H). LCMS：對 $C_{13}H_{17}NO_3$ 之分析計算值：235；實測值：236 ($M+H$)⁺。

Cap-42 至 Cap-45

下列實例係使用關於 Cap-41 所述之方法，以類似方式製成：

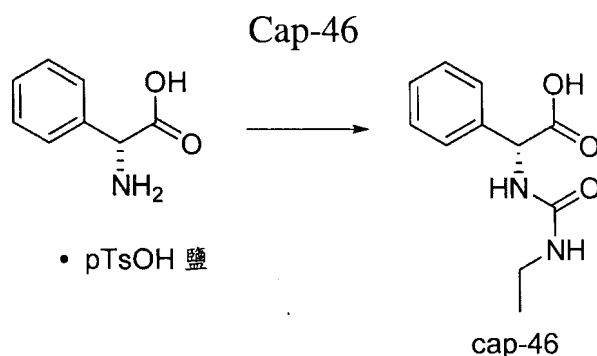
Cap	結構	數據
Cap-42		LCMS：對 $C_{14}H_{19}NO_2$ 之分析計算值：233；實測值：234 ($M+H$) ⁺ 。
Cap-43		LCMS：對 $C_{13}H_{17}NO_2$ 之分析計算值：219；實測值：220 ($M+H$) ⁺ 。

Cap	結構	數據
Cap-44		LCMS：對 $C_{11}H_{15}NO_2$ 之分析計算值：193；實測值：194 (M+H) ⁺ 。
Cap-45		LCMS：對 $C_{14}H_{20}N_2O_2$ 之分析計算值：248；實測值：249 (M+H) ⁺ 。

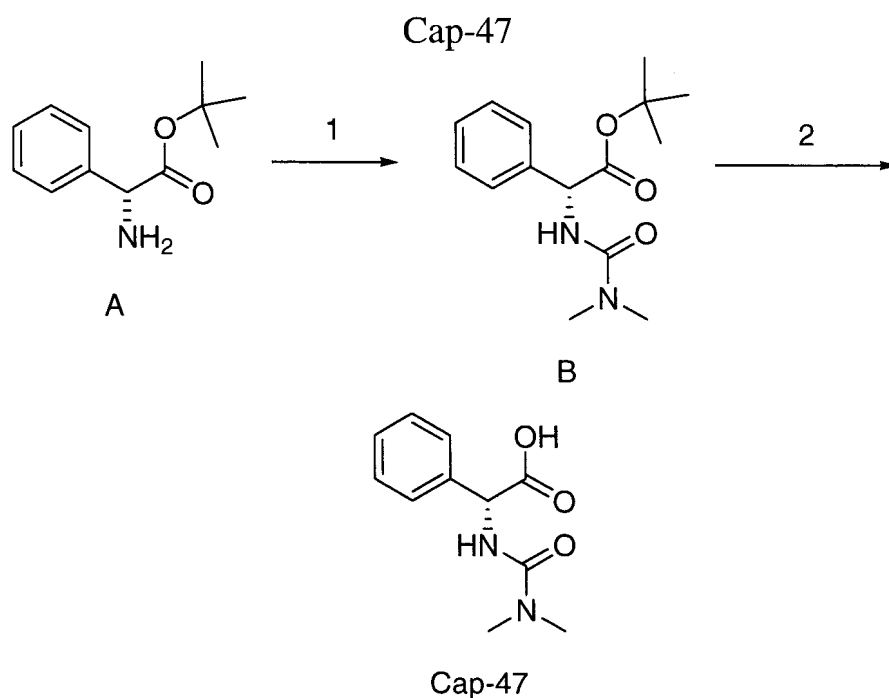


將 HMDS (1.85 毫升，8.77 毫莫耳) 添加至 (R)-2-氨基-2-苯基醋酸對-甲苯磺酸鹽 (2.83 克，8.77 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中之懸浮液內，並將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。以一份添加異氰酸甲酯 (0.5 克，8.77 毫莫耳)，持續攪拌 30 分鐘。藉由添加 H_2O (5 毫升) 使反應淬滅，且過濾所形成之沉澱物，以 H_2O 與正-己烷洗滌，及在真空下乾燥。回收 (R)-2-(3-甲基脲基)-2-苯基醋酸 (1.5 克；82%)，為白色固體，並使用之而無需進一步純化。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.54 (d, J=4.88 Hz, 3H) 5.17 (d, J=7.93 Hz, 1H) 5.95 (q, J=4.48 Hz, 1H) 6.66 (d, J=7.93 Hz, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H) 12.67 (s, 1H). LCMS：對 $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 之分析計算值 208.08 實測值 209.121 (M+H)⁺；HPLC PHENOMENEX® C-18 3.0 x 46 毫米，0 至 100% B，歷經 2 分鐘，1 分鐘保持時間，A=90%

水，10% 甲醇，0.1% TFA，B=10% 水，90% 甲醇，0.1% TFA，
RT=1.38 分鐘，90% 均一性指數。



所要之產物係根據關於 Cap-45a 所述之方法製成。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (t, J=7.17 Hz, 3H) 2.94-3.05 (m, 2H) 5.17 (d, J=7.93 Hz, 1H) 6.05 (t, J=5.19 Hz, 1H) 6.60 (d, J=7.63 Hz, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H) 12.68 (s, 1H). LCMS：對 C₁₁H₁₄N₂O₃ 之分析計算值 222.10 實測值 223.15 (M+H)⁺。HPLC XTERRA® C-18 3.0 x 506 毫米，0 至 100% B，歷經 2 分鐘，1 分鐘保持時間，A=90% 水，10% 甲醇，0.2% H₃PO₄，B=10% 水，90% 甲醇，0.2% H₃PO₄，RT=0.87 分鐘，90% 均一性指數。



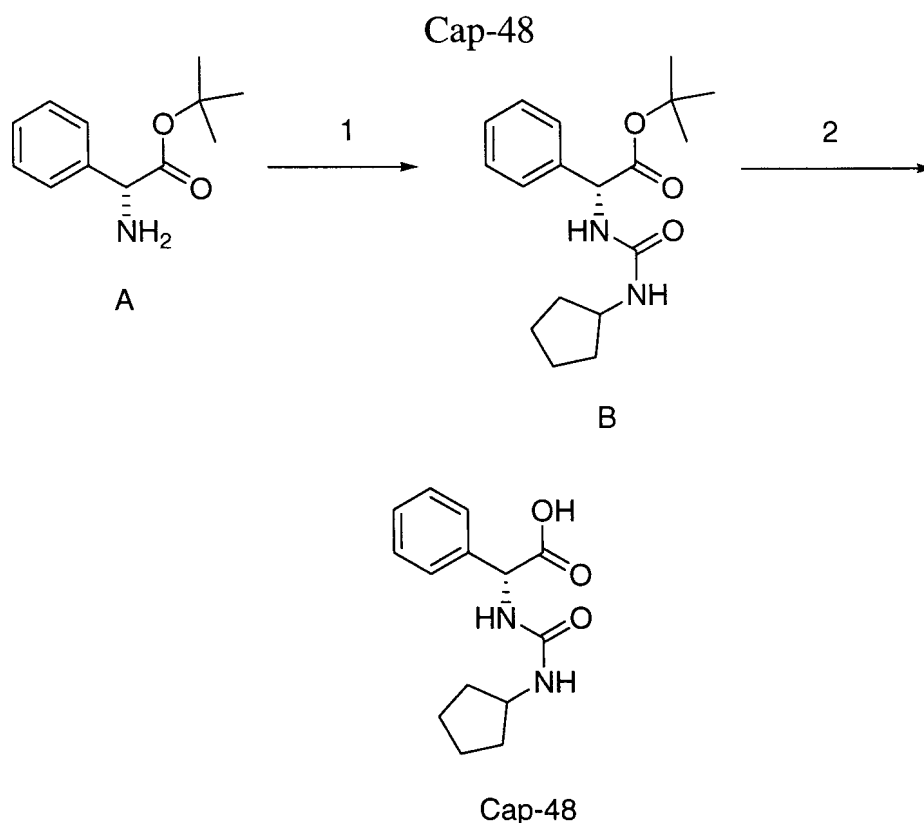
步驟 1：(R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基醋酸第三-丁酯

於 (R)-2-氨基-2-苯基醋酸第三-丁酯 (1.0 克，4.10 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (1.79 毫升，10.25 毫莫耳) 在 DMF (40 毫升) 中之經攪拌溶液內，逐滴添加氯化二甲基胺甲鹽 (0.38 毫升，4.18 毫莫耳)，歷經 10 分鐘。在室溫下攪拌 3 小時後，使反應物於減壓下濃縮，並使所形成之殘留物溶於醋酸乙酯中。將有機層以 H_2O 、1N HCl 水溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。獲得 (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基醋酸第三-丁酯，為白色固體 (0.86 克；75%)，且使用之而無需進一步純化。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.33 (s, 9H) 2.82 (s, 6H) 5.17 (d, $J=7.63$ Hz, 1H) 6.55 (d, $J=7.32$ Hz, 1H) 7.24-7.41 (m, 5H). LCMS：對 $C_{15}H_{22}N_2O_3$ 之分析計算值 278.16 實測值 279.23 ($M+H$)⁺；HPLC PHENOMENEX® LUNA C-18 4.6 x 50 毫米，0 至 100% B，歷經 4 分鐘，1 分鐘保持時間，A=90% 水，10% 甲醇，0.1% TFA，B=10% 水，90% 甲醇，0.1% TFA，RT=2.26 分鐘，97% 均一性指數。

步驟 2：(R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基醋酸

於 ((R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基醋酸第三-丁酯 (0.86 克，3.10 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (250 毫升) 中之經攪拌溶液內，逐滴添加 TFA (15 毫升)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌 3 小時。接著，使所要之化合物自具有 EtOAc：己烷之混合物 (5:20) 之溶液沉澱析出，過濾，及在減壓下乾燥。(R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基醋酸係被單離成白色固體 (0.59 克，86%)，且使用之而無需進一步純化。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm

2.82 (s, 6H) 5.22 (d, J=7.32 Hz, 1H) 6.58 (d, J=7.32 Hz, 1H) 7.28 (t, J=7.17 Hz, 1H) 7.33 (t, J=7.32 Hz, 2H) 7.38-7.43 (m, 2H) 12.65 (s, 1H). LCMS: 對 $C_{11}H_{14}N_2O_3$ 之分析計算值: 222.24; 實測值: 223.21 (M+H)⁺。HPLC XTERRA® C-18 3.0 x 50 毫米, 0 至 100% B, 歷經 2 分鐘, 1 分鐘保持時間, A=90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, B=10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, RT=0.75 分鐘, 93% 均一性指數。



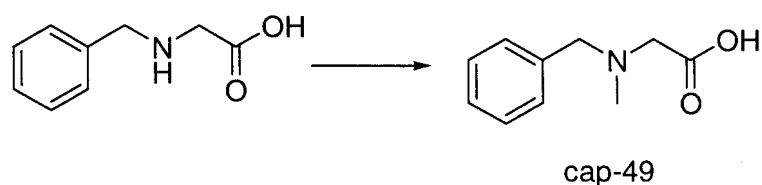
步驟 1: (R)-2-(3-環戊基脲基)-2-苯基醋酸第三-丁酯

於 (R)-2-氨基-2-苯基醋酸鹽酸鹽 (1.0 克, 4.10 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (1.0 毫升, 6.15 毫莫耳) 在 DMF (15 毫升) 中之經攪拌溶液內, 逐滴添加異氰酸環戊酯 (0.46 毫升, 4.10 毫莫耳), 歷經 10 分鐘。於室溫下攪拌 3 小時後, 使反應物在減壓下濃縮, 並使所形成之殘留物溶於醋酸乙酯中。將有機層以 H₂O 與鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及在減壓下濃縮。

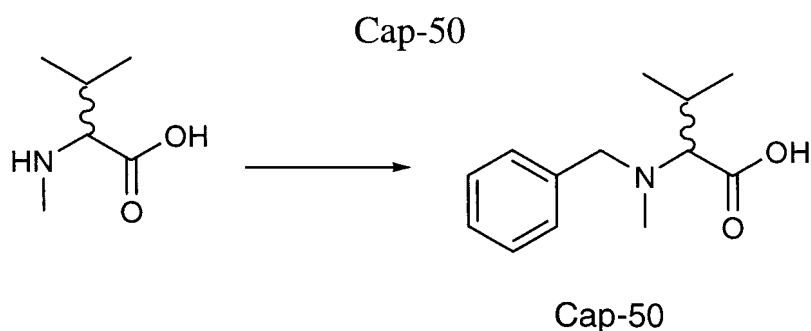
獲得(R)-2-(3-環戊基脲基)-2-苯基醋酸第三-丁酯，為不透明油(1.32克；100%)，且使用之而無需進一步純化。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{Cl-D}$) δ ppm 1.50-1.57 (m, 2H) 1.58-1.66 (m, 2H) 1.87-1.97 (m, 2H) 3.89-3.98 (m, 1H) 5.37 (s, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H). LCMS：對 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 之分析計算值 318.19 實測值 319.21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ；HPLC XTERRA[®] C-18 3.0 x 50 毫米，0 至 100% B，歷經 4 分鐘，1 分鐘保持時間，A=90% 水，10% 甲醇，0.1% TFA，B=10% 水，90% 甲醇，0.1% TFA，RT=2.82 分鐘，96% 均一性指數。

步驟 2：(R)-2-(3-環戊基脲基)-2-苯基醋酸

於(R)-2-(3-環戊基脲基)-2-苯基醋酸第三-丁酯(1.31克，4.10毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (25毫升)中之經攪拌溶液內，逐滴添加TFA(4毫升)與三乙基矽烷(1.64毫升；10.3毫莫耳)，並將所形成之溶液於室溫下攪拌6小時。在減壓下移除揮發性成份，且使粗產物於醋酸乙酯/戊烷中再結晶，而產生(R)-2-(3-環戊基脲基)-2-苯基醋酸，為白色固體(0.69克，64%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17-1.35 (m, 2H) 1.42-1.52 (m, 2H) 1.53-1.64 (m, 2H) 1.67-1.80 (m, 2H) 3.75-3.89 (m, 1H) 5.17 (d, $J=7.93$ Hz, 1H) 6.12 (d, $J=7.32$ Hz, 1H) 6.48 (d, $J=7.93$ Hz, 1H) 7.24-7.40 (m, 5H) 12.73 (s, 1H). LCMS：對 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 之分析計算值：262.31；實測值：263.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC XTERRA[®] C-18 3.0 x 50 毫米，0 至 100% B，歷經 2 分鐘，1 分鐘保持時間，A=90% 水，10% 甲醇，0.2% H_3PO_4 ，B=10% 水，90% 甲醇，0.2% H_3PO_4 ，RT=1.24 分鐘，100% 均一性指數。

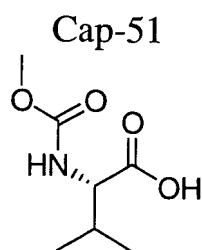


於 2-(苄氨基)醋酸 (2.0 克，12.1 毫莫耳) 在甲酸 (91 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加甲醛 (6.94 毫升，93.2 毫莫耳)。於 70°C 下五小時後，使反應混合物在減壓下濃縮至 20 毫升，且白色固體沉澱。在過濾之後，收集母液，並在減壓下進一步濃縮，提供粗產物。藉逆相製備型 HPLC 純化 (XTERRA® 30 X 100 毫米，在 220 毫微米下偵測，流率 35 毫升/分鐘，0 至 35% B，歷經 8 分鐘；A=90% 水，10% 甲醇，0.1% TFA，B=10% 水，90% 甲醇，0.1% TFA)，提供標題化合物 2-(苄基(甲基)-胺基)醋酸，為其 TFA 鹽 (723 毫克，33%)，為無色蠟。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.75 (s, 3H) 4.04 (s, 2H) 4.34 (s, 2H) 7.29-7.68 (m, 5H). LCMS：對 C₁₀H₁₃NO₂ 之分析計算值：179.09；實測值：180.20 (M+H)⁺。



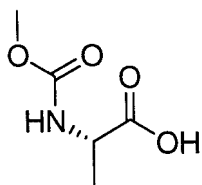
於 3-甲基-2-(甲胺基)丁酸 (0.50 克，3.81 毫莫耳) 在水 (30 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 K₂CO₃ (2.63 克，19.1 毫莫耳) 與氯化苄 (1.32 克，11.4 毫莫耳)。將反應混合物在環境溫度下攪拌 18 小時。以醋酸乙酯 (30 毫升 x 2) 萃取反應混合物，並使水層在減壓下濃縮，提供粗產物，使其藉逆相製備型

HPLC 純化 (XTERRA® 30 x 100 毫米，在 220 毫微米下偵測，流率 40 毫升/分鐘，20 至 80% B，歷經 6 分鐘；A=90% 水，10% 甲醇，0.1% TFA，B=10% 水，90% 甲醇，0.1% TFA)，以提供 2-(苄基(甲基)胺基)-3-甲基丁酸，TFA 鹽 (126 毫克，19%)，為無色蠟。
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.98 (d, 3H) 1.07 (d, 3H) 2.33-2.48 (m, 1H) 2.54-2.78 (m, 3H) 3.69 (s, 1H) 4.24 (s, 2H) 7.29-7.65 (m, 5H).
 LCMS：對 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 之分析計算值：221.14；實測值：222.28 (M+H) $^+$ 。



將 Na_2CO_3 (1.83 克，17.2 毫莫耳) 添加至 L-纈胺酸 (3.9 克，33.29 毫莫耳) 之 NaOH (33 毫升 1M/ H_2O ，33 毫莫耳) 溶液中，並使所形成之溶液以冰水浴冷卻。逐滴添加氯甲酸甲酯 (2.8 毫升，36.1 毫莫耳)，歷經 15 分鐘，移除冷卻浴，且將反應混合物在環境溫度下攪拌 3.25 小時。以醚 (50 毫升，3x) 洗滌反應混合物，並使水相以冰水浴冷卻，且使用濃 HCl 酸化至 pH 區域為 1-2，並以 CH_2Cl_2 (50 毫升，3x) 萃取。使有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，及在真空中蒸發，獲得 Cap-51，為白色固體 (6 克)。關於優勢旋轉異構物之 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 ， δ = 2.5 ppm, 500 MHz)：12.54 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.6, 1H), 3.84 (dd, J=8.4, 6.0, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.87 (m, 6H). HRMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 之分析計算值：176.0923；實測值 176.0922。

Cap-52 (如同 Cap-12)

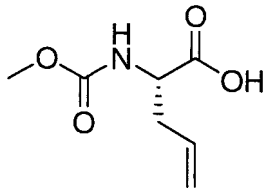
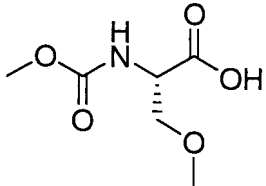
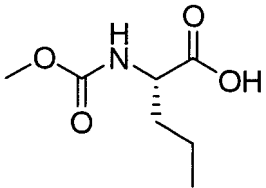
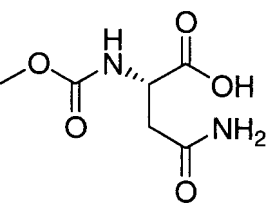
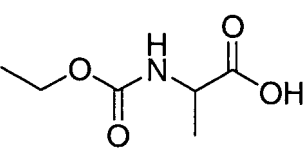
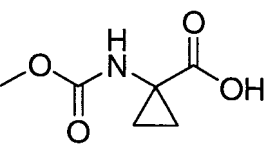


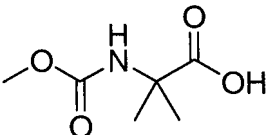
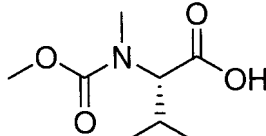
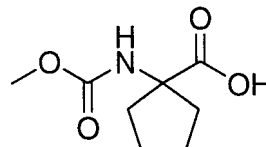
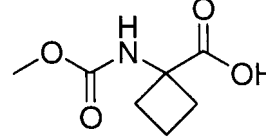
Cap-52 係根據關於 Cap-51 合成所述之程序，自 L-丙胺酸合成。為達特徵鑒定之目的，使一部份粗製物質藉逆相 HPLC 純化 (H₂O/ 甲醇/TFA)，獲得 Cap-52，為無色黏稠油。¹H NMR (DMSO-d₆, δ =2.5 ppm, 500 MHz): 12.49 (br s, 1H), 7.43 (d, J=7.3, 0.88H), 7.09 (表觀寬廣 s, 0.12H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, J=7.3, 3H)。

Cap-53 至 Cap-64

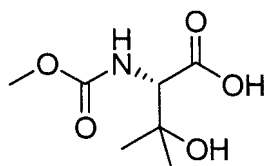
Cap-53 至 Cap-64 係根據關於 Cap-51 合成所述之程序製自適當起始物質，若具有時，則伴隨著所指出之修正。

Cap	結構	數據
Cap-53a : (R) Cap-53b : (S)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ =2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.51 (br s, 1H), 7.4 (d, J=7.9, 0.9H), 7.06 (表觀s, 0.1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 0.88 (d, J=7.3, 3H). RT = 0.77分鐘(條件2); LC/MS: 對[M+Na] ⁺ C ₆ H ₁₁ NNaO ₄ 之分析計算值: 184.06; 實測值184.07. 對[M+Na] ⁺ C ₆ H ₁₁ NNaO ₄ 之HRMS計算值: 184.0586; 實測值184.0592。
Cap-54a : (R) Cap-54b : (S)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.48 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.6, 0.9H), 7.25 (表觀s, 0.1H), 3.52 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 1H), 0.39-0.35 (m, 1H), 0.31-0.21 (m, 1H). 對[M+H] ⁺ C ₇ H ₁₂ NO ₄ 之HRMS計算值: 174.0766; 實測值174.0771

Cap	結構	數據
Cap-55		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz) : δ 12.62 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.2, 0.9H), 7.07 (表觀s, 0.1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.10 (d, J=17.1, 1H), 5.04 (d, J=10.4, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H)。
Cap-56		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz) : δ 12.75 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.3, 0.9H), 6.96 (表觀s, 0.1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)。
Cap-57		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz) : δ 12.50 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.7, 0.08H), 7.40 (d, J=7.9, 0.76H), 7.19 (d, J=8.2, 0.07H), 7.07 (d, J=6.7, 0.09H), 4.21-4.12 (m, 0.08H), 4.06-3.97 (m, 0.07H), 3.96-3.80 (m, 0.85H), 3.53 (s, 3H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.85 (t, J=7.4, 3H). LC (條件2) : RT = 1.39LC/MS : 對 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 之分析計算值 : 176.09 ; 實測值176.06。
Cap-58		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz) : δ 12.63 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.2, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.54 (dd, J=15.5, 5.4, 1H), 2.43 (dd, J=15.6, 8.0, 1H). RT = 0.16分鐘(條件2) ; LC/MS : 對 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$ 之分析計算值 : 191.07 ; 實測值191.14。
Cap-59a : (R) Cap-59b : (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz) : δ 12.49 (br s, 1H), 7.40 (d, J=7.3, 0.89H), 7.04 (br s, 0.11H), 4.00-3.95 (m, 3H), 1.24 (d, J=7.3, 3H), 1.15 (t, J=7.2, 3H). HRMS : 對 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 之分析計算值 : 162.0766 ; 實測值162.0771。
Cap-60		使粗製物質以逆相HPLC純化($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$)，獲得無色黏稠油，其係在曝露於高真空時結晶成白色固體。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz) : δ 12.38 (br s, 1H), 7.74 (s, 0.82H), 7.48 (s, 0.18H), 3.54/3.51 (兩個s, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.98 (m, 2H). HRMS : 對 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4$ 之分析計算值 : 160.0610 ; 實測值160.0604。

Cap	結構	數據
Cap-61		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.27 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 之分析計算值: 162.0766; 實測值 162.0765。
Cap-62		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.74 (br s, 1H), 4.21 (d, J = 10.3, 0.6H), 4.05 (d, J = 10.0, 0.4H), 3.62/3.60 (兩個單峰, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.3, 3H), 0.81 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS: 對 $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 之分析計算值: 188.09; 實測值 188.05。
Cap-63		[註: 允許反應操作經過比關於一般程序所指出之較長時間]。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.21 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H). LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 之分析計算值: 188.09; 實測值 188.19。
Cap-64		[註: 允許反應操作經過比關於一般程序所指出之較長時間]。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.35 (br s, 1H), 7.77 (s, 0.82H), 7.56/7.52 (重疊之寬廣s, 0.18H), 3.50 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H)。

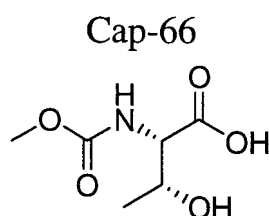
Cap-65



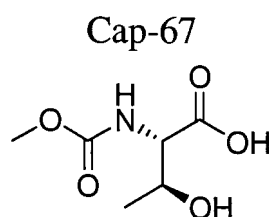
將氯甲酸甲酯 (0.65 毫升, 8.39 毫莫耳) 逐滴添加至 Na_2CO_3 (0.449 克, 4.23 毫莫耳)、 NaOH (8.2 毫升 1M/ H_2O , 8.2 毫莫耳) 及 (S)-2-胺基-3-羥基-3-甲基丁酸 (1.04 克, 7.81 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水) 混合物中, 歷經 5 分鐘。將反應混合物攪拌 45 分鐘, 然後移除冷卻浴, 並再持續攪拌 3.75 小時。將反應混合物以 CH_2Cl_2 洗滌, 且使水相以冰水浴冷卻, 及使用濃 HCl 酸

化至 pH 區域為 1-2。在真空中移除揮發性成份，並使殘留物溶於 MeOH/CH₂Cl₂ 之 2:1 混合物 (15 毫升) 中，且過濾，且使濾液旋轉式蒸發，獲得 Cap-65，為白色半黏稠泡沫物 (1.236 克)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 6.94 (d, J=8.5, 0.9H), 6.53 (br s, 0.1H), 3.89 (d, J=8.8, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

Cap-66 與 -67 係藉由採用關於 Cap-65 合成所述之程序，製自適當市購可得之起始物質。

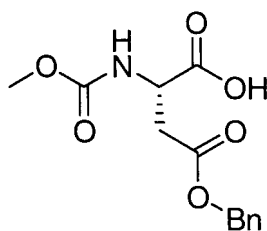


¹H NMR (DMSO-d₆, δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.58 (br s, 1H), 7.07 (d, J=8.3, 0.13H), 6.81 (d, J=8.8, 0.67H), 4.10-4.02 (m, 1.15H), 3.91 (dd, J=9.1, 3.5, 0.85H), 3.56 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.2, 3H). [註：僅指出 NH 之優勢信號]。



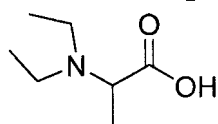
¹H NMR (DMSO-d₆, δ =2.5 ppm, 400 MHz): 12.51 (br s, 1H), 7.25 (d, J=8.4, 0.75H), 7.12 (br d, J=0.4, 0.05H), 6.86 (br s, 0.08H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.08 (d, J=6.3, 3H). [註：僅指出 NH 之優勢信號]。

Cap-68



將氯甲酸甲酯 (0.38 毫升，4.9 毫莫耳) 逐滴添加至 1N NaOH (水溶液) (9.0 毫升，9.0 毫莫耳)、1M NaHCO₃ (水溶液) (9.0 毫升，9.0 毫莫耳)、L-天門冬胺酸 β-苄基酯 (1.0 克，4.5 毫莫耳) 及二氧陸園 (9 毫升) 之混合物中。將反應混合物在環境條件下攪拌 3 小時，然後以醋酸乙酯 (50 毫升，3x) 洗滌。以 12N HCl 使水層酸化至 pH~1-2，並以醋酸乙酯 (3 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮，獲得 Cap-68，為淡黃色油 (1.37 克；質量係高於理論產率，且使用產物無需進一步純化)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.88 (br s, 1H), 7.55 (d, J=8.5, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 5.13 (d, J=12.8, 1H), 5.10 (d, J=12.9, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.87 (dd, J=16.2, 5.5, 1H), 2.71 (dd, J=16.2, 8.3, 1H). LC (條件 2): RT = 1.90 分鐘；LC/MS: 對 [M+H]⁺ C₁₃H₁₆NO₆ 之分析計算值: 282.10；實測值 282.12。

Cap-69a 與 Cap-69b



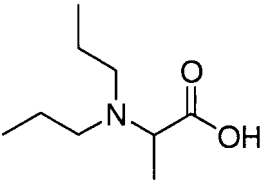
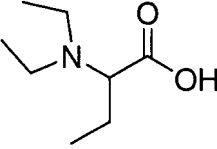
Cap-69a: (R)-對掌異構物
Cap-69b: (S)-對掌異構物

將 NaCNBH₃ (2.416 克，36.5 毫莫耳) 以批次添加至丙胺酸 (1.338 克，15.0 毫莫耳) 之急冷 (~15°C) 水 (17 毫升)/MeOH (10 毫升) 溶液中。數分鐘後，逐滴添加乙醛 (4.0 毫升，71.3 毫莫耳)，歷經 4 分鐘，移除冷卻浴，並將反應混合物在環境條

件下攪拌6小時。添加另外之乙醛(4.0毫升)，且將反應物攪拌2小時。將濃HCl慢慢添加至反應混合物中，直到pH值達到~1.5為止，並將所形成之混合物在40°C下加熱1小時。於真空中移除大部份揮發性成份，且使殘留物以DOWEX® 50WX8-100離子交換樹脂純化(將管柱以水洗滌，並使化合物以稀NH₄OH溶離，其係藉由混合18毫升NH₄OH與282毫升水而製成)，獲得Cap-69(2.0克)，為灰白色柔軟吸濕性固體。¹H NMR (DMSO-d₆, δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.44 (q, J=7.1, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.23 (d, J=7.1, 3H), 1.13 (t, J=7.3, 6H)。

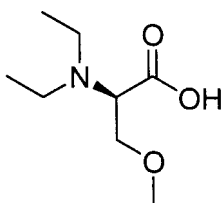
Cap-70 至 Cap-74x

Cap-70 至 Cap-74x 係根據關於Cap-69合成所述之程序，藉由採用適當起始物質製成。

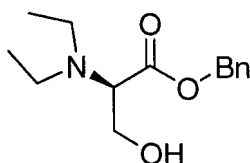
Cap	結構	數據
Cap-70a : (R) Cap-70b : (S)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.42 (q, J=7.1, 1H), 2.68-2.60 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.19 (d, J=7.3, 3H), 0.85 (t, J=7.5, 6H). LC/MS : 對[M+H] ⁺ C ₉ H ₂₀ NO ₂ 之分析計算值: 174.15; 實測值 174.13。
Cap-71a : (R) Cap-71b : (S)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ =2.5 ppm, 500 MHz): δ 3.18-3.14 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.2, 6H), 0.91 (t, J=7.3, 3H). LC/MS : 對[M+H] ⁺ C ₈ H ₁₈ NO ₂ 之分析計算值: 160.13; 實測值 160.06。

Cap	結構	數據
Cap-72		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz) : δ 2.77-2.66 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.98 (t, J =7.1, 6H), 0.91 (d, J =6.5, 3H), 0.85 (d, J =6.5, 3H). LC/MS : 對 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 之分析計算值 : 174.15 ; 實測值174.15。
Cap-73		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz) : δ 9.5 (br s, 1H), 3.77 (dd, J =10.8, 4.1, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 4H), 1.13 (t, J =7.2, 6H)。
Cap-74		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz) : δ 7.54 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.81 (t, J =6.6, k, 1H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.63 (dd, J =15.6, 7.0, 1H), 2.36 (dd, J =15.4, 6.3, 1H), 1.09 (t, J =7.2, 6H). RT = 0.125分鐘(條件2) ; LC/MS : 對 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 之分析計算值 : 189.12 ; 實測值189.13。
Cap-74x		LC/MS : 對 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 之分析計算值 : 188.17 ; 實測值188.21

Cap-75



Cap-75 步驟 a



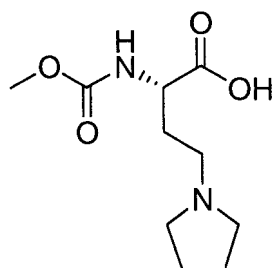
將 NaBH_3CN (1.6 克，25.5 毫莫耳) 添加至 H-D-Ser-OBzl HCl (2.0 克，8.6 毫莫耳) 之經冷卻 (冰 / 水浴) 水 (25 毫升) / 甲醇 (15 毫升) 溶液中。逐滴添加乙醛 (1.5 毫升，12.5 毫莫耳)，歷經 5

分鐘，移除冷卻浴，並將反應混合物在環境條件下攪拌2小時。以12N HCl小心地使反應淬滅，及在真空中濃縮。使殘留物溶於水中，並以逆相 HPLC 純化 (MeOH/H₂O/TFA)，獲得 (R)-2-(二乙胺基)-3-羥基丙酸苄酯之 TFA 鹽，為無色黏稠油 (1.9 克)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ =2.5 ppm, 500 MHz): δ 9.73 (br s, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 5.32 (d, J=12.2, 1H), 5.27 (d, J=12.5, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.43-3.21 (m, 4H), 1.23 (t, J=7.2, 6H). LC/MS (條件 2): RT = 1.38 分鐘; LC/MS: 對 [M+H]⁺C₁₄H₂₂NO₃ 之分析計算值: 252.16; 實測值 252.19。

Cap-75

將 NaH (0.0727 克, 1.82 毫莫耳, 60%) 添加至上述製成之 TFA 鹽 (R)-2-(二乙胺基)-3-羥基丙酸苄酯 (0.3019 克, 0.8264 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水) THF (3.0 毫升) 溶液中，並將混合物攪拌 15 分鐘。添加碘化甲烷 (56 微升, 0.90 毫莫耳)，且持續攪拌 18 小時，同時使溶液解凍至環境條件。以水使反應淬滅，並裝填至 MeOH 預調理之 MCX (6 克) 藥筒上，且以甲醇洗滌，接著，使化合物以 2N NH₃/ 甲醇溶離。在真空中移除揮發性成份，獲得被 (R)-2-(二乙胺基)-3-羥基丙酸污染之 Cap-75，為黃色半固體 (100 毫克)。產物係以本身使用，無需進一步純化。

Cap-76

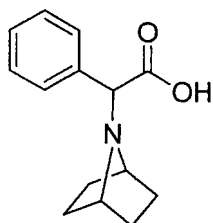


將 NaCNBH_3 (1.60 克，24.2 毫莫耳) 以批次添加至 (S)-4-胺基-2-(第三-丁氧羰基胺基)丁酸 (2.17 克，9.94 毫莫耳) 之急冷 ($\sim 15^\circ\text{C}$) 水/MeOH (各 12 毫升) 溶液中。數分鐘後，逐滴添加乙醛 (2.7 毫升，48.1 毫莫耳)，歷經 2 分鐘，移除冷卻浴，並將反應混合物在環境條件下攪拌 3.5 小時。添加另外之乙醛 (2.7 毫升，48.1 毫莫耳)，且將反應物攪拌 20.5 小時。於真空中移除大部份 MeOH 成份，並將其餘混合物以濃 HCl 處理，直到其 pH 達到 ~ 1.0 為止，接著於 40°C 下加熱 2 小時。在真空中移除揮發性成份，並將殘留物以 4M HCl/二氧陸園 (20 毫升) 處理，且於環境條件下攪拌 7.5 小時。在真空中移除揮發性成份，並使殘留物以 DOWEX[®] 50WX8-100 離子交換樹脂純化 (將管柱以水洗滌，且使化合物以製自 18 毫升 NH_4OH 與 282 毫升水之稀 NH_4OH 溶離)，獲得中間物 (S)-2-胺基-4-(二乙胺基)丁酸，為灰白色固體 (1.73 克)。

將氯甲酸甲酯 (0.36 毫升，4.65 毫莫耳) 逐滴添加至 Na_2CO_3 (0.243 克，2.29 毫莫耳)、NaOH (4.6 毫升 1M/ H_2O ，4.6 毫莫耳) 及上述產物 (802.4 毫克) 之經冷卻 (冰水) 混合物中，歷經 11 分鐘。將反應混合物攪拌 55 分鐘，然後移除冷卻浴，並再持續攪拌 5.25 小時。將反應混合物以等體積水稀釋，且以 CH_2Cl_2 (30 毫升，2x) 洗滌，並使水相以冰水浴冷卻，及使用

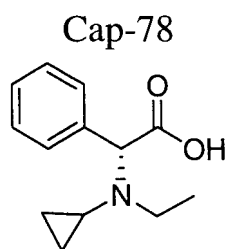
濃 HCl 酸化至 pH 區域為 2。接著於真空中移除揮發性成份，且使粗製物質以 MCX 樹脂 (6.0 克；將管柱以水洗滌，並使試樣以 2.0M NH₃/MeOH 溶離) 自由鹼化，獲得不純 Cap-76，為灰白色固體 (704 毫克)。¹H NMR (MeOH-d₄, δ = 3.29 ppm, 400 MHz): δ 3.99 (dd, J=7.5, 4.7, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 6H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.3, 6H). LC/MS: 對 [M+H]⁺ C₁₀H₂₁N₂O₄ 之分析計算值: 233.15; 實測值 233.24。

Cap-77a 與 Cap-77b



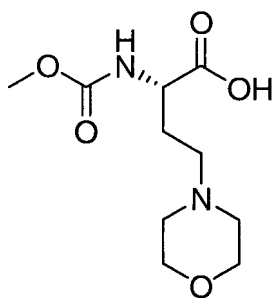
Cap-77a: 對掌異構物-1
Cap-77b: 對掌異構物-2

Cap-77 之合成係根據關於 Cap-7 所述之程序，利用 7-氮雙環并 [2.2.1] 庚烷供 SN₂ 置換步驟用，且藉由達成中間物 2-(7-氮雙環并 [2.2.1] 庚-7-基)-2-苯基醋酸苄酯之對掌異構物分離，使用下述條件進行：使中間物 (303.7 毫克) 溶於乙醇中，並將所形成之溶液注射於對掌性 HPLC 管柱 (Chiracel AD-H 管柱，30 x 250 毫米，5 微米) 上，在 70 毫升/分鐘及 35°C 之溫度下，以 90% CO₂-10% EtOH 溶離，提供 124.5 毫克對掌異構物-1 與 133.8 毫克對掌異構物-2。此等苄酯類係根據 Cap-7 之製備進行氫解，以提供 Cap-77: ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 7.55 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.54 (表觀寬廣 s, 2H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 4H). LC (條件 1): RT = 0.67 分鐘; LC/MS: 對 [M+H]⁺ C₁₄H₁₈NO₂ 之分析計算值: 232.13; 實測值 232.18. HRMS: 對 [M+H]⁺ C₁₄H₁₈NO₂ 之分析計算值: 232.1338; 實測值 232.1340。



將 NaCNBH_3 (0.5828 克，9.27 毫莫耳) 添加至 (R)-2-(乙胺基)-2-苯基醋酸之 HCl 鹽 (在 Cap-3 合成中之中間物；0.9923 毫克，4.60 毫莫耳) 與 (1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷 (1.640 克，9.40 毫莫耳) 在 MeOH (10 毫升) 中之混合物內，並將半不均勻混合物在 50°C 下，以油浴加熱 20 小時。添加更多 (1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷 (150 毫克，0.86 毫莫耳) 與 NaCNBH_3 (52 毫克，0.827 毫莫耳)，並將反應混合物再加熱 3.5 小時。然後，使其冷卻至環境溫度，且以濃 HCl 酸化至 $\sim\text{pH}$ 區域為 2，並過濾混合物，且使濾液旋轉蒸發。使所形成之粗製物質溶於 i-PrOH (6 毫升) 中，並加熱以達成溶解，且濾出未經溶解之部份，及在真空中濃縮濾液。使約 1/3 所形成之粗製物質以逆相 HPLC 純化 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$)，獲得 Cap-78 之 TFA 鹽，為無色黏稠油 (353 毫克)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz; 於 D_2O 交換後): δ 7.56-7.49 (m, 5H), 5.35 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.06 (表觀寬廣 s, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.26 (t, $J=7.3$, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.83-0.44 (m, 3H). LC (條件 1): RT=0.64 分鐘; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 之分析計算值: 220.13; 實測值 220.21. HRMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 之分析計算值: 220.1338; 實測值 220.1343。

Cap-79

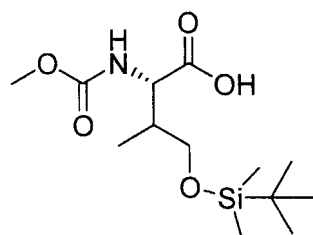


使臭氧起泡經過已冷卻 (-78°C) 之 CH_2Cl_2 (5.0 毫升) 溶液 Cap-55 (369 毫克, 2.13 毫莫耳), 歷經約 50 分鐘, 直到反應混合物達到淺藍色為止。添加 Me_2S (吸量管 10 滴), 並將反應混合物攪拌 35 分鐘。以 -10°C 溶液置換 -78°C 溶液, 且再持續攪拌 30 分鐘, 然後於真空中移除揮發性成份, 獲得無色黏稠油。

將 NaBH_3CN (149 毫克, 2.25 毫莫耳) 添加至上述粗製物質與嗎福啉 (500 微升, 5.72 毫莫耳) 之 MeOH (5.0 毫升) 溶液中, 並將混合物在環境條件下攪拌 4 小時。使其冷卻至冰水溫度, 且以濃 HCl 處理, 以使其 pH 來到 ~ 2.0 , 然後攪拌 2.5 小時。於真空中移除揮發性成份, 並將殘留物以 MCX 樹脂 (MeOH 洗滌; $2.0\text{ N NH}_3/\text{MeOH}$ 溶離) 與逆相 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$) 之組合純化, 獲得含有未知量嗎福啉之 Cap-79。

為消耗嗎福啉污染物, 使上述物質溶於 CH_2Cl_2 (1.5 毫升) 中, 並以 Et_3N (0.27 毫升, 1.94 毫莫耳), 接著以醋酸酐 (0.10 毫升, 1.06 毫莫耳) 處理, 且在環境條件下攪拌 18 小時。添加 THF (1.0 毫升) 與 H_2O (0.5 毫升), 並持續攪拌 1.5 小時。於真空中移除揮發性成份, 並使所形成之殘留物通過 MCX 樹脂 (MeOH 洗滌; $2.0\text{ N NH}_3/\text{MeOH}$ 溶離), 獲得不純 Cap-79, 為褐色黏稠油, 將其使用於下一步驟, 無需進一步純化。

Cap-80a 與 Cap-80b



Cap-80a: S/S-非對映異構物
Cap-80b: S/R-非對映異構物

將 SOCl_2 (6.60 毫升, 90.5 毫莫耳) 逐滴添加至 (S)-3-胺基-4-(苄氧基)-4-酮基丁酸 (10.04 克, 44.98 毫莫耳) 與 MeOH (300 毫升) 之經冷卻 (冰水) 混合物中, 歷經 15 分鐘, 移除冷卻浴, 並將反應混合物在環境條件下攪拌 29 小時。於真空中移除大部份揮發性成份, 且使殘留物於 EtOAc (150 毫升) 與飽和 NaHCO_3 溶液之間小心地作分液處理。以 EtOAc (150 毫升, 2x) 萃取水相, 及使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空中濃縮, 獲得 (S)-2-胺基琥珀酸 1-苄基 4-甲酯, 為無色油 (9.706 克)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): δ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.72 (表觀 t, $J=6.6$, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.68 (dd, $J=15.9, 6.3$, 1H), 2.58 (dd, $J=15.9, 6.8$, 1H), 1.96 (s, 2H). LC (條件 1): RT = 0.90 分鐘; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 之分析計算值: 238.11; 實測值 238.22。

將 $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (6.06 克, 18.3 毫莫耳) 添加至 (S)-2-胺基琥珀酸 1-苄基 4-甲酯 (4.50 克, 19.0 毫莫耳)、9-溴基-9-苯基-9H-蒽 (6.44 克, 20.0 毫莫耳) 及 Et_3N (3.0 毫升, 21.5 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (80 毫升) 溶液中, 歷經 1 分鐘, 並將不均勻混合物在環境條件下攪拌 48 小時。過濾混合物, 且將濾液以 MgSO_4 處理, 及再一次過濾, 並使最後濾液濃縮。使所形成之粗製物質接受 BIOTAGE[®] 純化 (350 克矽膠, CH_2Cl_2 溶離), 獲得 (S)-2-(9-苯基

-9H-第-9-基胺基)琥珀酸1-苄基4-甲酯，為高度黏稠無色油(7.93克)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 7.82 (m, 2H), 7.39-7.13 (m, 16H), 4.71 (d, J=12.4, 1H), 4.51 (d, J=12.6, 1H), 3.78 (d, J=9.1, NH), 3.50 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H, 與溶劑部份重疊). LC (條件 1): RT = 2.16 分鐘; LC/MS: 對 [M+H]⁺ C₃₁H₂₈NO₄ 之分析計算值: 478.20; 實測值 478.19。

將 LiHMDS (9.2 毫升 1.0M/THF, 9.2 毫莫耳) 逐滴添加至 (S)-2-(9-苄基-9H-第-9-基胺基)琥珀酸1-苄基4-甲酯 (3.907 克, 8.18 毫莫耳) 之經冷卻 (-78°C) THF (50 毫升) 溶液中, 歷經 10 分鐘, 並攪拌 ~1 小時。將 MeI (0.57 毫升, 9.2 毫莫耳) 逐滴添加至混合物中, 歷經 8 分鐘, 並持續攪拌 16.5 小時, 同時使冷卻浴解凍至室溫。以飽和 NH₄Cl 溶液 (5 毫升) 使反應淬滅後, 於真空中移除大部份有機成份, 並使殘留物於 CH₂Cl₂ (100 毫升) 與水 (40 毫升) 之間作分液處理。使有機層脫水乾燥 (MgSO₄), 過濾, 及在真空中濃縮, 且使所形成之粗製物質以 BIOTAGE[®] 純化 (350 克矽膠; 25% EtOAc/ 己烷), 獲得 3.65 克 3-甲基-2-(9-苄基-9H-第-9-基胺基)琥珀酸1-苄基4-甲酯之 2S/3S 與 2S/3R 非對映異構混合物, ~1.0:0.65 比例 (¹H NMR)。此時, 並未測定優勢異構物之立體化學, 且使混合物接受下一步驟, 而無需分離。部份 ¹H NMR 數據 (DMSO-d₆, δ =2.5 ppm, 400 MHz): 主要非對映異構物 δ 4.39 (d, J=12.3, CH₂ 之 1H), 3.33 (s, 3H, 與 H₂O 信號重疊), 3.50 (d, J=10.9, NH), 1.13 (d, J=7.1, 3H); 較少非對映異構物 δ 4.27 (d, J=12.3, CH₂ 之 1H), 3.76 (d, J=10.9, NH), 3.64 (s, 3H), 0.77 (d, J=7.0, 3H). LC (條件 1): RT = 2.19 分鐘; LC/MS: 對

$[M+H]^+ C_{32}H_{30}NO_4$ 之分析計算值：492.22；實測值 492.15。

將氫化二異丁基鋁 (20.57 毫升，1.0M，在己烷中，20.57 毫莫耳) 逐滴添加至上述製成之 (2S)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)琥珀酸 1-苄基 4-甲酯 (3.37 克，6.86 毫莫耳) 之經冷卻 (-78 °C) THF (120 毫升) 溶液中，歷經 10 分鐘，並於 -78 °C 下攪拌 20 小時。將反應混合物自冷卻浴移除，且迅速倒入 ~1M H_3PO_4/H_2O (250 毫升) 中，並攪拌，且以醚 (100 毫升，2x) 萃取混合物。將合併之有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。製備粗製物質之矽膠網目物質，並接受層析 (25% EtOAc/己烷；重力溶離)，獲得被苄醇污染之 1.1 克 (2S,3S)-4-羥基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)丁酸苄酯，為無色黏稠油，與含有 (2S,3R) 立體異構物之 (2S,3R)-4-羥基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)丁酸苄酯，為不純物。使後述試樣再接受相同管柱層析純化條件，獲得 750 毫克純化物質，為白色泡沫物。[註：(2S,3S) 異構物係於上述條件下，在 (2S,3R) 異構物之前溶離]。(2S,3S) 異構物： 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz)：7.81 (m, 2H), 7.39-7.08 (m, 16H), 4.67 (d, J =12.3, 1H), 4.43 (d, J =12.4, 1H), 4.21 (表觀 t, J =5.2, OH), 3.22 (d, J =10.1, NH), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), ~2.5 (m, 1H, 與溶劑信號重疊), 1.58 (m, 1H), 0.88 (d, J =6.8, 3H). LC (條件 1)：RT = 2.00 分鐘；LC/MS：對 $[M+H]^+ C_{31}H_{30}NO_3$ 之分析計算值：464.45；實測值 464.22. (2S,3R) 異構物： 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz)：7.81 (d, J =7.5, 2H), 7.39-7.10 (m, 16H), 4.63 (d, J =12.1, 1H), 4.50 (表觀 t, J =4.9, 1H), 4.32 (d, J =12.1, 1H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.44 (dd, J =9.0, 8.3, 1H),

1.70 (m, 1H), 0.57 (d, $J=6.8$, 3H). LC (條件 1): RT = 1.92 分鐘 ;
LC/MS : 對 $[M+H]^+ C_{31}H_{30}NO_3$ 之分析計算值 : 464.45 ; 實測值
464.52 。

DIBAL-還原產物之相對立體化學指定，係以 NOE 研究為基礎施行，在藉由採用下列擬案製自各異構物之內酯衍生物上進行：將 LiHMDS (50 微升 1.0M/THF，0.05 毫莫耳) 添加至 (2S,3S)-4-羥基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)丁酸苄酯 (62.7 毫克，0.135 毫莫耳) 之經冷卻 (冰水) THF (2.0 毫升) 溶液中，並將反應混合物在類似溫度下攪拌 ~2 小時。於真空中移除揮發性成份，且使殘留物在 CH_2Cl_2 (30 毫升)、水 (20 毫升) 及飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 毫升) 之間進行分液處理。使有機層脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，並使所形成之粗製物質接受 BIOTAGE[®] 純化 (40 克矽膠；10-15% EtOAc/己烷)，獲得 (3S,4S)-4-甲基-3-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮，為固體之無色薄膜 (28.1 毫克)。(2S,3R)-4-羥基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)丁酸苄酯係以類似方式精巧地製成 (3S,4R)-4-甲基-3-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)二氫呋喃-2(3H)-酮。
(3S,4S)-內酯異構物： 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ =2.5 ppm, 400 MHz), 7.83 (d, $J=7.5$, 2H), 7.46-7.17 (m, 11H), 4.14 (表觀 t, $J=8.3$, 1H), 3.60 (d, $J=5.8$, NH), 3.45 (表觀 t, $J=9.2$, 1H), ~2.47 (m, 1H, 與溶劑信號部份重疊), 2.16 (m, 1H), 0.27 (d, $J=6.6$, 3H). LC (條件 1): RT = 1.98 分鐘 ;
LC/MS : 對 $[M+Na]^+ C_{24}H_{21}NNaO_2$ 之分析計算值 : 378.15 ; 實測值 378.42. (3S,4R)-內酯異構物： 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ =2.5 ppm, 400 MHz), 7.89 (d, $J=7.6$, 1H), 7.85 (d, $J=7.3$, 1H), 7.46-7.20 (m, 11H), 3.95 (dd,

$J=9.1, 4.8, 1\text{H}$), $3.76\text{ (d, } J=8.8, 1\text{H})$, $2.96\text{ (d, } J=3.0, \text{NH})$, $2.92\text{ (dd, } J=6.8, 3, \text{NCH})$, $1.55\text{ (m, } 1\text{H})$, $0.97\text{ (d, } J=7.0, 3\text{H})$. LC (條件 1): $\text{RT} = 2.03$ 分鐘; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ 之分析計算值: 378.15 ; 實測值 378.49 。

將 TBDMS-Cl (48 毫克, 0.312 毫莫耳), 接著為咪唑 (28.8 毫克, 0.423 毫莫耳) 添加至 (2S,3S)-4-羥基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)丁酸苄酯 (119.5 毫克, 0.258 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (3 毫升) 溶液中, 並將混合物於環境條件下攪拌 14.25 小時。然後, 將反應混合物以 CH_2Cl_2 (30 毫升) 稀釋, 且以水 (15 毫升) 洗滌, 並使有機層脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。使所形成之粗製物質以 BIOTAGE® 純化 (40 克矽膠; 5% EtOAc/己烷), 獲得 (2S,3S)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)丁酸苄酯, 被 TBDMS 為基礎之不純物污染, 為無色黏稠油 (124.4 毫克)。(2S,3R)-4-羥基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)丁酸苄酯係以類似方式精巧地製成 (2S,3R)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)丁酸苄酯。(2S,3S)-矽烷基醚異構物: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz), $7.82\text{ (d, } J=4.1, 1\text{H})$, $7.80\text{ (d, } J=4.0, 1\text{H})$, $7.38\text{--}7.07\text{ (m, } 16\text{H})$, $4.70\text{ (d, } J=12.4, 1\text{H})$, $4.42\text{ (d, } J=12.3, 1\text{H})$, $3.28\text{--}3.19\text{ (m, } 3\text{H})$, $2.56\text{ (dd, } J=10.1, 5.5, 1\text{H})$, $1.61\text{ (m, } 1\text{H})$, $0.90\text{ (d, } J=6.8, 3\text{H})$, $0.70\text{ (s, } 9\text{H})$, $-0.13\text{ (s, } 3\text{H})$, $-0.16\text{ (s, } 3\text{H})$. LC (條件 1, 其中操作時間係延長至 4 分鐘): $\text{RT} = 3.26$ 分鐘; LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$ 之分析計算值: 578.31 ; 實測值 578.40 。(2S,3R)-矽烷基醚異構物: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz), $7.82\text{ (d, } J=3.0, 1\text{H})$, $7.80\text{ (d, } J=3.0, 1\text{H})$, $7.38\text{--}7.07\text{ (m, } 16\text{H})$, $4.70\text{ (d, } J=12.4, 1\text{H})$, $4.42\text{ (d, } J=12.3, 1\text{H})$, $3.28\text{--}3.19\text{ (m, } 3\text{H})$, $2.56\text{ (dd, } J=10.1, 5.5, 1\text{H})$, $1.61\text{ (m, } 1\text{H})$, $0.90\text{ (d, } J=6.8, 3\text{H})$, $0.70\text{ (s, } 9\text{H})$, $-0.13\text{ (s, } 3\text{H})$, $-0.16\text{ (s, } 3\text{H})$.

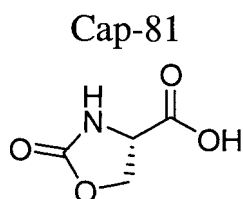
$J=3.1$, 1H), 7.39-7.10 (m, 16H), 4.66 (d, $J=12.4$, 1H), 4.39 (d, $J=12.4$, 1H), 3.61 (dd, $J=9.9$, 5.6, 1H), 3.45 (d, $J=9.5$, 1H), 3.41 (dd, $J=10$, 6.2, 1H), 2.55 (dd, $J=9.5$, 7.3, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.77 (s, 9H), 0.61 (d, $J=7.1$, 3H), -0.06 (s, 3H), -0.08 (s, 3H)。

將氫氣瓶連接至 (2S,3S)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)丁酸苄酯 (836 毫克, 1.447 毫莫耳) 與 10% Pd/C (213 毫克) 在 EtOAc (16 毫升) 中之混合物, 並將混合物於室溫下攪拌 ~21 小時, 其中氣瓶係按需要以 H_2 再充填。將反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋, 且經過矽藻土墊 (CELITE®-545) 過濾, 並以 EtOAc (200 毫升)、EtOAc/MeOH (1:1 混合物, 200 毫升) 及 MeOH (750 毫升) 洗滌墊片。濃縮合併之有機相, 且矽膠網目物質係製自所形成之粗製物質, 並接受急驟式層析 (EtOAc/*i*-PrOH/ H_2O 之 8:2:1 混合物), 獲得 (2S,3S)-2-胺基-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基丁酸, 為白色絨毛狀固體 (325 毫克)。(2S,3R)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基胺基)丁酸苄酯係以類似方式精巧地製成 (2S,3R)-2-胺基-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基丁酸。(2S,3S)-胺基酸異構物: 1H NMR (甲醇- d_4 , δ = 3.29 ppm, 400 MHz), 3.76 (dd, $J=10.5$, 5.2, 1H), 3.73 (d, $J=3.0$, 1H), 3.67 (dd, $J=10.5$, 7.0, 1H), 2.37 (m, 1H), 0.97 (d, $J=7.0$, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). LC/MS: 對 $[M+H]^+ C_{11}H_{26}NO_3Si$ 之分析計算值: 248.17; 實測值 248.44。(2S,3R)-胺基酸異構物: 1H NMR (甲醇- d_4 , δ = 3.29 ppm, 400 MHz), 3.76-3.75 (m, 2H), 3.60 (d, $J=4.1$, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.06 (d, $J=7.3$, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). 對 $[M+H]^+$

$C_{11}H_{26}NO_3Si$ 之分析計算值：248.17；實測值 248.44。

將水 (1 毫升) 與 NaOH (0.18 毫升 1.0M/ H_2O ，0.18 毫莫耳) 添加至 (2S,3S)-2-胺基-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基丁酸 (41.9 毫克，0.169 毫莫耳) 與 Na_2CO_3 (11.9 毫克，0.112 毫莫耳) 之混合物中，並音振約 1 分鐘，以達成反應物之溶解。然後，使混合物以冰水浴冷卻，添加氯甲酸甲酯 (0.02 毫升，0.259 毫莫耳)，歷經 30 秒，且在類似溫度下持續激烈攪拌 40 分鐘，接著於環境溫度下 2.7 小時。將反應混合物以水 (5 毫升) 稀釋，以冰水浴冷卻，及以 1.0N HCl 水溶液 (~0.23 毫升) 逐滴處理。將混合物以水 (10 毫升) 進一步稀釋，並以 CH_2Cl_2 (15 毫升，2x) 萃取。使合併之有機相脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮，獲得 Cap-80a，為灰白色固體。(2S,3R)-2-胺基-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基丁酸係以類似方式精巧地製成 Cap-80b。Cap-80a： 1H NMR ($DMSO-d_6$ ， δ = 2.5 ppm, 400 MHz), 12.57 (br s, 1H), 7.64 (d, J =8.3, 0.3H), 7.19 (d, J =8.8, 0.7H), 4.44 (dd, J =8.1, 4.6, 0.3H), 4.23 (dd, J =8.7, 4.4, 0.7H), 3.56/3.53 (兩個單峰, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), ~0.84 (d, 0.9H, 與 t-Bu 信號重疊), 0.79 (d, J =7, 2.1H), 0.02/0.01/0.00 (三個重疊單峰, 6H). LC/MS：對 $[M+Na]^+ C_{13}H_{27}NNaO_5Si$ 之分析計算值：328.16；實測值 328.46. Cap-80b： 1H NMR ($CDCl_3$ ， δ = 7.24 ppm, 400 MHz), 6.00 (br d, J =6.8, 1H), 4.36 (dd, J =7.1, 3.1, 1H), 3.87 (dd, J =10.5, 3.0, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (dd, J =10.6, 4.8, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.03 (d, J =7.1, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). LC/MS：對 $[M+Na]^+ C_{13}H_{27}NNaO_5Si$ 之分析計算值：328.16；實測值 328.53。利用粗產物，無需進一

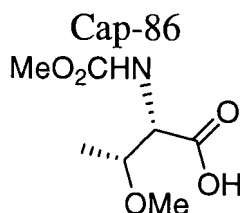
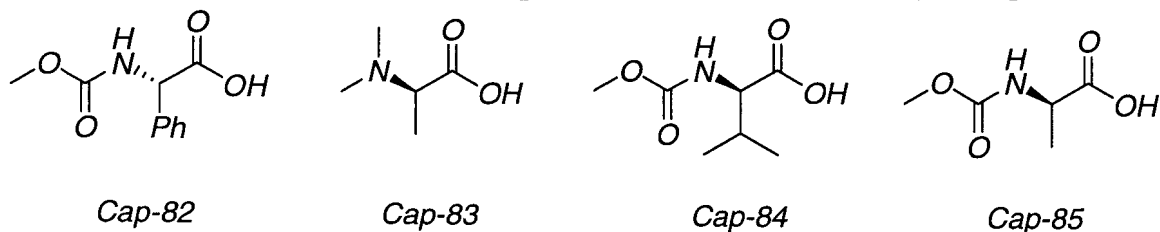
步純化。



根據由 Falb 等人，合成通信期刊 (*Synthetic Communications*), 23:2839 (1993) 所述之擬案製成。

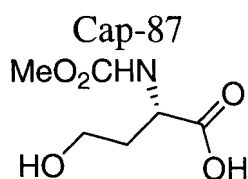
Cap-82 至 Cap-85

Cap-82 至 Cap-85 係根據關於 Cap-51 或 Cap-13 所述之程序，自適當起始物質合成。試樣顯示如其對掌異構物 (意即個別為 Cap-4、Cap-13、Cap-51 及 Cap-52) 之類似光譜分佈形態。

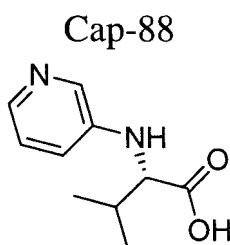


於 O-甲基-L-蘇胺酸 (3.0 克，22.55 毫莫耳)、NaOH (0.902 克，22.55 毫莫耳) 在 H_2O (15 毫升) 中之混合物內，在 $0^\circ C$ 下，逐滴添加 $ClCO_2Me$ (1.74 毫升，22.55 毫莫耳)。將混合物攪拌 12 小時，並使用 1N HCl 酸化至 pH 1。以 EtOAc (2x250 毫升) 與 CH_2Cl_2 中之 10% MeOH (250 毫升) 萃取水相，並使合併之有機相在真空中濃縮，獲得無色油 (4.18 克，97%)，其係具有足夠純度供使用於後續步驟中。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.19 (s, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.17 (d, $J=7.7$ Hz, 3H). LCMS：對

$C_7H_{13}NO_5$ 之分析計算值：191；實測值：190 (M-H)⁻。



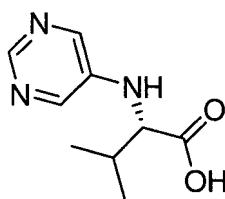
於 L-高絲胺酸 (2.0 克，9.79 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (2.08 克，19.59 毫莫耳) 在 H_2O (15 毫升) 中之混合物內，在 $0^\circ C$ 下，逐滴添加 $ClCO_2Me$ (0.76 毫升，9.79 毫莫耳)。將混合物攪拌 48 小時，並使用 1N HCl 酸化至 pH 1。以 EtOAc (2X250 毫升) 萃取水相，並使合併之有機相於真空中濃縮，獲得無色固體 (0.719 克，28%)，其係具有足夠純度供使用於後續步驟中。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.23 (dd, $J=4.5, 9.1$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H). LCMS：對 $C_7H_{13}NO_5$ 之分析計算值：191；實測值：192 (M+H)⁺。



將 L-纈胺酸 (1.0 克，8.54 毫莫耳)、3-溴基吡啶 (1.8 毫升，18.7 毫莫耳)、 K_2CO_3 (2.45 克，17.7 毫莫耳) 及 CuI (169 毫克，0.887 毫莫耳) 在 DMSO (10 毫升) 中之混合物，於 $100^\circ C$ 下加熱 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，倒入 H_2O (約 150 毫升) 中，並以 EtOAc 洗滌 (x2)。將有機層以少量 H_2O 萃取，且以 6N HCl 使合併之水相酸化至約 pH 2。體積係降至約三分之一，並添加 20 克陽離子交換樹脂 (Strata)。使漿液靜置 20 分鐘，且裝

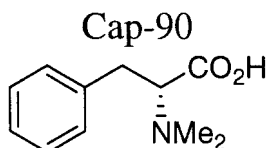
填至陽離子交換樹脂(Strata) (約 25 克)之墊片上。將墊片以 H_2O (200 毫升)、 MeOH (200 毫升)，然後以 NH_3 (3M，在 MeOH 中，2X200 毫升)洗滌。在真空中濃縮適當溶離份，並使殘留物(約 1.1 克)溶於 H_2O 中，冷凍，及凍乾。獲得標題化合物，為泡沫物(1.02 克，62%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, br, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.01 (s, br, 1H), 6.88 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.75 (s, br, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.04-2.06 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). LCMS：對 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 之分析計算值：194；實測值：195 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

Cap-89



將 L-纈胺酸(1.0 克，8.54 毫莫耳)、5-溴基嘧啶(4.03 克，17.0 毫莫耳)、 K_2CO_3 (2.40 克，17.4 毫莫耳)及 CuI (179 毫克，0.94 毫莫耳)在 DMSO (10 毫升)中之混合物，於 100°C 下加熱 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，倒入 H_2O (約 150 毫升)中，並以 EtOAc 洗滌(x2)。將有機層以少量 H_2O 萃取，且以 6N HCl 使合併之水相酸化至約 pH 2。體積係降至約三分之一，並添加 20 克陽離子交換樹脂(Strata)。使漿液靜置 20 分鐘，且裝填至陽離子交換樹脂(Strata) (約 25 克)之墊片上。將墊片以 H_2O (200 毫升)、 MeOH (200 毫升)，然後以 NH_3 (3M，在 MeOH 中，2x200 毫升)洗滌。在真空中濃縮適當餾份，並使殘留物(約 1.1 克)溶於 H_2O 中，冷凍，及凍乾。獲得標題化合物，

為泡沫物 (1.02 克, 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 顯示混合物包含顯胺酸, 且純度不能估計。將此物質以本身使用於後續反應中。LCMS: 對 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ 之分析計算值: 195; 實測值: $196 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

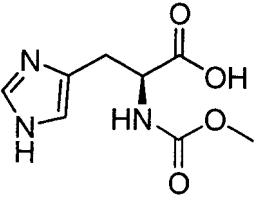
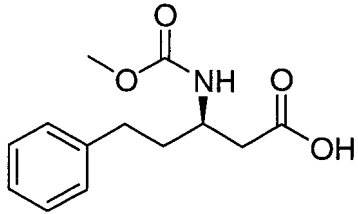
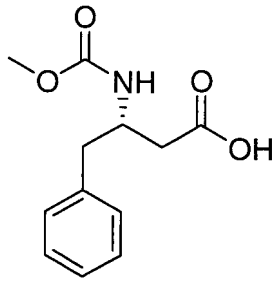
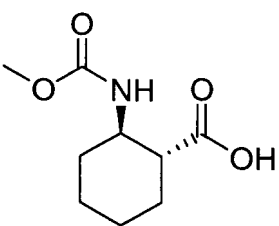
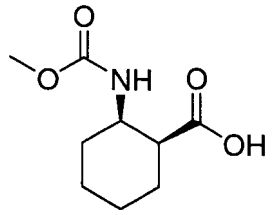
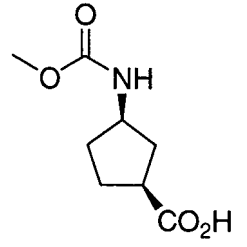
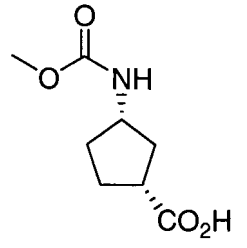


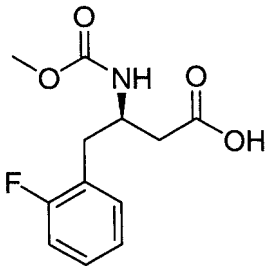
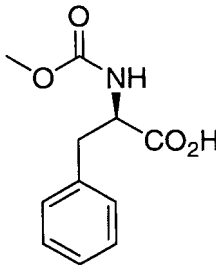
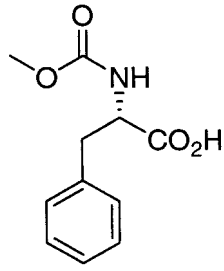
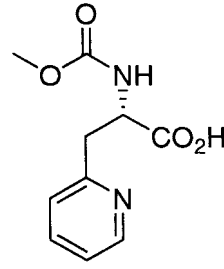
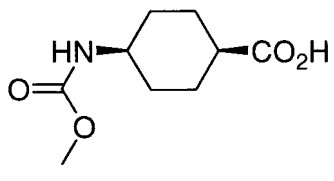
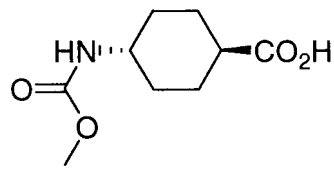
Cap-90 係根據關於 Cap-1 製備所述之方法製成。將粗製物質以本身使用於後續步驟中。LCMS: 對 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 之分析計算值: 193; 實測值: $192 (\text{M}-\text{H})^-$ 。

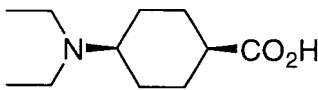
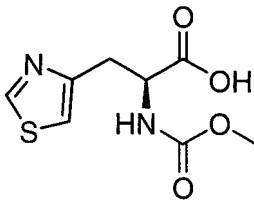
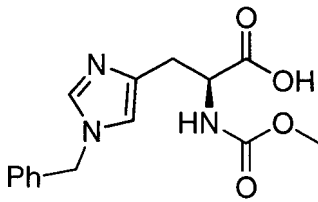
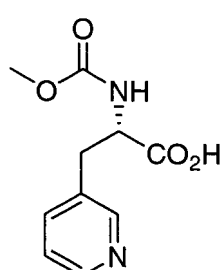
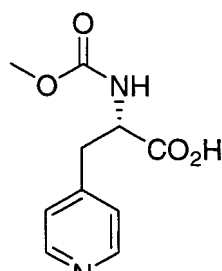
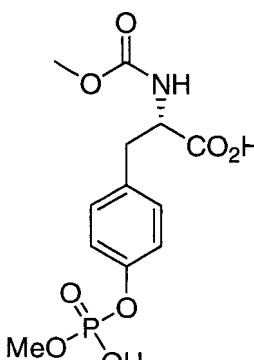
Cap-91 至 Cap-116

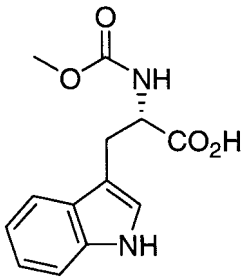
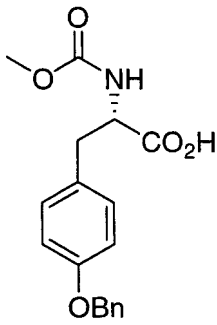
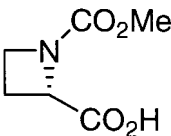
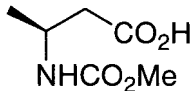
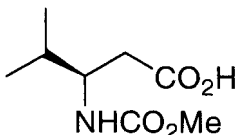
下列端基係根據關於 Cap-51 製備所使用之方法製成, 除非另有指出:

Cap	結構	LCMS
Cap-91		LCMS: 對 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 之分析計算值: 223; 實測值: $222 (\text{M}-\text{H})^-$ 。
Cap-92		LCMS: 對 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 之分析計算值: 223; 實測值: $222 (\text{M}-\text{H})^-$ 。
Cap-93		LCMS: 對 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ 之分析計算值: 224; 實測值: $225 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

Cap	結構	LCMS
Cap-94		LCMS：對 $C_8H_{11}N_3O_4$ 之分析計算值：213；實測值：214 (M+H) ⁺ 。
Cap-95		LCMS：對 $C_{13}H_{17}NO_4$ 之分析計算值：251；實測值：250 (M-H) ⁻ 。
Cap-96		LCMS：對 $C_{12}H_{15}NO_4$ 之分析計算值：237；實測值：236 (M-H) ⁻ 。
Cap-97		LCMS：對 $C_9H_{15}NO_4$ 之分析計算值：201；實測值：200 (M-H) ⁻ 。
Cap-98		LCMS：對 $C_9H_{15}NO_4$ 之分析計算值：201；實測值：202 (M+H) ⁺ 。
Cap-99		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88-3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 3H), 1.45-1.71 (m, 2H)。
Cap-99a		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88-3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 3H), 1.45-1.71 (m, 2H)。

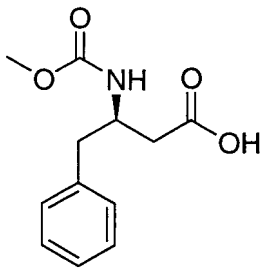
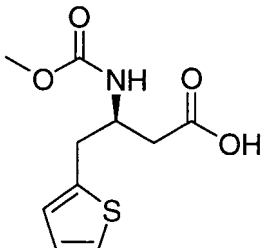
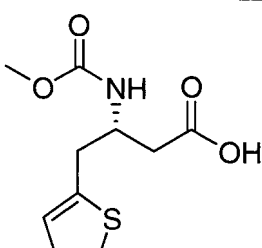
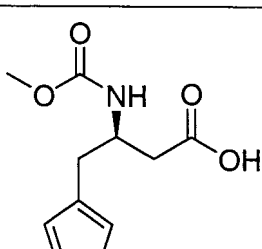
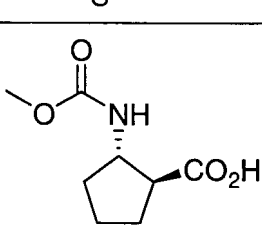
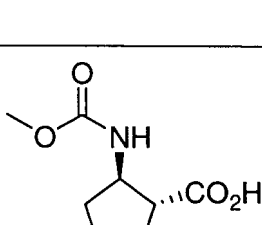
Cap	結構	LCMS
Cap-100		LCMS：對 $C_{12}H_{14}NO_4F$ 之分析計算值：255；實測值：256 (M+H) ⁺ 。
Cap-101		LCMS：對 $C_{11}H_{13}NO_4$ 之分析計算值：223；實測值：222 (M-H) ⁻ 。
Cap-102		LCMS：對 $C_{11}H_{13}NO_4$ 之分析計算值：223；實測值：222 (M-H) ⁻ 。
Cap-103		LCMS：對 $C_{10}H_{12}N_2O_4$ 之分析計算值：224；實測值：225 (M+H) ⁺ 。
Cap-104		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.66-2.69與2.44-2.49 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 4H), 1.51-1.62 (m, 2H)。
Cap-105		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.33-3.35 (m, 1H, 被溶劑部份遮蔽), 2.37-2.41與2.16-2.23 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 4H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.17-1.29 (m, 2H)。

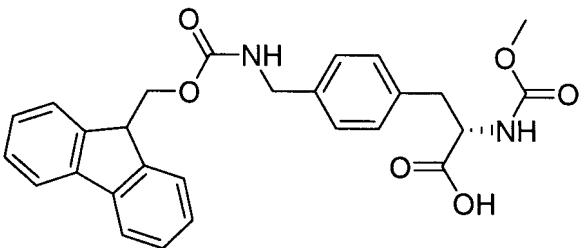
Cap	結構	LCMS
Cap-106	 藉由採用關於Cap-2合成所述之類似程序，製自順式-4-胺基環己烷羧酸與乙醛。使粗製HCl鹽通過MCX (MeOH/H₂O/CH₂Cl₂洗滌；2N NH₃/MeOH溶離)，獲得油狀物，使其溶於CH₃CN/H₂O中，及凍乾，獲得黃褐色固體。	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.16 (q, J=7.3 Hz, 4H), 2.38-2.41 (m, 1H), 2.28-2.31 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.74 (表觀, ddd, J=3.5, 12.5, 15.9 Hz, 2H), 1.46 (表觀dt, J=4.0, 12.9 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.3 Hz, 6H)
Cap-107		LCMS：對C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ S之分析計算值：230；實測值：231 (M+H) ⁺ 。
Cap-108		LCMS：對C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ 之分析計算值：303；實測值：304 (M+H) ⁺ 。
Cap-109		LCMS：對C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 之分析計算值：224；實測值：225 (M+H) ⁺ 。
Cap-110		LCMS：對C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 之分析計算值：224；實測值：225 (M+H) ⁺ 。
Cap-111		LCMS：對C ₁₂ H ₁₆ NO ₈ P之分析計算值：333；實測值：334 (M+H) ⁺ 。

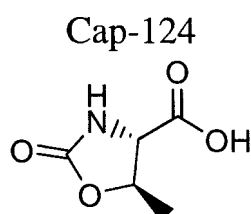
Cap	結構	LCMS
Cap-112		LCMS: 對 $C_{13}H_{14}N_2O_4$ 之分析計算值: 262; 實測值: 263 (M+H) ⁺ 。
Cap-113		LCMS: 對 $C_{18}H_{19}NO_5$ 之分析計算值: 329; 實測值: 330 (M+H) ⁺ 。
Cap-114		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.82-4.84 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (s, br, 2H)
Cap-115		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.13 (s, br, 1H), 4.13 (s, br, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (d, J=5.0 Hz, 2H), 1.28 (d, J=9.1 Hz, 3H)。
Cap-116		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54-2.61 (m, 2H), 1.88 (七重峰, J=7.0 Hz, 1H), 0.95 (d, J=7.0 Hz, 6H)。

Cap-117 至 Cap-123

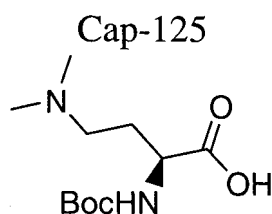
關於 Cap-117 至 Cap-123 之製備，Boc 胺基酸係得自市購來源，且係經由以 CH₂Cl₂ 中之 25% TFA 處理而去除保護，當藉 LCMS 判斷完成反應後，在真空中移除溶劑，並根據關於 Cap-51 所述之程序，使胺基酸之相應 TFA 鹽以氯甲酸甲酯進行胺甲酯基化。

Cap	結構	LCMS
Cap-117		LCMS：對 $C_{12}H_{15}NO_4$ 之分析 計算值：237；實測值：238 (M+H) ⁺ 。
Cap-118		LCMS：對 $C_{10}H_{13}NO_4S$ 之分析 計算值：243；實測值：244 (M+H) ⁺ 。
Cap-119		LCMS：對 $C_{10}H_{13}NO_4S$ 之分析 計算值：243；實測值：244 (M+H) ⁺ 。
Cap-120		LCMS：對 $C_{10}H_{13}NO_4S$ 之分析 計算值：243；實測值：244 (M+H) ⁺ 。
Cap-121		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.06-4.16 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 2.82與2.66 (s, br, 1H), 1.86-2.10 (m, 3H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 1H)。
Cap-122		¹ H NMR分佈形態係類似其 對掌異構物Cap-121。

Cap	結構	LCMS
Cap-123		LCMS：對 $C_{27}H_{26}N_2O_6$ 之分析計算值：474；實測值：475 $(M+H)^+$ 。

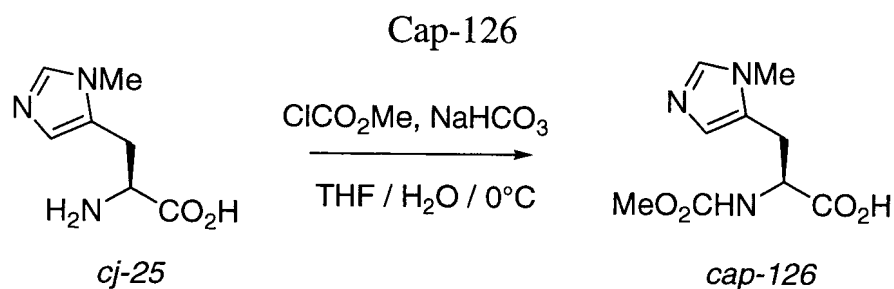


根據關於 Cap-51 之程序，使 L-蘇胺酸第三-丁酯之鹽酸鹽進行胺甲醯基化。以 1N HCl 使粗製反應混合物酸化至 pH~1，並以 EtOAc (2X50 毫升) 萃取混合物。在真空中濃縮合併之有機相，獲得無色油，其係在靜置時固化。於真空中濃縮水層，且將所形成之產物與無機鹽之混合物以 EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1:1:0.1) 研製，然後在真空中濃縮有機相，獲得無色油，藉 LCMS 顯示其係為所要之產物。合併兩者之收取產物，獲得 0.52 克固體。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.60 (m, 1H), 4.04 (d, J=5.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J=6.3 Hz, 3H). LCMS：對 C₅H₇NO₄ 之分析計算值：145；實測值：146 $(M+H)^+$ 。



於 Pd(OH)₂ (20%，100 毫克)、甲醛水溶液 (37 重量%，4 毫升)、醋酸 (0.5 毫升) 在甲醇 (15 毫升) 中之懸浮液內，添加 (S)-4-胺基-2-(第三-丁氧羰基氨基)丁酸 (1 克，4.48 毫莫耳)。將反

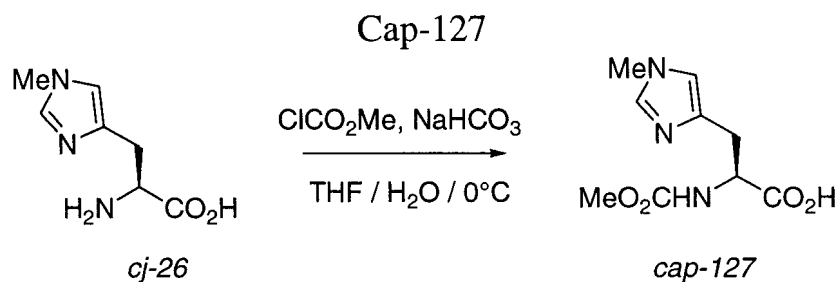
應物以氫滌氣數次，且伴隨著氫氣瓶室溫攪拌過夜，使反應混合物經過矽藻土 (CELITE®) 墊片過濾，並於真空中移除揮發性成份。將所形成之粗製物質以本身使用於下一步驟。LC/MS：對 $C_{11}H_{22}N_2O_4$ 之分析計算值：246；實測值：247 $(M+H)^+$ 。



此程序係為用以製備 Cap-51 之修正。於 3-甲基-L-組胺酸 (0.80 克，4.70 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 與 H_2O (10 毫升) 中之懸浮液內，在 0°C 下，添加 $NaHCO_3$ (0.88 克，10.5 毫莫耳)。將所形成之混合物以 $ClCO_2Me$ (0.40 毫升，5.20 毫莫耳) 處理，並將混合物在 0°C 下攪拌。在攪拌約 2 小時後，LCMS 未顯示起始物質殘留。以 6N HCl 使反應物酸化至 pH 2。

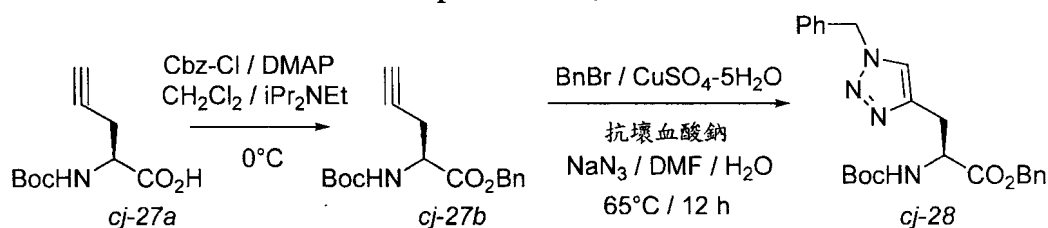
在真空中移除溶劑，並使殘留物懸浮於 20 毫升 CH_2Cl_2 中之 20% MeOH 內。過濾混合物，及濃縮，獲得淡黃色泡沫物 (1.21 克)。LCMS 與 1H NMR 顯示此物質係為甲酯與所要產物之 9:1 混合物。使此物質溶於 THF (10 毫升) 與 H_2O (10 毫升) 中，冷卻至 0°C ，並添加 LiOH (249.1 毫克，10.4 毫莫耳)。於攪拌約 1 小時後，LCMS 顯示無酯殘留。因此，以 6N HCl 使混合物酸化，並在真空中移除溶劑。LCMS 與 1H NMR 確認該酯不存在。獲得標題化合物，為其被無機鹽污染之 HCl 鹽 (1.91 克，>100%)。將化合物以本身使用於後續步驟中，

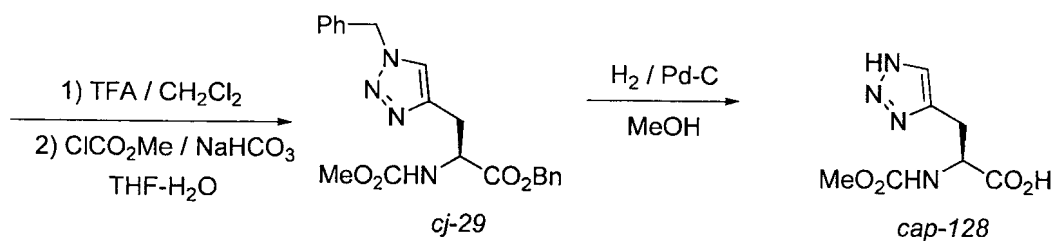
無需進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.52 (dd, $J=5.0, 9.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (dd, $J=4.5, 15.6$ Hz, 1H, 被溶劑部份遮蔽), 3.12 (dd, $J=9.0, 15.6$ Hz, 1H). LCMS: 對 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ 之分析計算值: 227.09; 實測值: 228.09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



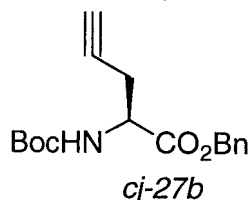
Cap-127 係根據上文關於 Cap-126 之方法，自 (S)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸 (1.11 克，6.56 毫莫耳)、 NaHCO_3 (1.21 克，14.4 毫莫耳) 及 ClCO_2Me (0.56 毫升，7.28 毫莫耳) 開始而製成。獲得標題化合物，為其被無機鹽污染之 HCl 鹽 (1.79 克， $>100\%$)。LCMS 與 ^1H NMR 顯示約 5% 甲酯存在。將粗製混合物以本身使用，無需進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (dd, $J=5.0, 8.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (m, 1H); LCMS: 對 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ 之分析計算值: 227.09; 實測值: 228 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

Cap-128 之製備



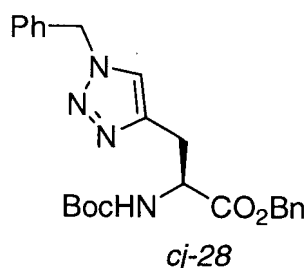


步驟 1. (S)-2-(第三-丁氧羰基氨基)戊-4-炔酸苄酯 (cj-27b) 之製備



於 *cj-27a* (1.01 克，4.74 毫莫耳)、DMAP (58 毫克，0.475 毫莫耳) 及 iPr_2NEt (1.7 毫升，9.8 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中之溶液內，在 0°C 下添加 Cbz-Cl (0.68 毫升，4.83 毫莫耳)。將溶液於 0°C 下攪拌 4 小時，洗滌 (1N KHSO_4 、鹽水)，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式管柱層析純化 (TLC 6:1 己烷：EtOAc)，獲得標題化合物 (1.30 克，91%)，為無色油。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 5H), 5.35 (d, br, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 2H), 2.00 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). LCMS：對 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 之分析計算值：303；實測值：304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

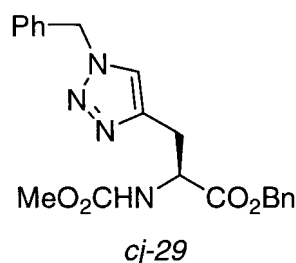
步驟 2. (S)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(第三-丁氧羰基氨基)丙酸苄酯 (cj-28) 之製備



於 (S)-2-(第三-丁氧羰基氨基)戊-4-炔酸苄酯 (0.50 克，1.65 毫莫耳)、抗壞血酸鈉 (0.036 克，0.18 毫莫耳)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.022

克，0.09 毫莫耳) 及 NaN_3 (0.13 克，2.1 毫莫耳) 在 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (5 毫升，4:1) 中之混合物內，在室溫下，添加 BnBr (0.24 毫升，2.02 毫莫耳)，並使混合物溫熱至 65°C 。5 小時後，LCMS 顯示低轉化率。添加另一份 NaN_3 (100 毫克)，並持續加熱 12 小時。將反應物倒入 EtOAc 與 H_2O 中，並振盪。分離液層，且以 EtOAc 萃取 3x 水層，及將合併之有機相洗滌 ($\text{H}_2\text{O} \times 3$ ，鹽水)，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物藉由急驟純化 (BIOTAGE[®]，40+M 0-5% MeOH ，在 CH_2Cl_2 中；TLC 3% MeOH ，在 CH_2Cl_2 中)，獲得淡黃色油，其係在靜置時固化 (748.3 毫克，104%)。NMR 係與所要之產物一致，但指出 DMF 存在。將此物質以本身使用，無需進一步純化。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=1.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J=5.3, 14.7$ Hz), 2.96 (dd, $J=9.1, 14.7$ Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). LCMS: 對 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ 之分析計算值：436；實測值：437 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

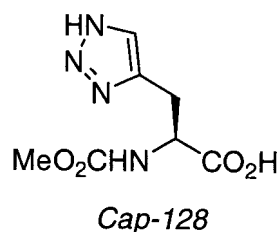
步驟 3. (S)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲氧羰基氨基)丙酸苄酯 (cj-29) 之製備



於 (S)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(第三-丁氧羰基氨基)丙酸苄酯 (0.52 克，1.15 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 中之溶液內，添加 TFA (4 毫升)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。使混合物於真

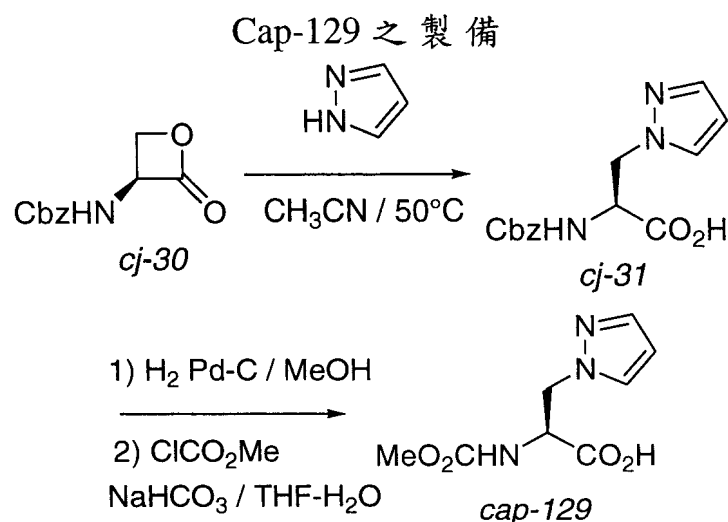
空中濃縮，獲得無色油，其係在靜置時固化。使此物質溶於 THF-H₂O 中，並冷卻至 0°C。添加固體 NaHCO₃ (0.25 克，3.00 毫莫耳)，接著為 ClCO₂Me (0.25 毫升，3.25 毫莫耳)。在攪拌 1.5 小時後，以 6N HCl 使混合物酸化至 pH~2，然後倒入 H₂O-EtOAc 中。分離液層，並以 EtOAc 萃取 2x 水相。將合併之有機層洗滌 (H₂O、鹽水)，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮，獲得無色油 (505.8 毫克，111%，NMR 指出未經確認之不純物存在)，其係在泵上靜置時固化，將此物質以本身使用，無需進一步純化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (d, J=12.7 Hz, 1H), 5.06 (d, J=12.7 Hz, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.09 (dd, J=5.6, 14.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=9.6, 14.7 Hz, 1H). LCMS：對 C₂₁H₂₂N₄O₄ 之分析計算值：394；實測值：395 (M+H)⁺。

步驟 4. (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸 (Cap-128) 之製備

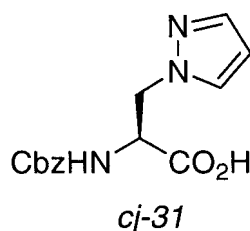


使 (S)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲氧羰基氨基)丙酸苄酯 (502 毫克，1.11 毫莫耳) 於 Pd-C (82 毫克) 存在下，在 MeOH (5 毫升) 中，於大氣壓力下氫化 12 小時。使混合物經過矽藻土 (CELITE®) 過濾，及在真空中濃縮。獲得 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸，為無色膠質 (266 毫克，111%)，其係被約 10% 甲酯污染。將此物質以本身使用，無需進一

步純化。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (dd, $J=4.8$ Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.96 (dd, $J=9.9, 15.0$ Hz, 1H). LCMS: 對 $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ 之分析計算值: 214; 實測值: 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



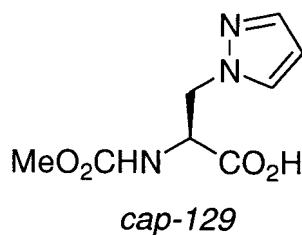
步驟 1. (S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (cj-31) 之製備



將 (S)-2-酮基環氧丙烷-3-基氨基甲酸苄酯 (0.67 克, 3.03 毫莫耳) 與吡唑 (0.22 克, 3.29 毫莫耳) 在 CH_3CN (12 毫升) 中之懸浮液, 於 50°C 下加熱 24 小時。使混合物冷卻至室溫過夜, 並過濾固體, 獲得 (S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (330.1 毫克)。在真空中濃縮濾液, 然後以少量 CH_3CN (約 4 毫升) 研製, 獲得第二份收取產物 (43.5 毫克)。總產量 370.4 毫克 (44%)。熔點 $165.5\text{--}168^\circ\text{C}$ 。文獻熔點 $168.5\text{--}169.5$ [Vederas 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 107:7105 (1985)]。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (d, $J=2.0$, 1H), 7.48 (s, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 6.23 (m, 1H), 5.05

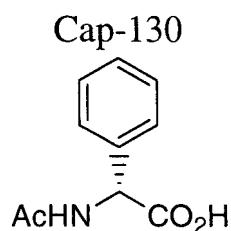
(d, 12.7H, 1H), 5.03 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 4.59-4.66 (m, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H). LCMS: 對 $C_{14}H_{15}N_3O_4$ 之分析計算值: 289; 實測值: 290 (M+H)⁺。

步驟 2. (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (Cap-129) 之製備

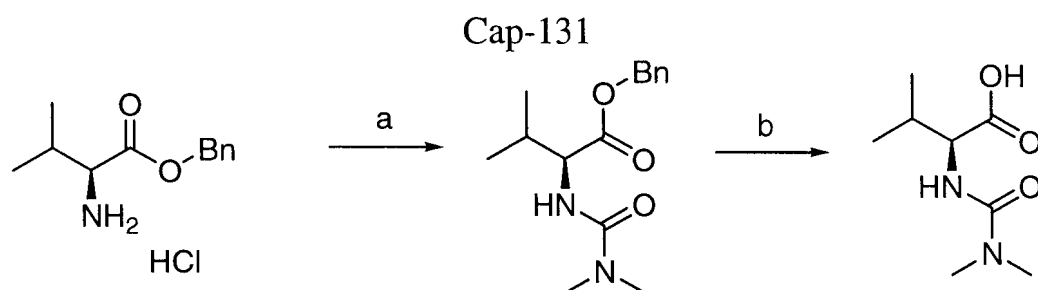


使 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (0.20 克, 0.70 毫莫耳) 於 Pd-C (45 毫克) 存在下, 在 MeOH (5 毫升) 中, 於大氣壓力下氫化 2 小時。產物顯示不溶於 MeOH 中, 因此, 將反應混合物以 5 毫升 H_2O 與數滴 6N HCl 稀釋。使均勻溶液經過矽藻土 (CELITE®) 過濾, 並於真空中移除 MeOH。使其餘溶液冷凍, 並凍乾, 獲得黃色泡沫物 (188.9 毫克)。使此物質懸浮於 THF- H_2O (1:1, 10 毫升) 中, 然後冷卻至 0°C。於冷混合物中, 小心添加 $NaHCO_3$ (146.0 毫克, 1.74 毫莫耳) (釋出 CO_2)。於氣體釋出已停止 (約 15 分鐘) 後, 逐滴添加 $ClCO_2Me$ (0.06 毫升, 0.78 毫莫耳)。將混合物攪拌 2 小時, 並以 6N HCl 酸化至 pH~2, 且倒入 EtOAc 中。分離液層, 及以 EtOAc 萃取 (x5) 水相。將合併之有機層洗滌 (鹽水), 脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮, 獲得標題化合物, 為無色固體 (117.8 毫克, 79%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.04 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.19 (表觀 t, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J=3.0, 12.9$ Hz, 1H), 4.29-4.41 (m, 2H), 3.48 (s, 3H). LCMS:

對 $C_8H_{11}N_3O_4$ 之分析計算值：213；實測值：214 (M+H)⁺。



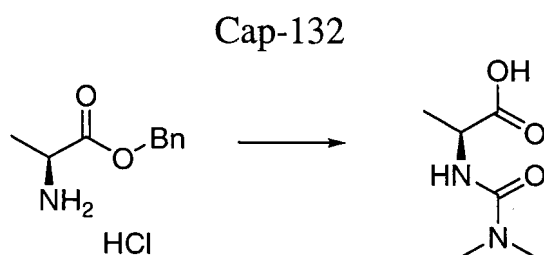
Cap-130 係經由市購可得 (R)-苯基甘胺酸之醯化作用，以類似示於：Calmes, M. 等人, *Tetrahedron*, 43(10), 2285 (1987) 之程序製成。



步驟 a：將氯化二甲基胺甲醯 (0.92 毫升，10 毫莫耳) 慢慢添加至 (S)-2-氨基-3-甲基丁酸苄酯鹽酸鹽 (2.44 克；10 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (3.67 毫升，21 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之溶液內。將所形成之白色懸浮液於室溫下攪拌過夜 (16 小時)，及在減壓下濃縮。使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及在減壓下濃縮。使所形成之黃色油藉急驟式層析純化，以醋酸乙酯：己烷 (1:1) 溶離。使已收集之溶離份於真空下濃縮，提供 2.35 克 (85%) 透明油。¹H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.84 (d, J=6.95 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.59 Hz, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 5.01-5.09 (m, J=12.44 Hz, 1H), 5.13 (d, J=12.44 Hz, 1H), 6.22 (d, J=8.05 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H). LC (條件 1)：RT = 1.76 分鐘；MS：

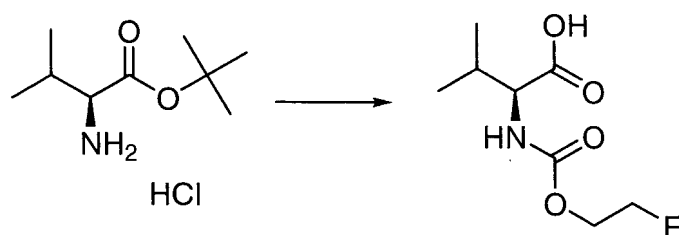
對 $[M+H]^+ C_{16}H_{22}N_2O_3$ 之分析計算值：279.17；實測值 279.03。

步驟 b：於上述製成之中間物 (2.35 克；8.45 毫莫耳) 之 MeOH (50 毫升) 溶液中，添加 Pd/C (10%；200 毫克)，並將所形成之黑色懸浮液以 N_2 沖洗 (3x)，且置於 1 大氣壓之 H_2 下。將混合物在室溫下攪拌過夜，並經過微纖維濾器過濾，以移除觸媒。然後，使所形成之透明溶液於減壓下濃縮，獲得 1.43 克 (89%) Cap-131，為白色泡沫物，使用之而無需進一步純化。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 (d, $J=4.27$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J=3.97$ Hz, 3H), 1.93-2.11 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.90 (dd, $J=8.39, 6.87$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J=8.54$ Hz, 1H), 12.36 (s, 1H). LC (條件 1)：RT = 0.33 分鐘；MS：對 $[M+H]^+ C_8H_{17}N_2O_3$ 之分析計算值：189.12；實測值 189.04。

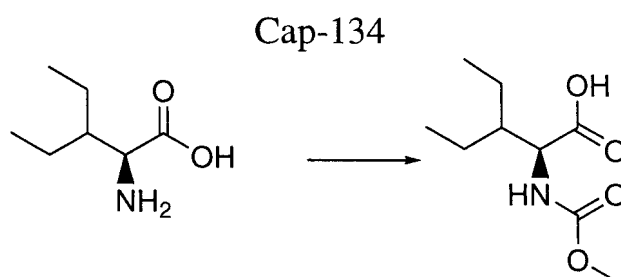


Cap-132 係根據關於 Cap-131 所述之方法，製自 (S)-2-氨基丙酸苄酯鹽酸鹽。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.27 (d, $J=7.32$ Hz, 3H), 2.80 (s, 6H), 4.06 (qt, 1H), 6.36 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 12.27 (s, 1H). LC (條件 1)：RT = 0.15 分鐘；MS：對 $[M+H]^+ C_6H_{13}N_2O_3$ 之分析計算值：161.09；實測值 161.00。

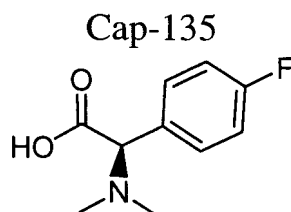
Cap-133



Cap-133 係根據關於 Cap-47 所述之方法，製自 (S)-2-胺基-3-甲基丁酸第三-丁酯鹽酸鹽與 2-氟基氯甲酸乙酯。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.87 (t, J=6.71 Hz, 6H), 1.97-2.10 (m, 1H), 3.83 (dd, J=8.39, 5.95 Hz, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.59-4.65 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.54 Hz, 1H), 12.54 (s, 1H)。

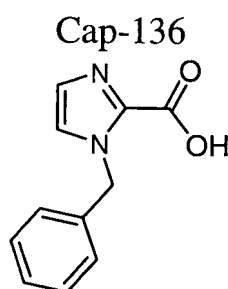


Cap-134 係根據關於 Cap-51 所述之方法，製自 (S)-二乙基丙胺酸與氯甲酸甲酯。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.89 (m, 6H), 1.15-1.38 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 3H), 4.09 (dd, J=8.85, 5.19 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.85 Hz, 1H), 12.55 (s, 1H). LC (條件 2): RT = 0.66 分鐘; LC/MS: 對 [M+H]⁺ C₉H₁₈NO₄ 之分析計算值: 204.12; 實測值 204.02。



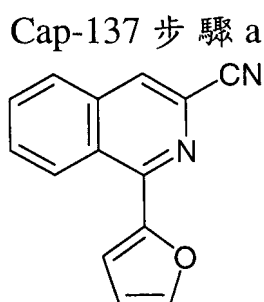
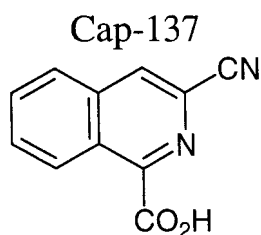
使 D-2-胺基-(4-氟苯基)醋酸 (338 毫克, 2.00 毫莫耳)、乙醚中之 1N HCl (2.0 毫升, 2.0 毫莫耳) 及福馬林水溶液 (37%, 1 毫升) 在甲醇 (5 毫升) 中之溶液, 於 10% 鈀/碳 (60 毫克) 上, 在 25

℃下接受氣瓶氫化作用，歷經16小時。然後，使混合物經過CELITE®過濾，獲得Cap-135之HCl鹽，為白色泡沫物(316毫克，80%)。¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.59 (dd, J=8.80, 5.10 Hz, 2H), 7.29 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.05 (v br s, 3H), 2.63 (v br s, 3H); R_t=0.19 分鐘(條件 MS-W5); 95% 均一性指數; LRMS: 對 [M+H]⁺ C₁₀H₁₃FNO₂ 之分析計算值: 198.09; 實測值: 198.10。



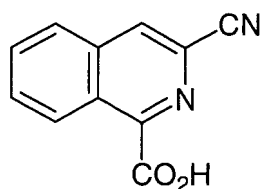
於1-苄基-1H-咪唑(1.58克，10.0毫莫耳)在無水乙醚(50毫升)中之經冷卻(-50℃)懸浮液內，在氮氣下，逐滴添加正-丁基鋰(2.5M，在己烷中，4.0毫升，10.0毫莫耳)。於-50℃下攪拌20分鐘後，使乾燥二氧化碳(通過Drierite)起泡進入反應混合物中，歷經10分鐘，然後使其溫熱至25℃。將在二氧化碳之添加至反應混合物中時所形成之濃厚沉澱物過濾，而產生吸濕性白色固體，使其溶於水(7毫升)中，酸化至pH=3，冷卻，並誘發結晶，且刮搔。此沉澱物之過濾係獲得白色固體，使其懸浮於甲醇中，以1N HCl/乙醚(4毫升)處理，及在真空中濃縮。殘留物自水(5毫升)之凍乾係獲得Cap-136之HCl鹽，為白色固體(817毫克，40%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 5H), 5.77 (s, 2H); R_t=0.51 分鐘(條件 MS-W5); 95% 均一性指數; LRMS: 對 [M+H]⁺ C₁₁H₁₂N₂O₂ 之分析計算值:

203.08；實測值：203.11。



將 1-氯基-3-氰基異喹啉 (188 毫克，1.00 毫莫耳；根據 WO 2003/099274 中之程序製成) (188 毫克，1.00 毫莫耳)、氟化鉀 (303.8 毫克，2.00 毫莫耳)、雙(三-第三-丁基膦)二氯化鈣 (10 毫克，0.02 毫莫耳) 及 2-(三丁基錫烷基)呋喃 (378 微升，1.20 毫莫耳) 在無水二氧陸圓 (10 毫升) 中之懸浮液，於氮氣及 80 °C 下加熱 16 小時，然後使其冷卻至 25°C，並以飽和氟化鉀水溶液處理，且激烈攪拌 1 小時。使混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，並分離有機相，以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。殘留物於矽膠上之純化 (以 0% 至 30% 醋酸乙酯 / 己烷溶離)，獲得 Cap-137 步驟 a，為白色固體，將其以本身使用 (230 毫克，105%)。R_t = 1.95 分鐘 (條件 MS-W2)；90% 均一性指數；LRMS：對 [M+H]⁺ C₁₄H₈N₂O 之分析計算值：221.07；實測值：221.12。

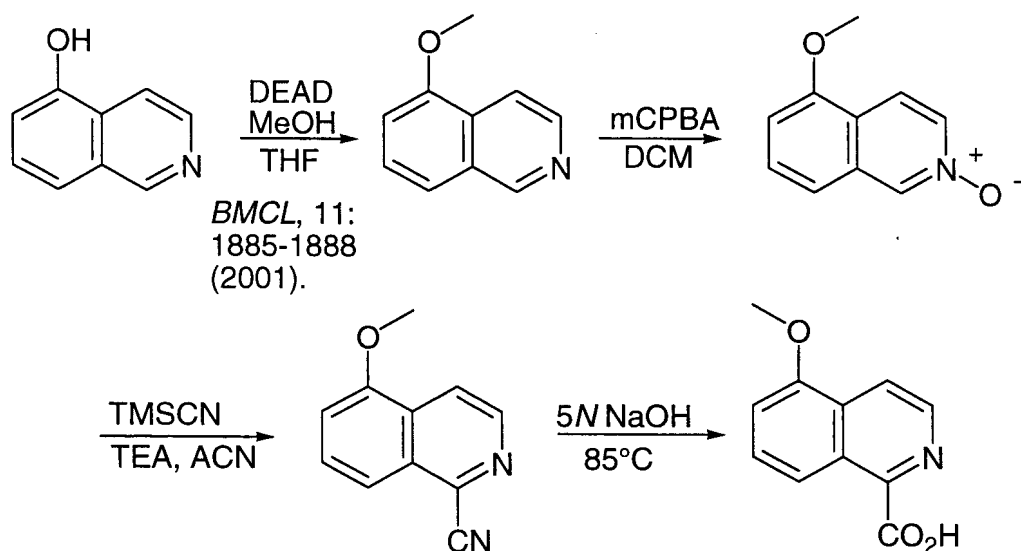
Cap-137



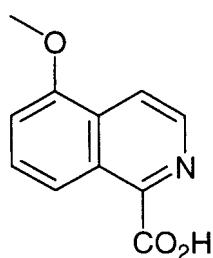
於 Cap 137 步驟 a (110 毫克，0.50 毫莫耳) 與過碘酸鈉 (438 毫克，2.05 毫莫耳) 在四氯化碳 (1 毫升)、乙腈 (1 毫升) 及水 (1.5 毫升) 中之懸浮液內，添加三氯化釕水合物 (2 毫克，0.011 毫莫耳)。將混合物在 25°C 下攪拌 2 小時，然後於二氯甲烷與水之間作分液處理。分離水層，以二氯甲烷再萃取兩次，並使合併之二氯甲烷萃液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。殘留物以己烷之研製，獲得 Cap-137 (55 毫克，55%)，為呈灰色固體。 $R_f = 1.10$ 分鐘 (條件 MS-W2)；90% 均一性指數；LCMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 之分析計算值：200.08；實測值：200.08。

Cap-138 至 Cap-158

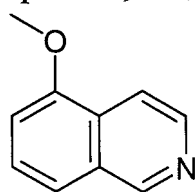
合成策略. 方法 A



Cap-138

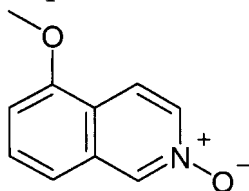


Cap-138 步驟 a



於 5-羥基異喹啉 (根據 WO 2003/099274 中之程序製成) (2.0 克, 13.8 毫莫耳) 與三苯膦 (4.3 克, 16.5 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (20 毫升) 中之經攪拌懸浮液內, 分次添加無水甲醇 (0.8 毫升) 與偶氮二羧酸二乙酯 (3.0 毫升, 16.5 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 20 小時, 然後, 將其以醋酸乙酯稀釋, 並以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物預吸附至矽膠上, 且層析 (以 40% 醋酸乙酯 / 己烷溶離), 獲得 Cap-138 步驟 a, 為淡黃色固體 (1.00 克, 45%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.51 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 4.01 (s, 3H); $R_t = 0.66$ 分鐘 (條件 D2); 95% 均一性指數; LCMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$ 之分析計算值: 160.08; 實測值 160.10。

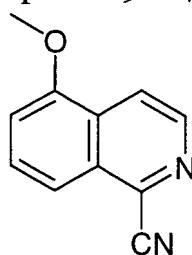
Cap-138 步驟 b



於 Cap-138 步驟 a (2.34 克, 14.7 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (50 毫升) 中之經攪拌溶液內, 在室溫下, 以一份添加間-氯過

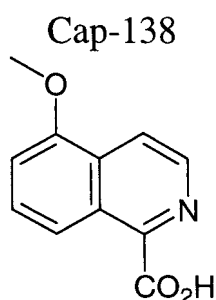
苯甲酸 (77%, 3.42 克, 19.8 毫莫耳)。於攪拌 20 小時後，添加粉末狀碳酸鉀 (2.0 克)，並將混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後，將其過濾，且濃縮，獲得 Cap-138 步驟 b，為淡黃色固體，其係為足夠純以直接進行 (2.15 克, 83%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.73 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=7.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); $R_t = 0.92$ 分鐘 (條件 D1); 90% 均一性指數; LCMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 之分析計算值: 176.07; 實測值: 176.0。

Cap-138 步驟 c



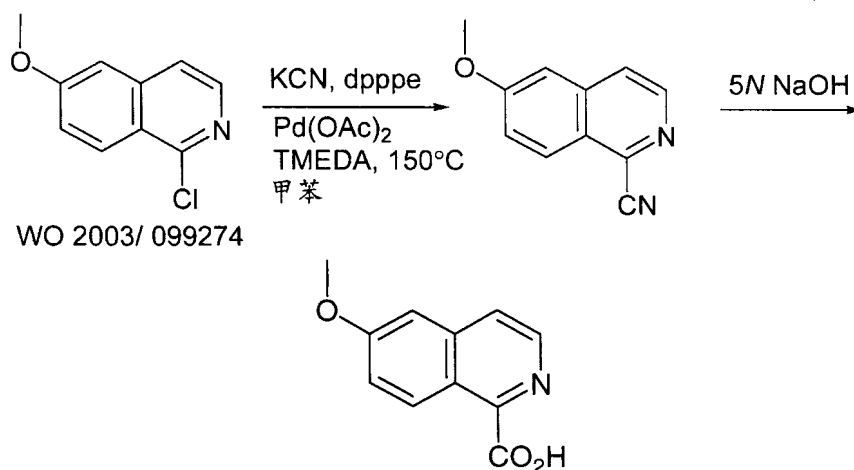
於 Cap-138 步驟 b (0.70 克, 4.00 毫莫耳) 與三乙胺 (1.1 毫升, 8.00 毫莫耳) 在無水乙腈 (20 毫升) 中之經攪拌溶液內，在室溫及氮氣下，添加氰化三甲基矽烷 (1.60 毫升, 12.00 毫莫耳)。將混合物在 75°C 下加熱 20 小時，然後使其冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液與鹽水洗滌，接著以 Na_2SO_4 脫水乾燥且溶劑濃縮。使殘留物於矽膠上急驟式層析 (以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 25% 醋酸乙酯 / 己烷溶離)，獲得 Cap-138 步驟 c (498.7 毫克)，為白色結晶性固體，伴隨著 223 毫克自濾液回收之另外 Cap-138 步驟 c。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.63 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.04 (s,

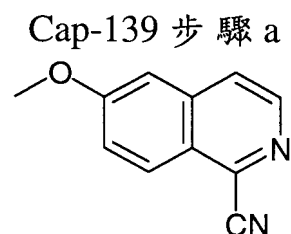
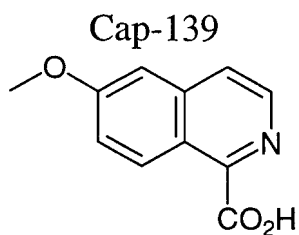
3H); $R_t = 1.75$ 分鐘 (條件 D1); 90% 均一性指數; LCMS: 對 $[M+H]^+ C_{11}H_9N_2O$ 之分析計算值: 185.07; 實測值: 185.10。



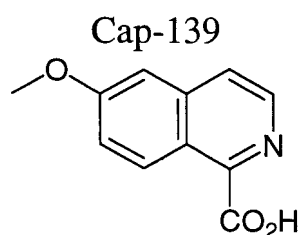
將 Cap-138 步驟 c (0.45 克, 2.44 毫莫耳) 以 5N 氫氧化鈉溶液 (10 毫升) 處理, 並將所形成之懸浮液於 85°C 下加熱 4 小時, 冷卻至 25°C, 以二氯甲烷稀釋, 且以 1N 鹽酸酸化。分離有機相, 以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 濃縮至 1/4 體積, 及過濾, 獲得 Cap-138, 為黃色固體 (0.44 克, 88.9%)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.6 (br s, 1H), 8.56 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); $R_t = 0.70$ 分鐘 (條件 D1); 95% 均一性指數; LCMS: 對 $[M+H]^+ C_{11}H_{10}NO_3$ 之分析計算值: 204.07; 實測值: 204.05。

合成策略. 方法 B (衍生自 *Tetrahedron Letters*, 42:6707 (2001))

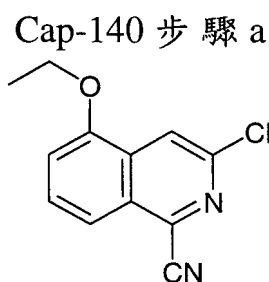
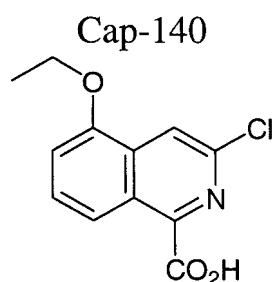




於含有 1-氯基-6-甲氧基異喹啉 (1.2 克，6.2 毫莫耳；根據 WO 2003/099274 中之程序製成)、氰化鉀 (0.40 克，6.2 毫莫耳)、1,5-雙(二苯基膦基)戊烷 (0.27 克，0.62 毫莫耳) 及醋酸鈹 (II) (70 毫克，0.31 毫莫耳) 在無水甲苯 (6 毫升) 中之經氫脫氣懸浮液之厚壁、上方螺旋小玻璃瓶內，添加 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (0.29 毫升，2.48 毫莫耳)。將小玻璃瓶密封，在 150°C 下加熱 22 小時，然後使其冷卻至 25°C。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以水與鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化，以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 25% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，獲得 Cap-139 步驟 a，為白色固體 (669.7 毫克)。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.54 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.13 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); R_t = 1.66 分鐘 (條件 D1); 90% 均一性指數; LCMS: 對 [M+H]⁺ C₁₁H₉N₂O 之分析計算值: 185.07; 實測值: 185.20。

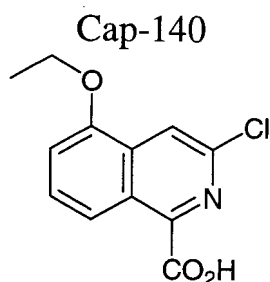


Cap-139 係根據關於 Cap-138 所述之程序，自 Cap-139 步驟 a 以 5N NaOH 之鹼水解製成。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.63 (v br s, 1H), 8.60 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=9.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); $R_t = 0.64$ 分鐘 (條件 D1); 90% 均一性指數; LCMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3$ 之分析計算值: 204.07; 實測值: 204.05。

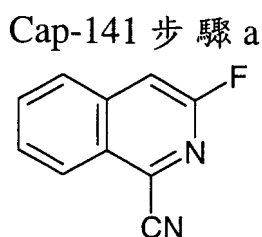
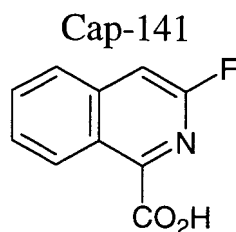


於 1,3-二氯-5-乙氧基異喹啉 (482 毫克, 2.00 毫莫耳; 根據 WO 2005/051410 中之程序製成)、醋酸鈹 (II) (9 毫克, 0.04 毫莫耳)、碳酸鈉 (223 毫克, 2.10 毫莫耳) 及 1,5-雙(二苯基膦基)戊烷 (35 毫克, 0.08 毫莫耳) 在無水二甲基乙醯胺 (2 毫升) 中之經激烈攪拌混合物內, 在 25°C 及氮氣下, 添加 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (60 毫升, 0.40 毫莫耳)。10 分鐘後, 將混合物加熱至 150°C , 接著, 使用注射泵, 以 1 毫升數份添加 2-氰化丙醇之儲備溶液 (製自 457 微升在 4.34 毫升 DMA 中之 2-氰化丙醇), 歷經 18 小時。然後, 使混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理, 並分離有機層, 以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾

燥，過濾，及濃縮。使殘留物在矽膠上純化，以 10% 醋酸乙酯 / 己烷至 40% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，獲得 Cap-140 步驟 a，為黃色固體 (160 毫克，34%)。R_t = 2.46 分鐘 (條件 MS-W2)；90% 均一性指數；LCMS：對 [M+H]⁺ C₁₂H₉ClN₂O 之分析計算值：233.05；實測值：233.08。

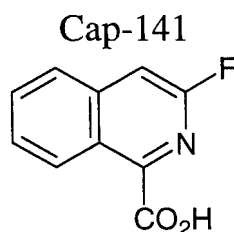


Cap-140 係如關於下文所述 Cap-141 製備之程序中所述，藉由 Cap-140 步驟 a 以 12N HCl 之酸水解製成。R_t = 2.24 分鐘 (條件 MS-W2)；90% 均一性指數；LCMS：對 [M+H]⁺ C₁₂H₁₁ClNO₃ 之分析計算值：252.04；實測值：252.02。

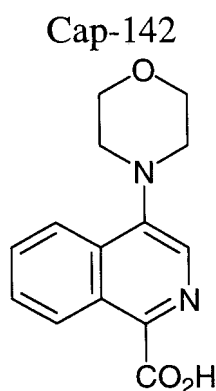


Cap-141 步驟 a 係如關於 Cap-140 步驟 a 製備之程序中所述 (見上文)，製自 1-溴基-3-氟基異喹啉 (使用 *J. Med. Chem.*, 13:613 (1970) 中所概述之程序，製自 3-胺基-1-溴基異喹啉)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.83 (t,

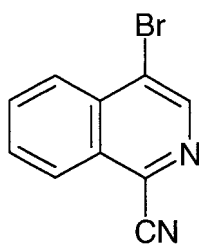
$J=7.63$ Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.55 (s, 1H); $R_t = 1.60$ 分鐘 (條件 D1); 90% 均一性指數; LCMS: 對 $[M+H]^+ C_{10}H_6FN_2$ 之分析計算值: 173.05; 實測值: 172.99。



將 Cap-141 步驟 a (83 毫克, 0.48 毫莫耳) 以 12N HCl (3 毫升) 處理, 並將所形成之漿液在 80°C 下加熱 16 小時, 然後使其冷卻至室溫, 且以水 (3 毫升) 稀釋。將混合物攪拌 10 分鐘, 接著過濾, 獲得 Cap-141 (44.1 毫克, 48%), 為灰白色固體。將濾液以二氯甲烷稀釋, 並以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及濃縮, 獲得另外之 Cap-141, 其係為足夠純以直接進行 (29.30 毫克, 32%)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 14.0 (br s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H); $R_t = 1.33$ 分鐘 (條件 D1); 90% 均一性指數; LCMS: 對 $[M+H]^+ C_{10}H_7FNO_2$ 之分析計算值: 192.05; 實測值: 191.97。

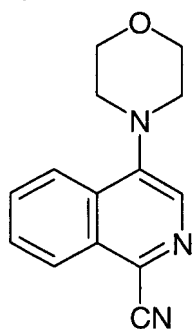


Cap-142 步驟 a



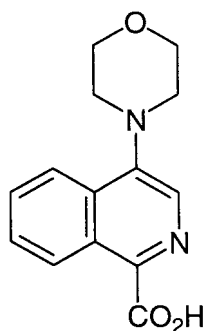
Cap-142 步驟 a 係如關於 Cap-138 步驟 b 與 c 製備之兩步驟程序中所述，製自 4-溴基異喹啉 N-氧化物。R_t = 1.45 分鐘 (條件 MS-W1)；90% 均一性指數；LCMS：對 [M+H]⁺ C₁₀H₆BrN₂ 之分析計算值：232.97；實測值：233.00。

Cap-142 步驟 b

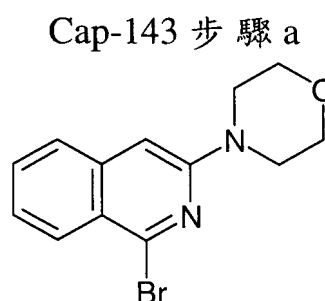
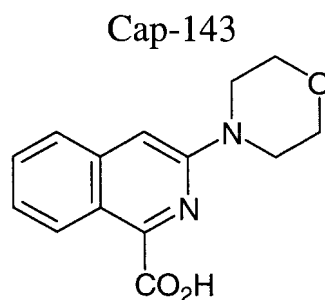


於 Cap-142 步驟 a (116 毫克，0.50 毫莫耳)、三鹽基性磷酸鉀 (170 毫克，0.80 毫莫耳)、醋酸鈹 (II) (3.4 毫克，0.015 毫莫耳) 及 2-(二環己基膦基)聯苯 (11 毫克，0.03 毫莫耳) 在無水甲苯 (1 毫升) 中之經氫脫氣懸浮液內，添加嗎福啉 (61 微升，0.70 毫莫耳)。將混合物於 100°C 下加熱 16 小時，冷卻至 25°C，並經過矽藻土 (CELITE®) 過濾。殘留物於矽膠上之純化，以 10% 至 70% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，獲得 Cap-142 步驟 b (38 毫克，32%)，為黃色固體，使其直接進行。R_t = 1.26 分鐘 (條件 MS-W1)；90% 均一性指數；LCMS：對 [M+H]⁺ C₁₄H₁₄N₃O 之分析計算值：240.11；實測值：240.13。

Cap-142

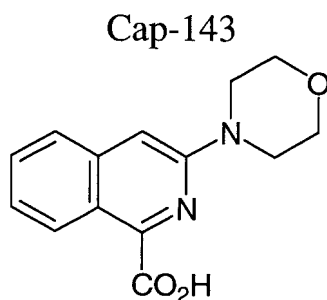


Cap-142 係如關於 Cap-138 之程序中所述，自 Cap-142 步驟 b 以 5N 氫氧化鈉製成。R_t = 0.72 分鐘 (條件 MS-W1)；90% 均一性指數；LCMS：對 [M+H]⁺ C₁₄H₁₅N₂O₃ 之分析計算值：259.11；實測值：259.08。

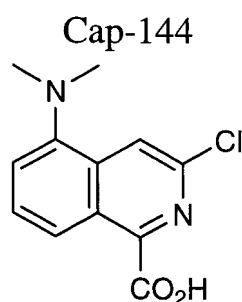


於 3-胺基-1-溴基異喹啉 (444 毫克，2.00 毫莫耳) 在無水二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，以一份添加氫化鈉 (60%，未經洗滌，96 毫克，2.4 毫莫耳)。將混合物於 25°C 下攪拌 5 分鐘，然後添加 2-溴基乙醚 (90%，250 微升，2.00 毫莫耳)。將該混合物於 25°C 下再攪拌 5 小時，並在 75°C 下 72 小時，接著，使其冷卻至 25°C，以飽和氯化銨溶液使反應淬滅，且以醋酸乙酯稀釋。分離有機層，以水與鹽水洗滌，

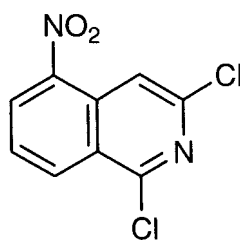
以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。殘留物於矽膠上之純化，以 0% 至 70% 醋酸乙酯 / 己烷溶離)，獲得 Cap-143 步驟 a，為黃色固體 (180 毫克，31%)。 $R_t = 1.75$ 分鐘 (條件 MS-W1)；90% 均一性指數；LCMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}$ 之分析計算值：293.03；實測值：293.04。



於 Cap-143 步驟 a (154 毫克，0.527 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (5 毫升) 中之冷 (-60°C) 溶液內，添加正-丁基鋰在己烷中之溶液 (2.5M，0.25 毫升，0.633 毫莫耳)。10 分鐘後，使乾燥二氧化碳起泡進入反應混合物中，歷經 10 分鐘，然後以 1N HCl 使其淬滅，並使其溫熱至 25°C 。接著，將混合物以二氯甲烷 (3 x 30 毫升) 萃取，且使合併之有機萃液在真空中濃縮。殘留物藉逆相 HPLC 之純化 (MeOH/ 水 / TFA)，獲得 Cap-143 (16 毫克，12%)。 $R_t = 1.10$ 分鐘 (條件 MS-W1)；90% 均一性指數；LCMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ 之分析計算值：259.11；實測值：259.08。

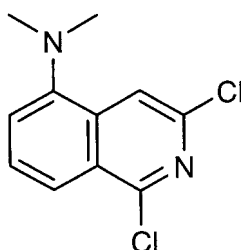


Cap-144 步驟 a



將 1,3-二氯異喹啉 (2.75 克，13.89 毫莫耳) 以少量分次添加至發煙硝酸 (10 毫升) 與濃硫酸 (10 毫升) 之冷 (0°C) 溶液中。將混合物於 0°C 下攪拌 0.5 小時，然後使其逐漸溫熱至 25°C，其中，將其攪拌 16 小時。接著，將混合物倒入含有裂開之冰與水之燒杯中，並將所形成之懸浮液在 0°C 下攪拌 1 小時，然後，將其過濾，獲得 Cap-144 步驟 a (2.73 克，81%)，為黃色固體，直接使用之。 $R_t = 2.01$ 分鐘 (條件 D1); 95% 均一性指數; LCMS: 對 $[M+H]^+ C_9H_5Cl_2N_2O_2$ 之分析計算值: 242.97; 實測值: 242.92。

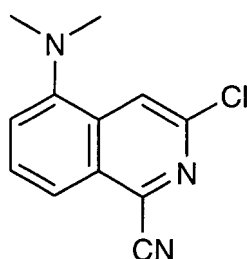
Cap-144 步驟 b



使 Cap-144 步驟 a (0.30 克，1.23 毫莫耳) 溶於甲醇 (60 毫升) 中，並以氧化鉑 (30 毫克) 處理，且使此懸浮液在 7 psi H_2 下接受帕爾氫化作用，歷經 1.5 小時。然後添加福馬林水溶液 (5 毫升) 與另外之氧化鉑 (30 毫克)，並使此懸浮液於 45 psi H_2 下再接受帕爾氫化作用，歷經 13 小時。接著，使其經過矽藻土 (CELITE®) 抽氣過濾，且濃縮降至 1/4 體積。後續發生之沉澱物之抽氣-過濾係獲得標題化合物，為黃色固體，使其

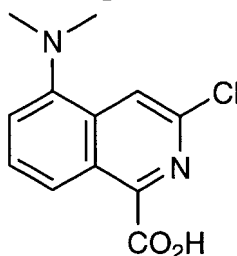
在矽膠上急驟式層析，以己烷中之5%醋酸乙酯至己烷中之25%醋酸乙酯溶離，獲得Cap-144步驟b (231毫克，78%)，為淡黃色固體。 $R_t=2.36$ 分鐘(條件D1)；95%均一性指數； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.30 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.88 (s, 6H)；LCMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 之分析計算值：241.03；實測值：241.02. HRMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 之分析計算值：241.0299；實測值：241.0296。

Cap-144 步驟 c



Cap-144 步驟 c 係根據關於 Cap-139 步驟 a 製備所述之程序，製自 Cap-144 步驟 b。 $R_t=2.19$ 分鐘(條件D1)；95%均一性指數；LCMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ 之分析計算值：232.06；實測值：232.03. HRMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ 之分析計算值：232.0642；實測值：232.0631。

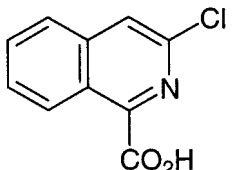
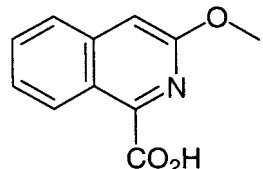
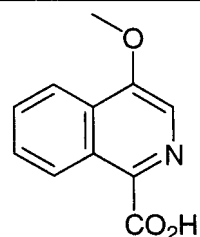
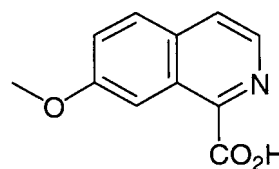
Cap-144

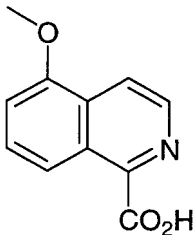
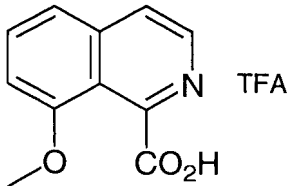
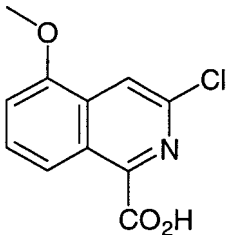
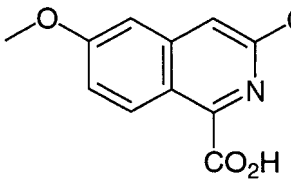
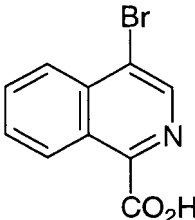


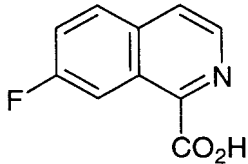
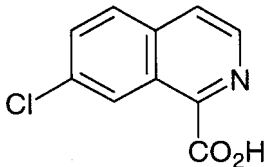
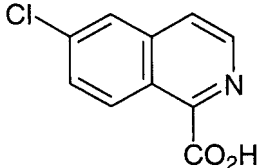
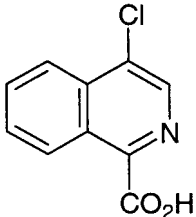
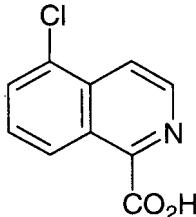
Cap-144 係根據關於 Cap-141 所述之程序製成。 $R_t=2.36$ 分鐘(條件D1)；90%；LCMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 之分析計算值：238.01；實測值：238.09。

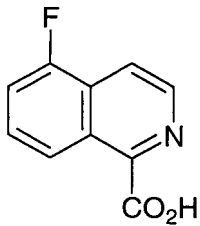
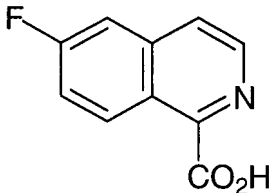
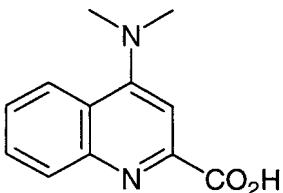
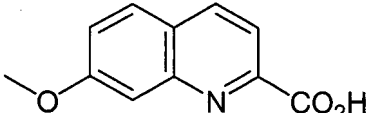
Cap-145 至 Cap-162

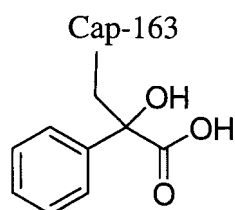
Cap-145 至 Cap-162 係根據關於 Cap-138 (方法 A) 或 Cap-139 (方法 B) 製備所述之程序，製自適當 1-氯基異喹啉類，除非另有指出，否則如下文所概述。

Cap	結構	方法	水解作用	R _t (LC-條件)； %均一性指數； MS數據
Cap-145	 製自市購可得之 1,3-二氯異喹啉。	B	12N HCl	1.14分鐘(條件MS-W1)； 90%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 之分析計算 值：208.02；實測值： 208.00。
Cap-146	 製自市購可得之 3-羥基異喹啉。	A	5N NaOH	1.40分鐘(條件D1)； 95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 之分析計算 值：204.07；實測值： 204.06。
Cap-147	 製自市購可得之 1-氯基-4-羥基異喹啉。	B	5N NaOH	0.87分鐘(條件D1)； 95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 之分析計算 值：204.07；實測值： 204.05。
Cap-148	 製自市購可得之 7-羥基異喹啉。	A	5N NaOH	0.70分鐘(條件D1)； 95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 之分析計算 值：204.07；實測值： 204.05。

Cap	結構	方法	水解作用	R _t (LC-條件)； %均一性指數； MS數據
Cap-149	 製自市購可得之5-羥基異喹啉。	A	5N NaOH	0.70分鐘(條件D1)； 95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 之分析計算 值：204.07；實測值： 204.05。
Cap-150	 製自8-甲氧基-1-氯基異喹啉，其可按照WO 2003/099274中之程序合成。	A	12N HCl	0.26分鐘(條件D1)； 95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 之分析計算 值：204.07；實測值： 204.04。
Cap-151	 製自5-甲氧基-1,3-二氯異喹啉，其可按照WO 2005/051410中之程序合成。	B	12N HCl	1.78分鐘(條件D1)； 90%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ 之分析計算 值：238.03；實測值： 238.09。
Cap-152	 製自市購可得之6-甲氧基-1,3-二氯異喹啉。	B	12N HCl	1.65分鐘(條件D1)； 95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ 之分析計算 值：238.00；實測值： 238.09。
Cap-153	 製自4-溴基異喹啉，其可按照WO 2003/062241中之程序合成。	A	6N HCl	1.18分鐘(條件MS-W1)； 95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ BrNO ₂ 之分析計算 值：251.97；實測值： 251.95。

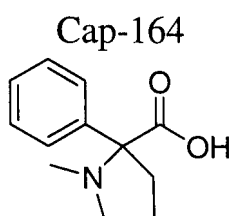
Cap	結構	方法	水解作用	R _t (LC-條件)； %均一性指數； MS數據
Cap-154	 製自7-氟基-1-氯基異喹啉，其可按照WO 2003/099274中之程序合成。	B	5N NaOH	0.28分鐘(條件MS-W1)； 90%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 之分析計算 值：192.05；實測值： 192.03。
Cap-155	 製自1,7-二氯異喹啉，其可 按照WO 2003/099274中之 程序合成。	B	5N NaOH	0.59分鐘(條件MS-W1)； 90%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 之分析計算 值：208.02；實測值： 208.00。
Cap-156	 製自1,6-二氯異喹啉，其可 按照WO 2003/099274中之 程序合成。	B	5N NaOH	0.60分鐘(條件MS-W1)； 90%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 之分析計算 值：208.02；實測值： 208.03。
Cap-157	 製自1,4-二氯異喹啉，其可 按照WO 2003/062241中之 程序合成。	B	12N HCl	1.49分鐘(條件D1)； 95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO之分析計算 值：208.02；實測值： 208.00。
Cap-158	 製自1,5-二氯異喹啉，其可 按照WO 2003/099274中之 程序合成。	B	5N NaOH	0.69分鐘(條件MS-W1)； 90%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 之分析計算 值：208.02；實測值： 208.01。

Cap	結構	方法	水解作用	R _t (LC-條件)； %均一性指數； MS數據
Cap-159	 製自5-氟基-1-氫基異喹啉，其可按照WO 2003/099274中之程序合成。	B	5N NaOH	0.41分鐘(條件MS-W1)； 90%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 之分析計算 值：192.05；實測值： 192.03。
Cap-160	 製自6-氟基-1-氫基異喹啉，其可按照WO 2003/099274中之程序合成。	B	5N NaOH	0.30分鐘(條件MS-W1)； 90%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 之分析計算 值：192.05；實測值： 192.03。
Cap-161	 製自4-溴基喹啉-2-羧酸與二甲胺(DMSO, 100°C)。	--	--	0.70分鐘(條件D1)； 95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ 之分析計算 值：217.10；實測值： 217.06。
Cap-162	 按照<i>J. Hetero. Chem.</i>, 17 (1993)與<i>Heterocycles</i>, 60:953 (2003)中所述之程序，製自間-甲氧基苯胺。	--	--	0.65分鐘(條件M3)； 95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 之分析計算 值：204.07；實測值： 203.94。

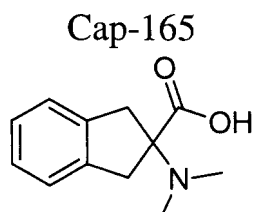


於2-丁酮酸(1.0克，9.8毫莫耳)在乙醚(25毫升)中之溶液內，逐滴添加苯基溴化鎂(22毫升，1M，在THF中)。將反

應物於 $\sim 25^{\circ}\text{C}$ 及氮氣下攪拌17.5小時。以1N HCl使反應物酸化，並以醋酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取產物。將合併之有機層以水，接著以鹽水洗滌，且以 MgSO_4 脫水乾燥。於真空中濃縮後，獲得白色固體。使固體自己烷/醋酸乙酯再結晶，獲得Cap-163，為白色針狀物(883.5 毫克)。 ^1H NMR (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): 12.71 (br s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.52-5.39 (br s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.79 (表觀 t, $J=7.4$ Hz, 3H)。



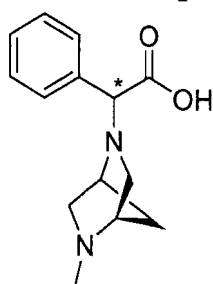
將2-氨基-2-苯丁酸(1.5 克，8.4 毫莫耳)、甲醛(14 毫升，37%，在水中)、1N HCl(10 毫升)及10% Pd/C(0.5 毫克)在MeOH(40 毫升)中之混合物，於帕爾瓶中曝露至50 psi下之 H_2 ，歷經42 小時。使反應物在CELITE[®]上過濾，並於真空中濃縮，使殘留物溶於MeOH(36 毫升)中，並使產物以逆相HPLC純化(MeOH/ H_2O /TFA)，獲得Cap-164之TFA鹽，為白色固體(1.7 克)。 ^1H NMR (DMSO-d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz) 7.54-7.47 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.31 (m, 1H), 0.95 (表觀 t, $J=7.3$ Hz, 3H)。



於2-氨基-2-氫茛羧酸(258.6 毫克，1.46 毫莫耳)與甲酸(0.6

毫升，15.9 毫莫耳) 在 1,2-二氯乙烷 (7 毫升) 中之混合物內，添加甲醛 (0.6 毫升，37%，在水中)。將混合物於 -25°C 下攪拌 15 分鐘，接著在 70°C 下加熱 8 小時。於真空中移除揮發性成份，並使殘留物溶於 DMF (14 毫升) 中，且藉逆相 HPLC 純化 (MeOH/ H_2O /TFA)，獲得 Cap-165 之 TFA 鹽，為黏稠油 (120.2 毫克)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): 7.29-7.21 (m, 4H), 3.61 (d, $J=17.4$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J=17.4$ Hz, 2H), 2.75 (s, 6H). LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 之分析計算值: 206.12; 實測值: 206.07。

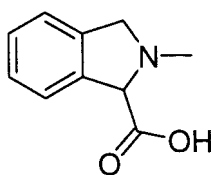
Cap-166a 與 Cap-166b



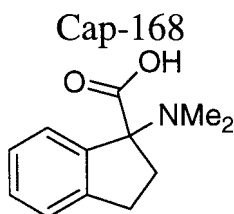
Cap-166a: 非對映異構物-1
Cap-166b: 非對映異構物-2

Cap-166a 與 Cap-166b 係根據關於 Cap-7a 與 Cap-7b 合成所述之方法，製自 (1S,4S)-(+)-2-甲基-2,5-二氮雙環并 [2.2.1] 庚烷 (2HBr)，惟將苄基酯中間物使用半製備型 Chiralcel OJ 管柱，20 x 250 毫米，10 微米分離，以 85:15 庚烷/乙醇混合物，在 10 毫升/分鐘溶離速率下溶離，歷經 25 分鐘。Cap-166b: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): 7.45 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.34 (表觀寬廣 s, 1H), 3.16 (表觀寬廣 s, 1H), 2.83 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.77 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J=9.8$ Hz, 1H). LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 之分析計算值: 247.14; 實測值: 247.11。

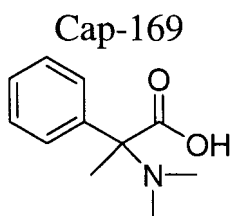
Cap-167



將外消旋 Boc-1,3-二氫-2H-異吲哚羧酸 (1.0 克，3.8 毫莫耳) 在 20% TFA/CH₂Cl₂ 中之溶液，於 ~25°C 下攪拌 4 小時。在真空中移除所有揮發性成份。將所形成之粗製物質、甲醛 (15 毫升，37%，在水中)、1N HCl (10 毫升) 及 10% Pd/C (10 毫克) 在 MeOH 中之混合物，於帕爾瓶中曝露至 H₂ (40 PSI)，歷經 23 小時。使反應混合物於 CELITE® 上過濾，並在真空中濃縮，獲得 Cap-167，為黃色泡沫物 (873.5 毫克)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 500 MHz) 7.59-7.38 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 4.84 (d, J=14 Hz, 1H), 4.50 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H). LC/MS：對 [M+H]⁺ C₁₀H₁₂NO₂ 之分析計算值：178.09；實測值：178.65。

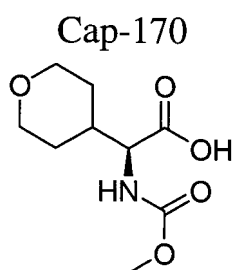


外消旋 Cap-168 係根據關於 Cap-167 製備所述之程序，製自外消旋 Boc-胺基氫茛-1-羧酸。將粗製物質以本身採用。



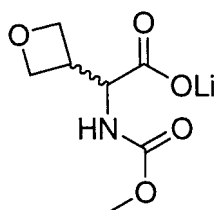
將 2-胺基-2-苯基丙酸鹽酸鹽 (5.0 克，2.5 毫莫耳)、甲醛 (15 毫升，37%，在水中)、1N HCl (15 毫升) 及 10% Pd/C (1.32 克) 在 MeOH (60 毫升) 中之混合物置於帕爾瓶中，並在氫 (55 PSI)

下振盪4天。使反應混合物於CELITE®上過濾，且在真空中濃縮。使殘留物溶於MeOH中，並藉逆相製備型HPLC純化(MeOH/水/TFA)，獲得Cap-169之TFA鹽，為黏稠半固體(2.1克)。¹H NMR (CDCl₃, δ =7.26 ppm, 500 MHz): 7.58-7.52 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 2.86 (br s, 3H), 2.47 (br s, 3H), 1.93 (s, 3H). LC/MS: 對 [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO₂之分析計算值: 194.12; 實測值: 194.12。



於水(15毫升)中之(S)-2-氨基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)醋酸(505毫克; 3.18毫莫耳; 得自Astatech)內，添加碳酸鈉(673毫克; 6.35毫莫耳)，並使所形成之混合物冷卻至0°C，接著逐滴添加氯甲酸甲酯(0.26毫升; 3.33毫莫耳)，歷經5分鐘。將反應物攪拌18小時，同時，使溶液解凍至環境溫度。然後，使反應混合物於1N HCl與醋酸乙酯之間作分液處理。移除有機層，並將水層以另外2份醋酸乙酯進一步萃取。以鹽水洗滌合併之有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得Cap-170無色殘留物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.65 (1H, br s), 7.44 (1H, d, J=8.24 Hz), 3.77-3.95 (3H, m), 3.54 (3H, s), 3.11-3.26 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 1.41-1.55 (2H, m), 1.21-1.39 (2H, m); LC/MS: 對 [M+H]⁺ C₉H₁₆NO₅之分析計算值: 218.1; 實測值 218.1。

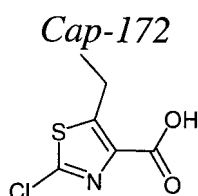
Cap-171



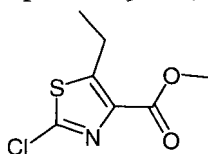
2-(苄氧羰基氨基)-2-(亞環氧丙烷-3-基)醋酸甲酯 (200 毫克, 0.721 毫莫耳; *Il Farmaco*, 56:609-613 (2001)) 在醋酸乙酯 (7 毫升) 與 CH_2Cl_2 (4.00 毫升) 中之溶液係經由使氮起泡 10 分鐘而脫氣。接著添加二碳酸二甲酯 (0.116 毫升, 1.082 毫莫耳) 與 Pd/C (20 毫克, 0.019 毫莫耳), 將反應混合物裝上氫氣瓶, 並將其於環境溫度下攪拌過夜, 此時, TLC (95:5 CH_2Cl_2 /MeOH: 以製自 1 克 $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、6 克鉬酸銨、6 毫升硫酸及 100 毫升水之染料顯像) 顯示完全轉化。使反應物經過 CELITE® 過濾, 及濃縮。使殘留物經由 BIOTAGE® 純化 (以二氯甲烷裝填於 25 試樣器上; 在 25S 管柱上, 以二氯甲烷溶離, 歷經 3CV, 接著為 0 至 5% MeOH/二氯甲烷, 歷經 250 毫升, 然後保持在 5% MeOH/二氯甲烷下, 歷經 250 毫升; 9 毫升溶離份)。收集含有所要物質之溶離份, 且濃縮成 120 毫克 (81%) 2-(甲氧羰基氨基)-2-(環氧丙烷-3-基)醋酸甲酯, 為無色油。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.29-3.40 (m, $J=6.71$ Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.55 (t, $J=6.41$ Hz, 1H) 4.58-4.68 (m, 2H) 4.67-4.78 (m, 2H) 5.31 (br s, 1H). LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_5$ 之分析計算值: 204.2; 實測值 204.0。

於 THF (2 毫升) 與水 (0.5 毫升) 中之 2-(甲氧羰基氨基)-2-(環氧丙烷-3-基)醋酸甲酯 (50 毫克, 0.246 毫莫耳) 內, 添加氫氧化鋰單水合物 (10.33 毫克, 0.246 毫莫耳)。將所形成之溶液

在環境溫度下攪拌過夜。TLC (1:1 EA/ 己烷；Hanessian 染料 [1 克 $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、6 克鉬酸銨、6 毫升硫酸及 100 毫升水]) 顯示 ~10% 起始物質殘留。添加另外 3 毫克 LiOH，並將其攪拌過夜，此時 TLC 未顯示起始物質殘留。於真空中濃縮，且在高真空下放置過夜，提供 55 毫克 2-(甲氧羰基氨基)-2-(環氧丙烷-3-基)醋酸鋰，為無色固體。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 3.39-3.47 (m, 1H) 3.67 (s, 3H) 4.28 (d, $J=7.93$ Hz, 1H) 4.64 (t, $J=6.26$ Hz, 1H) 4.68 (t, $J=7.02$ Hz, 1H) 4.73 (d, $J=7.63$ Hz, 2H)。



Cap-172 步驟 a



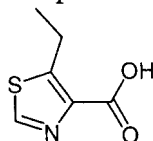
下列重氮化作用步驟係修改自 Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. J. *C. S. Perkin Trans I* **1982**, 159-164: 將 NaNO_2 (166 毫克, 2.4 毫莫耳) 在水 (0.6 毫升) 中之溶液慢慢添加至 2-氨基-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯 (186 毫克, 1.0 毫莫耳)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (330 毫克, 1.32 毫莫耳)、NaCl (260 毫克, 4.45 毫莫耳) 及 H_2SO_4 (5.5 毫升) 在水 (7.5 毫升) 中之冷攪拌 (0°C) 溶液內。將混合物在 0°C 下攪拌 45 分鐘，並使其溫熱至室溫，其中，將其再攪拌 1 小時，然後添加 CuCl (118 毫克)。將此混合物於室溫下再攪拌 16 小時，接著，將其以鹽水稀釋，且以醚萃取兩次。合併有機層，以 MgSO_4 脫水乾燥，及

濃縮，獲得2-氯基-5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯(意即 *Cap-172* 步驟 a) (175 毫克，85%)，為橘色油(80% 純)，將其直接使用於下一反應。 $R_t = 1.99$ 分鐘(條件 -MD1); LC/MS: 對 $[M+H]^+$ $C_7H_9ClNO_2S$ 之分析計算值: 206.01; 實測值: 206.05。

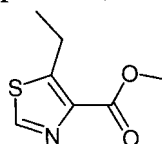
Cap-172

於2-氯基-5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯(175 毫克)在 THF/H₂O/MeOH (20 毫升/3 毫升/12 毫升)中之溶液內，添加 LiOH (305 毫克，12.76 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌過夜，然後使其濃縮下降，並以醚中之 1N HCl (25 毫升)中和。將殘留物以醋酸乙酯萃取兩次，且合併有機層，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及蒸發，而產生 *Cap-172* (60 毫克，74%)，為紅色固體，使用之而無需進一步純化。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.03-13.42 (1H, m), 3.16 (2H, q, J=7.4 Hz), 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz). $R_t = 1.78$ 分鐘(條件 -MD1); LC/MS: 對 $[M+H]^+$ $C_6H_7ClNO_2S$ 之分析計算值: 191.99; 實測值: 191.99。

Cap-173



Cap-173 步驟 a



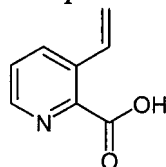
下列重氮化作用步驟係修改自 Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. *J. C. S. Perkin Trans I* **1982**, 159-164: 將 NaNO₂ (150 毫克，2.17 毫莫耳) 在水 (1.0 毫升) 中之

溶液逐滴添加至 2-胺基-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯 (186 毫克, 1.0 毫莫耳) 在 50% H_3PO_2 (3.2 毫升) 中之冷攪拌 (0°C) 溶液內。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時, 並使其溫熱至室溫, 其中, 將其再攪拌 2 小時。於再冷卻至 0°C 後, 將混合物以 NaOH (85 毫克) 在水 (10 毫升) 中之溶液慢慢地處理。接著, 將混合物以飽和 NaHCO_3 溶液稀釋, 且以醚萃取兩次。合併有機層, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 及濃縮, 獲得 5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯 (意即 *Cap-173* 步驟 a) (134 毫克, 78%), 為橘色油 (85% 純), 將其直接使用於下一反應。 $R_t = 1.58$ 分鐘 (條件 -MD1); LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$ 之分析計算值: 172.05; 實測值: 172.05。

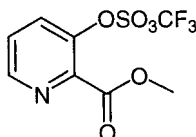
Cap-173

於 5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯 (134 毫克) 在 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (18 毫升 / 2.7 毫升 / 11 毫升) 中之溶液內, 添加 LiOH (281 毫克, 11.74 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜, 然後使其濃縮下降, 並以醚中之 1N HCl (25 毫升) 中和。將殘留物以醋酸乙酯萃取兩次, 且合併有機層, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 及蒸發, 而產生 *Cap-173* (90 毫克, 73%), 為橘色固體, 使用之而無需進一步純化。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.74-13.04 (1H, m), 3.20 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 1.25 (3H, t, $J=7.5$ Hz). $R_t = 1.27$ 分鐘 (條件 -MD1); LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$ 之分析計算值: 158.03; 實測值: 158.04。

Cap-174



Cap-174 步驟 a

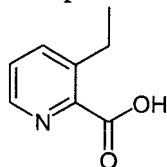
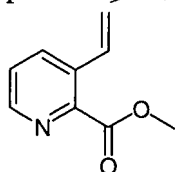


將三氟甲烷磺酐(5.0 克，18.0 毫莫耳)逐滴添加至 3-羥基吡啶羧酸甲酯(2.5 克，16.3 毫莫耳)與 TEA(2.5 毫升，18.0 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (80 毫升)中之冷(0°C)溶液內。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，然後使其溫熱至室溫，其中，將其再攪拌 1 小時。接著，以飽和 NaHCO_3 溶液(40 毫升)使混合物淬滅，並分離有機層，以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，及濃縮，獲得 3-(三氟甲基磺醯氧基)吡啶羧酸甲酯(意即 Cap-174 步驟 a)(3.38 克，73%)，為深褐色油(>95% 純)，直接使用之而無需進一步純化。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.72-8.79 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 4.04 (3H, s). $R_t = 1.93$ 分鐘(條件-MD1); LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ 之分析計算值: 286.00; 實測值: 286.08。

Cap-174

於 3-(三氟甲基磺醯氧基)吡啶羧酸甲酯(570 毫克，2.0 毫莫耳)在 DMF (20 毫升)中之溶液內，添加 LiCl (254 毫克，6.0 毫莫耳)、三丁基(乙烯基)錫烷(761 毫克，2.4 毫莫耳)及雙(三苯膦)二氯化鈹(42 毫克，0.06 毫莫耳)。將混合物在 100°C 下加熱過夜，然後於室溫下，將飽和 KF 溶液(20 毫升)添加至反應混合物中。將此混合物攪拌 4 小時，接著，使其經過矽藻土過濾，並將矽藻土墊以醋酸乙酯洗滌。然後分離濾液之水相，及在真空中濃縮下降。將殘留物以二氧陸園中之 4N

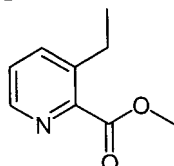
HCl (5 毫升) 處理，且以甲醇萃取所形成之混合物，過濾，及蒸發，獲得 *Cap-174* (260 毫克)，為綠色固體，其係被無機鹽稍微污染，但使用而無需進一步純化。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.21 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.81-7.90 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J=7.7, 4.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=17.9, 11.3$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=17.9, 1.5$ Hz), 5.20 (1H, d, $J=11.0$ Hz). $R_t = 0.39$ 分鐘 (條件 -MD1); LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_2$ 之分析計算值: 150.06; 實測值: 150.07。

Cap-175*Cap-175* 步驟 a

於 3-(三氟甲基磺醯氧基)吡啶羧酸甲酯 (意即 *Cap 174* 步驟 a) (570 毫克, 2.0 毫莫耳)、*Cap-174* 製備中之中間物在 DMF (20 毫升) 中之溶液內，添加 LiCl (254 毫克, 6.0 毫莫耳)、三丁基 (乙烯基) 錫烷 (761 毫克, 2.4 毫莫耳) 及雙 (三苯膦) 二氯化鈹 (42 毫克, 0.06 毫莫耳)。將混合物在 100°C 下加熱 4 小時，然後於真空中移除溶劑。使殘留物溶於乙腈 (50 毫升) 與己烷 (50 毫升) 中，並將所形成之混合物以己烷洗滌兩次。接著分離乙腈層，經過矽藻土過濾，且蒸發。殘留物於 Horizon 儀器上藉急驟式層析之純化 (以己烷中之 25% 醋酸乙酯至己烷中之 65% 醋酸乙酯之梯度溶離)，獲得 3-乙烯基吡啶羧酸甲酯 (意即 *Cap-175* 步驟 a) (130 毫克, 40%)，為黃色油。 ^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.60 (1H, dd, $J=4.6, 1.7$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.33-7.51 (2H, m), 5.72 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 5.47 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.99 (3H, s). $R_t = 1.29$ 分鐘 (條件 -MD1); LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 之分析計算值: 164.07; 實測值: 164.06。

Cap-175 步驟 b

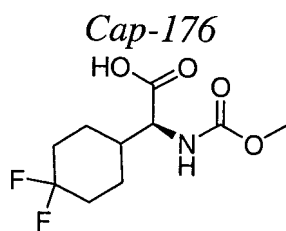


將鈀/碳 (10%, 25 毫克) 添加至 3-乙基吡啶羧酸甲酯 (120 毫克, 0.74 毫莫耳) 在乙醇 (10 毫升) 中之溶液內。將此懸浮液於室溫及氬大氣下攪拌 1 小時, 然後, 使其經過矽藻土過濾, 並將矽藻土墊以甲醇洗滌。使濾液濃縮降至乾涸, 產生 3-乙基吡啶羧酸甲酯 (意即 *Cap-175 步驟 b*), 將其直接取至下一反應。 $R_t = 1.15$ 分鐘 (條件 -MD1); LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 之分析計算值: 166.09; 實測值: 166.09。

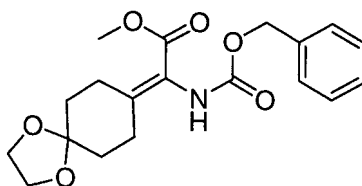
Cap-175

於 3-乙基吡啶羧酸甲酯在 THF/ H_2O /MeOH (5 毫升/0.75 毫升/3 毫升) 中之溶液內, 添加 LiOH (35 毫克, 1.47 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 2 天, 然後添加另外之 LiOH (80 毫克)。於室溫下再 24 小時後, 過濾混合物, 並在真空中移除溶劑。接著, 將殘留物以二氧陸園中之 4N HCl (5 毫升) 處理, 且使所形成之懸浮液濃縮至乾涸, 產生 *Cap-175*, 為黃色固體, 使用之而無需進一步純化。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.47 (1H, dd, $J=4.8, 1.5$ Hz), 7.82-7.89 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J=7.7, 4.8$ Hz), 2.82 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 1.17 (3H, t, $J=7.5$ Hz). $R_t = 0.36$ 分鐘 (條件

-MD1); LC/MS: 對 $[M+H]^+ C_8H_{10}NO_2$ 之分析計算值: 152.07; 實測值: 152.10。

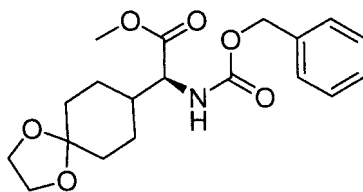


Cap-176 步驟 a



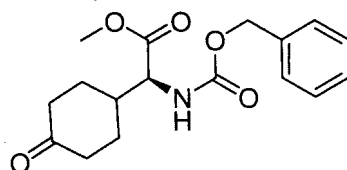
將 1,4-二氧螺[4.5]癸-8-酮(15 克, 96 毫莫耳)在 EtOAc (150 毫升)中之溶液添加至 2-(苄氧羰基氨基)-2-(二甲氧基磷鹽基)醋酸甲酯(21.21 克, 64.0 毫莫耳)在 1,1,3,3-四甲基胍(10.45 毫升, 83 毫莫耳)與 EtOAc (150 毫升)中之溶液內。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 72 小時, 然後, 將其以 EtOAc (25 毫升)稀釋。以 1N HCl (75 毫升)、H₂O (100 毫升)及鹽水(100 毫升)洗滌有機層, 脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及濃縮。使殘留物經由 Biotage 純化(5% 至 25% EtOAc/己烷; 300 克管柱)。然後, 使含有產物之經合併溶離份在真空下濃縮, 且使殘留物自己烷/EtOAc 再結晶, 獲得白色結晶, 其係相應於 2-(苄氧羰基氨基)-2-(1,4-二氧螺[4.5]亞癸-8-基)醋酸甲酯(6.2 克)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.30-7.44 (5H, m), 6.02 (1H, 寬廣 s.), 5.15 (2H, s), 3.97 (4H, s), 3.76 (3H, 寬廣 s.), 2.84-2.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=6.40 Hz), 1.74-1.83 (4H, m). LC (條件 OL1): R_t= 2.89 分鐘. LC/MS: 對 $[M+Na]^+ C_{19}H_{23}NNaO_6$ 之分析計算值: 745.21; 實測值: 745.47。

Cap 176 步驟 b



酯 Cap 176 步驟 b 係根據 Burk, M. J.; Gross, M. F. 與 Martinez J. P. (*J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9375-9376 及其中之參考資料) 之方法，製自烯烴 Cap 176 步驟 a：在 N_2 被覆下，於 500 毫升高壓瓶中，裝填經脫氣 MeOH (200 毫升) 中之烯烴 Cap 176 步驟 a (3.5 克，9.68 毫莫耳)。接著，於該溶液中裝填四氟硼酸(-)-1,2-雙((2S,5S)-2,5-二甲基磷烷基)乙烷(環辛二烯)銻(I) (0.108 克，0.194 毫莫耳)，並將所形成之混合物以 N_2 沖洗 (3x)，且以 H_2 裝填 (3x)。使溶液在 70 psi 之 H_2 下於環境溫度下激烈振盪 72 小時。在減壓下移除溶劑，並使其餘殘留物溶於 EtOAc 中。然後，使褐色溶液經過矽膠充填柱過濾，及以 EtOAc 溶離。使溶劑在真空下濃縮，獲得相應於酯 Cap 176 步驟 b 之透明油 (3.4 克)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 7.28-7.43 (5H, m), 5.32 (1H, d, $J=9.16$ Hz), 5.06-5.16 (2H, m), 4.37 (1H, dd, $J=9.00, 5.04$ Hz), 3.92 (4H, t, $J=3.05$ Hz), 3.75 (3H, s), 1.64-1.92 (4H, m), 1.37-1.60 (5H, m). LC (條件 OL1): $R_t = 1.95$ 分鐘. LC/MS: 對 $[M+H]^+ C_{19}H_{26}NO_6$ 之分析計算值: 364.18; 實測值: 364.27。

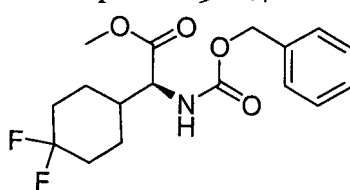
Cap 176 步驟 c



使酯 Cap 176 步驟 b (4.78 克，13.15 毫莫耳) 溶於 THF (15 毫升)

中，接著連續添加水(10 毫升)、冰醋酸(26.4 毫升，460 毫莫耳)及二氯醋酸(5.44 毫升，65.8 毫莫耳)。將所形成之混合物在環境溫度下攪拌 72 小時，且藉由緩慢添加固體 Na_2CO_3 使反應淬滅，並激烈攪拌，直到氣體之釋出不再可見為止。將粗產物於 10% 醋酸乙酯-二氯甲烷中萃取，且合併有機層，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。使所形成之殘留物經由 Biotage 純化 (0 至 30% EtOAc/ 己烷；25 克管柱)，獲得酮 *Cap 176* 步驟 c (3.86 克)，為透明油。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.28-7.41 (5H, m), 5.55 (1H, d, $J=8.28$ Hz), 5.09 (2H, s), 4.46 (1H, dd, $J=8.16, 5.14$ Hz), 3.74 (3H, s), 2.18-2.46 (5H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 1.90 (1H, ddd, $J=12.99, 5.96, 2.89$ Hz), 1.44-1.68 (2H, m, $J=12.36, 12.36, 12.36, 4.77$ Hz). LC (條件 OL1): $R_t = 1.66$ 分鐘. LC/MS: 對 $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$ 之分析計算值: 342.13; 實測值: 342.10。

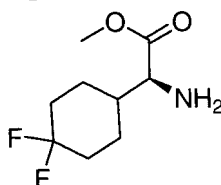
Cap 176 步驟 d



將 Deoxo-Fluor[®] (3.13 毫升，16.97 毫莫耳) 添加至酮 *Cap 176* 步驟 c (2.71 克，8.49 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (50 毫升) 中之溶液內，接著添加催化量之 EtOH (0.149 毫升，2.55 毫莫耳)。將所形成之帶黃色溶液於室溫下攪拌過夜。藉由添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (25 毫升) 使反應淬滅，並將混合物以 EtOAc (3X75 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及乾燥，獲得帶黃色油。使殘留物經由 Biotage 層析純化 (2% 至 15% EtOAc/

己烷；90 克管柱)，且回收相應於二氟化二氟胺基酸 *Cap 176* 步驟 *d* 之白色固體 (1.5 克)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.29-7.46 (5H, m), 5.34 (1H, d, J=8.28 Hz), 5.12 (2H, s), 4.41 (1H, dd, J=8.66, 4.89 Hz), 3.77 (3H, s), 2.06-2.20 (2H, m), 1.83-1.98 (1H, m), 1.60-1.81 (4H, m), 1.38-1.55 (2H, m). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃-d) δ ppm -92.15 (1F, d, J=237.55 Hz), -102.44 (1F, d, J=235.82 Hz). LC (條件 OL1): R_t = 1.66 分鐘. LC/MS: 對 [2M+Na]⁺ C₃₄H₄₂F₄N₂NaO₈ 之分析計算值: 705.28; 實測值: 705.18。

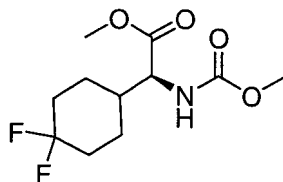
Cap 176 步驟 *e*



使二氟化物 *Cap 176* 步驟 *d* (4 克, 11.72 毫莫耳) 溶於 MeOH (120 毫升) 中，並裝填 Pd/C (1.247 克, 1.172 毫莫耳)。將此懸浮液以 N₂ 沖洗 (3x)，且將反應混合物置於 1 大氣壓之 H₂ (氣瓶) 下。將混合物在環境溫度下攪拌 48 小時。然後，使此懸浮液經過矽藻土填充柱過濾，並於真空下濃縮，獲得油狀物，其係相應於胺基酸 *Cap 176* 步驟 *e* (2.04 克)，且使用之而無需進一步純化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.62 (3H, s), 3.20 (1H, d, J=5.77 Hz), 1.91-2.09 (2H, m), 1.50-1.88 (7H, m), 1.20-1.45 (2H, m). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -89.39 (1F, d, J=232.35 Hz), -100.07 (1F, d, J=232.35 Hz). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 175.51 (1C, s), 124.10 (1C, t, J=241.21, 238.90 Hz), 57.74 (1C, s), 51.39 (1C, s), 39.23 (1C, 寬廣 s.), 32.02-33.83 (2C, m), 25.36 (1C, d, J=10.02 Hz),

23.74 (1C, d, J=9.25 Hz). LC (條件 OL2): $R_t = 0.95$ 分鐘. LC/MS: 對 $[2M+H]^+ C_{18}H_{31}F_4N_2O_2$ 之分析計算值: 415.22; 實測值: 415.40。

Cap 176 步驟f



將氯甲酸甲酯 (1.495 毫升, 19.30 毫莫耳) 添加至胺基酸 *Cap 176* 步驟 *e* (2 克, 9.65 毫莫耳) 與 DIEA (6.74 毫升, 38.6 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中之溶液內。將所形成之溶液在室溫下攪拌 3 小時, 並於減壓下移除揮發性物質。使殘留物經由 Biotage 純化 (0% 至 20% EtOAc/ 己烷; 90 克管柱)。回收透明油, 其係於靜置時在真空下固化, 且係相應於胺基甲酸酯 *Cap-176* 步驟 *f* (2.22 克)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 5.27 (1H, d, J=8.55 Hz), 4.39 (1H, dd, J=8.85, 4.88 Hz), 3.77 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.07-2.20 (2H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 1.64-1.82 (4H, m), 1.39-1.51 (2H, m). ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm -92.55 (1F, d, J=237.13 Hz), -102.93 (1F, d, J=237.12 Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 171.97 (1C, s), 156.69 (1C, s), 119.77-125.59 (1C, m), 57.24 (1C, 寬廣 s.), 52.48 (1C, 寬廣 s.), 52.43 (1C, s), 39.15 (1C, s), 32.50-33.48 (2C, m), 25.30 (1C, d, J=9.60 Hz), 24.03 (1C, d, J=9.60 Hz). LC (條件 OL1): $R_t = 1.49$ 分鐘. LC/MS: 對 $[M+Na]^+ C_{11}H_{17}F_2NNaO_4$ 之分析計算值: 288.10; 實測值: 288.03。

Cap-176

將 LiOH (0.379 克, 15.83 毫莫耳) 在水 (25 毫升) 中之溶液添加

至胺基甲酸酯 *Cap-176* 步驟 *f* (2.1 克, 7.92 毫莫耳) 在 THF (75 毫升) 中之溶液內, 並將所形成之混合物於環境溫度下攪拌 4 小時。在真空下移除 THF, 且以 1N HCl 溶液 (2 毫升) 使殘留水相酸化, 接著以 EtOAc (2 X 50 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及濃縮, 獲得相應於 *Cap-176* 之白色泡沫物 (1.92 克)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.73 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=8.78$ Hz), 3.97 (1H, dd, $J=8.53, 6.02$ Hz), 3.54 (3H, s), 1.92-2.08 (2H, m), 1.57-1.90 (5H, m), 1.34-1.48 (1H, m), 1.27 (1H, qd, $J=12.72, 3.26$ Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -89.62 (1F, d, $J=232.35$ Hz), -99.93 (1F, d, $J=232.35$ Hz). LC (條件 OL2): $R_t = 0.76$ 分鐘. LC/MS: 對 $[\text{M}-\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_4$ 之分析計算值: 250.09; 實測值: 250.10。

【實施方式】

實例

本揭示內容現在將伴隨著某些具體實施例描述, 此等實施例並非意欲限制其範圍。反之, 本揭示內容涵蓋所有替代方式、修正及等效事物, 其可被包含在請求項之範圍內。因此, 下述實例, 其包括特殊具體實施例, 係說明本揭示內容之一項實施, 應明瞭的是, 實例係為達說明某些具體實施例之目的, 且被提出以提供咸認係為最有用且易於瞭解其程序與概念方面之說明者。

溶液百分比係表示重量對體積關係, 而溶液比例係表示體積對體積關係, 除非另有述及。核磁共振 (NMR) 光譜係被記錄於 Bruker 300、400 或 500 MHz 光譜儀之任一個上; 化學位

移(δ)係以每百萬份之份數報告。急驟式層析係於矽膠(SiO_2)上，根據 Still 氏急驟式層析技術(*J. Org. Chem.*, 43: 2923 (1978))進行。

純度評估與低解析質量分析係在與 Waters MICROMASS® ZQ MS 系統結合之 Shimadzu LC 系統上進行。應注意的是，滯留時間可在機器之間稍微地改變。除非另有指出，否則於測定滯留時間(R_T)上所採用之 LC 條件為：

條件 1

管柱 = Luna 3.0 x 50 毫米 S10

開始 %B = 0

最後 %B = 100

梯度液時間 = 3 分鐘

停止時間 = 4 分鐘

流率 = 4 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

溶劑 A = 5% CH_3CN /95% H_2O /10 毫米 NH_4OAc

溶劑 B = 95% CH_3CN /5% H_2O /10 毫米 NH_4OAc

條件 2

管柱 = Sunfire C18 3.5 微米，4.6 X 50 毫米

開始 %B = 0

最後 %B = 100

梯度液時間 = 30 分鐘

停止時間 = 32 分鐘

流率 = 2 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

溶劑 A = 0.1% TFA/95% H₂O/5% CH₃CN

溶劑 B = 0.1% TFA/5% H₂O/95% CH₃CN

條件 3

管柱 = PHENOMENEX[®]-Luna 3.0 X 50 毫米 S10

開始 %B = 0

最後 %B = 100

梯度液時間 = 2 分鐘

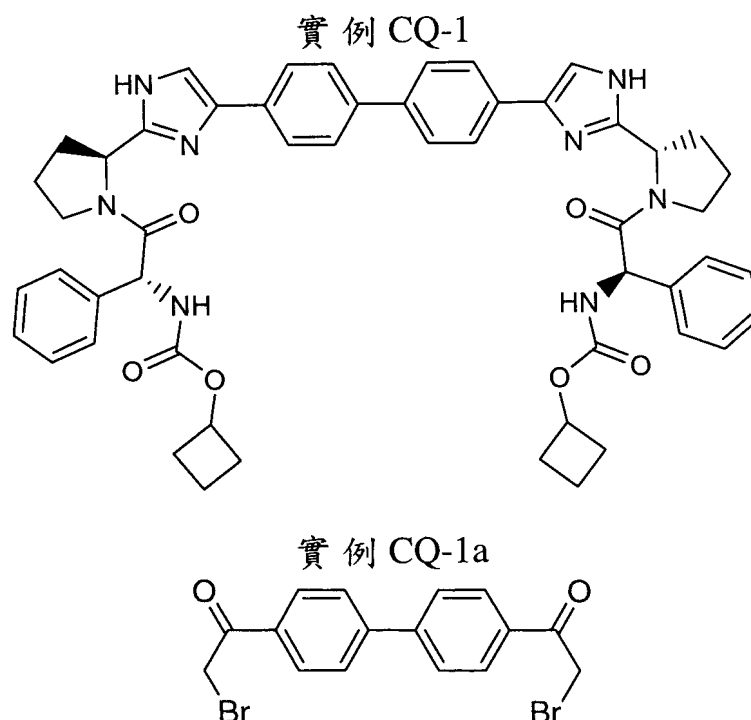
停止時間 = 3 分鐘

流率 = 4 毫升 / 分鐘

波長 = 220 毫微米

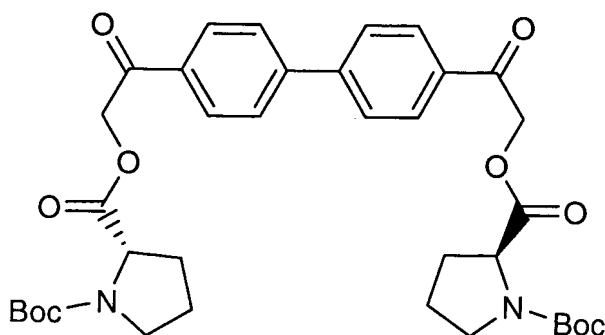
溶劑 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 / 90% H₂O 中

溶劑 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 / 10% H₂O 中



於裝有氮線、架空攪拌器及熱電偶之1升3頸圓底燒瓶中
 添加20克(83.9毫莫耳, 1當量) 1,1'-(聯苯基-4,4'-二基)二乙酮、
 200毫升 CH_2Cl_2 及8.7毫升(27.1克, 169.3毫莫耳, 2.02當量) 溴。
 在環境條件下, 將混合物於氮氣下攪拌約20小時。於所形
 成之漿液中添加200毫升 CH_2Cl_2 , 並經由真空蒸餾濃縮降至
 約150毫升。然後, 經由真空蒸餾使漿液溶劑交換成THF至
 標的體積為200毫升。使漿液冷卻至20-25°C, 歷經1小時,
 並將其於20-25°C下再攪拌一小時。將灰白色結晶性固體過
 濾, 且以150毫升 CH_2Cl_2 洗滌。使產物於真空下在60°C下乾
 燥, 提供27.4克(69.2毫莫耳, 82%)所要之產物: ^1H NMR (400
 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.85 (m, 4H), 7.60-7.50 (m, 4H), 4.26 (s, 4H); ^{13}C
 NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.0, 145.1, 133.8, 129.9, 127.9, 30.8; IR
 (KBr, 公分 $^{-1}$) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199; 對 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$ 之分析
 計算值: C, 48.52; H, 3.05; Br, 40.34. 實測值: C, 48.53; H, 3.03;
 Br, 40.53. 對 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$; DCI^+) 之HRMS計算值: 394.9282.
 實測值: 394.9292. 熔點 224-226°C。

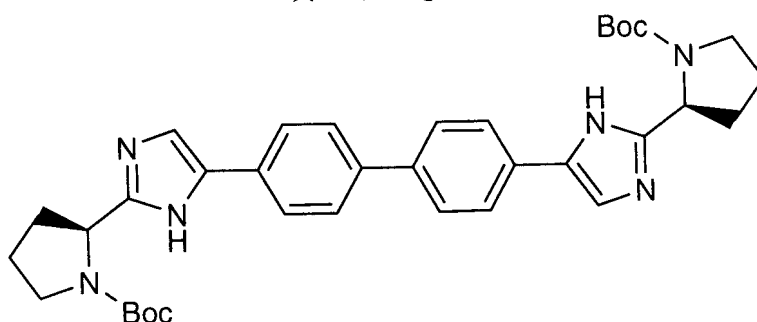
實例 CQ-1b



於裝有氮線、熱電偶及架空攪拌器之500毫升有夾套之燒
 瓶中添加20克(50.5毫莫耳, 1當量) 實例 CQ-1a、22.8克(105.9
 毫莫耳, 2.10當量) 1-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸及200毫升乙

腈。使漿液冷卻至 20°C，接著添加 18.2 毫升 (13.5 克，104.4 毫莫耳，2.07 當量) DIPEA。使漿液溫熱至 25°C，並將其攪拌 3 小時。將所形成之透明有機溶液以 3 x 100 毫升 13 重量 % NaCl 水溶液洗滌。藉真空蒸餾使濃乙腈溶液溶劑交換成甲苯 (標的體積 = 215 毫升)，直到有低於 0.5 體積 % 之乙腈為止。

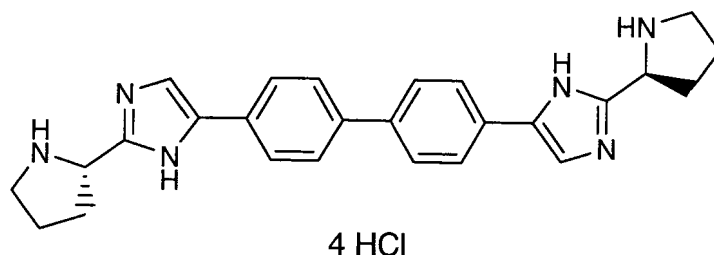
實例 CQ-1c



於上文實例 CQ-1b 之甲苯溶液中添加 78 克 (1.011 莫耳，20 當量) 醋酸銨，並加熱至 95-100°C。將混合物在 95-100°C 下攪拌 15 小時。於反應完成後，使混合物冷卻至 70-80°C，且添加 7 毫升醋酸、40 毫升正-丁醇及 80 毫升 5 體積 % 醋酸水溶液。將所形成之兩相溶液分開，同時保持溫度 >50°C。於濃有機相中添加 80 毫升 5 體積 % 醋酸水溶液、30 毫升醋酸及 20 毫升正-丁醇，同時保持溫度 >50°C。將所形成之兩相溶液分開，同時保持溫度 >50°C，及將濃有機相以另外 80 毫升 5 體積 % 醋酸水溶液洗滌。然後，藉真空蒸餾使濃有機相溶劑交換成甲苯至標的體積為 215 毫升。在保持溫度 >60°C 時，添加 64 毫升 MeOH。將所形成之漿液加熱至 70-75°C，且熟成 1 小時。使漿液冷卻至 20-25°C，歷經 1 小時，並在該溫度下熟成另外一小時。將漿液過濾，且將濾餅以 200 毫升 10:3 甲苯：MeOH 洗滌。使產物於真空下在 70°C 下乾燥，而造成 19.8

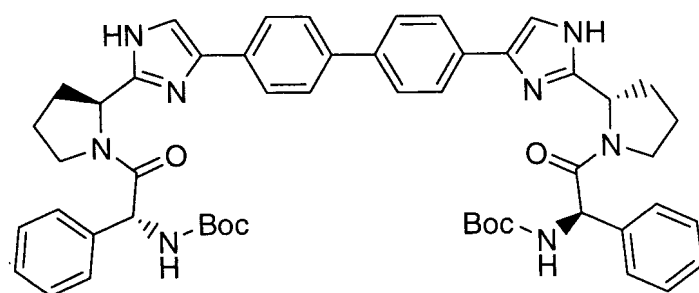
克 (31.7 毫莫耳, 63%) 所要之產物: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.00-11.00 (s, 2H), 7.90-7.75 (m, 4H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.60-7.30 (s, 2H), 4.92-4.72 (m, 2H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.49-3.28 (m, 2H), 2.39-2.1 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 6H), 1.60-1.33 (s, 8H), 1.33-1.07 (s, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 154.1, 153.8, 137.5, 126.6, 125.0, 78.9, 78.5, 55.6, 55.0, 47.0, 46.7, 33.7, 32.2, 28.5, 28.2, 24.2, 23.5; IR (KBr, 公分 $^{-1}$) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125; 對 $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$; ESI^+) 之 HRMS 計算值: 625.3502. 實測值: 625.3502. 熔點 190-195°C (已分解)。

實例 CQ-1d

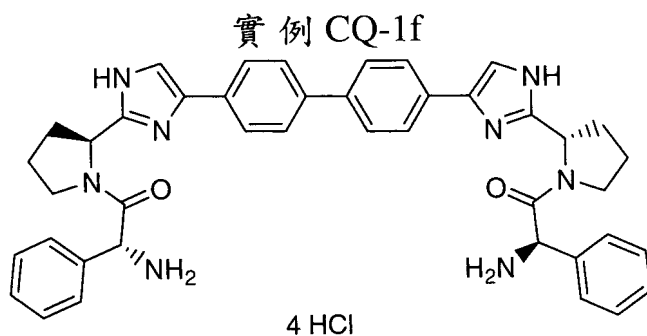


於裝有氮線與架空攪拌器之 250 毫升反應器中添加 25.0 克實例 CQ-1c (40.01 毫莫耳, 1 當量), 接著為 250 毫升甲醇及 (400.1 毫莫耳, 10 當量) 濃氯化氫。使溫度增加至 50°C, 並在 50°C 下攪拌 5 小時。使所形成之漿液冷卻至 20-25°C, 且保持攪拌約 18 小時。漿液之過濾係獲得固體, 將其以 100 毫升 90% 甲醇/水 (V/V) 與 2x100 毫升甲醇連續洗滌。使濕濾餅在真空烘箱中於 50°C 下乾燥過夜, 而得 18.12 克 (31.8 毫莫耳, 79.4%) 所要之產物。

實例 CQ-1e



將二異丙基乙胺 (1.837 毫升，10.52 毫莫耳) 添加至實例 CQ-1d (1 克，1.753 毫莫耳) 與 (R)-2-(第三-丁氧羰基胺基)-2-苯基醋酸 (0.969 克，3.86 毫莫耳) 在 30 毫升 DMF 中之混合物，接著為 1-丙基膦酸環酐 (3.85 毫升，6.59 毫莫耳) 內。將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜。然後，在真空下移除溶劑，並使殘留物藉逆相 HPLC 純化 ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$)，獲得實例 CQ-1e 之 TFA 鹽 (1.4 克，1.571 毫莫耳，90% 產率)，為淡黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.68 (20H, m), 5.33-5.90 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 3.21-3.39 (2H, m), 1.58-2.50 (14H, m), 1.24-1.47 (18H, m), 0.92-1.05 (4H, m); LC/MS (條件 1): $R_t = 2.26$ 分鐘；對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{52}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_6$ 之分析計算值：891.46；實測值 891.71。



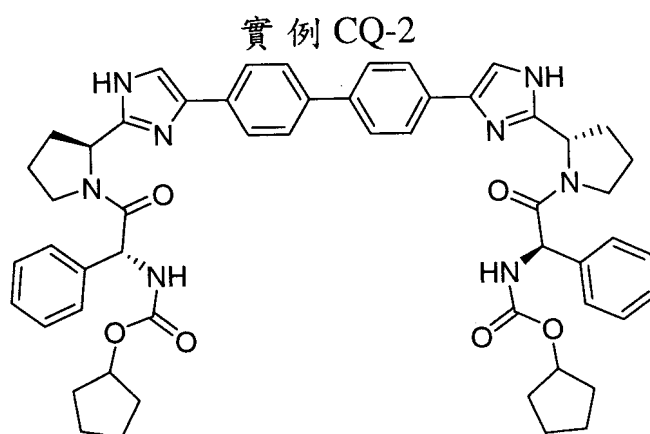
將 HCl (5 毫升，4N，在二氧陸圓中) 添加至實例 CQ-1e (1.4 克，1.571 毫莫耳) 在 5 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌 2 小時。在真空下移除溶劑，並將殘留物以醚研製。將所形成之固體過濾，以醚洗滌，且收集，

而得實例 CQ-1f 4HCl (1.26 克，1.506 毫莫耳，96% 產率)，為淡黃色固體。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (6H, 寬廣 s.), 8.21 (2H, s), 8.09-8.18 (4H, m), 7.90-8.00 (4H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.40-7.56 (6H, m), 5.38-5.52 (4H, m), 4.14-4.24 (2H, m), 2.96-3.08 (2H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 1.83-2.03 (4H, m), 1.42-1.55 (2H, m), 0.94 (2H, t, $J=6.41$ Hz)；LC/MS (條件 1)： $R_t = 1.72$ 分鐘；對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_2$ 691.35 之分析計算值；實測值 691.52。

實例 CQ-1

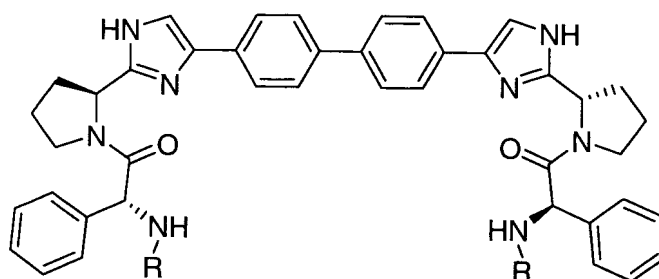
將二異丙基乙胺 (0.104 毫升，0.598 毫莫耳) 在 1 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液，於 0°C 下，逐滴添加至環丁醇 (43.1 毫克，0.598 毫莫耳) 與三光氣 (89 毫克，0.299 毫莫耳) 在 2 毫升 CH_2Cl_2 中之混合物內。將所形成之混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後逐滴添加至實例 CQ-1f (50 毫克，0.060 毫莫耳) 與 DIPEA (0.042 毫升，0.239 毫莫耳) 在 1 毫升 CH_2Cl_2 中之混合物內。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。然後添加氨 (3 毫升，2 M，在甲醇中)，並於室溫下再持續攪拌 5 小時。接著，在真空下移除溶劑，且使殘留物藉逆相 HPLC 純化 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OAc}$)，而得實例 CQ-1 (17 毫克，32.1%)，為白色固體。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.82-7.98 (22H, m), 5.28-5.57 (2H, m), 4.97-5.13 (2H, m), 4.75-4.88 (2H, m), 3.80-3.97 (1H, m), 3.44-3.67 (1H, m), 3.04-3.22 (2H, m), 2.10-2.29 (4H, m), 1.75-2.11 (12H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.41-1.60 (2H, m)；HPLC (條件 2)： $R_t = 13.98$ 分鐘；>95% 均一性指數；LCMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{52}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$ 之分析計算值：887.43；實測值 887.61；HRMS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{52}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$ 之分析計算值：887.4245；實測

值 887.4224。



將氯甲酸環戊酯(28.4 毫克, 0.191 毫莫耳)添加至實例 CQ-1f (40 毫克, 0.048 毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.067 毫升, 0.382 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (2 毫升)中之混合物內。將所形成之溶液於室溫下攪拌 1 小時, 然後添加氨(2 毫升, 2 M, 在甲醇中)。於室溫下再持續攪拌 3 小時。然後在真空下移除溶劑, 並使殘留物藉逆相 HPLC 純化 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OAc}$), 而得實例 CQ-2 (23 毫克, 0.025 毫莫耳, 52.6%), 為白色固體。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.72-8.03 (22H, m), 5.22-5.65 (3H, m), 4.78-5.19 (3H, m), 3.78-4.06 (2H, m), 2.85-3.75 (與水吸收峰重疊, m), 1.27-2.25 (24H, m); HPLC (條件 2): R_t = 17.59 分鐘; >95% 均一性指數; LCMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{54}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_6$ 之分析計算值: 915.46; 實測值 915.70; HRMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{54}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_6$ 之分析計算值: 915.4558; 實測值 915.4538。

實例 CQ-3 與 CQ-4

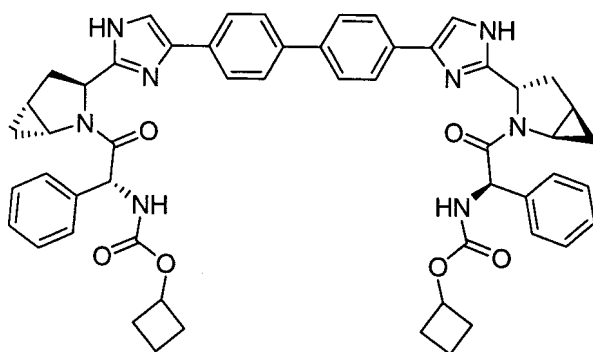


實例 CQ-3 係藉由以環丙醇置換環丁醇，並使用關於實例 CQ-1 所述之相同方法製成。環丙醇可根據文獻程序 (Salaun, J. 等人, *J. Org. Chem.*, 45:4129-4135 (1980)) 合成。

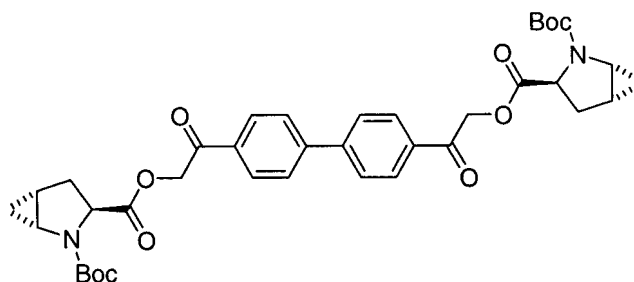
實例 CQ-4 係藉由以氯甲酸環己酯置換氯甲酸環戊酯，並使用關於實例 CQ-2 所述之相同方法製成。

實例		R _t (HPLC-條件)；%均一性指數；MS數據
CQ-3		R _t ：14.00分鐘(條件2)；>95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ 之分析計算值：859.39；實測值859.51；HRMS：對[M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ 之分析計算值：859.3932；實測值859.3910
CQ-4		18.14分鐘(條件2)；>95%；LCMS：對[M+H] ⁺ C ₅₆ H ₆₃ N ₈ O ₆ 之分析計算值943.49；實測值943.74；HRMS：對[M+H] ⁺ C ₅₆ H ₆₃ N ₈ O ₆ 之分析計算值943.4871；實測值943.4848

實例 CQ-5

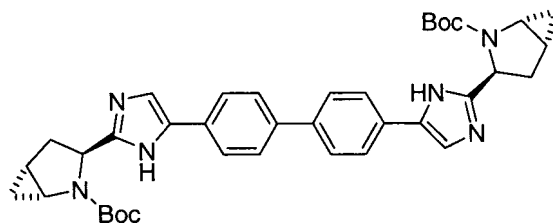


實例 CQ-5a



將二異丙基乙胺 (1.81 毫升，10.4 毫莫耳) 慢慢添加至 (1R,3S,5R)-2-(第三-丁氧羰基)-2-氯雙環并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸 (2.36 克，10.4 毫莫耳) 與實例 CQ-1a (2.0 克，5.05 毫莫耳) 之乙腈 (20 毫升) 溶液中，並將反應混合物在環境條件下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，且使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理 (1:1，各 40 毫升)。將有機層以飽和 NaHCO_3 (2 x 10 毫升)、鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，而得實例 CQ-5a (3.58 克)，為黏稠琥珀色油，其係在冷藏室中儲存時固化。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 8.20 (m, 4H), 7.97 (d, $J=8.5$, 4H), 5.71-5.48 (m, 4H), 4.69 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.44/1.38 (兩個 s, 18H), 0.78 (m, 2H), 0.70 (m, 2H). LC (條件 3): $R_t=1.70$ 分鐘；LC/MS：並未捕獲分子離子。

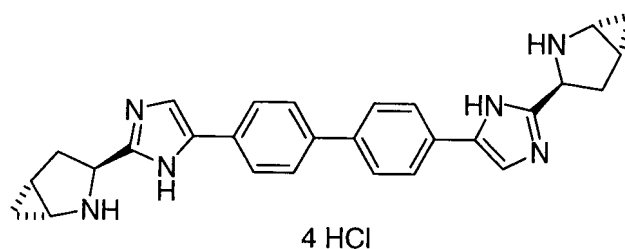
實例 CQ-5b



將醋酸鉍 (2.89 克，37.5 毫莫耳) 添加至實例 CQ-5a (2.58 克，3.75 毫莫耳) 之甲苯 (20 毫升) 溶液中，並將所形成之混合物於 120°C 下加熱 4.5 小時，同時共沸以 Dean-Stark 裝置所形成之

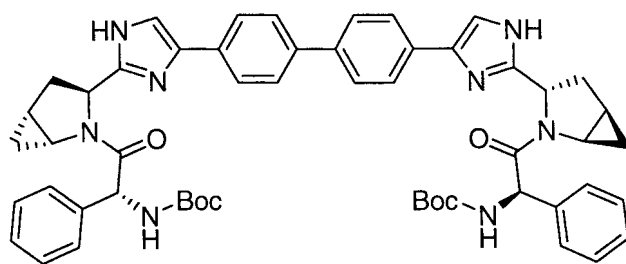
水。使反應混合物冷卻至室溫，且將揮發性成份在真空中移除。將飽和 NaHCO_3 溶液 (10 毫升) 添加至固體中，並將混合物攪拌 30 分鐘，且將固體過濾，於真空中乾燥，及接受 BIOTAGE[®] 純化 (28-100% EtOAc/ 己烷)，而得實例 CQ-5b，為淡黃色固體 (0.6 克)。LC (條件 3)： $R_t = 1.52$ 分鐘；LC/MS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_4$ 之分析計算值：649.35；實測值 649.78。

實例 CQ-5c

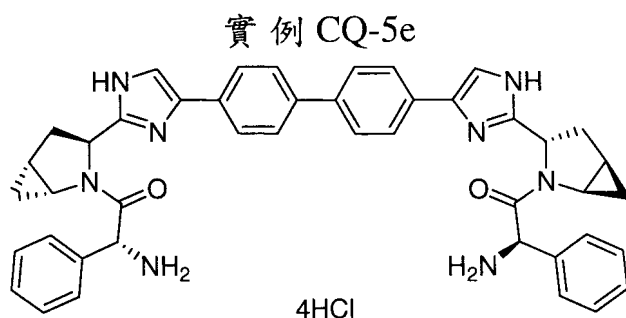


將二氧陸園中之 4N HCl (5 毫升) 添加至經冰水冷卻之實例 CQ-5b (0.8 克，1.2 毫莫耳) 之二氧陸園 (16 毫升) 溶液內，移除冰水浴，並將混合物於環境條件下攪拌 4 小時。將在反應期間內所形成之大塊固體以刮勺破碎。於真空中移除揮發性成份，獲得四氫吡咯實例 CQ-5c (4 HCl)，為黃色固體 (0.73 克)。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)： δ 7.90 (d, $J=8.3$, 4H), 7.84 (br s, 2H), 7.79 (d, $J=8.3$, 4H), 5.24 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), ~2.50 (2H, 與溶劑信號重疊), 1.93 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.96 (m, 2H). LC (條件 1)： $R_T = 1.03$ 分鐘；LC/MS：對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6$ 之分析計算值：449.25；實測值 449.59。

實例 CQ-5d



實例 CQ-5d 係根據關於實例 CQ-1e 之合成所述之程序，自實例 CQ-5C 與 (R)-2-(第三-丁氧羰基氨基)-2-苯基醋酸合成，為 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.86-8.06 (22H, m), 5.53-6.02 (2H, m), 5.04-5.55 (2H, m), 3.54-4.04 (2H, m), 2.23-2.85 (4H, m), 1.72-2.21 (2H, m), 1.05-1.65 (20H, m), 0.34-0.83 (2H, m), -0.49-0.15 (2H, m); LC/MS (條件 1): R_t=2.34 分鐘；對 [M+H]⁺C₅₄H₅₉N₈O₆ 之分析計算值：915.46；實測值 915.72。

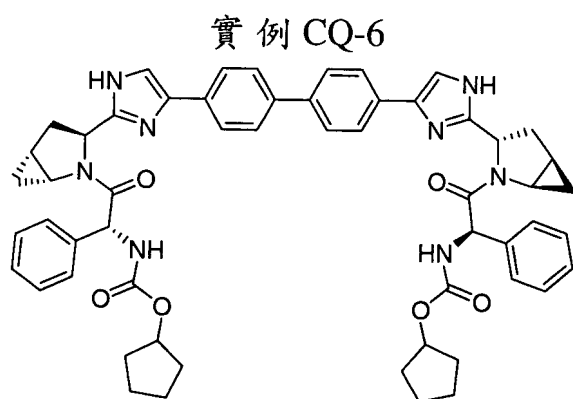


實例 CQ-5e 係根據關於實例 CQ-1f 之合成所述之程序，自實例 CQ-5d 合成，為 HCl 鹽。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (6H, 寬廣 s.), 8.14-8.27 (2H, m), 8.00-8.11 (4H, m), 7.87-7.99 (4H, m), 7.55-7.62 (4H, m), 7.44-7.54 (6H, m), 5.65-5.74 (2H, m), 5.21-5.32 (2H, m), 3.91-4.02 (2H, m), 2.36-2.46 (4H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 0.44-0.56 (2H, m), -0.14-0.01 (2H, m); LC/MS (條件 1): R_t=1.72 分鐘；對 [M+H]⁺C₄₄H₄₃N₈O₂ 之分析計算值：715.35；實測值 715.53。

實例 CQ-5

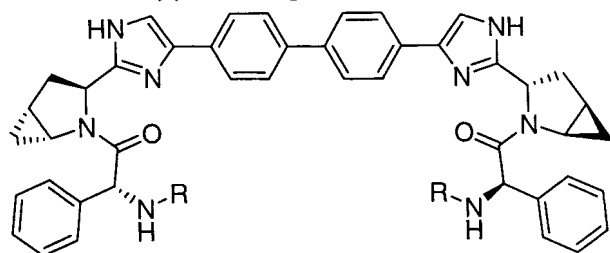
實例 CQ-5 係使用關於實例 CQ-1 之合成所述之相同方法，

自實例 CQ-5e 與環丁醇合成。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.95 (9H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.27-7.52 (10H, m), 5.71 (2H, d, $J=7.28$ Hz), 5.01 (2H, dd, $J=8.16, 2.89$ Hz), 4.77-4.90 (2H, m), 3.63-3.77 (2H, m), 2.37-2.48 (2H, m), 2.06-2.31 (6H, m), 1.88-2.05 (4H, m), 1.74-1.86 (2H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 1.44-1.62 (2H, m), 0.59-0.77 (2H, m), -0.21-0.06 (2H, m); HPLC (條件 2): $R_t=17.19$ 分鐘; >95% 均一性指數; LCMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$ 之分析計算值: 911.42; 實測值 911.59; HRMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{54}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$ 之分析計算值: 911.4245; 實測值 911.4226。



實例 CQ-6 係使用關於實例 CQ-2 之合成所述之相同方法，自實例 CQ-5e 與氯甲酸環戊酯合成。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79-7.89 (4H, m), 7.65-7.74 (4H, m), 7.54-7.62 (2H, m), 7.29-7.52 (12H, m), 5.71 (2H, d, $J=7.32$ Hz), 4.92-5.04 (4H, m), 3.63-3.80 (2H, m), 2.38-2.48 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 1.69-1.85 (6H, m), 1.30-1.70 (14H, m), 0.58-0.73 (2H, m), -0.32-0.06 (2H, m); HPLC (條件 2): $R_t=15.21$ 分鐘; >95% 均一性指數; LCMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{56}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_6$ 之分析計算值: 939.46; 實測值 939.73; HRMS: 對 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{56}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_6$ 之分析計算值: 939.4558; 實測值 939.4533。

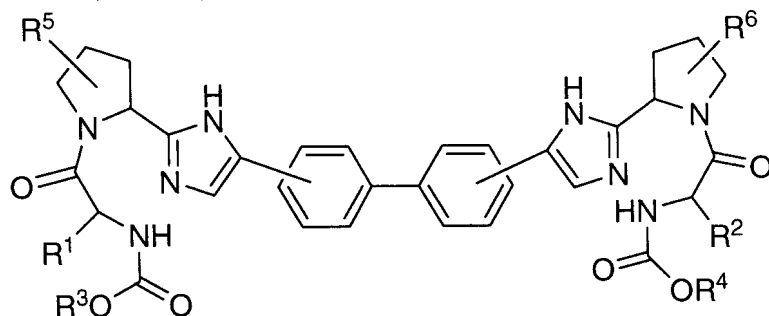
實例 CQ-7 與 CQ-8



實例 CQ-7 係使用關於實例 CQ-1 之合成所述之相同方法，自實例 CQ-5e 與環丙醇合成。實例 CQ-8 係使用關於實例 CQ-2 之合成所述之相同方法，自實例 CQ-5e 與氯甲酸環己酯合成。

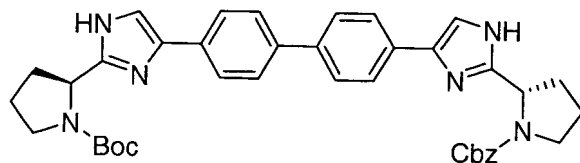
實例		R_t (HPLC-條件)；%均一性指數；MS數據
CQ-7		16.44分鐘(條件2)；>95%；LCMS：對 $[M+H]^+C_{52}H_{51}N_8O_6$ 之分析計算值：883.39；實測值883.50；HRMS：對 $[M+H]^+C_{52}H_{51}N_8O_6$ 之分析計算值：883.3932；實測值883.3914
CQ-8		16.00分鐘(條件2)；>95%；LCMS：對 $[M+H]^+C_{58}H_{63}N_8O_6$ 之分析計算值：967.49；實測值967.75；HRMS：對 $[M+H]^+C_{58}H_{63}N_8O_6$ 之分析計算值：967.4871；實測值967.4848

熟諳此藝者將明白的是，上述化學係同樣地適用於合成其中甘胺酸部份基團之苯基係被氫或烷基在 R^1 與 R^2 上置換之類似物，如下文所示。



此外，含有兩種不同甘胺酸衍生物之類似物，其中差異可在於 R^1/R^2 或 R^3/R^4 ，可藉由採用關於四氫吡咯部份基團之差別保護基而製成，如舉例在具有中間化合物譬如下文所

示者之共同持有之 WO2008/021927 中。



生物學活性

HCV 複製子檢測係被利用於本揭示內容中，且按共同持有之 PCT/US2006/022197 及在 O'Boyle 等人，*Antimicrob Agents Chemother.* **2005** Apr; 49(4): 1346-53 中所述製備、進行及經確認有效。併入蟲螢光素酶報告子之檢測方法，亦已如所述 (Apath.com) 被使用。

在 NS5A 區域中含有突變之 HCV-新複製子細胞與複製子細胞係被使用以測試目前所述之化合物族群。化合物係經測得對於含有突變之細胞比野生型細胞具有大於 10 倍較低之抑制活性。因此，本揭示內容之化合物可有效抑制 HCV NS5A 蛋白質之功能，且應明瞭係如前文在申請案 PCT/US2006/022197 及共同持有 WO/O4014852 中所述之組合一樣有效。再者，本揭示內容之化合物可有效抵抗 HCV 1b 基因型。亦應明瞭的是，本揭示內容之化合物可抑制 HCV 之多重基因型。表 2 顯示本揭示內容之代表性化合物抵抗 HCV 1b 基因型之 EC_{50} (有效 50% 抑制濃度) 值。於一項具體實施例中，本揭示內容之化合物係具抵抗 1a、1b、2a、2b、3a、4a 及 5a 基因型之活性。抵抗 HCV 1b 之 EC_{50} 值係如下：A = 5 pM 至 5 nM。

表 2

實例	1b (μ M)	範圍	名稱
CQ-1		A	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((環丁基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-四氫吡咯基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環丁酯
CQ-2	1.2E-5	A	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((環戊氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-四氫吡咯基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環戊酯
CQ-3		A	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((環丙基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-四氫吡咯基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環丙酯
CQ-4		A	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((環己基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-四氫吡咯基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環己酯
CQ-5		A	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((環丁基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-2-基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環丁酯
CQ-6		A	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((環戊氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-2-基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環戊酯
CQ-7	6.1E-6	A	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((環丙基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-2-基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環丙酯
CQ-8		A	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((環己基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-2-基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環己酯

本揭示內容之化合物可藉由除了NS5A抑制以外之機制，

或不為 NS5A 抑制之機制，以抑制 HCV。於一項具體實施例中，本揭示內容之化合物係抑制 HCV 複製子，而於另一項具體實施例中，本揭示內容之化合物係抑制 NS5A。本揭示內容之化合物可抑制 HCV 之多重基因型。

熟諳此藝者將明白的是，本揭示內容並不限於前文說明例，且其可以其他特定形式，在未偏離其基本特質下具體表現。因此所想要的是，實例應於所有方面被認為是說明性而非限制性，參考隨文所附之請求項而非前文實例，且在請求項等效性之意義與範圍內之所有變化係因此意欲被包含於其中。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99117294

※申請日：99.5.28

※IPC 分類：~~C07D~~ ^{C07D 403/64} (2006.01)
~~A61K~~ ^{A61K 31/4178} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C型肝炎病毒抑制劑

HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS

^{A61K 31/403} (2006.01)

^{A61P 31/14} (2006.01)

二、中文發明摘要：

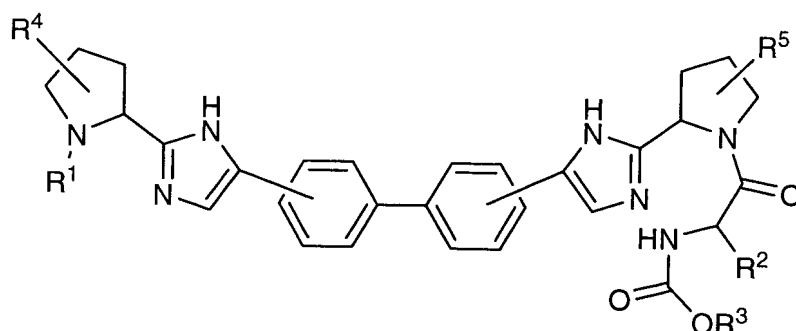
本發明揭示內容係關於治療C型肝炎病毒(HCV)感染之化合物、組合物及方法。亦揭示含有此種化合物之醫藥組合物，及在HCV感染之治療上使用此等化合物之方法。

三、英文發明摘要：

The present disclosure relates to compounds, compositions and methods for the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection. Also disclosed are pharmaceutical compositions containing such compounds and methods for using these compounds in the treatment of HCV infection.

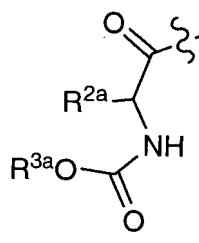
七、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物



(I),

或其藥學上可接受之鹽，其中

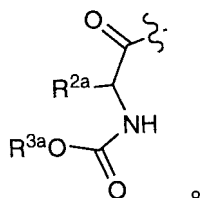
 R^1 係選自氫、 $-C(O)R^6$ 及 R^2 與 R^{2a} 係獨立選自氫、烷基及芳基； R^3 為環烷基； R^{3a} 為環烷基；

R^4 與 R^5 係獨立選自氫與烷基；其中烷基可視情況與相鄰碳原子形成經稠合之三-至六員環，或視情況與其所連接之碳形成螺環狀三-至六員環；且

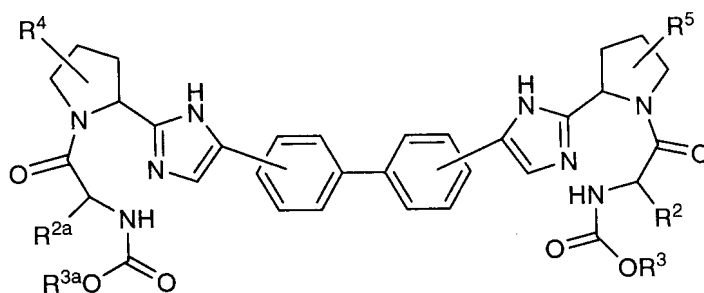
R^6 係選自烷氧基、烷基、芳基烷氧基、芳烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、 (NR^cR^d) 烯基及 (NR^cR^d) 烷基。

2. 如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 $C(O)R^6$ 。

3. 如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為



4. 如請求項3之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^2 與 R^{2a} 係各為苯基。
5. 如請求項4之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^4 與 R^5 係各為氫。
6. 如請求項4之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^4 與 R^5 係各為烷基，其中各烷基可視情況與相鄰碳原子形成經稠合之三-至六員環，或視情況與其所連接之碳形成螺環狀三-至六員環。
7. 如請求項6之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^4 與 R^5 係各為烷基，其中各烷基係與相鄰碳原子形成經稠合之三-員環。
8. 一種式(II)化合物



(II),

或其藥學上可接受之鹽，其中

R^2 與 R^{2a} 係獨立選自氫、烷基及苯基；

R^3 為 C_{3-7} 環烷基；

R^{3a} 為 C_{3-7} 環烷基；且

R^4 與 R^5 係獨立選自氫與烷基；其中烷基可視情況與相鄰碳原子形成經稠合之三-員環。

9. 一種化合物，其係選自

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((環丁基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-四氫吡咯基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環丁酯；

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((環戊基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-四氫吡咯基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環戊酯；

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((環丙基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-四氫吡咯基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環丙酯；

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((環己基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-四氫吡咯基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環己酯；

((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((環丁基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-2-基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環丁酯；

((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((環戊基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-

基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-2-基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環戊酯；

((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((環己基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-2-基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環己酯；及

((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((環丙基氧基)羰基)胺基)-2-苯乙醯基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮雙環并[3.1.0]己-2-基)-2-酮基-1-苯基乙基)胺基甲酸環丙酯；

或其藥學上可接受之鹽。

10. 一種組合物，其包含如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。
11. 如請求項10之組合物，其進一步包含至少一種具有抗-HCV活性之其他化合物。
12. 如請求項11之組合物，其中至少一種其他化合物為干擾素或三唑核苷。
13. 如請求項12之組合物，其中干擾素係選自干擾素 $\alpha 2B$ 、經PEG化之干擾素 α 、同感干擾素、干擾素 $\alpha 2A$ 及類淋巴胚細胞干擾素 τ 。
14. 如請求項11之組合物，其中至少一種其他化合物係選自間白血球活素2、間白血球活素6、間白血球活素12、會提高類型1輔助T細胞回應發展之化合物、干擾RNA、反有意義RNA、愛米奎莫得(Imiquimod)、三唑核苷、肌苷5'-單磷酸

脫氫酶抑制劑、金剛胺及金剛烷乙胺。

15. 如請求項11之組合物，其中至少一種其他化合物係有效抑制標的之功能，該標的選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV進入、HCV組裝、HCV流出、HCV NS5A蛋白質及IMPDH，以治療HCV感染。
16. 一種如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療HCV感染。
17. 如請求項16之用途，其中藥劑係進一步包含至少一種具有抗-HCV活性之其他化合物，或係用於在其之前、之後或與其同時投藥。
18. 如請求項17之用途，其中至少一種其他化合物為干擾素或三唑核苷。
19. 如請求項18之用途，其中干擾素係選自干擾素 α 2B、經PEG化之干擾素 α 、同感干擾素、干擾素 α 2A及類淋巴胚細胞干擾素 τ 。
20. 如請求項17之用途，其中至少一種其他化合物係選自間白血球活素2、間白血球活素6、間白血球活素12、會提高類型1輔助T細胞回應發展之化合物、干擾RNA、反有意義RNA、愛米奎莫得(Imiqimod)、三唑核苷、肌苷5'-單磷酸脫氫酶抑制劑、金剛胺及金剛烷乙胺。
21. 如請求項17之用途，其中至少一種其他化合物係有效抑制標的之功能，該標的選自HCV金屬蛋白酶、HCV絲胺酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV

201100401

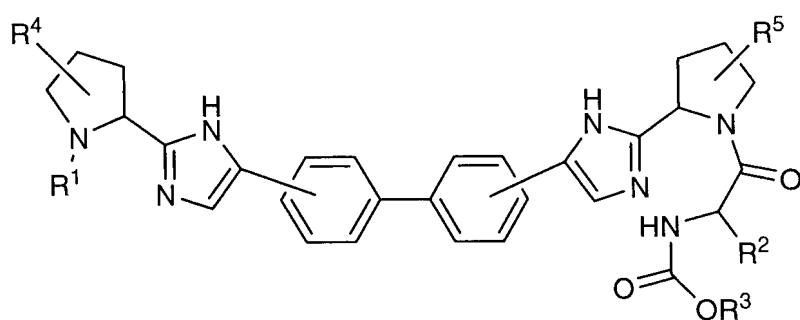
進入、HCV 組裝、HCV 流出、HCV NS5A 蛋白質及 IMPDH，
以治療 HCV 感染。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)