

200911796

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： 97126206

C07D 413/04 (2006.01)

※ 申請日期：97.07.25

※IPC 分類： C07D 565/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/5355 (2006.01)

11 β -羥類固醇去氫酶 1 之環狀抑制劑

CYCLIC INHIBITORS OF 11 β -HYDROXYSTEROID

DEHYDROGENASE 1

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

維它藥物公司 / Vitae Pharmaceuticals, Inc.

代表人：(中文/英文)

亞雷斯 G 霍華斯 / HOWARTH, ALEX G.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國賓州 19034 華盛頓堡市西所中心大道 502 號

502 West Office Center Drive, Fort Washington, PA 19034, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大衛 A 克雷爾蒙 / CLAREMON, DAVID A.
2. 何偉 / HE, WEI
3. 吉羅德 麥克金漢 / MCGEEHAN, GERARD
4. 塞雷許 B 辛夫 / SINGH, SURESH B.
5. 科林 M 泰斯 / TICE, COLIN M.
6. 徐振榮 / XU, ZHENRONG
7. 葉元傑 / YE, YUANJIE

200911796

8. 趙偉 / ZHAO, WEI
9. 庄凌航 / ZHUANG, LINGHANG
10. 沙維軒 卡凱提安 / CACATIAN, SALVACION
11. 凱特麗娜 雷瑟利斯 / LEFTHERIS, KATERINA

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 / U.S.A.
2. 美國 / U.S.A.
3. 美國 / U.S.A.
4. 美國 / U.S.A.
5. 美國 / U.S.A.
6. 中國大陸 / CHINA
7. 中國大陸 / CHINA
8. 中國大陸 / CHINA
9. 中國大陸 / CHINA
10. 美國 / U.S.A.
11. 美國 / U.S.A.

200911796

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、2007.07.26、60/962,058
2. 美國、2007.10.31、61/001,253
3. 美國、2008.05.01、61/049,650

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於第 1 型 11β -羥類固醇去氫酶 (11β -HSD1) 之抑制劑、其醫藥組合物及其使用方法。

發明背景

【先前技術】

諸如皮質醇（氫皮質酮）之糖皮質激素為調節脂肪代謝、功能及分布之類固醇激素，且在碳水化合物、蛋白質及脂肪代謝中起作用。亦已知糖皮質激素對發育、神經生物學、炎症、血壓、代謝及漸進式細胞死亡具有生理作用。皮質醇與其他皮質類固醇均結合糖皮質激素受體 (GR) 及鹽皮質激素受體 (MR)，該等受體為核激素受體超家族之成員且已顯示介導活體內皮質醇功能。此等受體經由 DNA 結合鋅指域 (DNA-binding zinc finger domain) 及轉錄活化域直接調節轉錄。

直至最近，糖皮質激素作用之主要決定因素仍歸因於以下三個主要因素：(1) 糖皮質激素之循環量 (主要由下丘腦-垂體-腎上腺 (HPA) 軸驅動)；(2) 循環中糖皮質激素之蛋白質結合；及 (3) 目標組織內部之細胞內受體密度。最近，已鑑別出糖皮質激素功能之第四決定因素：由糖皮質激素活化酶及失活酶引起之組織特異性前受體 (pre-receptor) 代謝。此等 11β -羥類固醇去氫酶 (11β -HSD) 前受體控制酶藉由調節糖皮質激素來調節 GR 及 MR 活化。迄今，已選殖及表徵 11β -HSD 之兩種相異同功酶：

11 β -HSD1(亦稱為第1型 11- β -HSD、11 β HSD1、HSD11B1、HDL及HSD11L)及11 β -HSD2。11 β -HSD1為自失活11-酮基形式再生活性皮質醇之雙向氧化還原酶，而11 β -HSD2為藉由使生物活性皮質醇轉化成皮質酮而使其失活之單向去氫酶。

兩種同功型以相異組織特異性方式表現，與其生理作用之差異一致。11 β -HSD1廣泛分布於大鼠及人類組織中；已在人類肝臟、脂肪組織、肺、睪丸、骨及睫狀體上皮中偵測到酶及相應mRNA之表現。在脂肪組織中，皮質醇濃度增加刺激脂肪細胞分化且可能在促進內臟型肥胖(visceral obesity)方面起作用。在眼中，11 β -HSD1可調節眼內壓且可能促成青光眼；一些資料表明抑制11 β -HSD1可引起患有高眼壓之患者的眼內壓下降(Kotelevstev等人(1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(26):14924-9)。儘管11 β -HSD1催化11- β -去氫作用與反向11-氧化還原反應，但11 β -HSD1主要充當完整細胞及組織中之NADPH依賴性氧化還原酶，其催化自惰性皮質酮形成活性皮質醇(Low等人(1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174)。對比之下，11 β -HSD2表現主要於鹽皮質激素目標組織中發現，該等組織為諸如腎(皮質及髓質)、胎盤、乙狀結腸及直腸結腸、唾液腺及結腸上皮細胞系。11 β -HSD2充當催化皮質醇失活成皮質酮的NAD依賴性去氫酶(Albiston等人(1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17)，且已顯示保護MR免於糖皮質激素過量(例如高含量之受體活性皮質醇)(Blum等

人 (2003) *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.* 75:173-216)。

11 β -HSD1 或 11 β -HSD2 基因之突變產生人類病理。舉例而言，具有 11 β -HSD2 突變之個體缺乏此皮質醇失活活性，且因此呈現有特徵在於高血壓、血鉀過低及鈉瀦留之表觀鹽皮質激素過量 (apparent mineralocorticoid excess) 症候群 (亦稱作「SAME」) (Edwards 等人 (1988) *Lancet* 2: 986-989; Wilson 等人 (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 10200-10205)。類似地，11 β -HSD1 及編碼共定位 NADPH 產生酶 (己醣 6-磷酸去氫酶 (H6PD)) 之基因的突變可導致皮質酮還原酶缺乏 (CRD)；此等個體呈現有 ACTH 介導之雄激素過量 (多毛症、月經不調、雄激素過多症)，其為類似於多囊性卵巢症候群 (PCOS) 之表型 (Draper 等人 (2003) *Nat. Genet.* 34: 434-439)。

值得注意的是，因不足或過量分泌或作用而引起之 HPA 軸動態平衡破壞分別產生庫欣氏症候群 (Cushing's syndrome) 或艾迪森氏病 (Addison's disease) (Miller 及 Chrousos (2001) *Endocrinology and Metabolism*, Felig 及 Frohman 編 (McGraw-Hill, New York), 第 4 版: 387-524)。患有庫欣氏症候群或接受糖皮質激素療法之患者顯現可逆的內臟脂肪型肥胖。庫欣氏症候群患者之表型密切類似於雷文氏代謝症候群 (Reaven's metabolic syndrome) (亦稱為 X 痘候群或胰島素抵抗症候群) 之表型，其症狀包括內臟型肥胖、葡萄糖耐受不良、胰島素抵抗、高血壓、2 型糖尿病及高脂質血症 (Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44:

121-131）。儘管糖皮質激素在人類肥胖中之作用未完全表徵，但有愈來愈多的證據表明 11β -HSD1 活性在肥胖及代謝症候群中起重要作用（Bujalska 等人 (1997) Lancet 349: 1210-1213；Livingstone 等人 (2000) Endocrinology 131: 560-563；Rask 等人 (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421；Lindsay 等人 (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744；Wake 等人 (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988）。

來自小鼠轉殖基因模型中之研究的資料支持以下假設：脂肪細胞 11β -HSD1 活性在內臟型肥胖及代謝症候群中起主要作用（Alberts 等人 (2002) Diabetologia. 45(11): 1526-32）。在轉殖基因小鼠中在 aP2 啟動子控制下 11β -HSD1 於脂肪組織中之過度表現產生顯著類似於人類代謝症候群之表型（Masuzaki 等人 (2001) Science 294: 2166-2170；Masuzaki 等人 (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90）。此外，此等小鼠中之 11β -HSD1 活性增加極其類似於在人類肥胖中所觀測之活性增加（Rask 等人 (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421）。另外，來自使用由同源重組產生之 11β -HSD1 缺乏小鼠之研究的資料證實 11β -HSD1 損失因活性糖皮質激素含量之組織特異性缺乏而引起胰島素敏感性及葡萄糖耐受性增加（Kotelevstev 等人 (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929；Morton 等人 (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300；Morton 等人 (2004) Diabetes 53: 931-938）。

所公開之資料支持以下假設： 11β -HSD1 之表現增加促成脂肪組織中皮質酮至皮質醇之局部轉化增加且因此 11β -HSD1 在人類之中心型肥胖之發病機制及代謝症候群之出現中起作用 (Engeli 等人, (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17)。因此， 11β -HSD1 為治療代謝症候群之有前景之醫藥目標 (Masuzaki 等人, (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62)。此外，抑制 11β -HSD1 活性可證明有益於治療眾多糖皮質激素相關病症。舉例而言， 11β -HSD1 抑制劑可有效對抗肥胖及/或代謝症候群群集之方面，該等方面包括葡萄糖耐受不良、胰島素抵抗、高血糖症、高血壓及/或高脂質血症 (Kotelevstev 等人 (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton 等人 (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton 等人 (2004) *Diabetes* 53: 931-938)。另外，抑制 11β -HSD1 活性可對胰腺具有有益作用，包括葡萄糖刺激之胰島素釋放的增強 (Billaudel 及 Sutter (1979) *Horm. Metab. Res.* 11: 555-560; Ogawa 等人 (1992) *J. Clin. Invest.* 90: 497-504; Davani 等人 (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 34841-34844)。

此外，假定一般認知功能之個體間差異已與對糖皮質激素之長期暴露之可變性相聯繫 (Lupien 等人 (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73) 且已推論導致在某些大腦亞區中慢性暴露於過量糖皮質激素之 HPA 軸調節異常促成認知功能衰退 (McEwen 及 Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216)，吾人可預期抑制 11β -HSD1 可減少在腦中暴露

於糖皮質激素且從而避免對神經元功能之有害糖皮質激素作用，包括認知障礙、癡呆及/或抑鬱。值得注意的是，已知壓力及糖皮質激素影響認知功能（de Quervain 等人 (1998) *Nature* 394: 787-790）；且已顯示 11β -HSD1 經由在腦中控制糖皮質激素作用而對神經毒性可能具有影響（Rajan 等人 (1996) *Neuroscience* 16: 65-70；Seckl (2000) *Neuroendocrinol.* 18: 49-99）。

亦有證據表明糖皮質激素及 11β -HSD1 在調節眼內壓 (IOP) 方面起作用 (Stokes 等人 (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683；Rauz 等人 (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042)；若不經治療，則高 IOP 可導致部分視場損失及最終失明。因此，抑制眼中之 11β -HSD1 可降低局部糖皮質激素濃度及 IOP，且 11β -HSD1 由此可潛在地用於治療青光眼及其他視力障礙。

轉殖基因 aP2- 11β HSD1 小鼠展現高動脈血壓且對膳食用鹽具有增加之敏感性。此外，血漿血管收縮素原含量在轉殖基因小鼠中升高，血管收縮素 II 及醛固酮同樣如此；且用血管收縮素 II 拮抗劑治療小鼠減輕高血壓 (Masuzaki 等人 (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。此表明高血壓可由 11β -HSD1 活性引起或加劇。因此， 11β -HSD1 抑制劑可用於治療高血壓及高血壓相關之心血管病症。亦預期抑制成熟脂肪細胞中之 11β -HSD1 可減弱纖溶酶原活化物抑制物 1 (PAI-1) 之分泌，該纖溶酶原活化物抑制物 1 為獨立的心血管危險因子 (Halleux 等人 (1999) *J. Clin.*

Endocrinol. Metab. 84: 4097-4105)。

糖皮質激素可對骨骼組織具有不良影響；且長時間暴露於甚至中等糖皮質激素劑量下可導致骨質疏鬆症（Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447）。另外，已顯示 11β -HSD1 存在於人類初級成骨細胞以及來自成人骨骼之細胞的培養物中（Cooper 等人 (2000) Bone 27: 375-381），且已顯示 11β -HSD1 抑制劑甘珀酸（carbenoxolone）削弱糖皮質激素對骨節結形成之負面影響（Bellows 等人 (1998) Bone 23: 119-125）。因此，預期抑制 11β -HSD1 降低成骨細胞及破骨細胞內之局部糖皮質激素濃度，從而在各種形式之骨病（包括骨質疏鬆症）中產生有益作用。

11β -HSD1 抑制劑亦可用於免疫調節。儘管瞭解糖皮質激素抑制免疫系統，但實際上，在 HPA 軸與免疫系統之間存在複雜的動態相互作用（Rook (1999) Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 13: 576-581）。糖皮質激素在調節細胞介導之免疫反應與體液免疫反應之間的平衡中起作用，其中高糖皮質激素活性通常與體液反應相關。抑制 11β -HSD1 由此可用作使免疫反應朝向細胞介導之反應轉移的方式。諸如肺結核、麻瘋病（漢森氏病（Hansen's disease））及牛皮癬之某些疾病病況觸發朝體液反應偏向之免疫反應，而更有效之免疫反應可為細胞介導之反應。因此， 11β -HSD1 抑制劑可用於治療該等疾病。

已報導糖皮質激素抑制創口癒合，尤其在患有潰瘍之

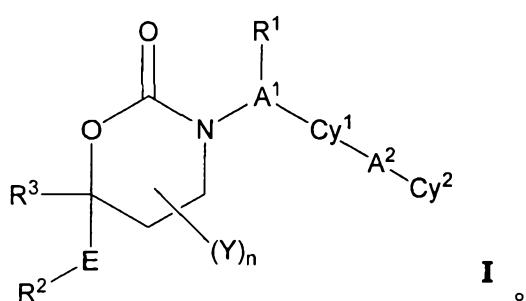
糖尿病患者中 (Bitar 等人 (1999) J. Surg. Res. 82: 234-243; Bitar 等人 (1999) Surgery 125: 594-601; Bitar (2000) Surgery 127: 687-695; Bitar (1998) Am. J. Pathol. 152: 547-554)。展現葡萄糖耐受性異常及/或 2 型糖尿病之患者通常亦具有創口癒合障礙。已顯示糖皮質激素增加感染危險且延緩創口癒合 (Anstead (1998) Adv. Wound Care 11:277-285)。此外，傷口液中之皮質醇含量升高與非癒合創口之間存在相關性 (EP 專利申請案第 0 902 288 號)。新近公開之專利申請案已表明某些 11β -HSD1 抑制劑可用於促進創口癒合 (PCT/US2006/043,951)。

如本文中顯而易見，對抑制 11β -HSD1 之新穎及改良藥物存在持續需求。本發明之新穎化合物為 11β -HSD1 之有效抑制劑。

【發明內容】

發明概要

現已發現式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥為 11β -HSD1 之有效抑制劑。本發明為由式 I 表示之化合物：



在本發明之第一具體實例中，式 I 及其組成成員於本文

中定義如下：

R^1 ：(a) 不存在或 (b) 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炫基、(C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷氧基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氧基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、雜環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1-C_3) 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 或 羰基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基且視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6)

烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基
 烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、
 (C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、
 鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、
 (C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)
 烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、
 (C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、
 鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環
 烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、
 (C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基
 (C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、
 (C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦
 酸基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基
 (C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷
 基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基
 (C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)
 烷基胺基羰基、二(C₁-C₆)烷基胺基羰基、(C₁-C₃)烷氧基
 (C₁-C₃)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C₁-C₆)烷基胺基礦醯
 基、二(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基
 羰基胺基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基
 矽醯基胺基、(C₁-C₆)烷基矽醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)
 烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基
 (C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、
 側氧基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、

二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羰基；

A^2 為(a)鍵結、O、S或NR⁴；或(b)(C_1-C_3)伸烷基或(C_1-C_2)伸烷氧基，其各自視情況經1至4個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

Cy^2 為(a)氫或(b)芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經1至4個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹼基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹼基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹼基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)環烷礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、鹼基(C_1-C_6)烷礦醯基、鹼基(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹼基(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基

(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羧基、雜環基羧基、(C₁-C₆)烷基氨基磺醯基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基氨基、(C₁-C₆)烷基磺醯基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、側氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羧基。在一方面中，由 Cy² 表示之雜環基為除視情況經取代之四氫噻唑-2,4-二酮基之外的基團；

Y 為(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基或側氧基；

n 為 0、1 或 2；

E 為 (a) 鍵結；或 (b) (C₁-C₃)伸烷基或 O 與 R² 連接之(C₁-C₂)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

R² 為(C₁-C₆)烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氯、溴、碘、氟基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基

(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基胺基羰基、二(C₁-C₆)烷基胺基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、側氧基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)

烷 氧 基 及 (C₁-C₆) 烷 基 羰 基 ；

R³ 係 選 自 (C₁-C₆) 烷 基 、 (C₂-C₆) 烯 基 、 (C₂-C₆) 炔 基 、
(C₃-C₅) 環 烷 基 (C₁-C₄) 烷 基 、 (C₁-C₃) 烷 氧 基 (C₁-C₃) 烷 氧 基 或
(C₁-C₃) 烷 氧 基 (C₁-C₃) 烷 基 且 視 情 況 經 至 多 四 個 獨 立 地 選 自
以 下 者 之 基 團 取 代： 氟 、 氰 基 、 側 氧 基 、 R⁴ 、 R⁴O- 、 (R⁴)₂N- 、
R⁴O₂C- 、 R⁴C(=O)O- 、 R⁴S 、 R⁴S(=O)- 、 R⁴S(=O)₂- 、
R⁴C(=O)NR⁴- 、 (R⁴)₂NC(=O)- 、 (R⁴)₂NC(=O)O- 、
(R⁴)₂NC(=O)NR⁴- 、 R⁴OC(=O)NR⁴- 、 (R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴- 、
(R⁴)₂P(=O)O- 、 (R⁴O)₂P(=O)NR⁴- 、 R⁴OS(=O)₂NR⁴- 、
(R⁴)₂NS(=O)₂O- 、 (R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴- 、 R⁴S(=O)₂NR⁴- 、
R⁴S(=O)₂NHC(=O)- 、 R⁴S(=O)₂NHC(=O)O- 、
R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴- 、 R⁴OS(=O)₂NHC(=O)- 、
R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O- 、 R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴- 、
(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)- 、 (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O- 、
(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴- 、 R⁴C(=O)NHS(=O)₂- 、
R⁴C(=O)NHS(=O)₂O- 、 R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴- 、
R⁴OC(=O)NHS(=O)₂- 、 R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O- 、
R⁴OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴- 、 (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂- 、
(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O- 、 (R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴- 、 螺
環 烷 基 、 雜 環 基 （ 其 繼 而 可 視 情 況 經 烷 基 、 齡 烷 基 、 齡 素
或 側 氧 基 取 代 ） 、 雜 芳 基 （ 其 繼 而 可 視 情 況 經 烷 基 、 齡 烷
基 、 烷 氧 基 、 烷 硫 基 、 烷 基 磻 鹼 基 、 齡 素 、 三 氟 甲 基 、 二
烷 基 胺 基 、 硝 基 、 氰 基 、 CO₂H 、 CONH₂ 、 N- 單 烷 基 取 代 的
醯 胺 基 、 N,N- 二 烷 基 取 代 的 鹼 胺 基 或 側 氧 基 取 代 ） 、 芳 基

胺基（其繼而可視情況經烷基、烷氧基、烷硫基、烷基礦鹽基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基及 N,N-二烷基取代的醯胺基取代）及雜芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、烷基礦鹽基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基或側氨基取代）；且

R⁴ 級獨立地選自 H、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在第二具體實例中，式 I 及其組成成員於本文中定義如下：

R¹：(a) 不存在或 (b) 級選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷氧基或(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氨基、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、

$\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、
 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、
 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、
 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、
 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、
 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、
 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、
 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 雜
 環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)$ 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 或 羰基碳與 Cy^1 連接之 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基且視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基、羥基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷基、羥基($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基、 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷基、 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ 烯基、鹵基($\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$)烯基、羥基($\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$)烯基、 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷基($\text{C}_2\text{-}\text{C}_4$)炔基、鹵基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、鹵基($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基、鹵基($\text{C}_4\text{-}\text{C}_7$)環烷基烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基氧化基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷氧化基、 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷基氧化基、鹵基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基氧化基、鹵基($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基氧化基、鹵基($\text{C}_4\text{-}\text{C}_7$)環烷基烷基氧化基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基硫基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷基硫基、 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷基硫基、鹵基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基硫基、鹵基($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基硫基、鹵基($\text{C}_4\text{-}\text{C}_7$)環烷基烷基硫基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基亞礦鹽基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷基亞礦鹽基、 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷基亞礦鹽基、鹵基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基亞礦鹽基、鹵基

(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基羧基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基胺基羧基、二(C₁-C₆)烷基胺基羧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基胺基羧基、雜環基羧基、(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羧基胺基、(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、側氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羧基；

A²為(a)鍵結、O、S或NR⁴；或(b)(C₁-C₃)伸烷基或(C₁-C₂)伸烷氧基，其各自視情況經1至4個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

Cy²為(a)氫或(b)芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經1至4個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、

(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羧基、二(C₁-C₆)烷基氨基羧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羧基、雜環基羧基、(C₁-C₆)烷基氨基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基氨基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基氨基、(C₁-C₆)烷基礦醯基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、側氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₂-C₆)烷氧基、

(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羧基；

Y為(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基或側氧基；

n為0、1或2；

E為(a)鍵結；或(b)(C₁-C₃)伸烷基或O與R²連接之(C₁-C₂)伸烷氧基，其各自視情況經1至4個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

R²為(C₁-C₆)烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多4個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹼基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹼基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹼基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹼基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹼基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹼基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹼基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基氨基、

二(C_1-C_6)烷基氨基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、卤基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基氨基羰基、二(C_1-C_6)烷基氨基羰基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基氨基羰基、杂环基羰基、(C_1-C_6)烷基氨基磺酰基、二(C_1-C_6)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、(C_1-C_6)烷基羰基氨基、(C_1-C_6)烷基羰基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基、(C_1-C_6)烷基磺酰基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羰基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、卤基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羟基(C_1-C_6)烷氧基、杂芳基、侧氨基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基氨基；

R^3 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_1-C_3) 烷氧基(C_1-C_3) 烷氧基或 (C_1-C_3) 烷氧基(C_1-C_3) 烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、侧氨基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、

$(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、
 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、
 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 雜
 環基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基或側氧基取代）、
 雜芳基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫
 基、烷基礦醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、
 氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷
 基取代的醯胺基或側氧基取代）、芳基胺基（其繼而可視
 情況經烷基、烷氧基、烷硫基、烷基礦醯基、鹵素、三氟
 甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷
 基取代的醯胺基及 N,N-二烷基取代的醯胺基取代）及雜芳
 基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫
 基、烷基礦醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、
 氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷
 基取代的醯胺基或側氧基取代）；且

R^4 係獨立地選自 H、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、
 胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)
 烷基胺基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)烷氧基
 (C₁-C₆)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構
 物。

在第三具體實例中，式 I 及其組成成員於本文中定義如下：

R^1 不存在，或係選自 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炫基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷氧基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氧基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、雜環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1-C_3) 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 或 羥基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、

氯、溴、碘、氟基、硝基、胺基、羟基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、羟基(C₃-C₆)环烷基、(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₃-C₆)环烷基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₄-C₇)环烷基烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₃-C₆)环烷氧基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)环烷硫基、(C₄-C₇)环烷基烷硫基、卤基(C₁-C₆)烷硫基、卤基(C₃-C₆)环烷硫基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷亚磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、(C₁-C₆)烷磺酰基、(C₃-C₆)环烷磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基、杂环基羰基、(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、杂芳基及侧氧基；

A^2 為 (a) 鍵結、O、S 或 NR^4 ；或 (b) (C_1-C_3) 伸烷基、 (C_1-C_2) 伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氨基之基團取代；

Cy^2 為 (a) 氢；或 (b) 芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、羥基 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_2-C_4) 炔基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷氧基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_3-C_6) 環烷硫基、 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、鹵基 (C_1-C_6) 烷硫基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷硫基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、 (C_1-C_6) 烷礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷礦醯基、 (C_4-C_7) 環烷基烷礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷礦醯基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷礦醯基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷礦醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧羧基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) 烷基胺基羧基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基羧基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基胺基羧基、雜環基羧基、 (C_1-C_6) 烷基胺基礦醯基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、

(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基氨基、(C₁-C₆)烷基磺醯基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基及側氧基；

Y 為 (C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基或側氧基；

n 為 0、1 或 2；

E 為 (a) 鍵結；或 (b) (C₁-C₃)伸烷基、O 與 R²連接之(C₁-C₂)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

R² 為 (C₁-C₆)烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞磺醯基、(C₃-C₆)環烷亞磺醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞磺醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞磺醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞磺醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞磺醯基、(C₁-C₆)烷磺醯基、(C₃-C₆)環烷磺醯基、

(C₄-C₇)環烷基烷磺醯基、鹵基(C₁-C₆)烷磺醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷磺醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷磺醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基、雜環基羰基、(C₁-C₆)烷基氨基磺醯基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基或側氧基；

R³係選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基或(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷氧基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氧基、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、

$R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、
 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 雜環基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基或側氧基取代）、雜芳基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氨基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基或側氧基取代）、芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、烷氨基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-單烷基取代的醯胺基及N,N-二烷基取代的醯胺基取代）及雜芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氨基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基或側氧基取代）；且

R^4 級獨立地選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、胺基(C_1-C_6)烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基及(C_1-C_6)烷氨基(C_1-C_6)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在第四具體實例中，

R^1 : (a) 不存在或 (b) 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷氧基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氨基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、雜環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1) 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 或 羰基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_3-C_6) 環烷基、(C_4-C_7) 環烷基烷基、(C_2-C_6) 烯基、鹵基

(C₂-C₆)烯基、羟基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₄-C₇)环烷基烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₃-C₆)环烷氧基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)环烷硫基、(C₄-C₇)环烷基烷硫基、卤基(C₁-C₆)烷硫基、卤基(C₃-C₆)环烷硫基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷亚磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、(C₁-C₆)烷磺酰基、(C₃-C₆)环烷磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基、杂环基羰基、(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、侧氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基

及 (C_1-C_6) 烷基羥基；或若取代處於 A^1 之間位或對位，則取代基亦可包括視情況經取代之環烷基、視情況經取代之齒環烷基或視情況經取代之雜芳基。

A^2 為 (a) 鍵結、O、S 或 NR^4 ；或 (b) (C_1-C_3) 伸烷基或 (C_1-C_2) 伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

Cy^2 處於 A_1 之間位或對位且為 (a) 氢或 (b) 芳基、雜芳基、環烷基、吡咯啶、吡咯啶-2-酮、1-甲基吡咯啶-2-酮、哌啶、哌啶-2-酮、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、1-(2,2,2-三氟乙基) 哌啶、1,2-二氫-2-側氧基吡啶、1,4-二氫-4-側氧基吡啶、哌啶-2-酮、3,4,5,6-四氫-4-側氧基嘧啶、3,4-二氫-4-側氧基嘧啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、四氫硫代哌喃、異噁唑啶、1,3-二氫戊環 (dioxolane)、1,3-二硫戊環 (dithiolane)、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,3-二噻烷 (dithiane)、1,4-二噻烷、噁唑啶-2-酮、咪唑啶-2-酮、咪唑啶-2,4-二酮、四氫嘧啶-2(1H)-酮、嗎福林、N-甲基嗎福林、嗎福林-3-酮、1,3-氧化雜環己烷 (oxazinan)-2-酮、硫代嗎福林、硫代嗎福林 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻噁唑 1,1-二氧化物、四氫-2H-1,2-噻吩 1,1-二氧化物、六氫-1,2,6-噻二噁 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻二噁 1,1-二氧化物、異四氫噻唑 1,1-二氧化物、6-側氧基-1,6-二氫噁唑-3-基、6-側氧基-1,6-二氫噁唑-4-基、5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三噁-3-基及 5-側氧基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基，其視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、

氯基、硝基、羟基、(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、羟基(C₃-C₆)环烷基、(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、卤基(C₂-C₆)烯基、羟基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₃-C₆)环烷基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₄-C₇)环烷基烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₃-C₆)环烷氧基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)环烷硫基、(C₄-C₇)环烷基烷硫基、卤基(C₁-C₆)烷硫基、卤基(C₃-C₆)环烷硫基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷亚磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、(C₁-C₆)烷磺酰基、(C₃-C₆)环烷磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基、杂环基羰基、(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、杂芳基、侧氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基

胺基 (C_1-C_6) 烷基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基 (C_1-C_6) 烷基、胺基 (C_2-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷基胺基 (C_2-C_6) 烷氧基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基 (C_2-C_6) 烷氧基及 (C_1-C_6) 烷基羧基；

Y 為 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基或側氧基；

n 為 0、1 或 2；

E 為 (a) 鍵結；或 (b) (C_1-C_3) 伸烷基或 O 與 R^2 連接之 (C_1-C_2) 伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

R^2 為 (C_1-C_6) 烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_6) 環烷基、羥基 (C_3-C_6) 環烷基、(C_4-C_7) 環烷基烷基、(C_2-C_6) 烯基、鹵基 (C_2-C_6) 烯基、羥基 (C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_3-C_6) 環烷基 (C_2-C_4) 炔基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、(C_1-C_6) 烷氧基、(C_3-C_6) 環烷氧基、(C_4-C_7) 環烷基烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷氧基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、(C_1-C_6) 烷硫基、(C_3-C_6) 環烷硫基、(C_4-C_7) 環烷基烷硫基、鹵基 (C_1-C_6) 烷硫基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷硫基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、(C_1-C_6) 烷亞礦醯基、(C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、(C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、鹼基 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、鹼基 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、鹼基 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6) 烷礦醯基、(C_3-C_6) 環烷礦醯基、(C_4-C_7) 環烷基烷礦醯基、鹼基 (C_1-C_6) 烷礦醯基、鹼基 (C_3-C_6) 環烷

礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、(C_1-C_6)烷基胺基、二(C_1-C_6)烷基胺基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基胺基羰基、二(C_1-C_6)烷基胺基羰基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C_1-C_6)烷基羰基胺基、(C_1-C_6)烷基羰基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基礦醯基胺基、(C_1-C_6)烷基礦醯基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羰基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基、側氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羰基；

R^3 稱選自(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_5)環烷基(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷氧基或(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氧基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 $R^4C(=O)O^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、

$R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、
 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、
 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、
 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、
 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 螺
 環烷基、雜環基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、鹵素
 或側氧基取代）、雜芳基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷
 基、烷氧基、烷硫基、烷基礦醯基、鹵素、三氟甲基、二
 烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的
 鹼胺基、N,N-二烷基取代的鈿胺基或側氧基取代）、芳基
 胺基（其繼而可視情況經烷基、烷氧基、烷硫基、烷基礦
 酸基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、
 CONH₂、N-單烷基取代的鈿胺基及 N,N-二烷基取代的鈿胺
 基取代）及雜芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、
 烷氧基、烷硫基、烷基礦醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基
 胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的鈿胺
 基、N,N-二烷基取代的鈿胺基或側氧基取代）；且

R^4 級獨立地選自 H、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、
 胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)
 烷基胺基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)烷基
 氧基(C₁-C₆)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物；且其餘變數係如對於第一、第二或第三具體實例所定義。

在第五具體實例中，

n 為 0；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1) 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 或 羰基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_3-C_6) 環烷基、(C_4-C_7) 環烷基烷基、(C_2-C_6) 烯基、鹵基 (C_2-C_6) 烯基、羥基 (C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_3-C_6) 環烷基 (C_2-C_4) 炔基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、(C_1-C_6) 烷基氧基、(C_3-C_6) 環烷基氧基、(C_4-C_7) 環烷基烷基氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基氧基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷基氧基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基氧基、(C_1-C_6) 烷硫基、(C_3-C_6) 環烷硫基、(C_4-C_7) 環烷基烷硫基、鹵基 (C_1-C_6) 烷硫基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷硫基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、(C_1-C_6) 烷亞礦醯基、(C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、(C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6) 烷礦醯基、(C_3-C_6) 環烷礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷礦醯基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷礦醯基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷礦醯基、(C_1-C_6) 烷基胺基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基、(C_1-C_6) 烷基氧基 (C_1-C_6)

烷 氧 基 、 鹵 基 (C_1-C_6) 烷 氧 基 (C_1-C_6) 烷 氧 基 、 (C_1-C_6) 烷 氧 羸 基 、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 羸 基 、 二 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 羸 基 、 (C_1-C_3) 烷 氧 基 (C_1-C_3) 烷 基 肽 基 羸 基 、 雜 環 基 羸 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 磺 鹼 基 、 二 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 磺 鹼 基 、 雜 環 磺 鹼 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 羸 基 肽 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 羸 基 肽 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 (C_1-C_6) 烷 氧 羸 基 (C_1-C_6) 烷 氧 基 、 (C_1-C_6) 烷 氧 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 酮 基 (C_1-C_6) 烷 氧 基 、 側 氧 基 、 肽 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 二 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 肽 基 (C_2-C_6) 烷 氧 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 (C_2-C_6) 烷 氧 基 、 二 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 (C_2-C_6) 烷 氧 基 及 (C_1-C_6) 烷 基 羸 基 ； 或 若 取 代 處 於 A^1 之 間 位 或 對 位 ， 則 取 代 基 亦 可 包 括 視 情 況 經 取 代 之 環 烷 基 、 視 情 況 經 取 代 之 鹵 環 烷 基 或 視 情 況 經 取 代 之 雜 芳 基 。

Cy^2 處 於 A_1 之 間 位 或 對 位 且 為 (a) 氣 或 (b) 芳 基 、 雜 芳 基 、 環 烷 基 、 吡 呲 啶 、 吡 呲 啶 -2- 酮 、 1- 甲 基 吡 呲 啶 -2- 酮 、 呢 啶 、 呢 啶 -2- 酮 、 二 氣 吡 啶 、 四 氣 吡 啶 、 呢 啪 、 1-(2,2,2- 三 氣 乙 基) 呢 啪 、 1,2- 二 氣 -2- 側 氧 基 吡 啶 、 1,4- 二 氣 -4- 側 氧 基 吡 啶 、 呢 啪 -2- 酮 、 3,4,5,6- 四 氣 -4- 側 氧 基 嘧 啶 、 3,4- 二 氣 -4- 側 氧 基 嘙 啶 、 四 氣 味 喹 、 四 氣 呢 喹 、 四 氣 噻 吩 、 四 氣 硫 代 呢 喹 、 異 喻 啶 -2- 酮 、 1,3- 二 氧 戊 環 、 1,3- 二 硫 戊 環 、 1,3- 二 喻 烷 、 1,4- 二 喻 烷 、 1,3- 二 噻 烷 、 1,4- 二 噻 烷 、 喻 啶 -2- 酮 、 咪 啶 -2- 酮 、 咪 啶 -2,4- 二 酮 、 四 氣 嘙 啶 -2(1H)- 酮 、 嘴 福 林 、 N- 甲 基 嘴 福 林 、 嘴 福 林 -3- 酮 、 1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 、

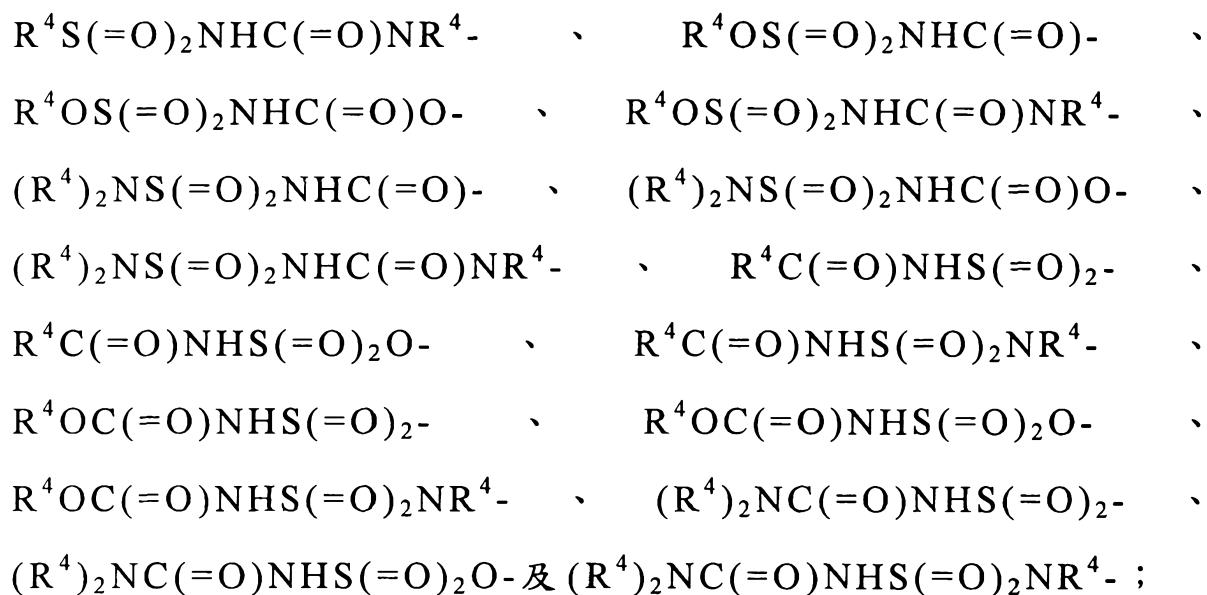
硫代嗎福林、硫代嗎福林 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻噁唑 1,1-二氧化物、四氫-2H-1,2-噻咁 1,1-二氧化物、六氫-1,2,6-噻二咁 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻二唑 1,1-二氧化物、異四氫噻唑 1,1-二氧化物、6-側氧基-1,6-二氫噁咁-3-基、6-側氧基-1,6-二氫噁咁-4-基、5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基及 5-側氧基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基，其視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)

烷基氨基羧基、二(C_1-C_6)烷基氨基羧基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基氨基羧基、雜環基羧基、(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基、側氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羧基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物；且其餘變數係如對於第一、第二、第三或第四具體實例所定義。

在第六具體實例中，

R^3 係選自(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷氧基或(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基且經一至四個獨立地選自以下者之基團取代：氰基、側氧基、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4SO_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、



或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物；且其餘變數係如對於第一、第二、第三、第四或第五具體實例所定義。

在第七具體實例中，式(I)中之變數係如第一或第二具體實例中所定義，其限制條件為由 Cy¹ 表示之芳基、雜芳基、單環環烷基及單環雜環基之取代基可另外選自 (C₃-C₆) 環烷基羧基、(C₃-C₆) 環烷基氨基羧基、{(C₃-C₆) 環烷基} {(C₁-C₆) 烷基} 氨基羧基、二(C₃-C₆) 環烷基氨基羧基、(C₃-C₆) 環烷基氨基磺醯基、{(C₃-C₆) 環烷基} {(C₁-C₆) 烷基} 氨基磺醯基、二(C₃-C₆) 環烷基氨基磺醯基、氰基(C₁-C₆) 烷基、氨基羧基(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基氨基羧基(C₁-C₆) 烷基、二(C₁-C₆) 烷基氨基羧基(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 環烷基氨基羧基(C₁-C₆) 烷基、{(C₃-C₆) 環烷基} {(C₁-C₆) 烷基} 氨基羧基(C₁-C₆) 烷基及二(C₃-C₆) 環烷基氨基羧基(C₁-C₆) 烷基；

由 Cy² 表示之芳基、雜芳基、環烷基及雜環基之取代基可另外選自 (C₃-C₆) 環烷基羧基、(C₃-C₆) 環烷基氨基羧基、

{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基羧基、二(C₃-C₆)環烷基
胺基羧基、(C₃-C₆)環烷基胺基磺醯基、{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基
羧基、二(C₃-C₆)環烷基胺基磺醯基、(C₃-C₆)環烷基
氨基羧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基
氨基羧基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷
基、(C₃-C₆)環烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷基、{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基
羧基(C₁-C₆)烷基及二(C₃-C₆)環烷基
胺基羧基(C₁-C₆)烷基；且

由 R² 表示之芳基、雜芳基、環烷基及雜環基之取代基
可另外選自(C₃-C₆)環烷基羧基、(C₃-C₆)環烷基胺基羧基、
{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基羧基、二(C₃-C₆)環烷基
胺基羧基、(C₃-C₆)環烷基胺基磺醯基、{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基
磺醯基、二(C₃-C₆)環烷基胺基磺醯基、(C₃-C₆)環烷基
氨基羧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基
氨基羧基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷
基、(C₃-C₆)環烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷基、{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基
羧基(C₁-C₆)烷基及二(C₃-C₆)環烷基
胺基羧基(C₁-C₆)烷基。

本發明之另一具體實例為一種抑制 11 β -HSD1 活性之
方法，其包含以下步驟：將有效量之式 I、Ia、Ib、Ic、Id、
Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il 或 Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、
Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix¹⁻⁷ 之
化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異
構物投予需要該治療之哺乳動物。

本發明之另一具體實例為一種治療患有與 11β -HSD1 之活性或表現相關之疾病之個體的方法，其包含以下步驟：將有效量之式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix¹⁻⁷ 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物投予該個體。

本發明之另一具體實例為式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il 或 Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix¹⁻⁷ 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物之用途，其用於製造抑制需要該治療之哺乳動物中之 11β -HSD1 活性的醫藥品。

本發明之另一具體實例為式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix¹⁻⁷ 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物之用途，其用於製造治療患有與 11β -HSD1 之活性或表現相關之疾病之個體的醫藥品。

本發明之另一具體實例為一種式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix¹⁻⁷ 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其用於抑制需要該治療之哺乳動物中之 11β -HSD1 活性。

本發明之另一具體實例為一種式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix¹⁻⁷ 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其用於治療患有與 11 β -HSD1 之活性或表現相關之疾病之個體。

【實施方式】

發明詳述

在第八具體實例中，式 I 或式 Ia-II 中之任一者中之變數係如以下段落中所定義：

R¹：(a) 不存在或(b) 為視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代之(C₁-C₆)烷基：氟、氯基、側氨基、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴- 及 R⁴S(=O)₂NR⁴-；

A¹ 為 (a) 鍵結，或 (b) (C₁-C₂)伸烷基；

Cy¹ 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基且視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷

礦醯基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基氨基羧基、二 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基氨基羧基、雜環基羧基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基氨基礦醯基、二 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基氨基礦醯基、雜環礦醯基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基羧基氨基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基羧基氨基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基礦醯基氨基、側氨基、氰基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基、氨基羧基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基氨基羧基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基及二 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基氨基羧基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基；

A^2 為鍵結；

Cy^2 為 (a) 氢或 (b) 芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基、羥基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷基、羥基 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷基、 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷基、 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ 烯基、鹵基 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ 烯基、羥基 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_6)$ 炔基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷基 $(\text{C}_2\text{-}\text{C}_4)$ 炔基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基、鹵基 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷基、鹵基 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷氧基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷氧基、 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷氧基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷氧基、鹵基 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷氧基、鹵基 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷硫基、 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷硫基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷硫基、鹵基 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷硫基、鹵基 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷硫基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷亞礦醯基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷亞礦醯基、 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷亞礦醯基、鹵基 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷亞礦醯基、鹵基 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷亞礦醯基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷礦醯基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷礦醯基、 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷基烷礦醯基、鹵基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷礦醯基、鹵基 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 環烷礦醯基、鹵基 $(\text{C}_4\text{-}\text{C}_7)$ 環烷

磺醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷磺醯基、(C_1-C_6)烷基胺基、二(C_1-C_6)烷基胺基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基胺基羧基、二(C_1-C_6)烷基胺基羧基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基胺基羧基、雜環基羧基、(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基、雜環磺醯基、(C_1-C_6)烷基羧基胺基、(C_1-C_6)烷基羧基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基磺醯基胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基、側氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基羧基、(C_3-C_6)環烷基胺基羧基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)烷基}氨基羧基、二(C_3-C_6)環烷基胺基羧基、(C_3-C_6)環烷基胺基磺醯基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)烷基}氨基磺醯基及二(C_3-C_6)環烷基胺基磺醯基；在一方面中，由 Cy^2 表示之雜環基為除視情況經取代之四氫噻唑-2,4-二酮基之外的基團；

n 為 0；

E 為鍵結；

R^2 為(C_1-C_6)烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、

羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷礦醯基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基胺基羧基、二(C_1-C_6)烷基胺基羧基、雜環基羧基、(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C_1-C_6)烷基羧基胺基、(C_1-C_6)烷基羧基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基礦醯基胺基及側氨基；

R^3 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_3-C_5) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷氧基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氨基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 及 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ ；且

R^4 係獨立地選自 H、(C_1-C_6) 烷基及鹵基(C_1-C_6) 烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在第九具體實例中，式 I 中或式 Ia-II 中之任一者中之變數係如以下段落中所定義：

R^1 (對於式 I、Id、Ig 及 Ih) 不存在或為甲基或乙基；

A^1 (對於式 I、Id、Ig 及 Ih) 為鍵結或 CH_2 ，或當 R^1 存在時為 CH ；

Cy^1 (對於式 I、Id、Ig、Ih) 為苯基、環己基、吡啶基、

N-側氧基-吡啶基、噻唑基或嘧啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、甲基、三氟甲基、羥基、甲氧基、甲氧羰基、羧基、乙氧羰基甲氧基及 2-羥基-2-甲基丙氧基；

A^2 （對於式 I、Ia-e、Ig 及 Ih）為鍵結、O 或 OCH_2CO ；

Cy^2 （對於式 I、Ia-e、Ig 及 Ih）為（a）氫；或（b）苯基、噻吩基、吡啶基、N-側氧基-吡啶基、環丙基、哌啶基或哌啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、羥基、甲氧基、羥甲基、甲氧羰基、胺基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、(2-甲氧基乙基)氨基羰基、乙醯基氨基甲基、甲基磺醯基、甲基磺醯基氨基、甲基氨基磺醯基、異丙基氨基磺醯基、二甲基氨基磺醯基、吡咯啶-1-磺醯基、甲基磺醯基氨基甲基或四唑基；

n （對於式 I、Ig 及 Ih）為 0；

E （對於式 I、Ia-c 及 Ie-i）為鍵結或 CH_2 ；

R^2 （對於式 I、Ia-c 及 Ie-i）為苯基、噻吩基或吡啶基，其各自視情況經鹵基、甲基、甲硫基或(4-嗎福林基)甲基取代；且

R^3 （對於式 I 及 Ia-i）為甲基、乙基、丙基、乙烯基或烯丙基，其各自視情況經至多兩個獨立地選自以下者之基團取代： HO^- 、 MeO^- 、 H_2N^- 、 $MeC(=O)NH^-$ 、 $MeS(=O)_2NH^-$ 、 $H_2NC(=O)^-$ 、 $MeNHC(=O)^-$ 、 HO_2C^- 、 $(HO)_2P(=O)O^-$ 、 $H_2NS(=O)_2O^-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH^-$ 、 $MeNHC(=O)NH^-$ 、

$\text{MeNHC}(=\text{O})\text{O}^-$ 、側氧基、氟基、 HO_2C^- 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}^-$ 、4-嗎福林基、 $\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{EtNHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{MeOC}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{NC}\equiv\text{N})\text{NH}^-$ 或側氧基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在第十具體實例中，式 I 中或式 Ia-II 中之任一者中之變數係如以下段落中所定義：

R^1 不存在或為甲基或乙基；

A^1 為鍵結、 CH_2 、 CH_2CH_2 ，或當 R^1 存在時為 CH ；

Cy^1 為苯基、環丙基、環己基、吡咯啶基、吡啶基、N-側氧基-吡啶基、噻唑基或嘧啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、甲基、三氟甲基、羥基、甲氧基、甲氧羰基、羧基、乙氧羰基甲氧基、2-羥基-2-甲基丙氧基、氟基、二氟甲氧基、第三丁氧羰基、羥基、羥甲基、2-羥乙基、2-羥基-2-丙基、甲氧基甲基、甲基磺醯基及甲基磺醯基胺基；

A^2 為鍵結、 O 、 OCH_2CO 或 $\text{C}=\text{O}$ ；

Cy^2 為 (a) 氢；或 (b) 苯基、噻吩基、吡啶基、N-側氧基-吡啶基、環丙基、哌啶基、哌嗪基、嗎福林基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、S,S-二側氧基噻吩基、2-側氧基-1,2-二氫吡啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、羥基、甲氧基、羥甲基、甲氧羰基、氨基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲

醯基、(2-甲氧基乙基)氨基羧基、乙醯基氨基甲基、甲基磺醯基、甲基磺醯基氨基、甲基氨基磺醯基、異丙基氨基磺醯基、二甲基氨基磺醯基、吡咯啶-1-磺醯基、甲基磺醯基氨基甲基、四唑基、甲基、三氟甲基、乙醯基、2-羥乙基及1-氨基乙基；

n 為 0；

E 為鍵結或 CH_2 ；

R^2 為苯基、噻吩基、吡啶基或異丙基，其各自視情況經齒基、甲基、甲硫基或(4-嗎福林基)甲基取代；且

R^3 為甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、烯丙基或乙氧基乙基，其各自視情況經至多兩個獨立地選自以下者之基團取代：甲基、 HO^- 、 MeO^- 、 H_2N^- 、 $\text{MeC}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NH}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})^-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})^-$ 、 HO_2C^- 、 $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})\text{O}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{O}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NH}^-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{O}^-$ 、側氧基、氰基、 HO_2C^- 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}^-$ 、4-嗎福林基、 $\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{EtNHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{MeOC}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{MeNHC}(\equiv \text{N})\text{NH}^-$ 、 Me^- 、 MeS^- 、 MeSO_2^- 、 $\text{MeSO}_2\text{N}(\text{Me})^-$ 、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})^-$ 、咪唑基氨基、咪唑基、四唑基、 H_2NCONH^- 、 H_2NCO_2^- 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$ 、 MeNH^- 、 Me_2N^- 及 MeCONMe ；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在第十一具體實例中，式 I 中或式 Ia-11 中之任一者中

之變數係如以下段落中所定義：

R^1 (對於式 I、Id、Ig 及 Ih) 不存在或為甲基或乙基；

R^{1a} (對於式 Ij 及 Ik) 為甲基或乙基；

A^1 (對於式 I、Id、Ig 及 Ih) 為鍵結、 CH_2 或 CH_2CH_2 ，或當 R^1 存在時為 CH ；

Cy^1 (對於式 I、Id、Ig、Ih) 為苯基、環丙基、環己基、吡咯啶基、吡啶基、N-側氨基-吡啶基、噻唑基、哌啶基或嘧啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、甲基、三氟甲基、羥基、甲氧基、甲氧羰基、羧基、乙氧羰基甲氧基、2-羥基-2-甲基丙氧基、氰基、二氟甲氧基、第三丁氧羰基、羥基、羥甲基、2-羥乙基、2-羥基-2-丙基、甲氧基甲基、甲基磺醯基、甲基磺醯基胺基及苄氧羰基；

A^2 (對於式 I、Ia-e、Ig 及 Ih) 為鍵結、 CH_2 、O、 OCH_2CO 或 $C=O$ ；

Cy^2 (對於式 I、Ia-e、Ig、Ih、Ik 及 II) 為 (a) 氢；或 (b) 苯基、噻吩基、吡啶基、N-側氨基-吡啶基、環丙基、哌啶基、哌嗪基、嗎福林基、噻唑基、隅二唑基、噻二唑基、吡唑基、S,S-二側氨基噻吩基、2-側氨基-1,2-二氫吡啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、羥基、甲氧基、羥甲基、甲氧羰基、胺基、胺基甲基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、(2-甲氧基乙基)胺基羰基、乙醯基胺基甲基、甲基磺醯基、甲基磺醯基胺基、甲基胺基磺醯基、異丙基胺基磺醯基、二

甲基胺基礦醯基、吡咯啶-1-礦醯基、甲基礦醯基胺基甲基、四唑基、甲基、三氟甲基、乙醯基、2-羥乙基及 1-胺基乙基；

n （對於式 I、Ig 及 Ih）為 0；

E （對於式 I、Ia-c 及 Ie-i）為鍵結或 CH_2 ；

R^2 （對於式 I、Ia-c 及 Ie-l）為苯基、噻吩基、吡啶基、第三丁基或異丙基，其各自視情況經鹵基、甲基、甲硫基、羥甲基或(4-嗎福林基)甲基取代；且

R^3 （對於式 I 及 Ia-l）為甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、烯丙基或乙氧基乙基，其各自視情況經至多兩個獨立地選自以下者之基團取代：甲基、 HO^- 、 MeO^- 、 H_2N^- 、 $\text{MeC}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NH}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})^-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})^-$ 、 HO_2C^- 、 $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})\text{O}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{O}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NH}^-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{O}^-$ 、側氨基、氰基、 HO_2C^- 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}^-$ 、4-嗎福林基、 $\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{EtNHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{MeOC}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{NC}\equiv\text{N})\text{NH}^-$ 、 Me^- 、 MeS^- 、 MeSO_2^- 、 $\text{MeSO}_2\text{N}(\text{Me})^-$ 、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})^-$ 、咪唑基胺基、咪唑基、四唑基、螺環丙基、 $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、1-吡咯啶基、3-氟-1-吡咯啶基、3-側氨基-1-哌啶基、1-四氫吖啶基、1,1-二側氨基-2-異四氫噻唑基、2-側氨基-1-吡咯啶基、 H_2NCONH^- 、 H_2NCO_2^- 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$ 、 MeNH^- 、 Me_2N^- 及 MeCONMe ；

G （對於式 Ia、Ie、Ii 及 Ij）為烷基、烷氧基、烷硫基、烷基礦醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、

CO_2H 、 CONH_2 、N-單烷基取代的醯胺基及 N,N-二烷基取代的醯胺基；

r（對於式 Ia、Ie、Ii 及 Ij）為 0、1 或 2；

G^1 及 G^2 （對於式 If）獨立地為烷基、烷氨基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 CONH_2 、N-單烷基取代的醯胺基及 N,N-二烷基取代的醯胺基；

r（對於式 Ia、Ie、If、Ii 及 Ij）為 0、1 或 2；

s（對於式 If）為 0、1 或 2；

t（對於式 II）為 1 或 2；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在第十二具體實例中，式 I 中或式 Ia-II 中之任一者中之變數係如以下段落中所定義：

R^1 不存在或為甲基或乙基；

A^1 為鍵結、 CH_2 、 CH_2CH_2 ，或當 R^1 存在時為 CH ；

Cy^1 為苯基、環丙基、環己基、吡咯啶基、吡啶基、N-側氨基-吡啶基、噻唑基、嘧啶基、哌啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、甲基、三氟甲基、羥基、甲氨基、甲氧羰基、羧基、乙氧羰基甲氨基、2-羥基-2-甲基丙氨基、氰基、二氟甲氨基、第三丁氧羰基、羥基、羥甲基、2-羥乙基、2-羥基-2-丙基、甲氨基、甲基磺醯基、甲基磺醯基胺基、三氟甲氨基、2,2,2-三氟乙氨基及苄氨基；

A^2 為鍵結、O、 OCH_2CO 、C=O 或 CH_2 ；

Cy^2 為（a）氫；或（b）苯基、噻吩基、吡啶基、N-側氧基-吡啶基、環丙基、哌啶基、哌嗪基、嗎福林基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、S,S-二側氧基噻吩基、2-側氧基-1,2-二氫吡啶基、嗒吐基、嘧啶基、吡咈基、3-側氧基-2,3-二氫嗒吐基、4-側氧基-3,4-二氫嘧啶基或2-側氧基-1,2-二氫嘧啶基，其各自視情況經1至4個獨立地選自以下者之基團取代：齒基、羥基、甲氧基、羥甲基、甲氧羰基、氨基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、(2-甲氧基乙基)氨基羰基、乙醯基氨基甲基、甲基磺醯基、甲基磺醯基氨基、甲基氨基磺醯基、異丙基氨基磺醯基、二甲基氨基磺醯基、吡咯啶-1-磺醯基、甲基磺醯基氨基甲基、四唑基、甲基、三氟甲基、乙醯基、2-羥乙基、1-氨基乙基、乙基、異丙基、2,2,2-三氟乙基、氰基、乙氧基、環丙基胺甲醯基及第三丁基胺甲醯基；

n 為0；

E 為鍵結或 CH_2 ；

R^2 為苯基、噻吩基、吡啶基或異丙基、第三丁基，其各自視情況經齒基、甲基、甲硫基或(4-嗎福林基)甲基取代；且

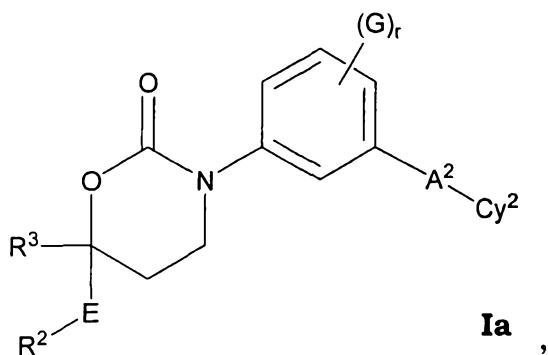
R^3 為甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、烯丙基或乙氧基乙基，其各自視情況經至多兩個獨立地選自以下者之基團取代：甲基、 HO^- 、 MeO^- 、 H_2N^- 、 $MeC(=O)NH^-$ 、 $MeS(=O)_2NH^-$ 、 $H_2NC(=O)^-$ 、 $MeNHC(=O)^-$ 、 HO_2C^- 、

(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNHC(=O)NH-、MeNHC(=O)O-、側 氧 基、氟 基、HO₂C-、HOCH₂CH₂NH-、4-嗎 福 林 基、HOCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NH-、MeNHC(=NC≡N)NH-、Me-、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(Me)-、MeS(=O)₂NHC(=O)-、咪 呪 基 肽 基、咪 呪 基、四 呋 基、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-、MeCON(Me)-、2-氟 乙 基 肽 基、四 氢 叶 呀 基、吡 咯 定 基、3-氟 吡 咯 定 基、3-側 氧 基 呓 啉 基、1,1-二側 氧 基 異 四 氢 噻 呋 -2-基、5-甲 基 -1H-咪 呪 -2-基、5-甲 基 -1,3,4-噁 二 呋 -2-基、5-甲 基 -1,3,4-噻 二 呋 -2-基、EtOC(=O)NH-及 氟 基；

或者，R³為(1-羥 基 環 丙 基)甲 基；

或 其 醫 藥 學 上 可 接 受 之 鹽、鏡 像 異 構 物 或 非 鏡 像 異 構 物。

另 一 具 體 實 例 為 一 種 式 Ia 化 合 物：



其 中 A²、Cy²、E、R² 及 R³ 係 如 上 文 對 於 式 I 所 述 之 第 一 具 體 實 例 所 定 義，r 為 0、1、2、3 或 4 且 取 代 基 G 係 獨

(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、側氨基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羧基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

或者，對於式 Ia 而言，A²、Cy²、E、R² 及 R³ 係如上文對於式 I 所述之第二具體實例所定義，且 r 為 0、1、2、3 或 4 且取代基 G 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷

氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基氨基羧基、二(C_1-C_6)烷基氨基羧基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基氨基羧基、雜環基羧基、(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基及側氧基；

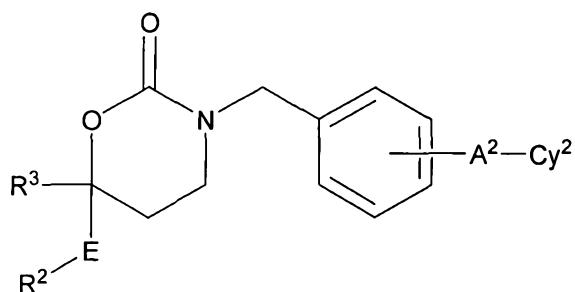
或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在另一替代具體實例中，對於式 Ia 而言， A^2 、 Cy^2 、E、 R^2 及 R^3 係如上文對於式 I 所述之第二具體實例所定義，且 r 為 0、1、2、3 或 4 且取代基 G 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞磺醯基、(C_3-C_6)環烷亞磺醯基、

(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基胺基羰基、二(C₁-C₆)烷基胺基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羧基胺基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基羧基、(C₃-C₆)環烷基羧基、(C₃-C₆)環烷基胺基羧基、{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基羧基、二(C₃-C₆)環烷基胺基羧基、(C₃-C₆)環烷基胺基羧基、{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基礦醯基、二(C₃-C₆)環烷基胺基礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷基、胺基羧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷基、{(C₃-C₆)環烷基}

基 } { (C₁-C₆) 烷基 } 肽基 羰基 (C₁-C₆) 烷基 及 二 (C₃-C₆) 環烷基
胺基 羰基 (C₁-C₆) 烷基 ； 或 其 醫 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 、 鏡 像 異
構 物 或 非 鏡 像 異 構 物 。

另 一 具 體 實 例 為 一 種 式 Ib 化 合 物 ：

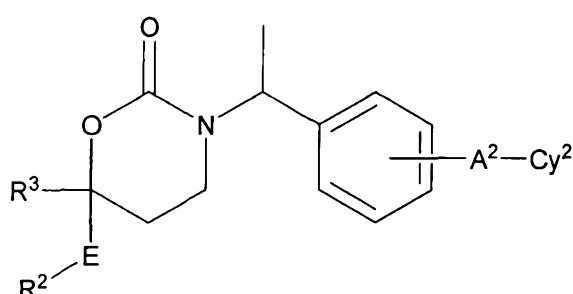


Ib ,

其 中 A² 、 Cy² 、 E 、 R² 及 R³ 係 如 上 文 對 於 式 I 所 述 之 第
一 具 體 實 例 或 第 二 具 體 實 例 所 定 義 ；

或 其 醫 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 、 鏡 像 異 構 物 或 非 鏡 像 異 構
物 。

另 一 具 體 � 實 例 為 一 種 式 Ic 化 合 物 ：



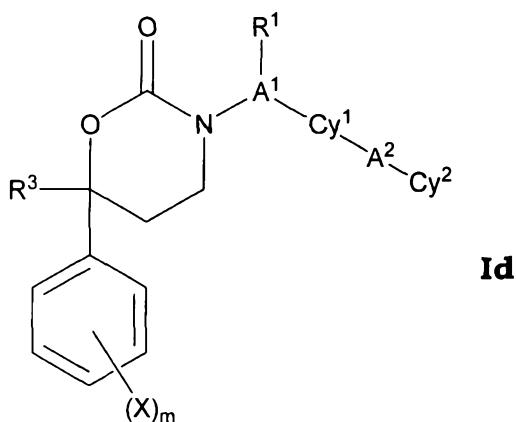
Ic ,

其 中 A² 、 Cy² 、 E 、 R² 及 R³ 係 如 上 文 對 於 式 I 所 述 之 第

一具體實例或第二具體實例所定義；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 Id 化合物：



其中 Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 及 R^3 紣如上文對於式 I 所述之第一具體實例所定義， m 為 0、1、2、3 或 4 且取代基 X 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基。

基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、(C_1-C_6)烷氨基(C_1-C_6)烷氨基、鹵基(C_1-C_6)烷氨基(C_1-C_6)烷氨基、(C_1-C_6)烷氨基羧基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基氨基羧基、二(C_1-C_6)烷基氨基羧基、(C_1-C_3)烷氨基(C_1-C_3)烷基氨基羧基、雜環基羧基、(C_1-C_6)烷基氨基礦醯基、二(C_1-C_6)烷基氨基礦醯基、雜環礦醯基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基礦醯基氨基、(C_1-C_6)烷基礦醯基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羧基(C_1-C_6)烷氨基、(C_1-C_6)烷氨基(C_1-C_6)烷氨基、羥基(C_1-C_6)烷氨基、雜芳基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氨基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氨基、(C_1-C_6)烷基氨基及(C_1-C_6)烷基羧基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

或者，對於式 Id 而言， Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 及 R^3 係如上文對於式 I 所述之第二具體實例所定義， m 為 0、1、2、3 或 4 且取代基 X 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、

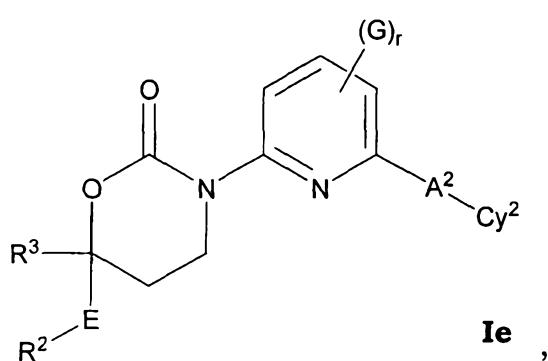
(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羧基、二(C₁-C₆)烷基氨基羧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羧基、雜環基羧基、(C₁-C₆)烷基氨基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基氨基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基氨基、(C₁-C₆)烷基礦醯基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基及雜芳基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在另一替代具體實例中，對於式 Id 而言， Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 及 R^3 係如上文對於式 I 所述之第二具體實例所定義， m 為 0、1、2、3 或 4 且取代基 X 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)環烷礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、(C_1-C_6)烷基胺基、二(C_1-C_6)烷基胺基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羧基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基胺基羧基、二(C_1-C_6)烷基胺基羧基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基胺基羧基、雜環基羧基、(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C_1-C_6)烷基羧基胺基、(C_1-C_6)烷基羧基胺基(C_1-C_6)烷基、

(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、杂芳基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基羧基、(C₃-C₆)环烷基羧基、(C₃-C₆)环烷基胺基羧基、{(C₃-C₆)环烷基}{(C₁-C₆)烷基}氨基羧基、二(C₃-C₆)环烷基胺基羧基、(C₃-C₆)环烷基胺基磺酰基、{(C₃-C₆)环烷基}{(C₁-C₆)烷基}氨基磺酰基、二(C₃-C₆)环烷基胺基磺酰基、氯基(C₁-C₆)烷基、氨基羧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷基、{(C₃-C₆)环烷基}{(C₁-C₆)烷基}氨基羧基(C₁-C₆)烷基及二(C₃-C₆)环烷基胺基羧基(C₁-C₆)烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 Ie 化合物：

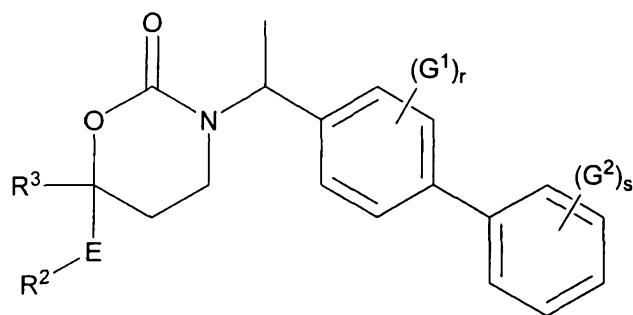


其中 A^2 、 Cy^2 、 E 、 R^2 及 R^3 係如上文對於式 I 所述之第一具體實例所定義； r 為 0、1、2、3 或 4 且取代基 G 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)環烷礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷基胺基、二(C_1-C_6)烷基胺基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羧基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基胺基羧基、二(C_1-C_6)烷基胺基羧基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基胺基羧基、雜環基羧基、(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C_1-C_6)烷基羧基胺基、(C_1-C_6)烷基羧基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基礦醯基胺基、(C_1-C_6)烷基礦醯基

胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羰基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、胺基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羧基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 If 化合物：



If ,

其中 E、R² 及 R³ 紣如上文對於式 I 所述之第一具體實例所定義；r 及 s 獨立地為 0、1、2、3 或 4，且 G¹ 及 G² 索獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、

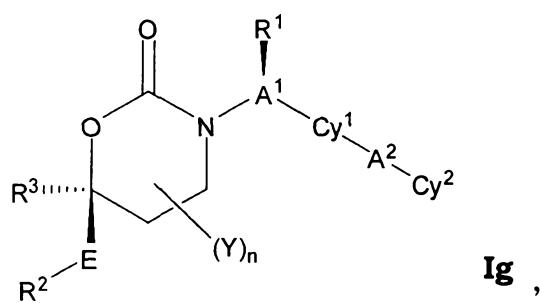
(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基氨基羧基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羧基、二(C₁-C₆)烷基氨基羧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羧基、雜環基羧基、(C₁-C₆)烷基氨基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基氨基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基氨基、(C₁-C₆)烷基礦醯基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、雜芳基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷基、(C₂-C₆)烷基氨基及(C₁-C₆)烷基羧基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在一替代具體實例中，對於式 If 而言，E、R² 及 R³ 係如上文對於式 I 所述之第一具體實例所定義；r 及 s 獨立地為 0、1、2、3 或 4，且 G¹ 及 G² 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基羧基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基胺基羧基、二(C₁-C₆)烷基胺基羧基、(C₁-C₃)烷基胺基(C₁-C₃)烷基胺基羧基、雜環基羧基、(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羧基胺基、(C₁-C₆)烷基羧基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基

磺醯基胺基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、齒基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基羥基、(C₃-C₆)環烷基羥基、(C₃-C₆)環烷基胺基羥基、{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基羥基、二(C₃-C₆)環烷基胺基羥基、(C₃-C₆)環烷基胺基磺醯基、{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基磺醯基、二(C₃-C₆)環烷基胺基磺醯基、氰基(C₁-C₆)烷基、胺基羥基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基羥基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基胺基羥基(C₁-C₆)烷基、{(C₃-C₆)環烷基}{(C₁-C₆)烷基}胺基羥基(C₁-C₆)烷基及二(C₃-C₆)環烷基胺基羥基(C₁-C₆)烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

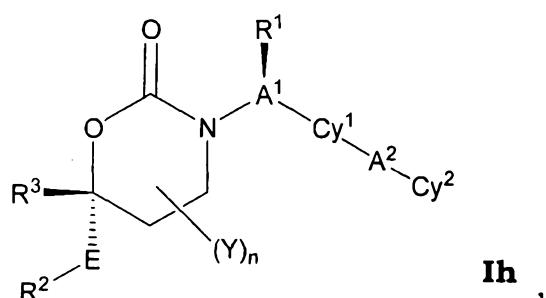
另一具體實例為一種式 Ig 化合物：



其中 Cy¹、A¹、R¹、A²、Cy²、R²、E、R³、Y 及 n 係如

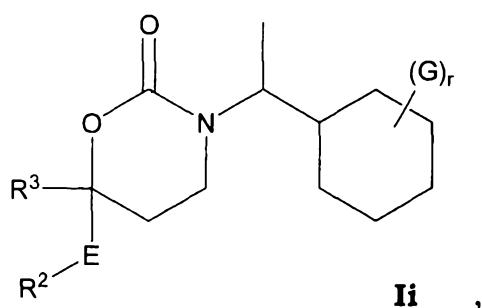
上文關於式 I 所述之第一具體實例或第二具體實例所定義且至少一個及較佳兩個立體中心呈所描繪之構型。亦包括其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 Ih 化合物：



其中 Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 、 R^2 、 E 、 R^3 、 Y 及 n 級如上文關於式 I 所述之第一具體實例或第二具體實例所定義且至少一個及較佳兩個立體中心呈所描繪之構型。亦包括其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 IIi 化合物：



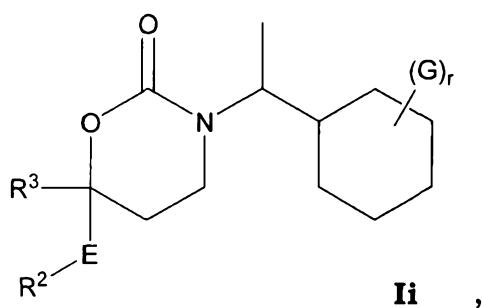
其中 E 、 R^2 及 R^3 級如上文對於式 I 所述之第一具體實例或第二具體實例所定義， r 為 0 、 1 、 2 、 3 或 4 ，且取代基 G 級獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、

羧基、(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、羟基(C₃-C₆)环烷基、(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、卤基(C₂-C₆)烯基、羟基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₃-C₆)环烷基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₄-C₇)环烷基烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₃-C₆)环烷氧基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)环烷硫基、(C₄-C₇)环烷基烷硫基、卤基(C₁-C₆)烷硫基、卤基(C₃-C₆)环烷硫基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷亚磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、(C₁-C₆)烷磺酰基、(C₃-C₆)环烷磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基羧基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羧基、二(C₁-C₆)烷基氨基羧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羧基、杂环基羧基、(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基、(C₁-C₆)烷氧基羧基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基、杂芳基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基

基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羧基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

或者，對於式 Ii 而言：

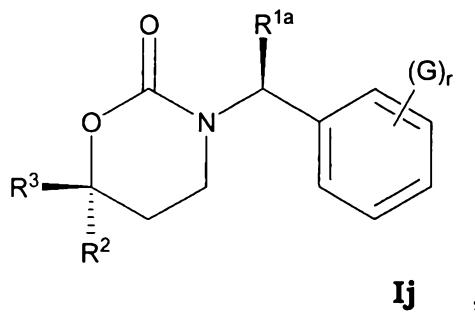


E 、 R^2 及 R^3 係如上文對於式 I 所述之第一具體實例或第二具體實例所定義， r 為 0、1、2、3 或 4，且取代基 G 係獨立地選自氯、氟、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷

亞礦醯基、(C_3 - C_6)環烷亞礦醯基、(C_4 - C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C_1 - C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3 - C_6)環烷亞礦醯基、鹵基(C_4 - C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1 - C_6)烷礦醯基、(C_3 - C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_1 - C_6)烷礦醯基、鹵基(C_3 - C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_4 - C_7)環烷基烷礦醯基、(C_1 - C_6)烷基胺基、二(C_1 - C_6)烷基胺基、(C_1 - C_6)烷氧基(C_1 - C_6)烷氧基、鹵基(C_1 - C_6)烷氧基(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)烷氧羧基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1 - C_6)烷基胺基羧基、二(C_1 - C_6)烷基胺基羧基、(C_1 - C_3)烷氧基(C_1 - C_3)烷基胺基羧基、雜環基羧基、(C_1 - C_6)烷基胺基礦醯基、二(C_1 - C_6)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C_1 - C_6)烷基羧基胺基、(C_1 - C_6)烷基羧基胺基(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_6)烷基礦醯基胺基(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_6)烷氧羧基(C_1 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)烷氧基(C_1 - C_6)烷基、羥基(C_1 - C_6)烷氧基、雜芳基、胺基(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_6)烷基胺基(C_1 - C_6)烷基、二(C_1 - C_6)烷基胺基(C_1 - C_6)烷基、胺基(C_2 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)烷基胺基(C_2 - C_6)烷氧基、二(C_1 - C_6)烷基胺基(C_2 - C_6)烷氧基、(C_1 - C_6)烷基羧基、(C_3 - C_6)環烷基羧基、(C_3 - C_6)環烷基胺基羧基、{(C_3 - C_6)環烷基}{(C_1 - C_6)烷基}胺基羧基、二(C_3 - C_6)環烷基胺基羧基、(C_3 - C_6)環烷基胺基礦醯基、{(C_3 - C_6)環烷基}{(C_1 - C_6)烷基}胺基礦醯基、二(C_3 - C_6)環烷基胺基礦醯基、氟基(C_1 - C_6)烷基、胺基羧基(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_6)烷基胺基羧基(C_1 - C_6)烷基、二(C_1 - C_6)烷基胺基羧基(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_6)環烷基胺基羧基(C_1 - C_6)烷基、

$\{(C_3-C_6)\text{環烷基}\}\{(C_1-C_6)\text{烷基}\}$ 胺基 羰基 (C_1-C_6) 烷基 及二
 (C_3-C_6) 環烷基 胺基 羰基 (C_1-C_6) 烷基；或其醫藥學上可接受
 之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 Ij 化合物：



其中 R^2 及 R^3 係如上文對於式 I 所述之第一具體實例或第二具體實例所定義， R^{1a} 為甲基或乙基， r 為 0、1、2、3 或 4，且取代基 G 係獨立地選自氯、氟、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、羥基 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_2-C_6) 烯基、鹵基 (C_2-C_6) 烯基、羥基 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_2-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_1-C_6) 烷基氧化基、 (C_3-C_6) 環烷基氧化基、 (C_4-C_7) 環烷基烷基氧化基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_3-C_6) 環烷基硫基、 (C_4-C_7) 環烷基烷基硫基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_1-C_6) 烷基亞礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷基亞礦醯基、 (C_4-C_7) 環烷基烷基亞礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基亞礦醯基。

磺醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞磺醯基、(C_1-C_6)烷磺醯基、(C_3-C_6)環烷磺醯基、(C_4-C_7)環烷基烷磺醯基、鹵基(C_1-C_6)烷磺醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷磺醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷磺醯基、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基氨基羧基、二(C_1-C_6)烷基氨基羧基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基氨基羧基、雜環基羧基、(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羧基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

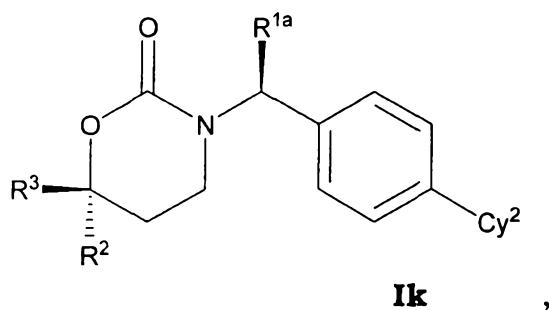
或者，對於式 Ij 而言：

R^2 及 R^3 係如上文對於式 I 所述之第一具體實例或第二具體實例所定義， R^{1a} 為甲基或乙基， r 為 0、1、2、3 或 4，且取代基 G 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)

烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)環烷礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基氨基羰基、二(C_1-C_6)烷基氨基羰基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基氨基羰基、雜環基羰基、(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C_1-C_6)烷基羰基氨基、(C_1-C_6)烷基羰基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羰基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)

烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基羧基、(C_3-C_6)環烷基
羧基、(C_3-C_6)環烷基氨基羧基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)
烷基}氨基羧基、二(C_3-C_6)環烷基氨基羧基、(C_3-C_6)環烷基
氨基磺醯基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)烷基}氨基磺醯基、
二(C_3-C_6)環烷基氨基磺醯基、氰基(C_1-C_6)烷基、氨基羧基
(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基羧基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)
烷基氨基羧基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基氨基羧基(C_1-C_6)
烷基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)烷基}氨基羧基(C_1-C_6)烷基
及二(C_3-C_6)環烷基氨基羧基(C_1-C_6)烷基；或其醫藥學上可
接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 I_k 化合物：



其中 Cy^2 、 R^2 及 R^3 係如上文對於式 I 所述之第一具體
實例或第二具體實例所定義，且 R^{1a} 為甲基或乙基；
或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構
物。

另一具體實例為一種式 I_k 化合物，其中 R^{1a} 為甲基或
乙基， R^2 為視情況經至多 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基
及氰基之基團取代之苯基， R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、

$\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基，且 Cy^2 為視情況經至多3個獨立地選自對於式If中之 G^2 所述之彼等基團及側氧基的基團取代的雜環基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式Ik化合物，其中 R^{1a} 為甲基或乙基； R^2 為視情況經至多2個選自鹵素、甲基、三氟甲基及氰基之基團取代之苯基； R^3 為 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基；且 Cy^2 為5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑基、3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑基、5-側氧基-4,5-二氫-1H-咪唑基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-咪唑基、5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基、5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑基、1,2-二氫-2-側氧基吡啶基、2,3-二氫-3-側氧基咜吟基、1,2-二氫-2-側氧基咜啶基、3,4-二氫-4-側氧基咜啶基或1,2-二氫-2-側氧基咜吟基，其視情況經至多3個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴基、羥基、氨基、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基、($\text{C}_3\text{-}\text{C}_4$)環烷基、($\text{C}_3\text{-}\text{C}_4$)環烷基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_2$)烷基、鹵基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)鹵烷基、CONH₂、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基氨基羧基、二($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基氨基羧基及($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基羧基氨基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其限制條件為該化合物並非實施例221或313中所例示者或其醫藥

學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 I_k 化合物，其中 R^{1a} 為甲基或乙基； R^2 為視情況經至多 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基及氰基之基團取代之苯基； R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基；且 Cy^2 為 1,2-二氫-2-側氧基吡啶基、2,3-二氫-3-側氧基噁唑基、1,2-二氫-2-側氧基嘧啶基、3,4-二氫-4-側氧基嘧啶基或 1,2-二氫-2-側氧基吡啶基，其視情況經至多 2 個獨立地選自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基及鹵素之基團取代；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 I_k 化合物，其中 R^{1a} 為甲基或乙基， R^2 為視情況經至多 2 個選自鹵素、甲基、三氟甲基及氰基之基團取代之苯基， R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基，且 Cy^2 為視情況經至多 2 個選自 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、鹵素、氰基、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基胺基羧基、二 (C_1-C_4) 烷基胺基羧基及 (C_3-C_5) 環烷基胺基羧基之基團取代之雜芳基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。在另一具體實例中， Cy^2 為視情況經一個選自 (C_1-C_4) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、鹵素、氰基、 $CONHMe$ 及 $CONMe_2$ 之基團取代之雜芳基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。在一替代具體實例中，當 Cy^2 為吡啶或噻唑時，排除 $CONH_2$ 作為可允許之取代基。在又一具體實例中， Cy^2 為視情況經一個選自

(C₁-C₄)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、鹵素、氟基之基團取代之雜芳基；

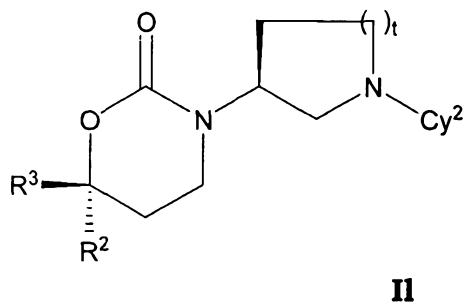
或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 I^k 化合物，其中 R^{1a} 為甲基或乙基；R² 為苯基或氟苯基；R³ 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基；且 Cy² 為吡啶、吡啶 N-氧化物、嗒啡、嘧啶、吡啡、噻唑、吡唑或噻二唑，其視情況經甲基、氟、氯、氟基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHt-Bu 或 CONHc-Pr 取代；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

在一替代具體實例中，當 Cy² 為吡啶或噻唑時，排除 CONH₂ 作為可允許之取代基。

另一具體實例為一種式 II 化合物：



其中 Cy²、R² 及 R³ 係如上文對於式 I 所述之第一具體實例或第二具體實例所定義，且 t 為 1、2 或 3；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構

物。

另一具體實例為一種式 II 化合物，其中 t 為 1、2 或 3； R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基；且 Cy^2 為視情況經至多 3 個獨立地選自以下者之基團取代之雜環基：側氧基、氟、氯、氰基、羥基、胺基、(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基(C_1-C_2)烷基、鹵基(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、 CONH_2 、(C_1-C_4)烷基氨基羧基、二(C_1-C_4)烷基氨基羧基及(C_1-C_4)烷基羧基胺基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

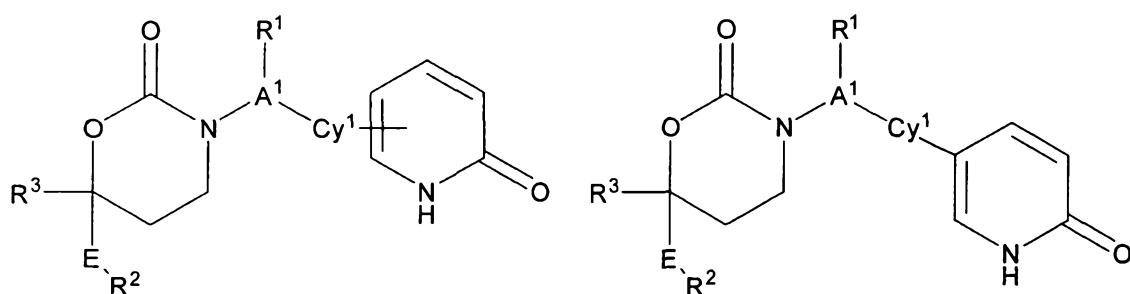
另一具體實例為一種式 II 化合物，其中 t 為 1、2 或 3； R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基；且 Cy^2 為視情況經至多 3 個獨立地選自以下者之基團取代之雜芳基：側氧基、氟、氯、氰基、羥基、胺基、(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基(C_1-C_2)烷基、鹵基(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、 CONH_2 、(C_1-C_4)烷基氨基羧基、二(C_1-C_4)烷基氨基羧基及(C_1-C_4)烷基羧基胺基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

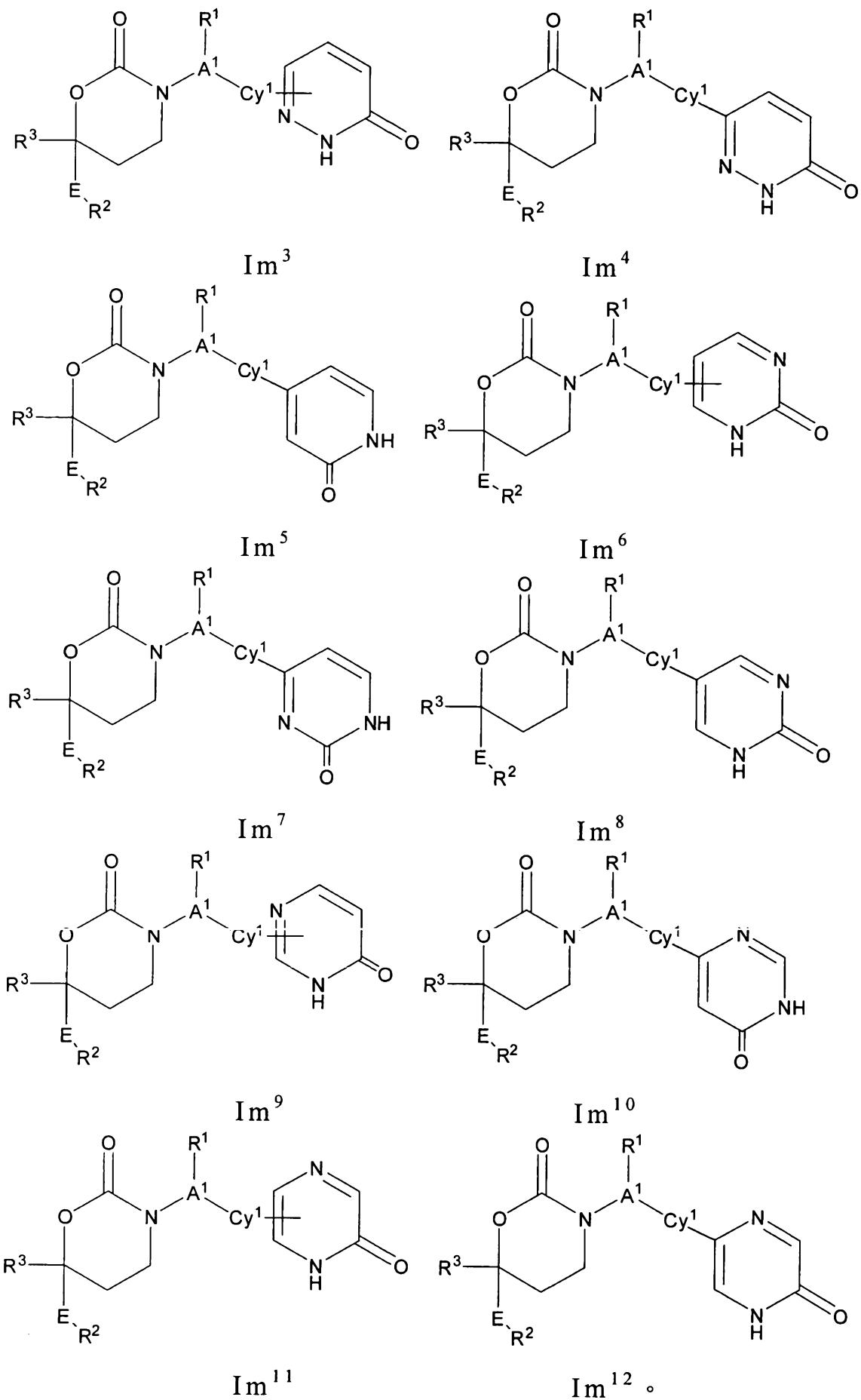
另一具體實例為一種式 II 化合物，其中 t 為 1、2 或 3；

R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基，且 Cy^2 為吡啶、嗒咁、嘧啶、吡咁、噻二唑、吡唑或噻唑，其視情況經至多2個獨立地選自以下者之基團取代：甲基、氟、氯、氰基、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 或 $CONMe_2$ ；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

另一具體實例為一種式 II 化合物，其中 R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基；且 Cy^2 為吡啶、嗒咁、嘧啶、吡咁、噻二唑、吡唑或噻唑，其視情況經至多2個獨立地選自以下者之基團取代：甲基、氟、氯、氰基、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 或 $CONMe_2$ ；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

本發明之另一具體實例為一種式 Im¹⁻¹² 中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物：

Im¹Im²



在式 Im^{1-12} 中，式 Im^{1-12} 中之側氧基二氫吡啶基、側氧基二氫噃啶基、側氧基二氫噃啶基及側氧基二氫吡啶基環視情況經至多四個如上文對於 Cy^2 所述之取代基取代（涵蓋與氫鍵結之環碳及與氫原子鍵結之環氮原子上之取代，亦即，「可取代環氮原子」）。 Cy^2 之合適取代基及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 Cy^1 及 E 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 221 或實施例 313 中所例示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。或者，式 Im^{1-12} 中之 Cy^1 及側氧基二氫吡啶基、側氧基二氫噃啶基、側氧基二氫噃啶基及側氧基二氫吡啶基環之合適取代基係如式 If 中分別對於 G^1 及 G^2 所述，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 Cy^1 及 E 之值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 221 或實施例 313 中所例示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。或者， Cy^1 之合適取代基包括 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、(C_1-C_4) 鹽烷基、(C_1-C_4) 鹽烷氧基、鹹素、氰基及硝基；式 Im^{1-12} 中之側氧基二氫吡啶基、側氧基二氫噃啶基、側氧基二氫噃啶基及側氧基二氫吡啶基環中之可取代環氮原子的合適取代基包括 (C_1-C_4) 烷基、(C_3-C_4) 環烷基、(C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基及 (C_1-C_4) 鹽烷基；式

Im^{1-12} 中之側氨基二氫吡啶基、側氨基二氫噃啉基、側氨基二氫嘧啶基及側氨基二氫吡阱基環中之環碳原子的合適取代基包括氟、氯、氰基、羥基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 CONH_2 、 (C_1-C_4) 烷基胺基羧基、二 (C_1-C_4) 烷基胺基羧基及 (C_1-C_4) 烷基羧基胺基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 Cy^1 及 E 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 221 或實施例 313 中所例示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

對於上段中所述之具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基。

對於緊接式 Im^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Im^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Im^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經1個、2

個或 3 個選自鹵基、氰基、 CONH_2 、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Im^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自鹵基、氰基、 CONH_2 、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

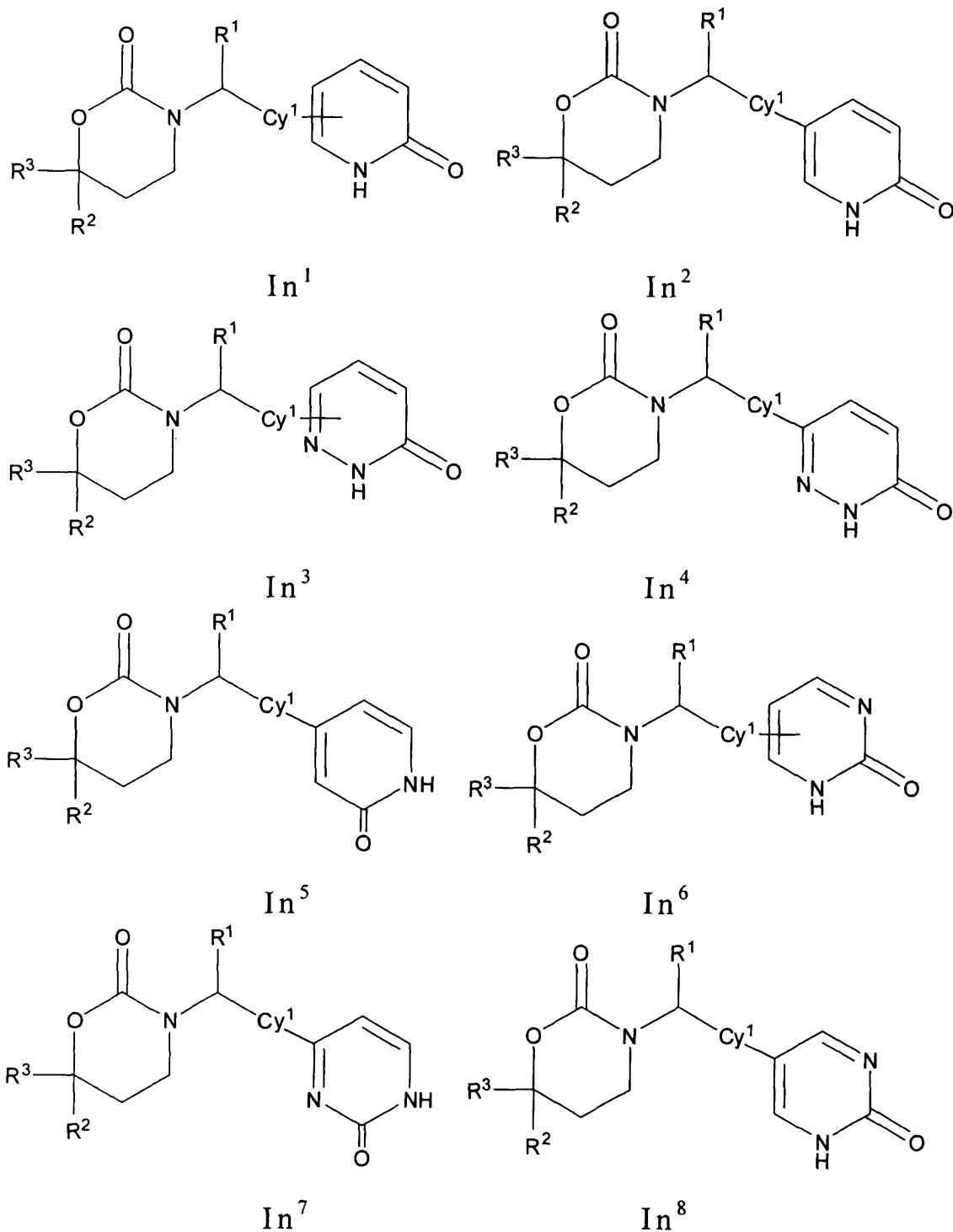
對於緊接式 Im^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

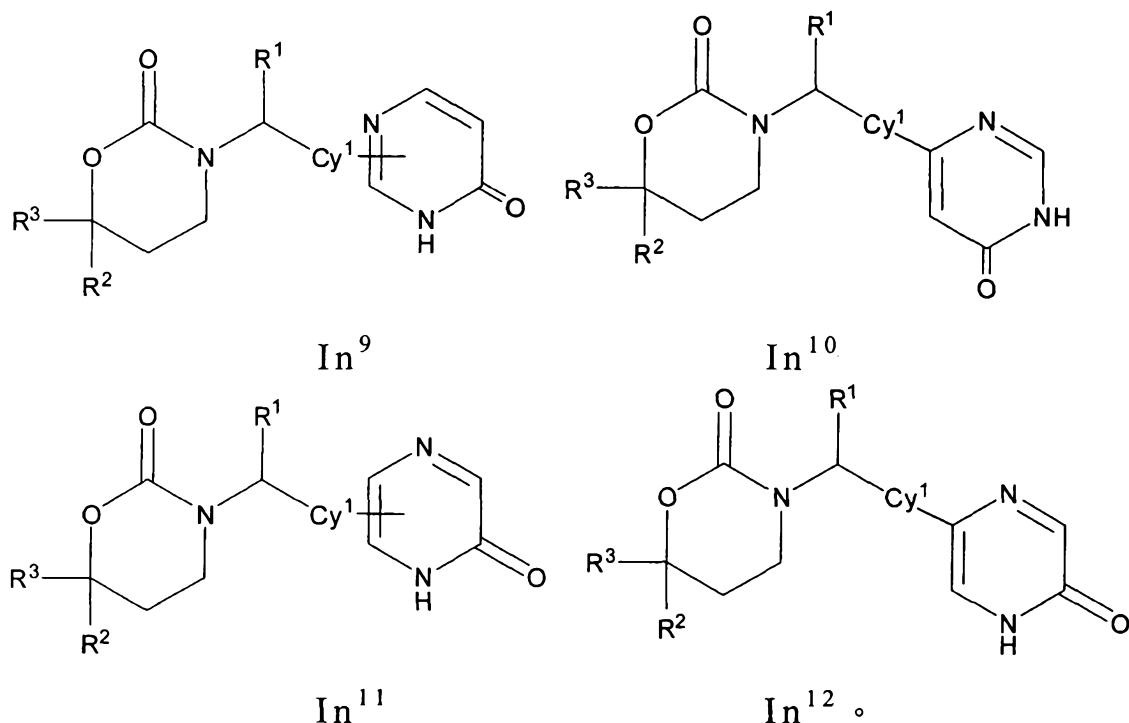
對於緊接式 Im^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Im^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基；式 Im^{1-12} 中之側氧基二氫吡啶基、側氧基二氫噁唑基、側氧基二氫嘧啶基及側氧基二氫吡啶基環中之可取代環氮原子上的取代基為($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基、($\text{C}_3\text{-}\text{C}_4$)環烷基、($\text{C}_3\text{-}\text{C}_4$)環烷基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_2$)烷基或($\text{C}_1\text{-}\text{C}_2$)鹵烷基；且式 Im^{1-12} 中之側氧基二氫吡啶基、

側氨基二氫噃啉基、側氨基二氫嘧啶基及側氨基二氫吡咯基環中之一或兩個環碳原子視情況經甲基或乙基取代。

本發明之另一具體實例為一種式 In^{1-12} 中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物：





在式 In^{1-12} 中，側氨基二氫吡啶基、側氨基二氫噁啡基、側氨基二氫嘧啶基及側氨基二氫吡啶基環視情況經至多四個如上文對於 Cy^2 所述之取代基取代(涵蓋與氫鍵結之環碳上及與氫原子鍵結之氮原子上之取代，亦即，「可取代環氮原子」)。 Cy^2 之合適取代基及 R^1 、 R^2 、 R^3 及 Cy^1 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 221 或實施例 313 中所例示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。或者，式 In^{1-12} 中之 Cy^1 及側氨基二氫吡啶基、側氨基二氫噁啡基、側氨基二氫嘧啶基及側氨基二氫吡啶基環之合適取代基係如式 If 中分別對於 G^1 及 G^2 所述，且 R^1 、 R^2 、 R^3 及 Cy^1 之值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或

第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 221 或實施例 313 中所例示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。或者， Cy^1 之合適取代基包括 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 (C_1-C_4) 鹵烷氧基、鹵素、氟基及硝基；式 In^{1-12} 中之側氨基二氫吡啶基、側氨基二氫噁唑基、側氨基二氫嘧啶基及側氨基二氫吡啶基環中之可取代環氮原子的合適取代基包括 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基及 (C_1-C_4) 鹵烷基；式 In^{1-12} 中之側氨基二氫吡啶基、側氨基二氫噁唑基、側氨基二氫嘧啶基及側氨基二氫吡啶基環中之環碳原子的合適取代基包括氟、氯、溴基、羥基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基胺基羧基、二 (C_1-C_4) 烷基胺基羧基及 (C_1-C_4) 烷基羧基胺基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 及 Cy^1 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 221 或實施例 313 中所例示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

對於上段中所述之具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基。

對於緊接式 In^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為

$\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、
 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3-羥丙基、 3-羥基-3-甲基丁基、 2-羥乙基、 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 In^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3-羥基-3-甲基丁基、 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 In^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經 1 個、 2 個或 3 個選自鹵基、 氰基、 CONH_2 、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、
 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3-羥丙基、 3-羥基-3-甲基丁基、 2-羥乙基、 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 In^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經 1 個、 2 個或 3 個選自鹵基、 氰基、 CONH_2 、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3-羥基-3-甲基丁基、 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

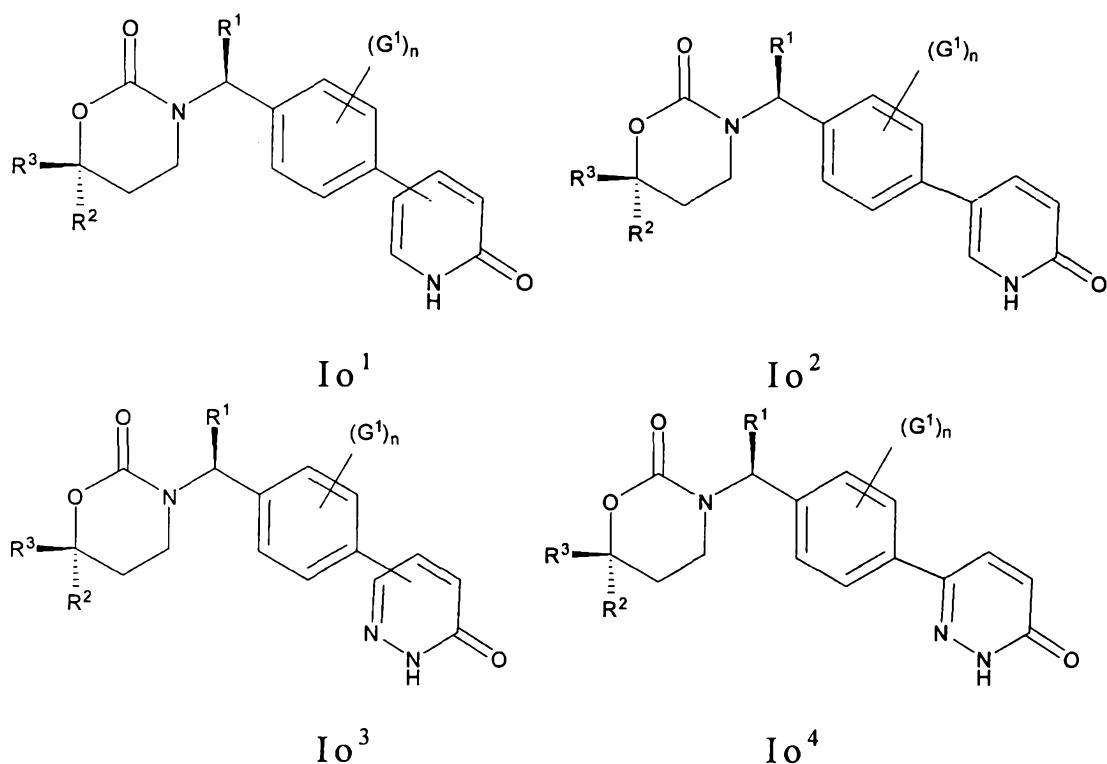
對於緊接式 In^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

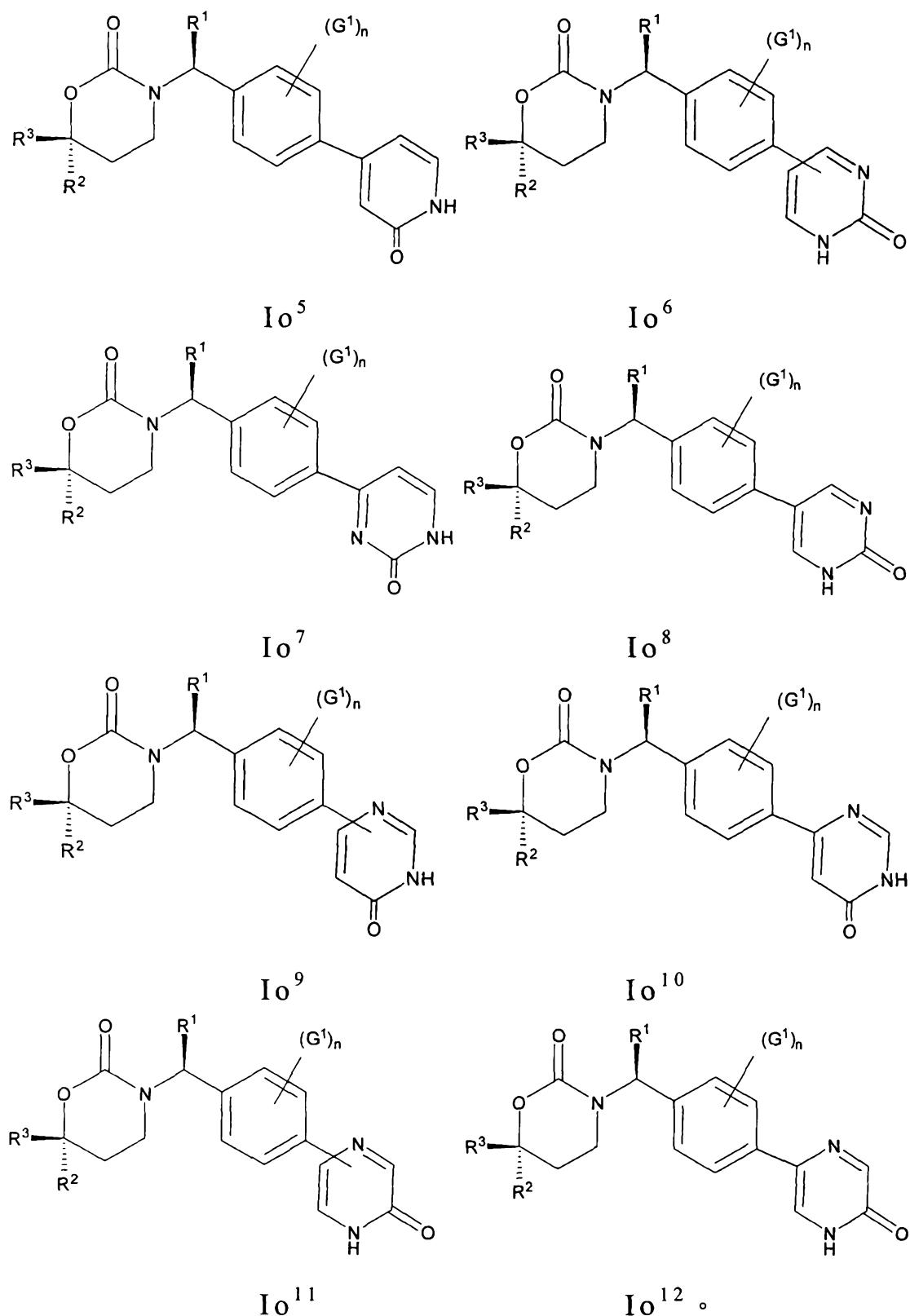
對於緊接式 In^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每

一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 In^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基；式 In^{1-12} 中之側氧基二氫吡啶基、側氧基二氫噁唑基、側氧基二氫嘧啶基及側氧基二氫吡啶基環中之可取代環氮原子上的取代基為(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基(C_1-C_2)烷基或(C_1-C_2)鹵烷基；且式 In^{1-12} 中之側氧基二氫吡啶基、側氧基二氫噁唑基、側氧基二氫嘧啶基及側氧基二氫吡啶基環中之一或兩個環碳原子視情況經甲基或乙基取代。

本發明之另一具體實例為一種式 Io^{1-12} 中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：





在式 Io^{1-12} 中，式 Io^{1-12} 中之側氨基二氫吡啶基、側氨基二氫噁唑基、側氨基二氫嘧啶基及側氨基二氫吡啶基環

視情況經至多四個如上文對於 Cy^2 所述之取代基取代(涵蓋與氫鍵結之環碳上及與氫原子鍵結之氮原子上之取代，亦即，「可取代環氮原子」)； G^1 之合適值係如式 If 中對於 G^1 所述； n 為 0、1、2 或 3；且 Cy^2 之合適取代基及 R^1 、 R^2 及 R^3 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 221 或實施例 313 中所例示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。或者， n 為 0、1、2 或 3；式 Io^{1-12} 中之 G^1 之合適值及側氧基二氫吡啶基、側氧基二氫噁唑基、側氧基二氫嘧啶基及側氧基二氫吡嗪基環之取代基係如式 If 中分別對於 G^1 及 G^2 所述，且 R^1 、 R^2 及 R^3 之值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 221 或實施例 313 中所例示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。或者， n 為 0、1、2 或 3； G^1 之合適值包括 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 (C_1-C_4) 鹵烷氧基、鹵素、氟基及硝基；式 Io^{1-12} 中之側氧基二氫吡啶基、側氧基二氫噁唑基、側氧基二氫嘧啶基及側氧基二氫吡嗪基環中之可取代環氮原子的合適取代基包括 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基及 (C_1-C_4) 鹵烷基；式 Io^{1-12} 中之側氧基吡啶基、側氧基噁唑基、側氧基嘧啶基及側氧基吡嗪基環中之環碳原子的合適取代基包

括氟、氯、氰基、羥基、胺基、(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₄)環烷基、(C₃-C₄)環烷基(C₁-C₂)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)鹵烷氧基、CONH₂、(C₁-C₄)烷基氨基羥基、二(C₁-C₄)烷基氨基羥基及(C₁-C₄)烷基羥基氨基；且R¹、R²及R³之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 221 或實施例 313 中所例示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

對於上段中所述之具體實例中之每一者而言，R¹較佳為甲基或乙基。

對於緊接式 I_o¹⁻¹²之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言，R¹較佳為甲基或乙基；且R³為MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 I_o¹⁻¹²之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言，R¹較佳為甲基或乙基；且R³為H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 I_o¹⁻¹²之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言，R¹較佳為甲基或乙基；R²為視情況經1個、2個或3個選自鹵基、氰基、CONH₂、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)鹵烷基及SO₂Me之取代基取代之苯基；且R³為

$\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、
 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3-羥丙基、 3-羥基-3-甲基丁基、 2-羥乙基、 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

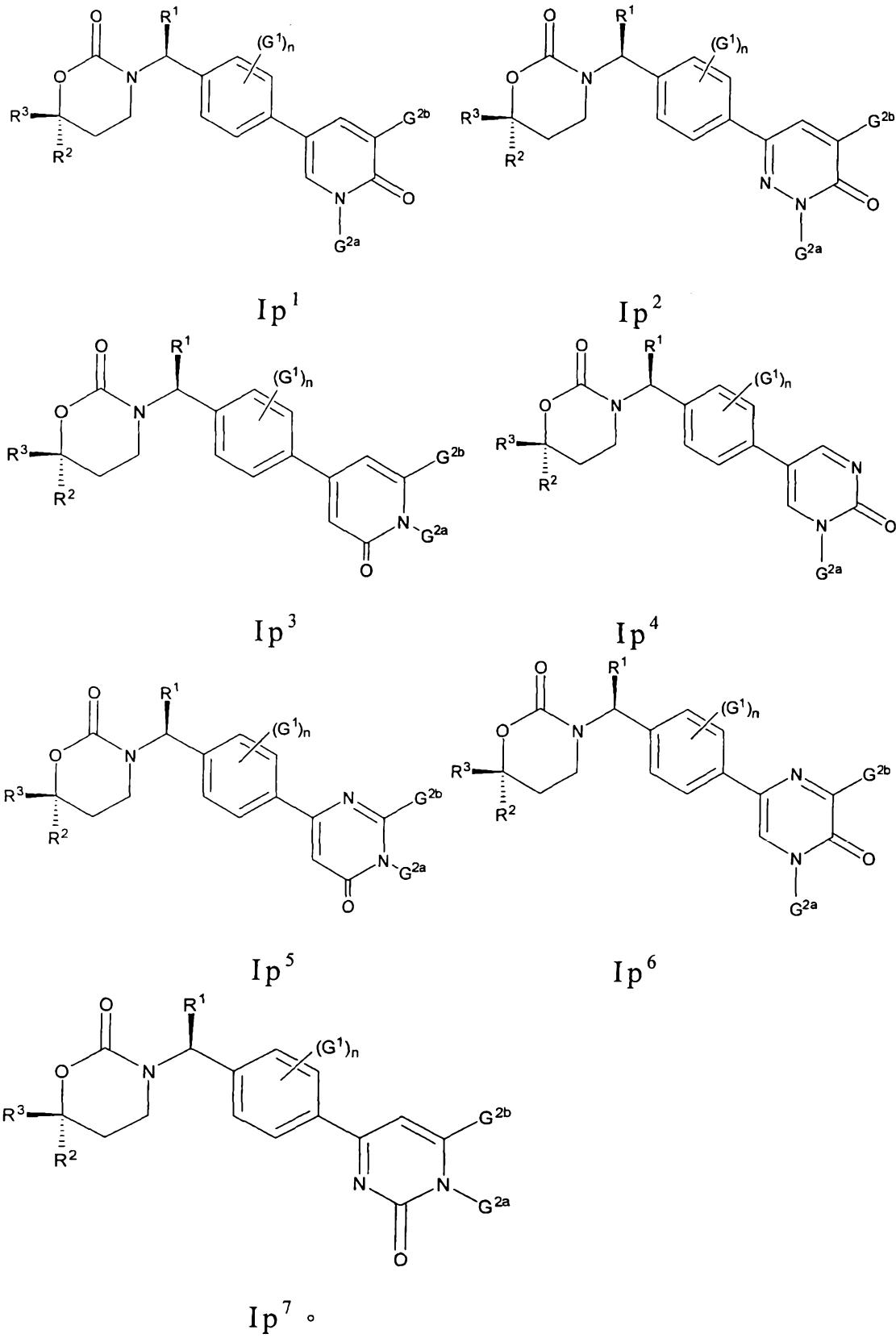
對於緊接式 Io^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經 1 個、 2 個或 3 個選自鹵基、氰基、 CONH_2 、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Io^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Io^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Io^{1-12} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基；式 Io^{1-12} 中之側氧基二氫吡啶基、側氧基二氫噁唑基、側氧基二氫嘧啶基及側氧基二氫吡啶基環中之可取代環氮原子上的取代基為 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_4)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_4)$ 環烷基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2)$ 鹵烷基；且式 Io^{1-12} 中之側氧基二氫吡啶基、側氧基二氫噁唑基及側氧基二氫嘧啶基環中之一或兩個環碳原子視情況經甲基或乙基取代。

本發明之另一具體實例為一種由式 I^p¹⁻⁷ 中之任一者表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



在式 Ip^{1-7} 中， G^1 為 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 (C_1-C_4) 鹵烷氧基、鹵素、氟基或硝基； n 為 0、1 或 2； G^{2a} 為 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基或 (C_1-C_4) 鹵烷基； G^{2b} 為 氢、氟、氯、氟基、羥基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 鹵烷氧基、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基胺基羧基、二 (C_1-C_4) 烷基胺基羧基或 (C_1-C_4) 烷基羧基胺基；且 R^1 、 R^2 及 R^3 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 221 或實施例 313 中所例示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

對於上段中所述之具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基。

對於緊接式 Ip^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Ip^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Ip^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自鹵基、氟基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

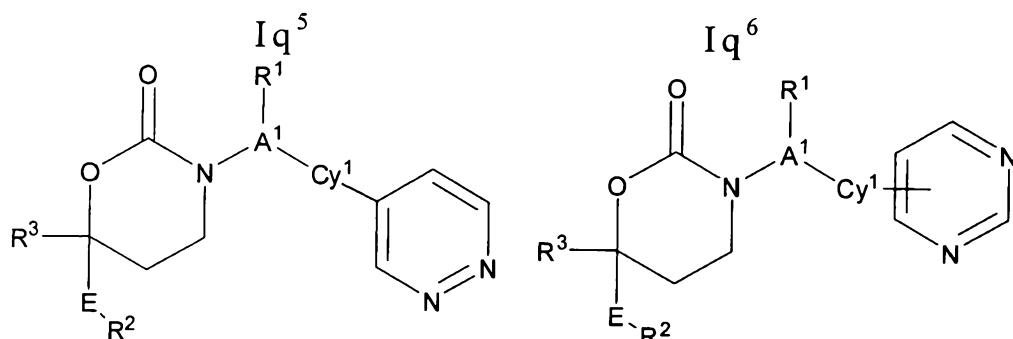
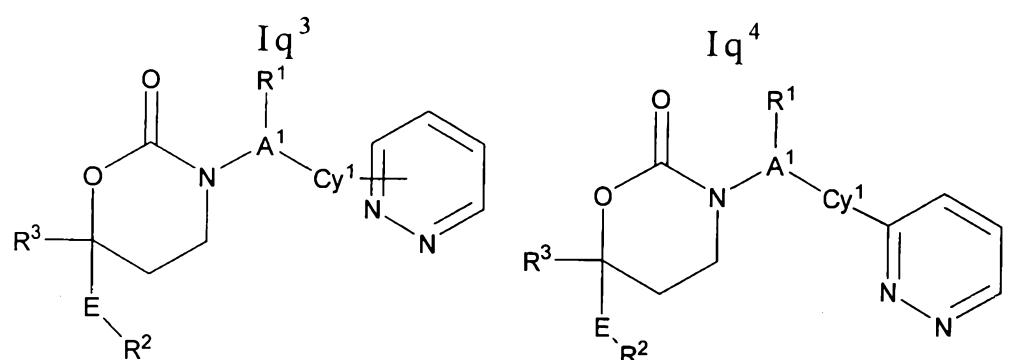
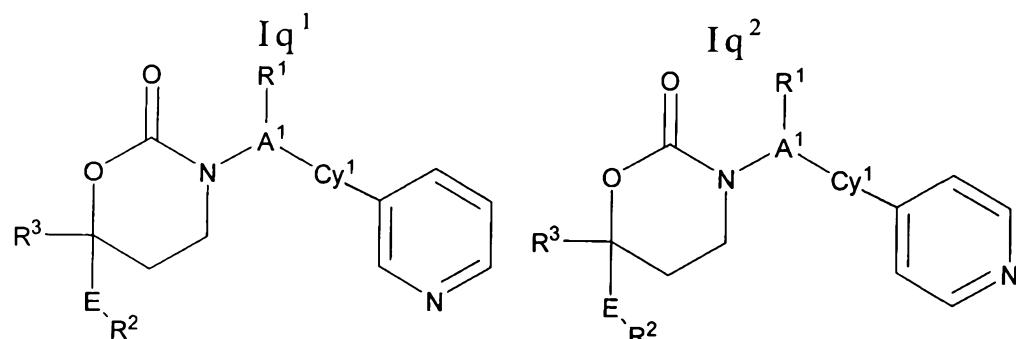
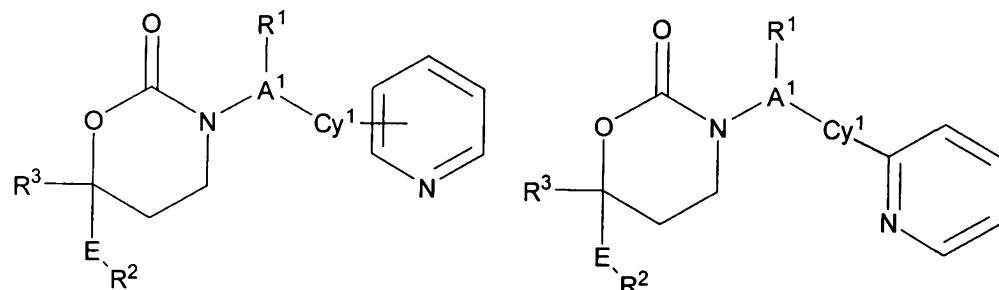
對於緊接式 Ip^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自鹵基、氟基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

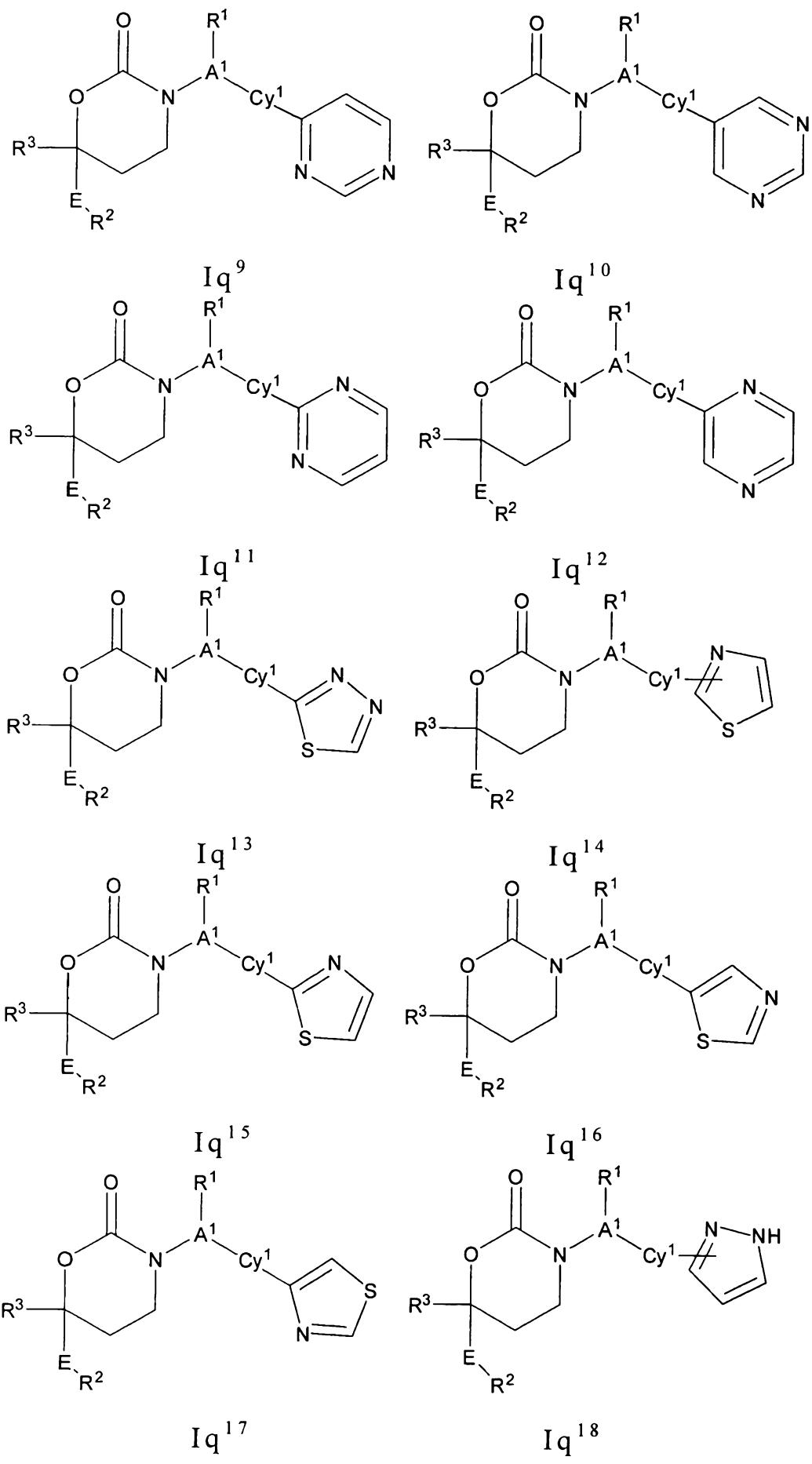
對於緊接式 Ip^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

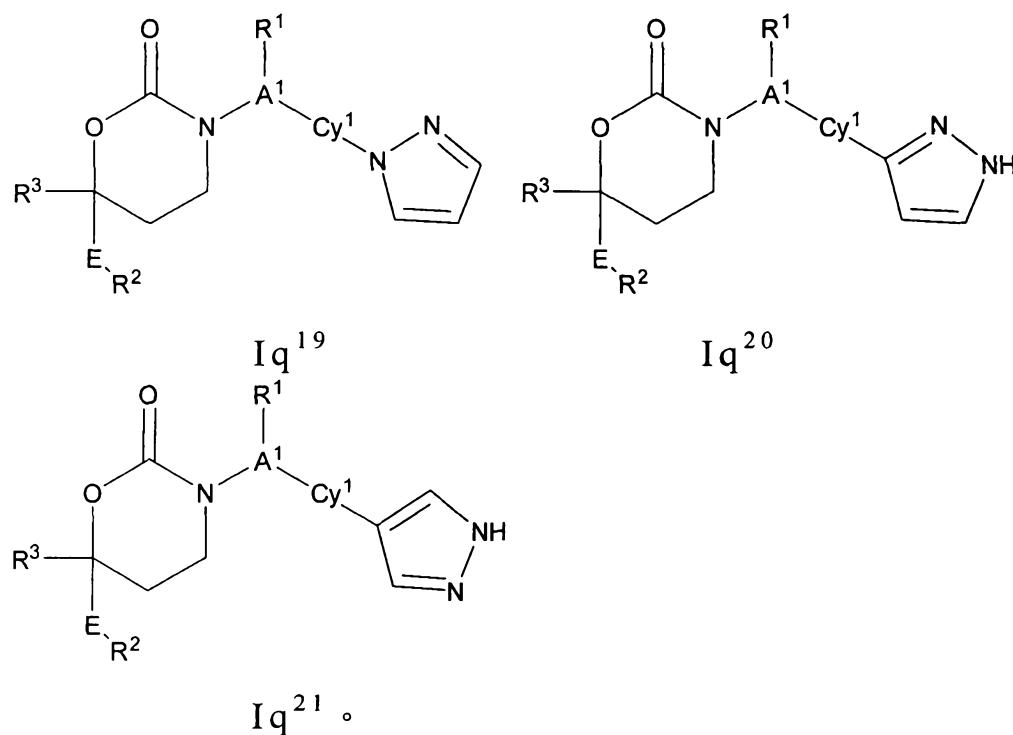
對於緊接式 Ip^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Ip^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基；取代基 G^{2a} 係選自 (C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基 (C_1-C_2)烷基及 (C_1-C_2)鹵烷基；且 G^{2b} 視情況係選自氫、甲基或乙基。

本發明之另一具體實例為一種式 Iq¹⁻²⁰ 中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物：

Iq⁷Iq⁸





在式 Iq^{1-21} 中，式 Iq^{1-21} 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環視情況經至多四個如上文對於 Cy^2 所述之取代基取代（涵蓋與氫鍵結之環碳及與氫原子鍵結之環氮原子上之取代，亦即，「可取代環氮原子」）。 Cy^2 之合適取代基及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 Cy^1 及 E 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 205 [3-吡啶基]、實施例 211、實施例 214、實施例 222、實施例 226、實施例 235、實施例 236、實施例 281、實施例 292、實施例 295、實施例 298、實施例 300、實施例 302、實施例 305、實施例 304、實施例 306、實施例 307、實施例 210 [4-吡啶基]、實施例 296、實施例 311、實施例 230 [噻二唑]、實施例 244 [5-噻唑基]、實施例 258 [1-吡唑基]、實施例 291 [3-吡唑基] 中所

例示之化合物。或者，式 Iq¹⁻²¹ 中之 Cy¹ 及吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環之合適取代基係如式 If 中分別對於 G¹ 及 G² 所述，且 R¹、R²、R³、A¹、Cy¹ 及 E 之值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 205、實施例 211、實施例 214、實施例 222、實施例 226、實施例 235、實施例 236、實施例 281、實施例 292、實施例 295、實施例 298、實施例 300、實施例 302、實施例 305、實施例 304、實施例 306、實施例 307、實施例 210、實施例 296、實施例 311、實施例 230、實施例 244、實施例 258、實施例 291 中所例示之化合物。或者，Cy¹ 之合適取代基包括 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 鹵烷基、(C₁-C₄) 鹤烷氧基、鹵素、氰基及硝基；式 Iq¹⁸、Iq²⁰ 及 Iq²¹ 中之吡唑環中之可取代環氮原子的合適取代基包括 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₄) 環烷基、(C₃-C₄) 環烷基 (C₁-C₂) 烷基及 (C₁-C₄) 鹤烷基；式 Iq¹⁻²¹ 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環中之環碳原子的合適取代基包括 氟、氯、溴基、氨基、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₄) 環烷基、(C₃-C₄) 環烷基 (C₁-C₂) 烷基、鹵基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 鹤烷氧基、CONH₂、(C₁-C₄) 烷基氨基羧基、二(C₁-C₄) 烷基氨基羧基、(C₃-C₄) 環烷基氨基羧基、{(C₁-C₄) 烷基} {(C₃-C₄) 環烷基} 氨基羧基及 (C₁-C₄) 烷基羧基氨基；式 Iq¹⁻⁴ 中之吡啶環中之環氮視情況經側氧基取代；且 R¹、R²、R³、A¹、Cy¹ 及 E 之合適值係

如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 205、實施例 211、實施例 214、實施例 222、實施例 226、實施例 235、實施例 236、實施例 281、實施例 292、實施例 295、實施例 298、實施例 300、實施例 302、實施例 305、實施例 304、實施例 306、實施例 307、實施例 210、實施例 296、實施例 311、實施例 230、實施例 244、實施例 258、實施例 291 中所例示之化合物。

對於上段中所述之具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基。

對於緊接式 Iq^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Iq^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Iq^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自齒基、氰基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)齒烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為

$\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、
 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3-羥丙基、 3-羥基-3-甲基丁基、 2-羥乙基、 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Iq^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經 1 個、 2 個或 3 個選自鹵基、氟基、 CONH_2 、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

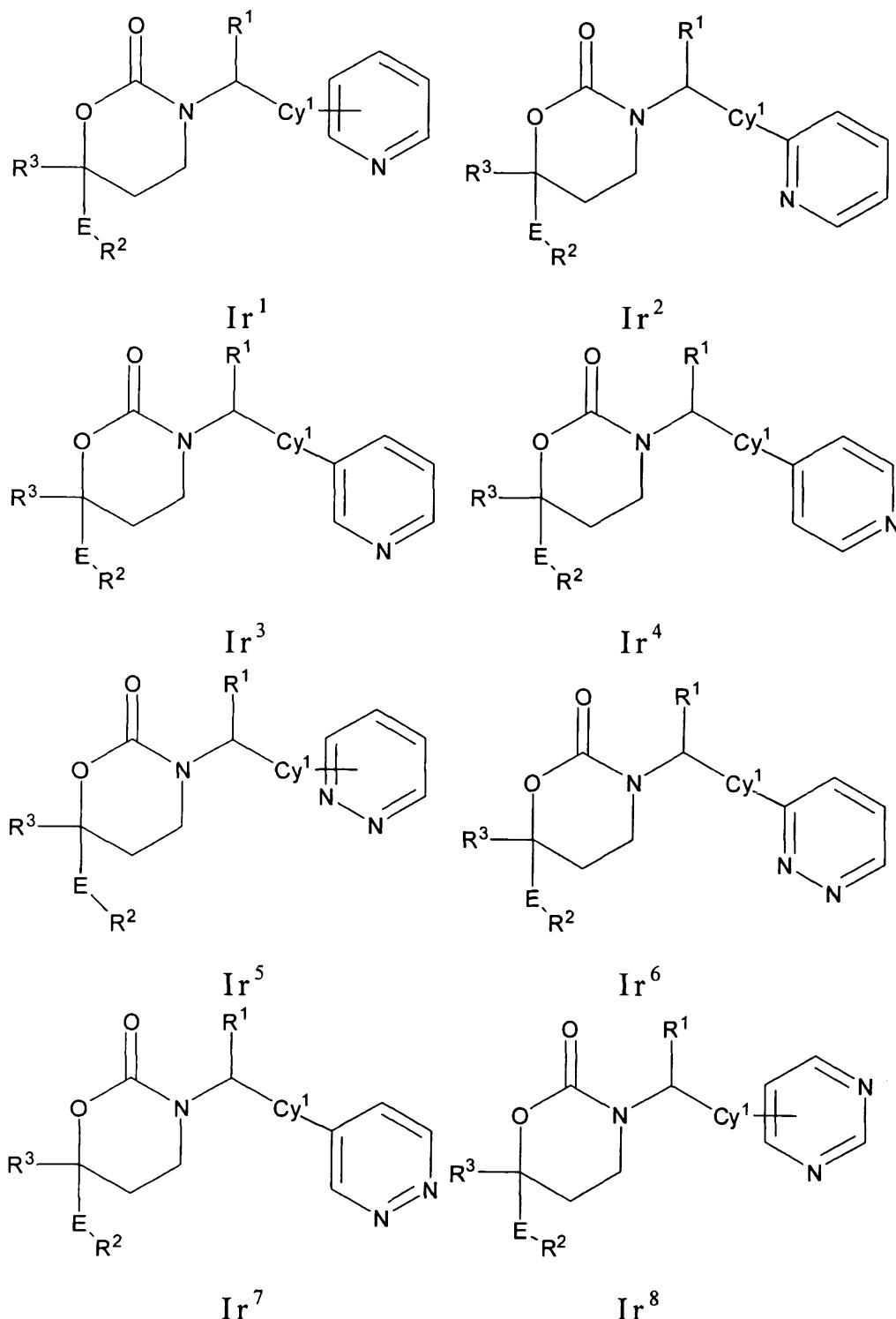
對於緊接式 Iq^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

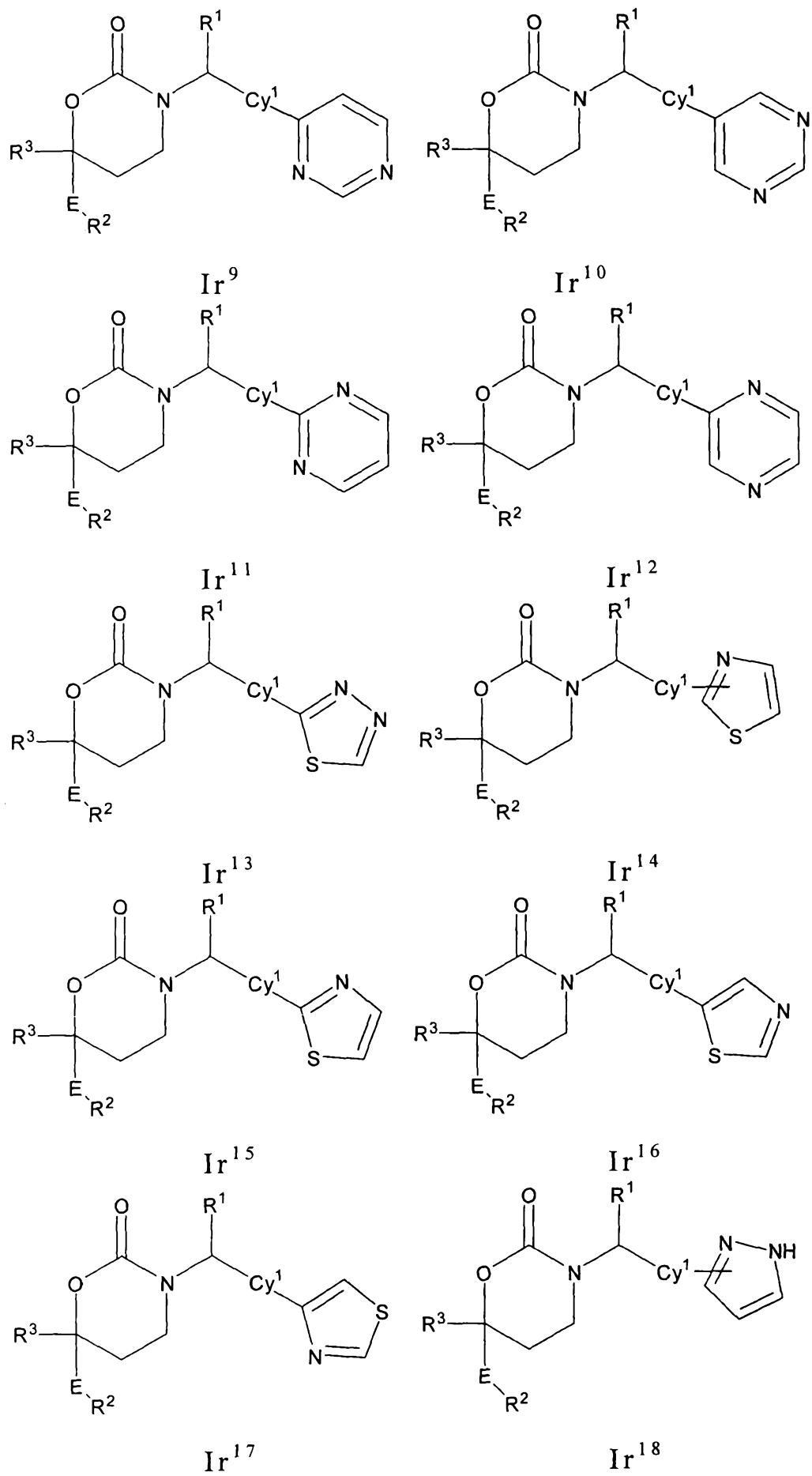
對於緊接式 Iq^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

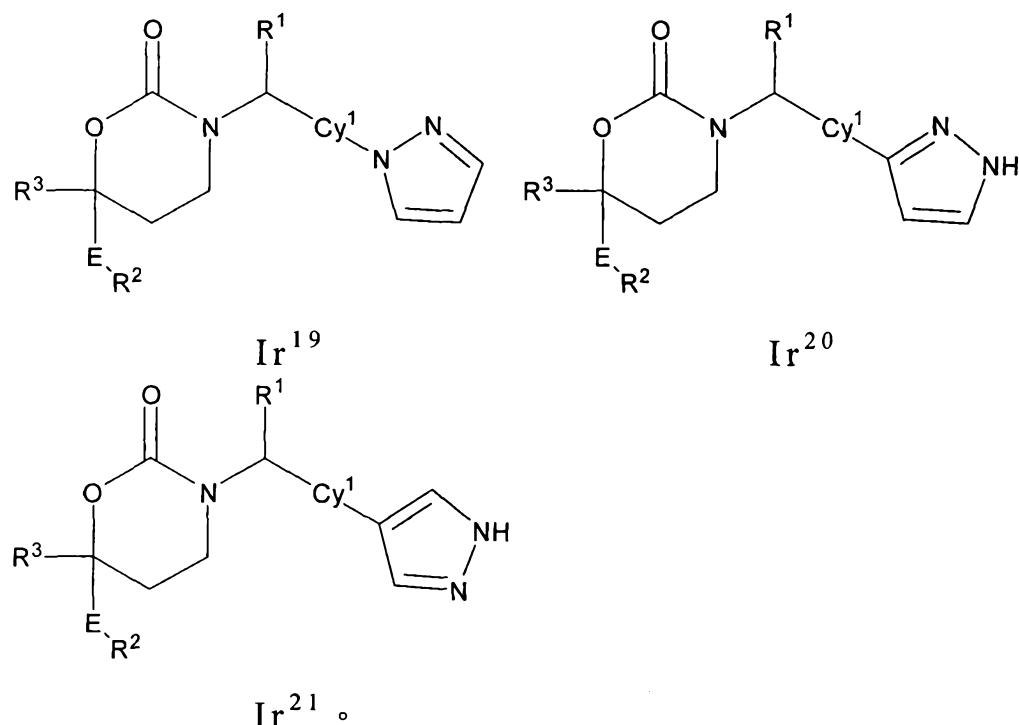
對於緊接式 Iq^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基；式 Iq^{1-21} 中之吡啶、嗒唻、嘧啶、吡咁、吡唑、噻唑及噻二唑環中之一或兩個環碳原子視情況經氟基、氯基、氰基、 CONH_2 、 CONHMe 、 CONMe_2 、 CONHc-Pr 、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基或 CF_3 取代；式 Iq^{18} 、 Iq^{20} 及 Iq^{21} 中之吡唑環中之可取代環氮原子視情況經 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_4)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_4)$ 環烷基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2)$ 鹵烷基取代；式 Iq^{1-4} 中之吡啶

環中之環氮視情況經側氨基取代。

本發明之另一具體實例為一種式 Ir¹⁻²¹ 中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物：







在式 Ir^{1-21} 中，式 Ir^{1-21} 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環視情況經至多四個如上文對於 Cy^2 所述之取代基取代（涵蓋與氫鍵結之環碳及與氫原子鍵結之環氮原子上之取代，亦即，「可取代環氮原子」）。 Cy^2 之合適取代基及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Cy^1 及 E 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 205、實施例 211、實施例 214、實施例 222、實施例 226、實施例 235、實施例 236、實施例 281、實施例 292、實施例 295、實施例 298、實施例 300、實施例 302、實施例 305、實施例 304、實施例 306、實施例 307、實施例 210、實施例 296、實施例 311、實施例 230、實施例 244、實施例 258、實施例 291 中所例示之化合物。或者，式 Ir^{1-21} 中之 Cy^1 及吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、

噻唑及噻二唑環之合適取代基係如式 If 中分別對於 G¹ 及 G² 所述，且 R¹、R²、R³、Cy¹ 及 E 之值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 205、實施例 211、實施例 214、實施例 222、實施例 226、實施例 235、實施例 236、實施例 281、實施例 292、實施例 295、實施例 298、實施例 300、實施例 302、實施例 305、實施例 304、實施例 306、實施例 307、實施例 210、實施例 296、實施例 311、實施例 230、實施例 244、實施例 258、實施例 291 中所例示之化合物。或者，Cy¹ 之合適取代基包括 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 鹵烷基、(C₁-C₄) 鹤烷氧基、鹵素、氟基及硝基；式 Ir¹⁸、Ir²⁰ 及 Ir²¹ 中之吡唑環中之可取代環氮原子的合適取代基包括 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₄) 環烷基、(C₃-C₄) 環烷基 (C₁-C₂) 烷基及 (C₁-C₄) 鹤烷基；式 Ir¹⁻²¹ 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環中之環碳原子的合適取代基包括 氟、氯、氟基、羥基、氨基、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₄) 環烷基、(C₃-C₄) 環烷基 (C₁-C₂) 烷基、鹵基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 鹤烷氧基、CONH₂、(C₁-C₄) 烷基氨基羧基、二 (C₁-C₄) 烷基氨基羧基、(C₃-C₄) 環烷基氨基羧基、{(C₁-C₄) 烷基} {(C₃-C₄) 環烷基} 氨基羧基及 (C₁-C₄) 烷基羧基氨基；吡啶 Ir¹⁻⁴ 中之環氮視情況經側氧基取代；且 R¹、R²、R³、Cy¹ 及 E 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之

任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 205、實施例 211、實施例 214、實施例 222、實施例 226、實施例 235、實施例 236、實施例 281、實施例 292、實施例 295、實施例 298、實施例 300、實施例 302、實施例 305、實施例 304、實施例 306、實施例 307、實施例 210、實施例 296、實施例 311、實施例 230、實施例 244、實施例 258、實施例 291 中所例示之化合物。

對於上段中所述之具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基。

對於緊接式 Ir^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Ir^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Ir^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經1個、2個或3個選自齒基、氰基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)齒烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥

乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Ir^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經1個、2個或3個選自鹵基、氟基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基。

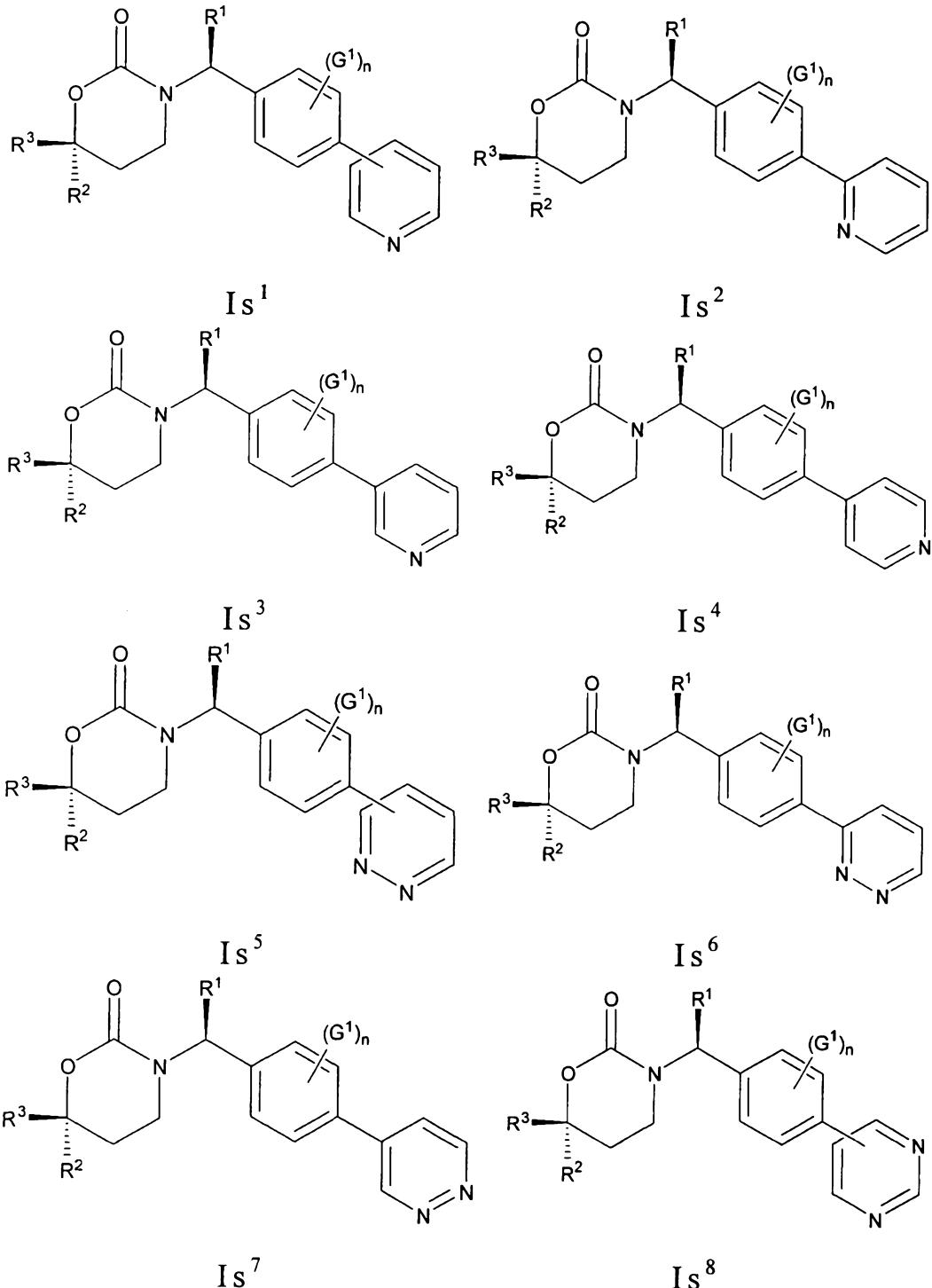
對於緊接式 Ir^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基。

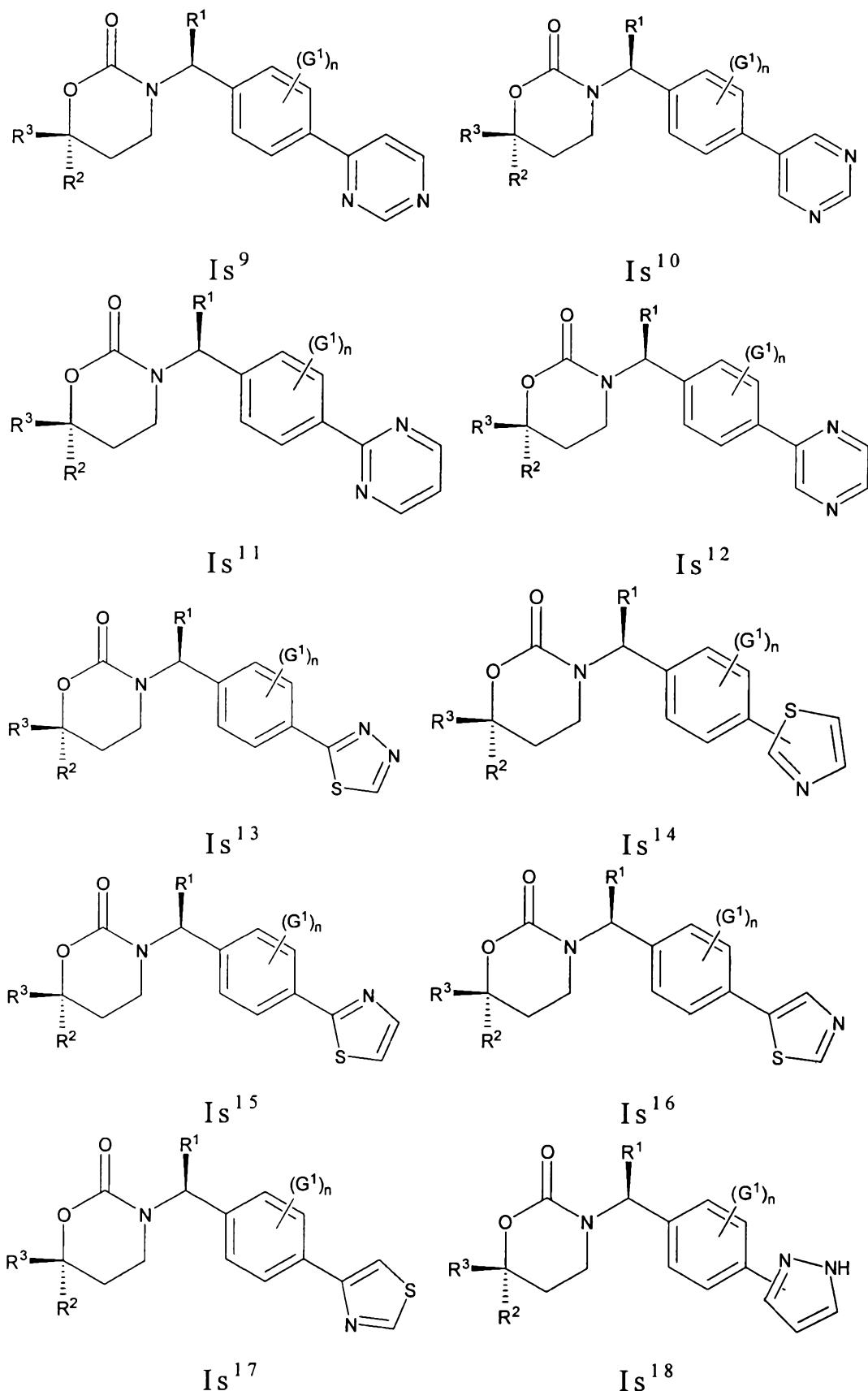
對於緊接式 Ir^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基；且 R^3 為2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基。

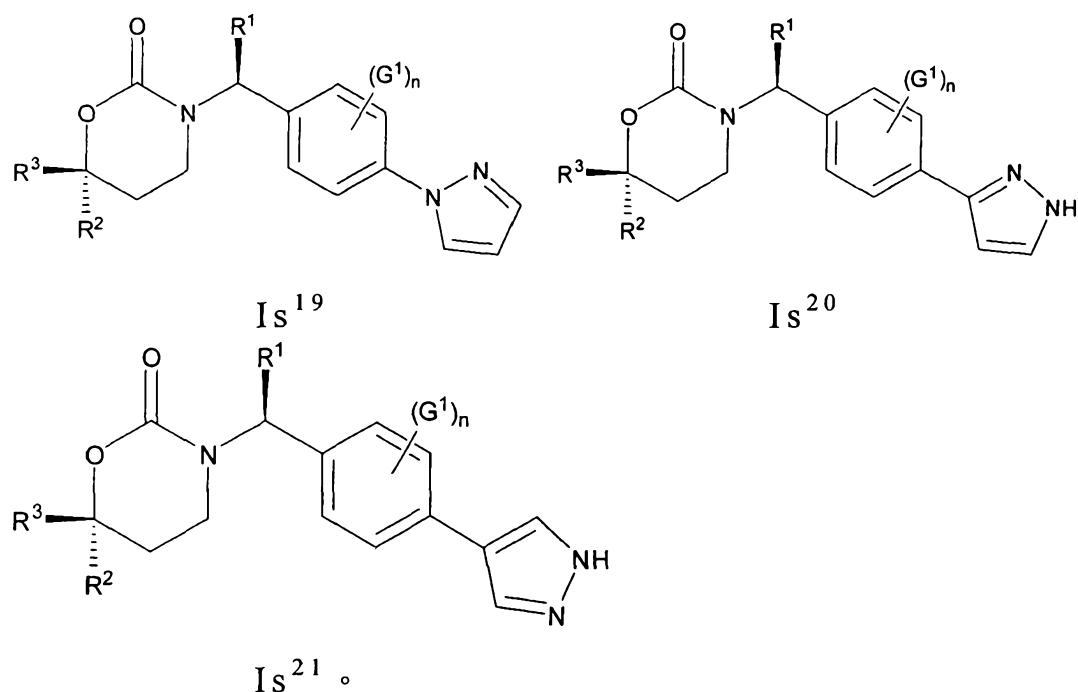
對於緊接式 Ir^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基；式 Ir^{1-21} 中之吡啶、嗒唻、嘧啶、吡唻、吡唑、噻唑及噻二唑環中之一或兩個環碳原子視情況經氟基、氯基、氟基、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基或 CF_3 取代；式 Ir^{18} 、 Ir^{20} 及 Ir^{21} 中之吡唑環中之可取代環氮原子視情況經(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基(C_1-C_2)烷基或(C_1-C_2)鹵烷基取代；式 Ir^{1-4} 中之吡啶環中之環氮視情況經側氧基取代。

本發明之另一具體實例為一種式 Is^{1-21} 中之任一者之化

合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物：







在式 Is^{1-21} 中，式 Is^{1-21} 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環視情況經至多四個如上文對於 Cy^2 所述之取代基取代（涵蓋與氫鍵結之環碳及與氫原子鍵結之環氮原子上之取代，亦即，「可取代環氮原子」）。 G^1 之合適值係如式 If 中所述；n 為 0、1 或 2； Cy^2 之取代基及 R^1 、 R^2 及 R^3 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 205、實施例 211、實施例 214、實施例 222、實施例 226、實施例 235、實施例 236、實施例 281、實施例 292、實施例 295、實施例 298、實施例 300、實施例 302、實施例 305、實施例 304、實施例 306、實施例 307、實施例 210、實施例 296、實施例 311、實施例 230、實施例 244、實施例 258、實施例 291 中所例示之化合物。或者，n 為 0、1 或 2，式

Is^{1-21} 中之 G^1 之合適值及式 Is^{1-21} 中之 Cy^1 及吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環之合適取代基係如式 If 中分別對於 G^1 及 G^2 所述，且 R^1 、 R^2 、 R^3 及 E 之值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 205、實施例 211、實施例 214、實施例 222、實施例 226、實施例 235、實施例 236、實施例 281、實施例 292、實施例 295、實施例 298、實施例 300、實施例 302、實施例 305、實施例 304、實施例 306、實施例 307、實施例 210、實施例 296、實施例 311、實施例 230、實施例 244、實施例 258、實施例 291 中所例示之化合物。或者，n 為 0、1 或 2； Cy^1 之 G^1 取代基之合適值包括 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 (C_1-C_4) 鹤烷氧基、鹵素、氟基及硝基；式 Is^{18} 、 Is^{20} 及 Is^{21} 中之吡唑環中之可取代環氮原子的合適取代基包括 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基及 (C_1-C_4) 鹤烷基；式 Is^{1-21} 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環中之環碳原子的合適取代基包括氟、氯、溴基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 鹤烷氧基、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基氨基羧基、二 (C_1-C_4) 烷基氨基羧基、 (C_3-C_4) 環烷基氨基羧基、 $\{(C_1-C_4)\text{烷基}\}\{(C_3-C_4)\text{環烷基}\}$ 胺基羧基及 (C_1-C_4) 烷基羧基氨基；吡啶 Is^{1-4} 中之環氮視情況經側氧基取代；且 R^1 、 R^2 及 R^3 之合適值係如第一、第二、

第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 205、實施例 211、實施例 214、實施例 222、實施例 226、實施例 235、實施例 236、實施例 281、實施例 292、實施例 295、實施例 298、實施例 300、實施例 302、實施例 305、實施例 304、實施例 306、實施例 307、實施例 210、實施例 296、實施例 311、實施例 230、實施例 244、實施例 258、實施例 291 中所例示之化合物。

對於上段中所述之具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基。

對於緊接式 Is^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Is^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Is^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自齒基、氟基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)齒烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、

$\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基。

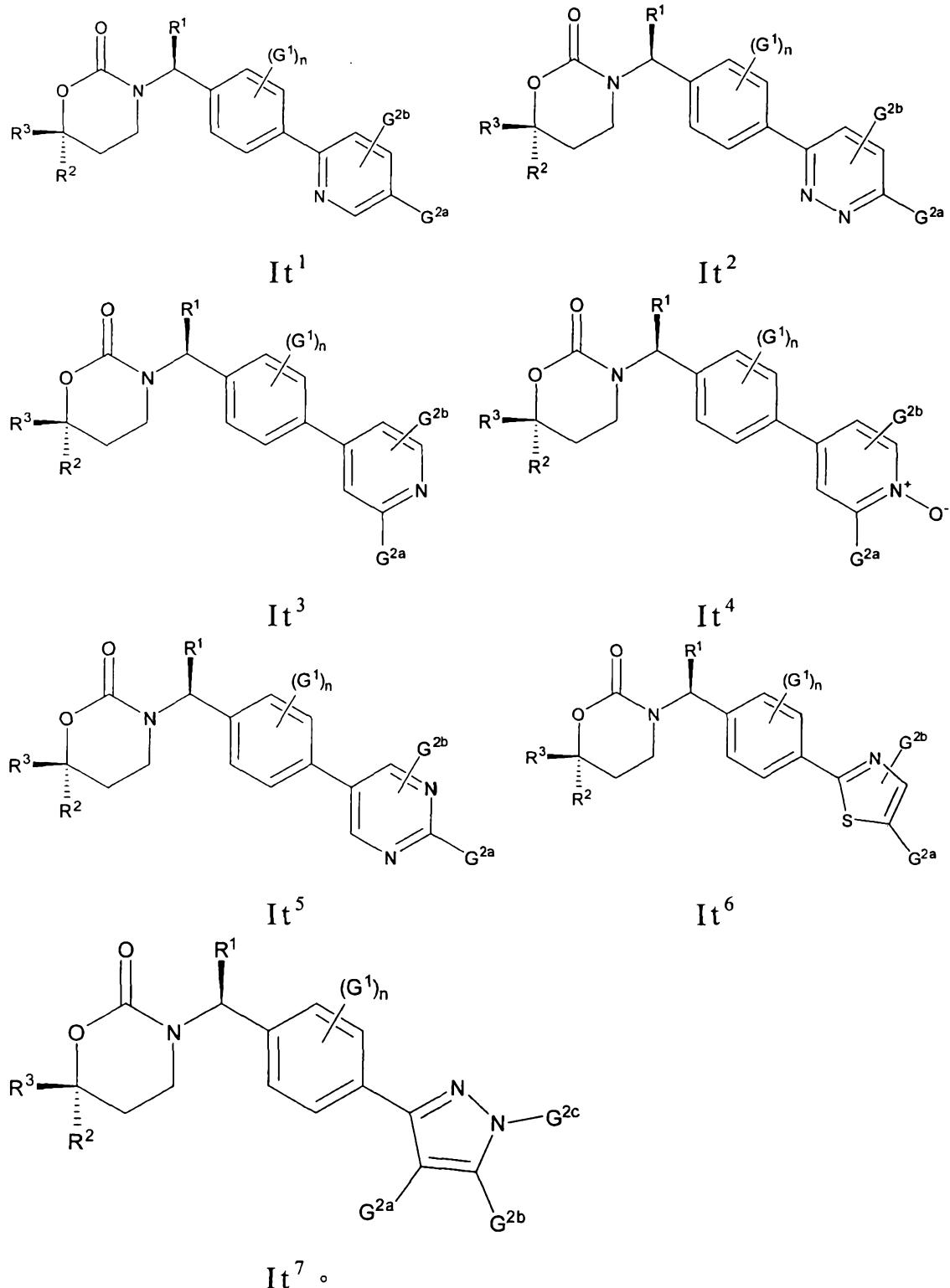
對於緊接式 Is^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經1個、2個或3個選自鹵基、氟基、 CONH_2 、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Is^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Is^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基；且 R^3 為2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Is^{1-21} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為2-羥基-2-甲基丙基或2-氟基-2-甲基丙基；式 Is^{1-21} 中之吡啶、嗒吶、嘧啶、吡咁、吡唑、噻唑及噻二唑環中之一或兩個環碳原子視情況經氟基、氯基、氟基、 CONH_2 、 CONHMe 、 CONMe_2 、 CONHc-Pr 、甲基、乙基或 CF_3 取代；式 Is^{18} 、 Is^{20} 及 Is^{21} 中之吡唑環中之可取代環氮原子視情況經($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)烷基、($\text{C}_3\text{-}\text{C}_4$)環烷基、($\text{C}_3\text{-}\text{C}_4$)環烷基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_2$)烷基或($\text{C}_1\text{-}\text{C}_2$)鹵烷基取代；式 Is^{1-4} 中之吡啶環中之環氮視情況經側氧基取代。

本發明之另一具體實例為一種由式 It¹⁻⁶ 中之任一者表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



在式 It^{1-7} 中， G^1 為 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 (C_1-C_4) 鹵烷氧基、鹵素、氟基及硝基； n 為 0、1 或 2； G^{2a} 及 G^{2b} 係獨立地選自氫、氟、氯、溴基、氨基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 鹵烷基、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基氨基羧基、二 (C_1-C_4) 烷基氨基羧基、 (C_3-C_4) 環烷基氨基羧基、 $\{(C_1-C_4)\text{烷基}\}\{(C_3-C_4)\text{環烷基}\}$ 氨基羧基及 (C_1-C_4) 烷基羧基氨基； G^{2c} 為 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基或 (C_1-C_4) 鹵烷基；且 R^1 、 R^2 及 R^3 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義，其限制條件為該化合物並非實施例 205、實施例 211、實施例 214、實施例 222、實施例 226、實施例 235、實施例 236、實施例 281、實施例 292、實施例 295、實施例 298、實施例 300、實施例 302、實施例 305、實施例 304、實施例 306、實施例 307、實施例 210、實施例 296、實施例 311、實施例 230、實施例 244、實施例 258、實施例 291 中所例示之化合物。

對於上段中所述之具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基。

對於緊接式 It^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、 3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥

乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 It^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 It^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經1個、2個或3個選自鹵基、氰基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

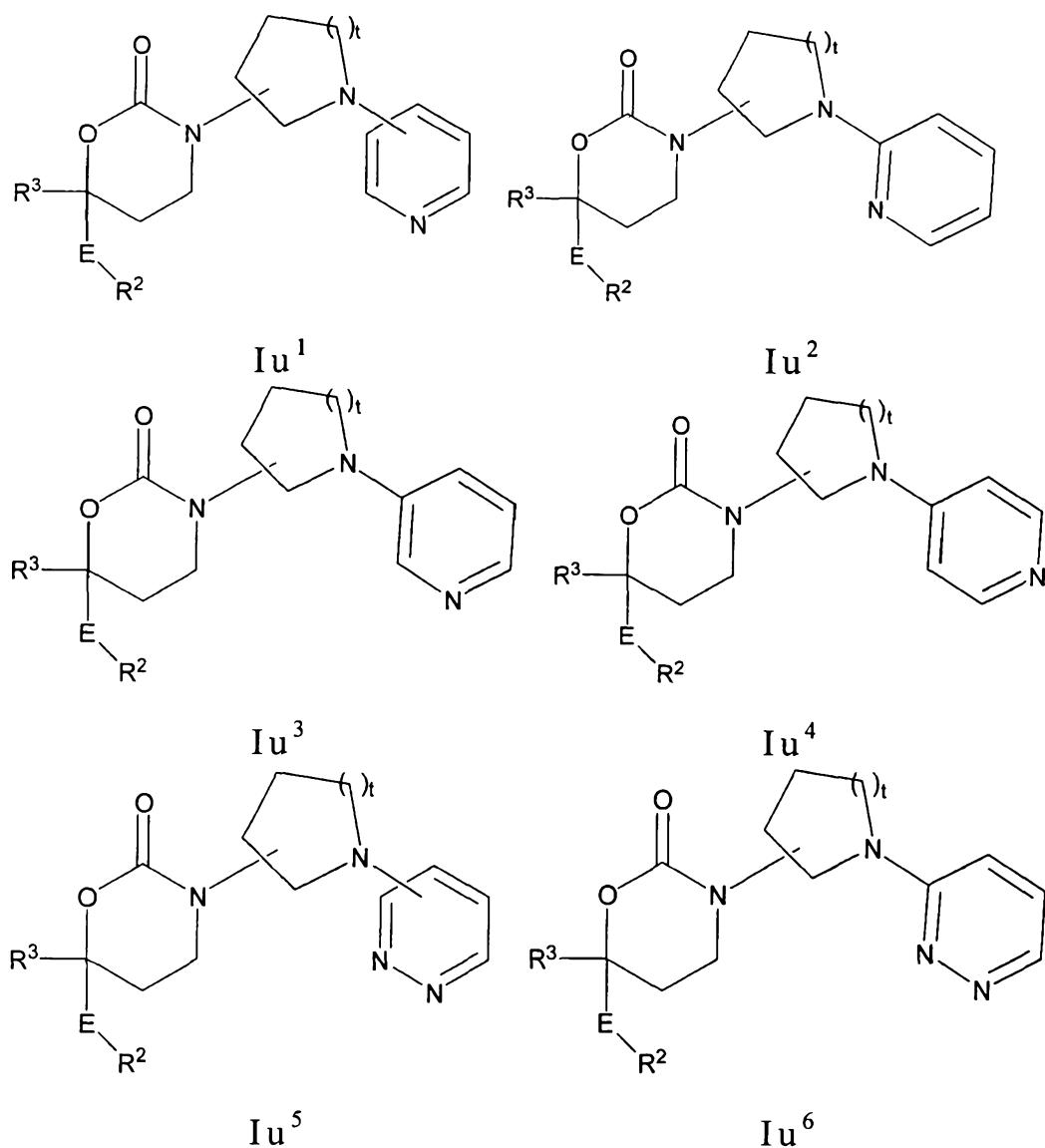
對於緊接式 It^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為視情況經1個、2個或3個選自鹵基、氰基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

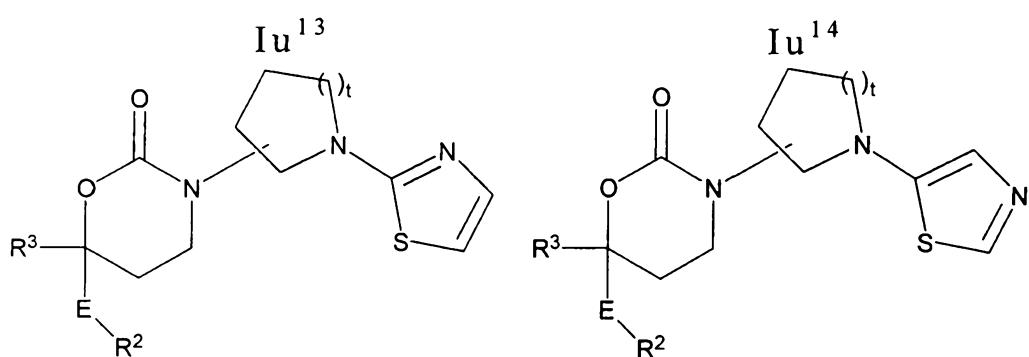
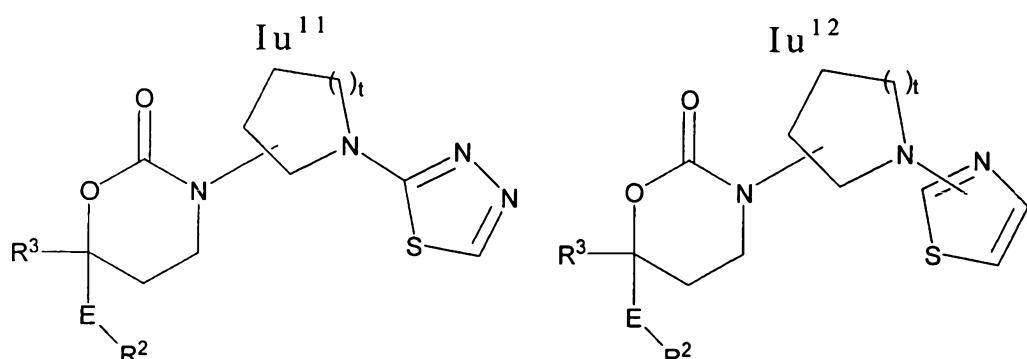
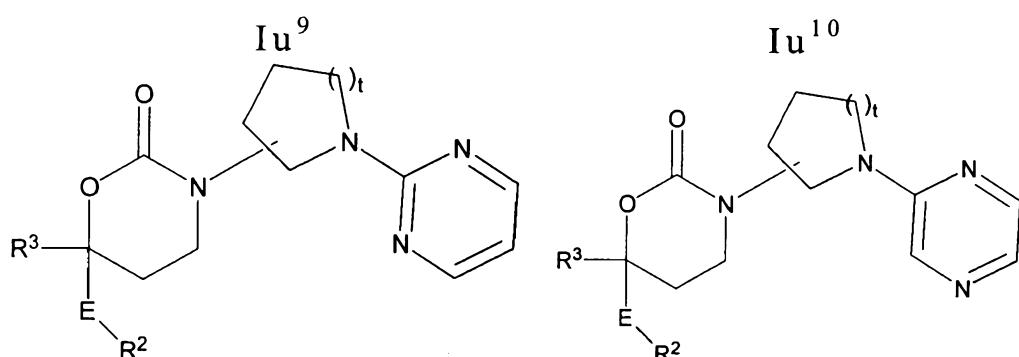
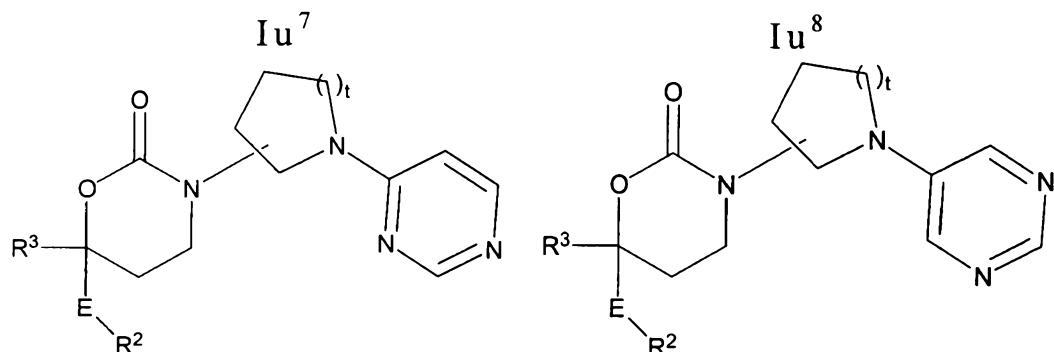
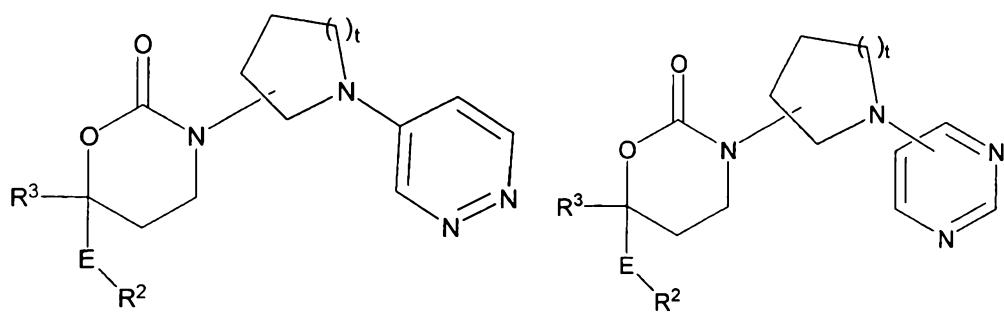
對於緊接式 It^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基；且 R^3 為2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 It^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^1 較佳為甲基或乙基； R^2 為苯基或氟苯基；且 R^3 為2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

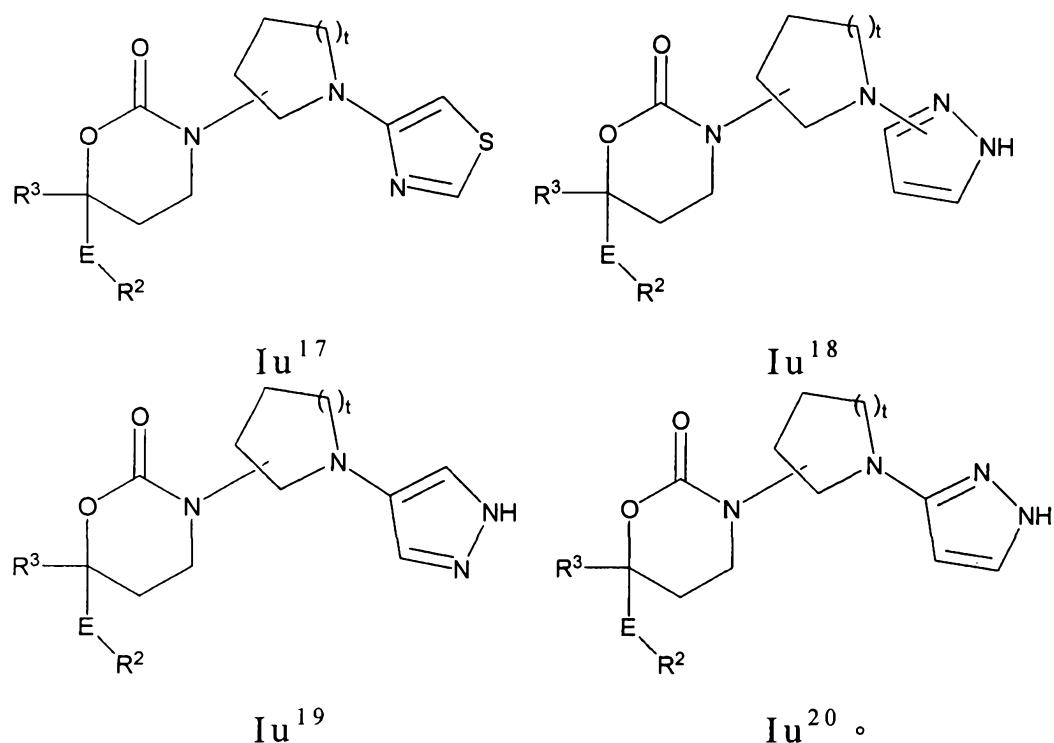
或者，對於上文對於式 Iq¹⁻²¹、Ip¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹ 及 It¹⁻⁷ 所述之所有特定具體實例而言，排除 -CHO、NH₂、-SO₂NH₂、-COOH 及 -CONH₂ 作為對應於 Cy² 之位置上之吡啶及噻唑環的可允許取代基。

本發明之另一具體實例為一種式 Iu¹⁻²⁰ 中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物：





Iu¹⁵ Iu¹⁶



在式 Iu¹⁻²⁰ 中，式 Iu¹⁻²⁰ 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環視情況經至多四個如上文對於 Cy² 所述之取代基取代（涵蓋與氫鍵結之環碳及與氫原子鍵結之環氮原子上之取代，亦即，「可取代環氮原子」）；且吡咯啶、哌啶及氮雜環庚烷環視情況經 0 個、1 個或 2 個如上文對於 Cy¹ 所述之取代基取代。Cy¹ 及 Cy² 之合適取代基及 R²、R³ 及 E 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義；且 t 為 1、2 或 3。或者，式 Iu¹⁻²⁰ 中之吡咯啶、哌啶及氮雜環庚烷環及吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環之合適取代基係如式 If 中分別對於 G¹ 及 G² 所述；R²、R³ 及 E 之值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義；且 t 為 1、2 或

3。或者，吡咯啶、哌啶及氮雜環庚烷環之合適取代基包括側氧基、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、鹵素、氟基及硝基；式 Iu^{18-20} 中之吡唑環中之可取代環氮原子的合適取代基包括(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基(C_1-C_2)烷基及(C_1-C_4)鹵烷基；式 Iu^{1-20} 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環中之環碳原子的合適取代基包括氟、氯、氟基、羥基、胺基、(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基(C_1-C_2)烷基、鹵基(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基氨基羥基、二(C_1-C_4)烷基氨基羥基、(C_3-C_4)環烷基氨基羥基、{(C_1-C_4)烷基}{(C_3-C_4)環烷基}氨基羥基及(C_1-C_4)烷基羥基氨基；式 Iu^{1-4} 中之吡啶環中之環氮視情況經側氧基取代； t 為 1、2 或 3；且 R^2 、 R^3 及 E 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義。

或者，對於緊接式 Iu^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^3 較佳為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

或者，對於緊接式 Iu^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^3 較佳為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

或者，對於緊接式 Iu^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^2 較佳為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自鹵基、氟基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 較佳為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

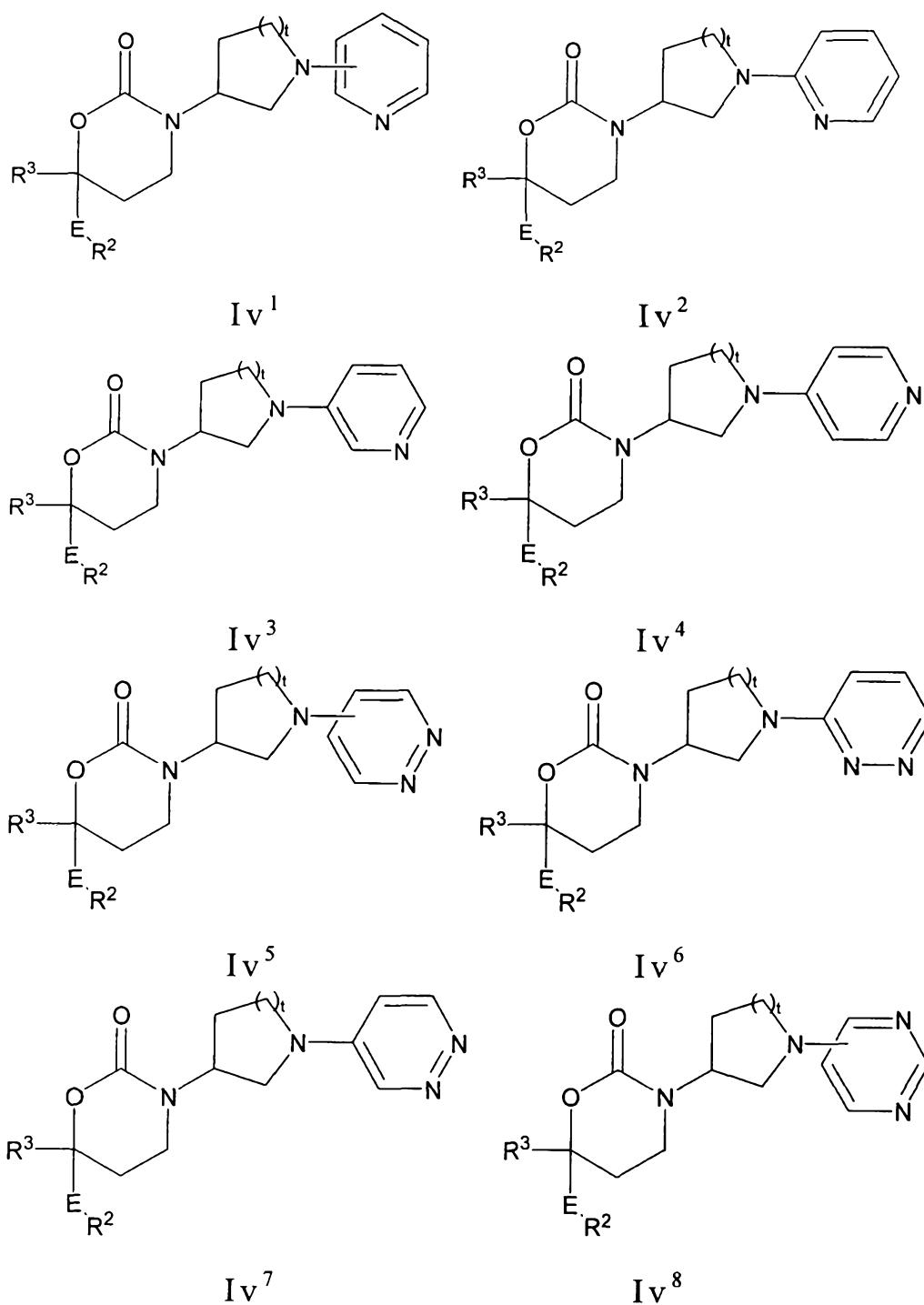
或者，對於緊接式 Iu^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^2 較佳為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自鹵基、氟基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 較佳為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

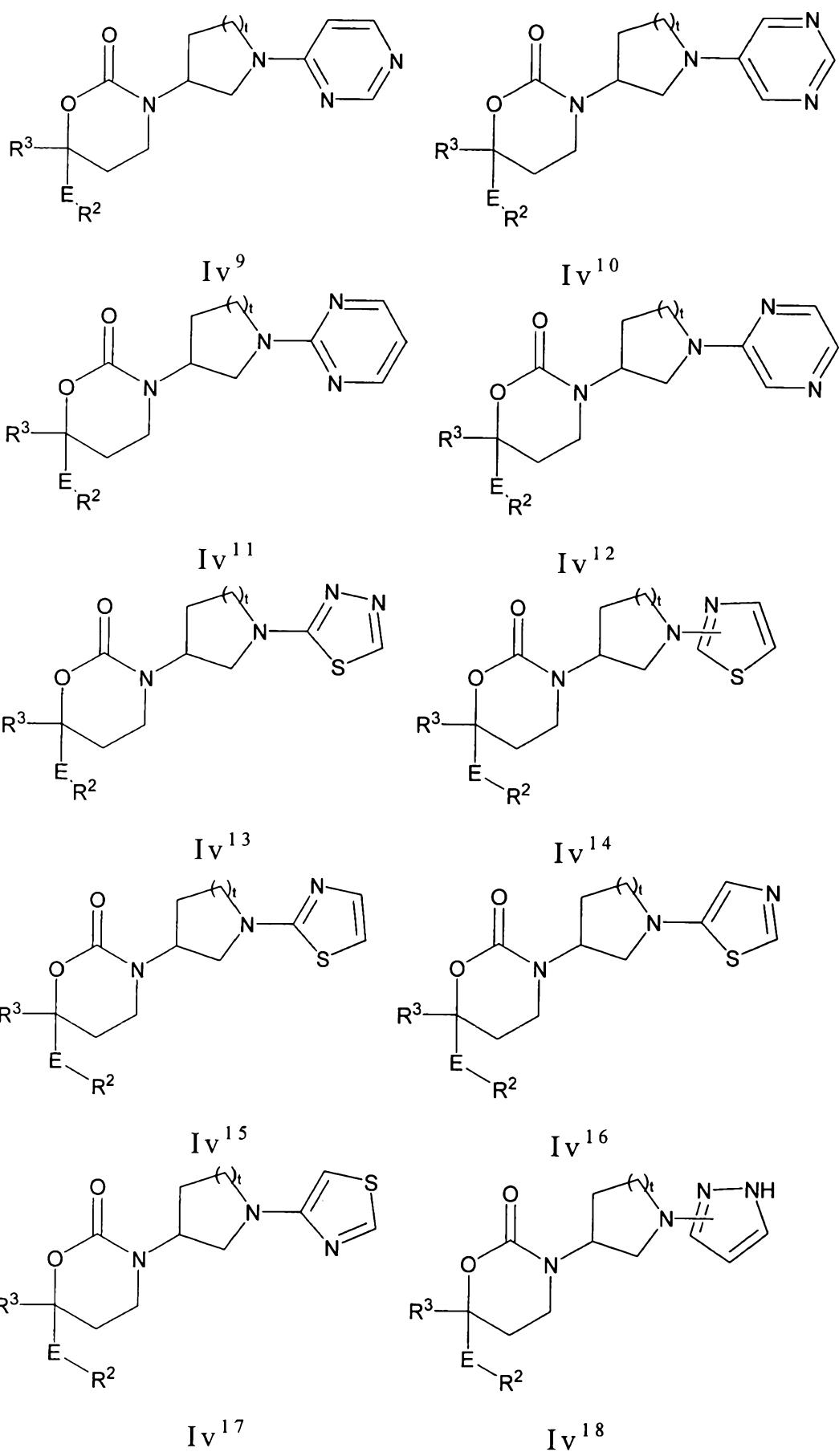
或者，對於緊接式 Iu^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， t 較佳為 2； R^2 較佳為苯基或氟苯基；且 R^3 較佳為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

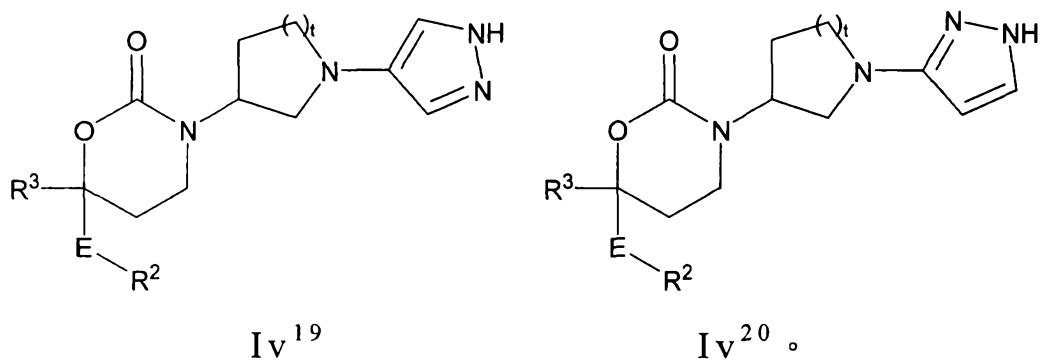
或者，對於緊接式 Iu^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言，其中 t 為 2； R^2 較佳為苯基或氟苯基； R^3 較佳為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基；式 Iu^{1-20} 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環中之一或兩個環碳原子視情況經氟基、氯基、氟基、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、甲基、乙基或 CF_3 取代；式 Iu^{18-20} 中之吡唑環中之可取代環氮原子視情況經 (C_1-C_4) 烷基、(C_3-C_4) 環烷基、(C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基及 (C_1C_2)

鹵烷基取代；式 Iu¹⁻⁴ 中之吡啶環中之環氮視情況經側氨基取代。[哌啶上無取代-是否正確？]

本發明之另一具體實例為一種式 Iv¹⁻²⁰ 中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物：







在式 IV^{1-20} 中，式 IV^{1-20} 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環視情況經至多四個如上文對於 Cy^2 所述之取代基取代（涵蓋與氫鍵結之環碳及與氫原子鍵結之環氮原子上之取代，亦即，「可取代環氮原子」）。 Cy^2 之合適取代基及 R^2 、 R^3 及 E 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義。t 為 1、2 或 3。或者，式 IV^{1-20} 中之吡咯啶、哌啶及氮雜環庚烷環及吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環之合適取代基係如式 If 中分別對於 G^1 及 G^2 所述，且 R^2 、 R^3 及 E 之值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義。或者，吡咯啶、哌啶及氮雜環庚烷環之合適取代基包括側氧基、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、鹵素、氟基及硝基；式 IV^{18-20} 中之吡唑環中之可取代環氮原子的合適取代基包括(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基(C_1-C_2)烷基及(C_1-C_4)鹵烷基；式 IV^{1-20} 中之吡啶、嗒阱、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環中

之環碳原子的合適取代基包括氟、氯、氰基、羥基、胺基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_4) 環烷基、 (C_3-C_4) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基、鹵基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 鹵烷氧基、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基氨基羧基、二 (C_1-C_4) 烷基氨基羧基、 (C_3-C_4) 環烷基氨基羧基、 $\{(C_1-C_4)\text{烷基}\}\{(C_3-C_4)\text{環烷基}\}$ 氨基羧基及 (C_1-C_4) 烷基羧基氨基；式 Iv¹⁻⁴ 中之吡啶環中之環氮視情況經側氧基取代；且 R^2 、 R^3 及 E 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義。

對於緊接式 Iv¹⁻²⁰ 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Iv¹⁻²⁰ 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^3 為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Iv¹⁻²⁰ 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^2 為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自鹵基、氰基、 $CONH_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氰基-2-甲基丙基。

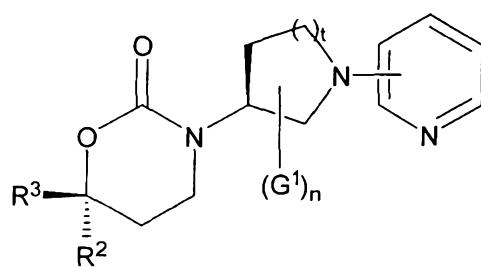
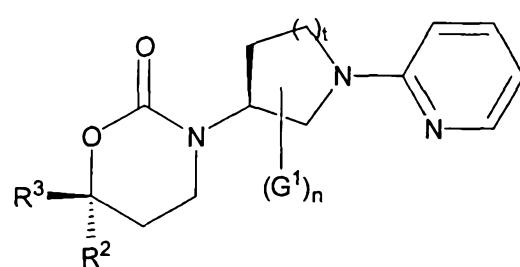
對於緊接式 Iv¹⁻²⁰ 之後之段落中所述的具體實例中之每

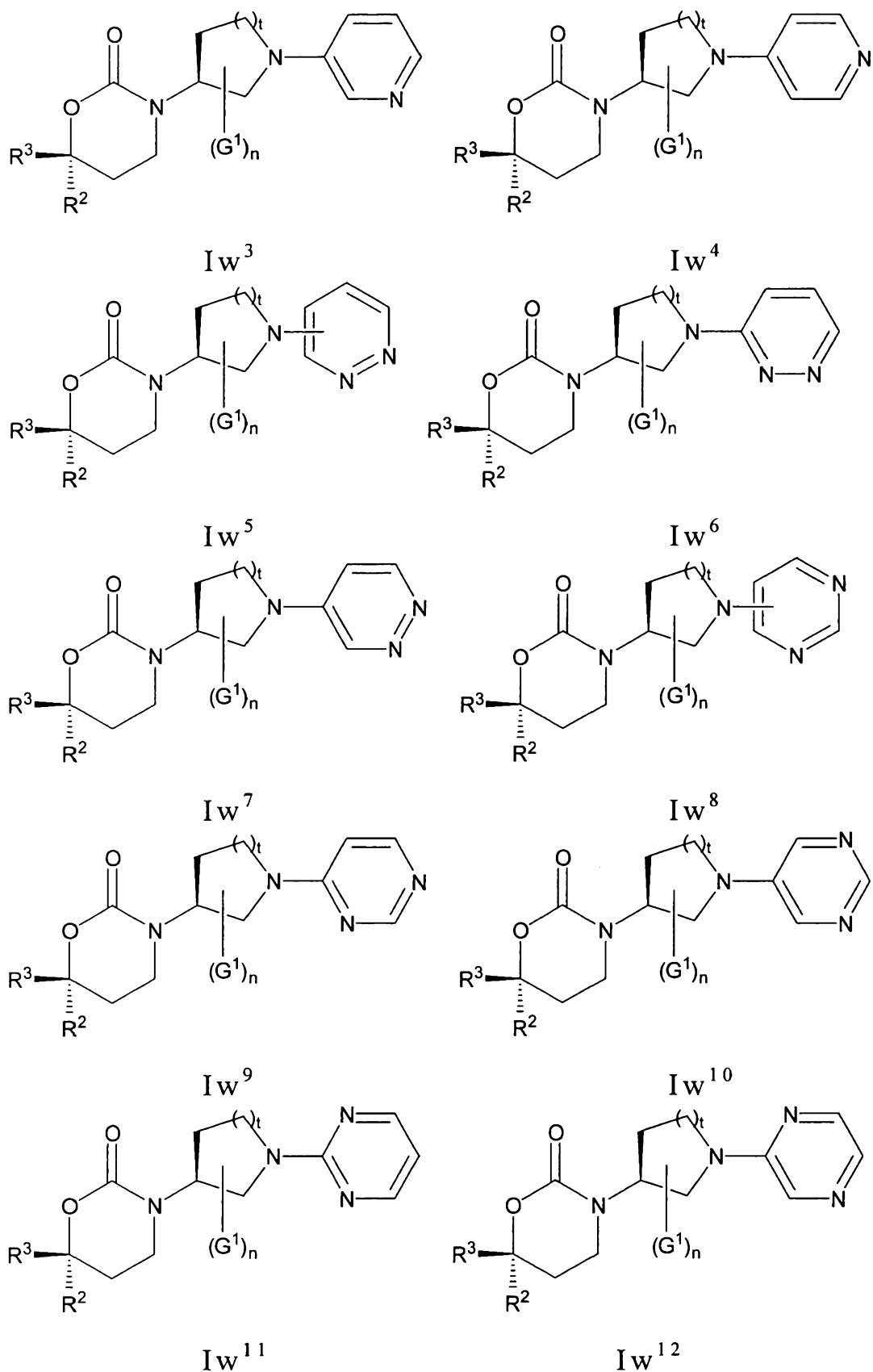
一者而言， R^2 為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自齒基、氟基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)齒烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 為 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

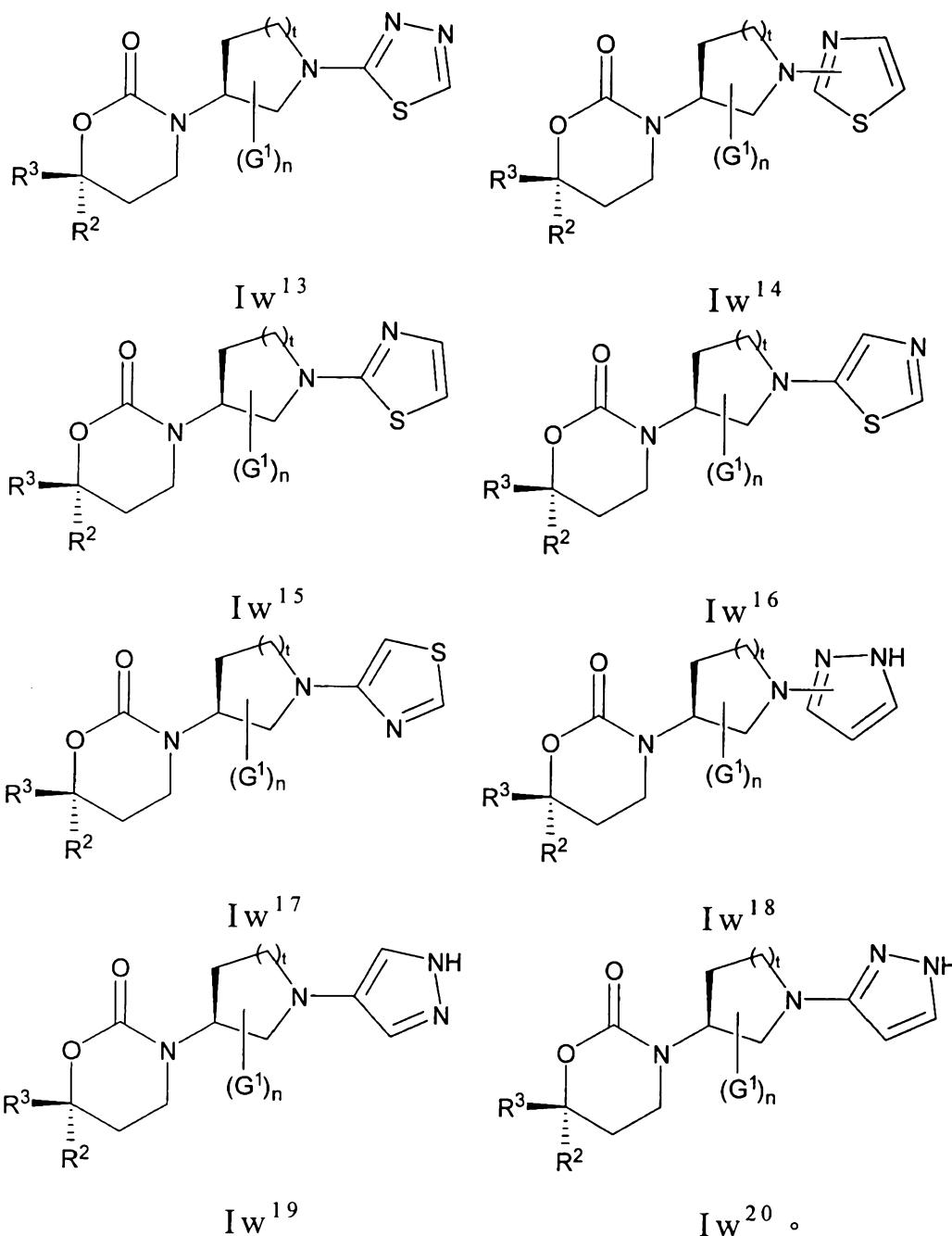
對於緊接式 Iv^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， t 較佳為 2； R^2 為苯基或氟苯基；且 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

對於緊接式 Iv^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， t 較佳為 2； R^2 為苯基或氟苯基； R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基；式 Iv^{1-20} 中之吡啶、噁唑、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環中之一或兩個環碳原子視情況經氟基、氯基、氰基、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、甲基、乙基或 CF_3 取代；式 Iv^{18-20} 中之吡唑環中之可取代環氮原子視情況經(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基(C_1-C_2)烷基及(C_1-C_2)齒烷基取代；式 Iv^{1-4} 中之吡啶環中之環氮視情況經側氨基取代。

本發明之另一具體實例為一種式 Iw^{1-20} 中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

 Iw^1  Iw^2





在式 Iw^{1-20} 中，式 Iw^{1-20} 中之吡啶、嗒啡、嘧啶、吡啡、吡唑、噻唑及噻二唑環視情況經至多四個如上文對於 Cy^2 所述之取代基取代（涵蓋與氫鍵結之環碳及與氫原子鍵結之環氮原子上之取代，亦即，「可取代環氮原子」）。 Cy^2 之合適取代基及 R^2 及 R^3 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或

第十二具體實例中之任一者所定義； G^1 之合適值係如對於式 If 所述；n 為 0，1 或 2；且 t 為 1、2 或 3。或者， G^1 之合適值係如對於式 If 所述；式 Iw^{1-20} 中之吡啶、嗒啡、嘧啶、吡啡、吡唑、噻唑及噻二唑環之取代基係如式 If 中對於 G^2 所述；n 為 0、1 或 2；t 為 1、2 或 3；且 R^2 及 R^3 之值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義。或者， G^1 之合適值包括側氧基、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、鹵素、氟基及硝基；式 Iw^{18-20} 中之吡唑環中之可取代環氮原子的合適取代基包括(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基(C_1-C_2)烷基及(C_1-C_4)鹵烷基；式 Iw^{1-20} 中之吡啶、嗒啡、嘧啶、吡啡、吡唑、噻唑及噻二唑環中之環碳原子的合適取代基包括氟、氯、溴基、羥基、氨基、(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_4)環烷基、(C_3-C_4)環烷基(C_1-C_2)烷基、鹵基(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)鹵烷氧基、 $CONH_2$ 、(C_1-C_4)烷基氨基羧基、二(C_1-C_4)烷基氨基羧基、(C_3-C_4)環烷基氨基羧基、{(C_1-C_4)烷基}{(C_3-C_4)環烷基}氨基羧基及(C_1-C_4)烷基羧基氨基；式 Iw^{1-4} 中之吡啶環中之環氮視情況經側氧基取代；n 為 0、1 或 2；t 為 1、2 或 3；且 R^2 及 R^3 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義。

或者，對於緊接式 Iw^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^3 較佳為 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、

$\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

或者，對於緊接式 Iw^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^3 較佳為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

或者，對於緊接式 Iw^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^2 較佳為視情況經1個、2個或3個選自鹵基、氰基、 CONH_2 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 較佳為 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

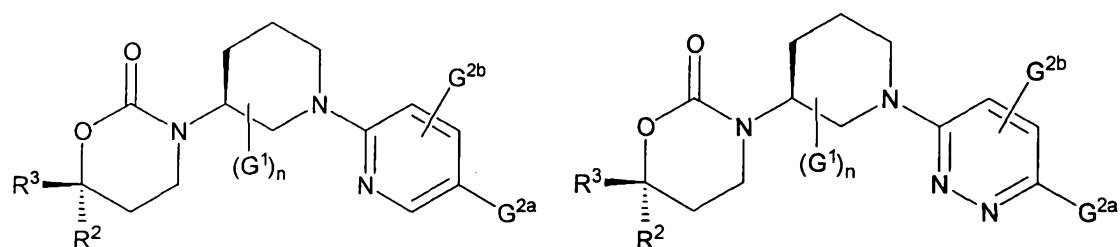
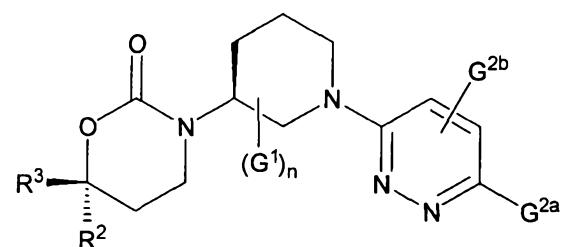
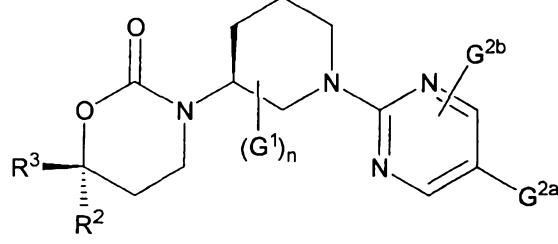
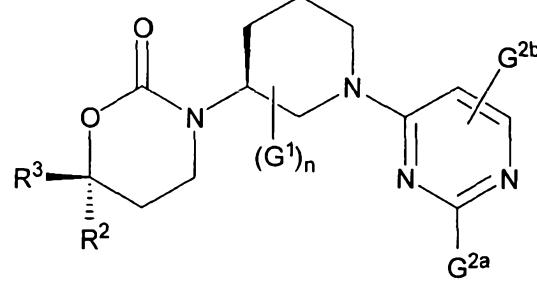
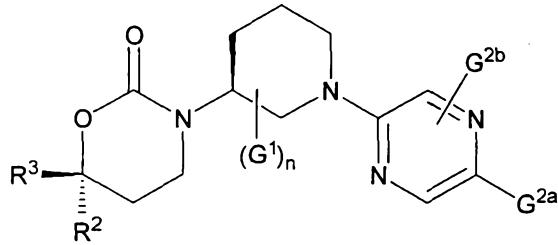
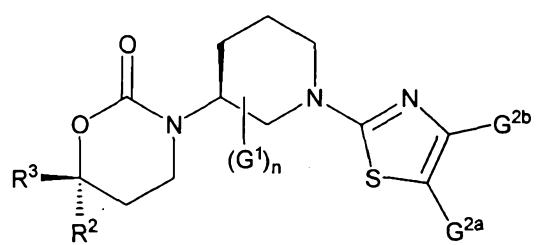
或者，對於緊接式 Iw^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^2 較佳為視情況經1個、2個或3個選自鹵基、氰基、 CONH_2 、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)鹵烷基及 SO_2Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 較佳為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

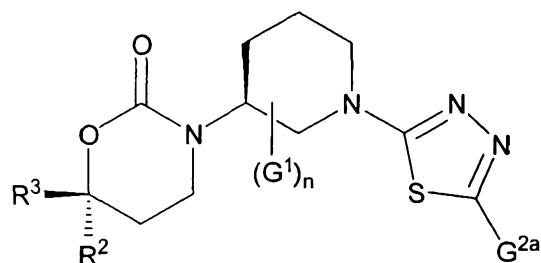
或者，對於緊接式 Iw^{1-20} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， t 較佳為2； R^2 較佳為苯基或氟苯基；且 R^3 較佳為2-羥基-2-甲基丙基或2-氰基-2-甲基丙基。

或者，對於緊接式 Iw^{1-20} 或其醫藥學上可接受之鹽之後的段落中所述的具體實例中之每一者而言，其中 t 為2； R^2

為苯基或氟苯基；R³為2-羥基-2-甲基丙基或2-氯基-2-甲基丙基；式Iw¹⁻²⁰中之吡啶、噁唑、嘧啶、吡阱、吡唑、噻唑及噻二唑環中之一或兩個環碳原子視情況經氟基、氯基、氰基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、甲基、乙基或CF₃取代；式Iw¹⁸⁻²⁰中之吡唑環中之可取代環氮原子視情況經(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₄)環烷基、(C₃-C₄)環烷基(C₁-C₂)烷基及(C₁-C₂)鹼烷基取代；式Iw¹⁻⁴中之吡啶環中之環氮視情況經側氨基取代。

本發明之另一具體實例為一種由式It¹⁻⁶中之任一者表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

IX¹IX²IX³IX⁴IX⁵IX⁶

Ix⁷。

在式 Ix¹⁻⁷ 中，G¹ 為側氨基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氨基、(C₁-C₄)鹵烷基、(C₁-C₄)鹵烷氨基、鹵素、氟基及硝基；n 為 0、1 或 2；G^{2a} 及 G^{2b} 為獨立地選自氫、氟、氯、溴基、羥基、氨基、(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₄)環烷基、(C₃-C₄)環烷基(C₁-C₂)烷基、鹵基(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氨基、(C₁-C₄)鹵烷氨基、CONH₂、(C₁-C₄)烷基氨基羧基、二(C₁-C₄)烷基氨基羧基、(C₃-C₄)環烷基氨基羧基、{(C₁-C₄)烷基}{(C₃-C₄)環烷基}氨基羧基及(C₁-C₄)烷基羧基氨基；且 R² 及 R³ 之合適值係如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二具體實例中之任一者所定義。

或者，對於緊接式 Ix¹⁻⁷ 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言，R³ 較佳為 MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氯基-2-甲基丙基。

或者，對於緊接式 Ix¹⁻⁷ 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言，R³ 較佳為 H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氯基-2-甲基丙基。

或者，對於緊接式 Ix^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^2 較佳為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自鹵基、氟基、CONH₂、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)鹵烷基及 SO₂Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 較佳為 MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-羥丙基、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥乙基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

或者，對於緊接式 Ix^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^2 較佳為視情況經 1 個、2 個或 3 個選自鹵基、氟基、CONH₂、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)鹵烷基及 SO₂Me 之取代基取代之苯基；且 R^3 較佳為 H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-羥基-3-甲基丁基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

在另一替代具體實例中，對於緊接式 Ix^{1-7} 之後之段落中所述的具體實例中之每一者而言， R^2 較佳為苯基或氟苯基；且 R^3 較佳為 2-羥基-2-甲基丙基或 2-氟基-2-甲基丙基。

本發明進一步提供藉由使 11 β -HSD1 與本發明之式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix^{1-7} 之化合物接觸來抑制 11 β -HSD1 之方法。

本發明進一步提供使用本發明之式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix^{1-7} 之化合物抑制或減少細胞中皮質酮轉化成皮質醇之方法。

本發明進一步提供使用本發明之式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix¹⁻⁷ 之化合物抑制或減少細胞中產生皮質醇之方法。

本發明進一步提供使用本發明之式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix¹⁻⁷ 之化合物增加有需要之個體之胰島素敏感性的方法。

本發明進一步提供使用本發明之式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix¹⁻⁷ 之化合物治療患有與 11 β -HSD1 之活性或表現相關之疾病之個體的方法。

上述結構式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、Im¹⁻¹²、In¹⁻¹²、Io¹⁻¹²、Ip¹⁻⁷、Iq¹⁻²¹、Ir¹⁻²¹、Is¹⁻²¹、It¹⁻⁷、Iu¹⁻²⁰、Iv¹⁻²⁰、Iw¹⁻²⁰ 或 Ix¹⁻⁷ 中之變數之較佳值提供於下文中：

A¹ 為鍵結。或者，A¹ 為(C₁-C₃)伸烷基。在另一特定具體實例中，A¹ 為亞甲基。在另一特定具體實例中，當 R¹ 存在時，A¹ 為 CH。

R¹ 為(C₁-C₆)烷基。或者，R¹ 為甲基或乙基。

Cy¹ 為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。或者，Cy¹ 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基。在另一替代具體實例中，Cy¹ 為視情況經取代之苯

基。在又一特定具體實例中， Cy^1 經氟或溴取代。在另一具體實例中， A^2 為鍵結， Cy^2 為 H 且 Cy^1 為視情況經取代之單環環烷基。在另一具體實例中， A^2 為鍵結， Cy^2 為 H 且 Cy^1 為視情況經取代之環己基。在另一具體實例中， A^2 為鍵結， Cy^2 為 H 且 Cy^1 為經氟、氯、溴、甲基、甲氧基、三氟甲基、羥甲基或 2-羥基-2-丙基取代之苯基。在另一具體實例中， Cy^1 為經三氟甲氧基或 2,2,2-三氟乙氧基取代之苯基。或者， Cy^1 為視情況經取代之雜環基。在另一具體實例中， Cy^1 為視情況經取代之吡咯啶基、哌啶基或氮雜環庚烷基。

A^2 為鍵結且 Cy^2 為氫。或者， A^2 為鍵結且 Cy^2 為環丙基。或者， A^2 為鍵結且 Cy^2 為(C_3-C_7)環烷基。或者， A^2 為鍵結且 Cy^2 為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。在另一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基。在又一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為視情況經取代之苯基。在又一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 經 1 至 4 個獨立地選自氯或氟之基團取代。在又一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為二氟苯基。在又一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為氟苯基。在又一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 視情況經 2-噻吩基、1-吡唑基、3-吡唑基、1,2,4-噻二唑-3-基、噻唑基或 2-側氨基-1,2-二氫-5-吡啶基取代。在又一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為經胺基(C_1-C_6)烷基取代之苯基或噻吩基。在另一具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為視情況

經取代之噁唑基、嘧啶基、吡啶基、1,2-二氫-2-側氧基吡啶基、2,3-二氫-3-側氧基噁唑基、1,2-二氫-2-側氧基嘧啶基、3,4-二氫-4-側氧基嘧啶基或1,2-二氫-2-側氧基吡啶基。在又一具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為未經取代、經甲基取代或經乙基取代之噁唑基、嘧啶基、吡啶基、1,2-二氫-2-側氧基吡啶基、2,3-二氫-3-側氧基噁唑基、1,2-二氫-2-側氧基嘧啶基、3,4-二氫-4-側氧基嘧啶基或1,2-二氫-2-側氧基吡啶基。在又一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基、1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基或1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁唑-3-基。在另一具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為視情況經取代之雜環基。在另一具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為經一個側氧基及至多3個獨立地選自氨基、氟基、氯基、氰基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基或三氟甲基之基團取代之雜環基。在又一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基、6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫吡啶-3-基、1,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基、1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基、1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基、2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫吡啶-4-基、1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噁唑-3-基、1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫噁唑-3-基、1-乙基-5-甲基

-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基或6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫嗒唻-3-基。在另一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為視情況經至多2個獨立地選自氨基、鹵基、氰基、CONH₂、(C₁-C₄)烷基氨基羧基、二(C₁-C₄)烷基氨基羧基、環(C₃-C₅)烷基氨基羧基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基或(C₁-C₂)鹵烷基、(C₁-C₂)鹵烷氧基之基團取代之雜芳基。在又一具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為視情況經至多2個獨立地選自氨基、鹵基、氰基、CONH₂、(C₁-C₄)烷基氨基羧基、二(C₁-C₄)烷基氨基羧基、環(C₃-C₅)烷基氨基羧基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基或(C₁-C₂)鹵烷基、(C₁-C₂)鹵烷氧基之基團取代之吡啶基、N-側氧基-吡啶基、嗒唻基、嘧啶基、吡唻基、噻二唑基或噻唑基。在又一具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為視情況經至多2個獨立地選自氨基、氟基、氯基、氰基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、CONHt-Bu、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或三氟甲基之基團取代之吡啶基、N-側氧基-吡啶基、嗒唻基、嘧啶基、吡唻基、噻二唑基或噻唑基。在又一具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為視情況經至多2個獨立地選自氨基、氟基、氯基、氰基、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或三氟甲基之基團取代之吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嗒唻-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡唻-3-基、1,3,4-噻二唑-2-基、噻唑-2-基或噻唑-5-基。在又一具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為視情況經至多2個獨立地選自氟基、氯基、氰基、CONHMe、CONMe₂、

CONHc-Pr 、甲基、乙基、甲氨基、乙氨基或三氟甲基之基團取代之吡啶基或噻唑基。在又一特定具體實例中， A^2 為鍵結且 Cy^2 為 5-氟吡啶-2-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯基吡啶-2-基、5-胺甲醯基吡啶-2-基、5-(甲基胺甲醯基)吡啶-2-基、5-(二甲基胺甲醯基)吡啶-2-基、6-甲氨基吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、5-氯吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、6-甲基嗒唻-3-基、2-甲基嘧啶-5-基、2-甲基嘧啶-4-基、5-甲基吡唻-2-基、5-氯基吡唻-2-基、6-氯基吡唻-2-基、5-(二甲基胺甲醯基)噻唑-2-基、6-胺甲醯基吡唻-2-基、6-乙氨基-5-甲基吡啶-3-基或 5-(環丙基胺甲醯基)吡啶-2-基。

R^3 為羥基(C_2-C_4)烷基。或者， R^3 為二羥基(C_3-C_4)烷基。在另一特定具體實例中， R^3 為 $\omega\text{-H}_2\text{NCO}(C_1-C_3)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 (C_1-C_2) 烷氧基(C_1-C_3)烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{O}(C_2-C_4)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}(C_2-C_4)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為側氧基(C_2-C_4)烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為烯基。在又一特定具體實例中， R^3 為烯丙基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $2\text{-羥基}-2\text{-甲基丙基}$ 、 3-羥丙基 、 2-羥丙基 或 2-羥乙基 。在又一特定具體實例中， R^3 為 $2,3\text{-二羥丙基}$ 。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 。在又一特定具體實例中， R^3 為 $2\text{-}(4\text{-嗎福林基})乙基$ 。在又一具體實例中， R^3 為 $\text{MeSO}_2\text{NH}(C_2-C_4)$

烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

R^3 為 $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基。 R^3 為 羥基 ($\text{C}_2\text{-}\text{C}_5$) 烷基。

在又一特定具體實例中， R^3 為 3-羥丁基、3-羥基-3-甲基丁基、3-羥丙基、2-羥丙基、2-羥基-2-甲基丙基或 2-羥乙基。或者， R^3 為 二羥基 ($\text{C}_3\text{-}\text{C}_4$) 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 2,3-二羥丙基。 R^3 為 胺基 ($\text{C}_2\text{-}\text{C}_5$) 烷基或 甲基胺基 ($\text{C}_2\text{-}\text{C}_5$) 烷基，其各自視情況經羥基取代。在另一特定具體實例中， R^3 為 視情況經羥基取代之 $\text{H}_2\text{NCONH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)$ 烷基。在另一特定具體實例中， R^3 為 視情況經羥基取代之 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)$ 烷基。在另一特定具體實例中， R^3 為 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)$ 烷基 $\text{HNCONH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{MeC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{MeOC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{MeNHC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{MeHNC}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 視情況經羥基取代之 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2)$ 烷 氧 基 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$) 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 視情況經羥基取代之 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2)$ 烷 硫 基 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$) 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{O}(\text{C}_2\text{-}\text{C}_4)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}(\text{C}_2\text{-}\text{C}_4)$ 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 側 氧 基 ($\text{C}_2\text{-}\text{C}_4$) 烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{MeCO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2)$ 烷基)。在又一特

定具體實例中， R^3 為 $\text{HOOC}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{)烷基}$ 。在又一特定具體實例中， R^3 為烯基。在又一特定具體實例中， R^3 為烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為烯丙基。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{MeC(=O)NH}(\text{C}_2\text{-}\text{C}_4\text{)烷基}$ 。在又一特定具體實例中， R^3 為 $\text{MeOC(=O)NH}(\text{C}_2\text{-}\text{C}_4\text{)烷基}$ 。在又一特定具體實例中， R^3 為氰基烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為烷基磺醯基胺基烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為烷基磺醯基烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為視情況經羥基取代之 $\text{MeSO}_2\text{NH}(\text{C}_2\text{-}\text{C}_4\text{)烷基}$ 。在又一特定具體實例中， R^3 為胺基羧基胺基烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為胺基羧基烷基。在又一特定具體實例中， R^3 為 2-(4-嗎福林基)乙基。在又一特定具體實例中， R^3 為 2-(1-咪唑基)乙基。在又一特定具體實例中， R^3 為 2-(1-胺基咪唑基)乙基。

在另一具體實例中， R^3 為 $(\text{C}_3\text{-}\text{C}_4\text{)環烷基}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{)烷基}$ 。在另一特定具體實例中， R^3 為 $(1\text{-羥基環丙基})\text{甲基}$ 。在另一特定具體實例中， R^3 為 $1\text{-}(羥甲基)環丙基\text{)甲基}$ 。在另一特定具體實例中， R^3 為 $(1\text{-胺甲醯基環丙基})\text{甲基}$ 。在另一特定具體實例中， R^3 為 2-(1-四氫吖喫基)乙基、2-(1-吡咯啶基)乙基、2-(3-氟-1-吡咯啶基)乙基、2-(2-側氧基-1-吡咯啶基)乙基、2-(1,1-二側氧基-2-異四氫噻唑基)乙基、2-(3-側氧基-1-哌啶基)乙基、(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基、2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基、(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基或 2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基。在另一具體實例中， R^3 為雜環基 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3\text{)烷基}$ 。

在另一特定具體實例中， R^3 為 $H_2NCOCHMeCH_2-$ 、 $H_2NCOC(Me)_2CH_2-$ 、 $NCCHMeCH_2-$ 、 $NCC(Me)_2CH_2-$ 、 $H_2NCH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $MeCONHCH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $MeOCONHCH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $MeSO_2NHCH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $HOCH_2CHMeCH_2-$ 、 $HOCH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $MeSO_2NMeCH_2CH_2-$ 或 $MeSO_2NMeCH_2CH_2CH_2-$ 。在另一特定具體實例中， R^3 為甲基、乙基、 $FCMe_2CH_2-$ 、 $MeC(=O)NHCMe_2CH_2-$ 、 $MeOC(=O)NHCMe_2CH_2-$ 或 $MeS(=O)_2NHCMe_2CH_2-$ 。

E 為鍵結。

R^2 為視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或環烷基。在一特定具體實例中， R^2 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基。在另一特定具體實例中， R^2 為視情況經取代之苯基。在又一特定具體實例中， R^2 為氟苯基。 R^2 為(C_3-C_5)烷基。在一特定具體實例中， R^2 為異丙基。在另一具體實例中， R^2 為視情況經取代之噻吩基。在另一特定具體實例中， R^2 為第三丁基。

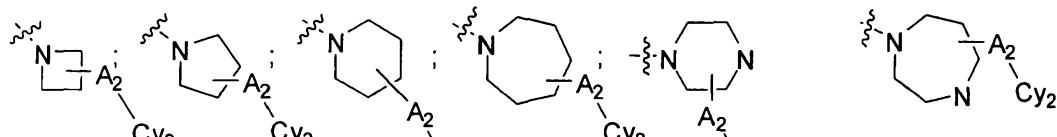
在本發明之另一具體實例中，適用於包含式 I 或 Ia-II 或 Im^{1-12} 、 In^{1-12} 、 Io^{1-12} 、 Ip^{1-7} 、 Iq^{1-21} 、 Ir^{1-21} 、 Is^{1-21} 、 It^{1-7} 、 Iu^{1-20} 、 IV^{1-20} 、 Iw^{1-20} 或 Ix^{1-7} 之化合物之醫藥組合物的限制條件亦適用於利用式 I 或式 Ia-II 或 Im^{1-12} 、 In^{1-12} 、 Io^{1-12} 、 Ip^{1-7} 、 Iq^{1-21} 、 Ir^{1-21} 、 Is^{1-21} 、 It^{1-7} 、 Iu^{1-20} 、 IV^{1-20} 、 Iw^{1-20} 或 Ix^{1-7} 之化合物中之任一者的治療方法。

本發明之另一具體實例為一種式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、Il、 Im^{1-12} 、 In^{1-12} 、 Io^{1-12} 、 Ip^{1-7} 、

Iq^{1-21} 、 Ir^{1-21} 、 Is^{1-21} 、 It^{1-7} 、 Iu^{1-20} 、 Iv^{1-20} 、 Iw^{1-20} 或 Ix^{1-7} 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中以下限制條件中之任一者或其任何組合適用：

限制條件 1：若 (a) R^3 或 $E-R^2$ 為經鹵素或(C_1-C_2)烷氧基取代之(C_1-C_4)烷基或苄基且 (b) n 不為零，則在環中氮原子之 β 位上 Y 不可為側氨基或(C_1-C_3)烷基。

限制條件 2：若 A_1 為(C_2-C_3)伸烷基，則 $-Cy^1-A_2-Cy_2$ 不



可為
，

其中由 Cy^1 表示之含氮雜環視情況經取代。

限制條件 3：若 (a) A^1 與 A^2 均為鍵結，(b) R^3 為視情況經胺基、烷基、烷氧基、側氨基、羧基、羥基、氟或礦醯基取代之烷基或未經取代之炔基，(c) $E-R^2$ 為 (i) 視情況經取代之烷基或視情況經取代之碳環芳族基，其中取代基為胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羧基、羥基、鹵素或礦醯基，或 (ii) 未經取代之環烷基，且 (d) Cy^2 為 H，則 Cy_1 不為 (i) 未經取代之單環環烷基或 (ii) 經取代或未經取代之碳環芳族基。

限制條件 4：若 (a) A^1 與 A^2 均為鍵結，(b) R^3 為視情況經胺基、烷基、烷氧基、側氨基、羧基、羥基、氟或礦醯基取代之烷基或未經取代之炔基，(c) $E-R^2$ 為 (i) 視情況經取代之烷基或視情況經取代之碳環芳族基，其中取代基為胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羧基、羥基、鹵素或礦醯基，或 (ii) 未經取代之環烷基，且 (d) Cy^1

為視情況經取代之碳環芳族基，則 Cy^2 不為未經取代之碳環芳族基。

限制條件 5：若 (a) A^1 為視情況經胺基、烷基、烷氧基、側氨基、羧基、羥基、氟或礦醯基取代之烷基，(b) R^3 為經胺基、烷基、烷氧基、側氨基、羧基、羥基、氟或礦醯基取代之烷基或未經取代之炔基，(c) $E-R^2$ 為 (i) 視情況經取代之烷基或視情況經取代之碳環芳族基，其中取代基為胺基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羧基、羥基、鹵素或礦醯基，或 (ii) 未經取代之環烷基，則 Cy^1 為視情況經(C_1-C_4)烷氧基或鹵素取代之碳環芳族基。

限制條件 6：若 (a) A^1 為鍵結或伸烷基，(b) Cy^1 為(C_3-C_7)環烷基、芳基或雜芳基，且 (c) E 為鍵結，則 R^2 不為視情況經鹵素或羥基取代之 3,4-二烷氧基苯基或視情況經鹵素取代之 3,4-二環烷氧基苯基或視情況經鹵素取代之 3,4-二烷氧基烷氧基苯基。

限制條件 7：若 (a) A^1 為鍵結，(b) Cy^1 為苯基，(c) A^2 為未經取代之亞甲基，(d) Cy^2 為 H，且 (e) n 為 1，則 Y 不為與噁啡酮環中之氮相鄰之側氨基。

限制條件 8：若 E 為鍵結或 C_1 伸烷基， R_2 為芳基、雜芳基或雜環基， A^1 為(C_1)伸烷基， R^3 為視情況經氟化之(C_1-C_5)烷基、(C_2-C_5)烯基或(C_2-C_6)炔基，且 Cy^1 為視情況經取代之苯基，則 Cy^1 在鄰位上未經視情況經取代之芳基、雜芳基、雜環基或環烷基取代。

本發明之另一具體實例為一種式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、

If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik 或 II 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中所有上述限制條件皆適用。本發明之又一具體實例為一種式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中上述限制條件 3-8 適用。

本發明之另一具體實例為一種醫藥組合物，其包含：i) 醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑；及 ii) 式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik 或 II 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中上述限制條件 1、2、6 及 8 適用。

本發明之另一具體實例為一種醫藥組合物，其包含：醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑；及 ii) 式 I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik 或 II 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物，其中限制條件 6 及 8 適用。

在一具體實例中，當個體正處於治療中以降低眼內壓時，限制條件 2 適用。

在一具體實例中，當正針對心血管病症治療個體時，限制條件 2 適用。

在一具體實例中，當正針對血脂異常或高血壓治療個體時，限制條件 2 適用。

在一具體實例中，當正針對動脈粥樣硬化、血脂異常或心血管病症治療個體時，限制條件 8 適用。

在一具體實例中，當正針對糖尿病、動脈粥樣硬化、

血脂異常、高血壓、肥胖或心血管病症治療個體時，限制條件 8 適用。

在另一具體實例中，限制條件 2 及 8 適用於利用式 I 或式 Ia-II 之化合物中之任一者的治療方法。

定義

術語「烷基（alkyl）」意謂具有 1-10 碳原子之直鏈或支鏈烴基且包括（例如）甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基及其類似基團。

術語「碳環芳族基（carbocyclic aromatic group）」應具有與美國專利第 7,186,844 中所使用之術語「芳基（aryl）」相同之含義，該專利以引用的方式全部併入本文中。為進一步清楚起見，如美國專利第 7,186,844 號中所使用之術語「碳環芳族基」意謂遵守休克爾氏 $4n + 2$ 規則（Huckel's $4n + 2$ rule）之全碳單環或多環環系統（M. B. Smith 及 J. March, 「March's Advanced Organic Chemistry」第 5 版，第 57 頁，Wiley-Interscience, 2001）且包括（例如）苯及萘。

術語「環烷基（cycloalkyl）」意謂具有 3-10 個碳原子之單環、雙環或三環飽和烴環且包括（例如）環丙基（c-Pr）、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[2.2.1]庚基、螺[4.4]壬烷、金剛烷基及其類似基團。

術語「芳基」意謂芳族基，其為苯基、萘基、二氫茚基或四氫萘基。芳基視情況經 1-4 個取代基取代。例示性取

代基包括烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 CONH_2 、N-單烷基取代的醯胺基及 N,N-二烷基取代的醯胺基。

術語「雜芳基 (heteroaryl)」意謂 5 葓及 6 葓雜芳族基團，其可視情況與含有 0-4 個選自 N、O 及 S 之雜原子的飽和或不飽和環稠合且包括（例如）下列雜芳族基團：2-噻吩基或 3-噻吩基；2-呋喃基或 3-呋喃基；2-吡咯基或 3-吡咯基；2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基；2-吡阱基；2-嘧啶基、4-嘧啶基或 5-嘧啶基；3-嗒阱基或 4-嗒阱基；1H-吲哚-6-基；1H-吲哚-5-基；1H-苯并咪唑-6-基；1H-苯并咪唑-5-基；2-喹唑啉基、4-喹唑啉基、5-喹唑啉基、6-喹唑啉基、7-喹唑啉基或 8-喹唑啉基；2-喹喏啉基、3-喹喏啉基、5-喹喏啉基、6-喹喏啉基、7-喹喏啉基或 8-喹喏啉基；2-喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、6-異喹啉基、7-異喹啉基或 8-異喹啉基；2-噻唑基、4-噻唑基或 5-噻唑基；2-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基或 5-吡唑基；2-咪唑基、3-咪唑基、4-咪唑基或 5-咪唑基。雜芳基視情況經取代。例示性取代基包括烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 CONH_2 、N-單烷基取代的醯胺基及 N,N-二烷基取代的醯胺基，或側氨基以形成 N-氧化物。

術語「雜環基 (heterocycl1)」意謂含有 1 至 4 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 葓、5 葓、6 葓及 7 葓飽

和或部分不飽和雜環。例示性雜環基包括吡咯啶、吡咯啶-2-酮、1-甲基吡咯啶-2-酮、哌啶、哌啶-2-酮、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶、1,2-二氫-2-側氧基吡啶、1,4-二氫-4-側氧基吡啶、哌啶-2-酮、3,4,5,6-四氫-4-側氧基嘧啶、3,4-二氫-4-側氧基嘧啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、四氫硫代哌喃、異噁唑啶、1,3-二氫戊環、1,3-二硫戊環、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,3-二噻烷、1,4-二噻烷、噁唑啶-2-酮、咪唑啶-2-酮、咪唑啶-2,4-二酮、四氫嘧啶-2(1H)-酮、嗎福林、N-甲基嗎福林、嗎福林-3-酮、1,3-氫氮雜環己烷-2-酮、硫代嗎福林、硫代嗎福林 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻噁唑 1,1-二氧化物、四氫-2H-1,2-噻吩 1,1-二氧化物、六氫-1,2,6-噻二啶 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻二唑 1,1-二氧化物、異四氫噻唑 1,1-二氧化物、6-側氧基-1,6-二氫噁唑-3-基、6-側氧基-1,6-二氫噁唑-4-基、5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基及 5-側氧基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基。雜環基可視情況經 1-4 個取代基取代。例示性取代基包括烷基、鹵烷基、鹵素及側氧基。

術語「螺環烷基 (spirocycloalkyl)」意謂與另一烷基或環烷基共用一個環碳之環烷基。

如本文所用之術語「個體 (subject)」及「患者 (patient)」可互換使用且意謂需要治療之哺乳動物，例如伴侶動物 (例如，狗、貓及其類似動物)、農場動物 (例如，牛、豬、馬、綿羊、山羊及其類似動物) 及實驗動物 (例如，大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似動物)。典型地，個體為需要治療之人

類。

當所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽由結構命名或描繪時，應瞭解，亦包括化合物或其醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物或水合物。「溶劑合物（solvate）」係指在結晶期間將溶劑分子併入晶格中之結晶形態。溶劑合物可包括水或諸如乙醇、異丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺及 EtOAc 之非水性溶劑。併入晶格中之溶劑分子為水的溶劑合物典型地稱作「水合物（hydrate）」。水合物包括化學計量之水合物以及含有可變量之水的組合物。

某些所揭示之化合物可以各種立體異構形式存在。立體異構物為僅空間排列不同之化合物。鏡像異構物為鏡像不可重疊之立體異構物對，此最通常係由於其含有充當手性中心之不對稱取代碳原子。「鏡像異構物（enantiomer）」意謂彼此互為鏡像且不可重疊之一對分子之一。非鏡像異構物為與鏡像不相關之立體異構物，此最通常係由於其含有兩個或兩個以上不對稱取代碳原子。結構式中之符號「*」表示存在手性碳中心。「R」及「S」表示一或多個手性碳原子周圍之取代基構型。因此，「R*」及「S*」表示一或多個手性碳原子周圍之取代基的相對構型。

「外消旋體（racemate）」或「外消旋混合物（racemic mixture）」意謂等莫耳量之兩種鏡像異構物之化合物，其中該等混合物不展現光學活性；亦即，其不使偏振光之平面旋轉。

「幾何異構物（geometric isomer）」意謂與碳碳雙鍵、

環烷基環或橋式雙環系統相關之取代基原子的定向不同的異構物。碳碳雙鍵之每一側上之原子（除 H 以外）可呈 E（取代基在碳碳雙鍵之相對側上）或 Z（取代基定位於同一側上）構型。

「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「順」及「反」指示相對於核心分子之構型。

本發明之化合物可藉由異構物特異性合成或自異構物混合物拆分而以個別異構物形式製備。習知拆分技術包括使用光學活性酸形成異構物對之各異構物之游離鹼的鹽（繼之以分步結晶及游離鹼再生），使用光學活性胺形成異構物對之各異構物之酸形式的鹽（繼之以分步結晶及游離酸再生），使用光學純酸、胺或醇形成異構物對之各異構物之酯或醯胺（繼之以層析分離及手性助劑移除），或使用各種熟知之層析方法拆分起始物質或最終產物之異構物混合物。

當所揭示之化合物之立體化學由結構命名或描繪時，所命名或描繪之立體異構物相對於其他立體異構物為至少 60 重量%、70 重量%、80 重量%、90 重量%、99 重量% 或 99.9 重量% 純。當單一鏡像異構物由結構命名或描繪時，所描繪或命名之鏡像異構物為至少 60 重量%、70 重量%、80 重量%、90 重量%、99 重量% 或 99.9 重量% 光學純。以重量計之光學純度百分數為鏡像異構物重量與鏡像異構物重量加上其光學異構物重量之比率。

當所揭示之化合物在未指示立體化學之情況下由結構

命名或描繪且該化合物具有至少一個手性中心時，應瞭解，名稱或結構涵蓋無相應光學異構物之化合物之一種鏡像異構物、化合物之外消旋混合物及相對於其相應光學異構物富含一種鏡像異構物之混合物。

當所揭示之化合物在未指示立體化學之情況下由結構命名或描繪且具有至少兩個手性中心時，應瞭解，名稱或結構涵蓋無其他非鏡像異構物之非鏡像異構物、無其他非鏡像異構物對之一對非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物、非鏡像異構物對之混合物、相對於其他非鏡像異構物富含一種非鏡像異構物之非鏡像異構物混合物及相對於其他非鏡像異構物對富含一種非鏡像異構物對之非鏡像異構物對混合物。

本發明之化合物可以醫藥學上可接受之鹽的形式存在。對於醫學中使用而言，本發明之化合物之鹽係指無毒的「醫藥學上可接受之鹽（pharmaceutically acceptable salt）」。醫藥學上可接受之鹽形式包括醫藥學上可接受之酸性/陰離子鹽或鹼性/陽離子鹽。

醫藥學上可接受之鹼性/陽離子鹽包括鈉、鉀、鈣、鎂、二乙醇胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、L-離胺酸、L-精胺酸、銨、乙醇胺、哌啶及三乙醇胺鹽。

醫藥學上可接受之酸性/陰離子鹽包括乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽

(estolate) 、乙礦酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽
 (glyceptate) 、葡萄糖酸鹽、麴胺酸鹽、乙醇醯基對氨基苯
 烷酸鹽 (glycolylarsanilate) 、己基間苯二酚鹽
 (hexylresorcinate) 、氯溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基菸甲酸鹽、
 碘化物、羥乙礦酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順
 丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲礦酸鹽、甲基硫酸
 鹽、黏液酸鹽、菸礦酸鹽、硝酸鹽、雙羥菸酸鹽、泛酸鹽、
 磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、
 次乙酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、丹寧酸鹽
 (tannate) 、酒石酸鹽、茶氯酸鹽 (teocluate) 、甲苯礦酸
 鹽、及三乙碘化物鹽 (Triethiodide) 。

下列縮寫具有所指示之含義：

縮寫	含義
A%	面積百分率
Boc	第三丁氧羰基
(Boc) ₂ O	二碳酸二第三丁酯
Cbz	苄氧羰基
CbzCl	氯甲酸苄酯
c-Pr	環丙基
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DBU	1,8-二氮二環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	N,N'-二環己基碳化二亞胺
DCU	N,N'-二環己基脲

DIAD	偶氮二羧酸二異丙酯
DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DIEA	N,N-二異丙基乙基胺
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMPU	1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮
2,4-DNP	2,4-二硝基苯肼
DPTBS	二苯基第三丁基矽烷基
dr	非鏡像異構物比率
EDC.HCl	1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺
EDCI	鹽酸鹽
Equiv	當量
EtOAc	乙酸乙酯
Fmoc	1-[[9H-茀-9-基甲氧基]羰基]氨基]-
Fmoc-OSu	1-[[9H-茀-9-基甲氧基]羰基]氨基]-2,5-吡咯啶二酮
h , hr	小時
HOBT	1-羥基苯并三唑
HATU	2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽
HB TU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽
KHMDS	六甲基二矽氮烷鉀
LAH 或 LiAlH ₄	氫化鋰鋁

LC-MS	液相層析-質譜分析
LHMDS	六甲基二矽氮烷鋰
m-CPBA	間氯過氧化苯甲酸
Me	甲基
MsCl	甲礦醯氯
Min	分鐘
MS	質譜
NaH	氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaN ₃	疊氮化鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NMM	N-甲基嗎福林
NMP	N-甲基吡咯啶酮
Pd ₂ (dba) ₃	參(二亞苄基丙酮)二鉑(0)
PE	石油醚
Quant	定量產率
rt	室溫
Satd	飽和
SOCl ₂	亞硫醯氯
SFC	超臨界流體層析
SPA	閃爍親近檢定
SPE	固相萃取
TBAF	氟化四丁基銨

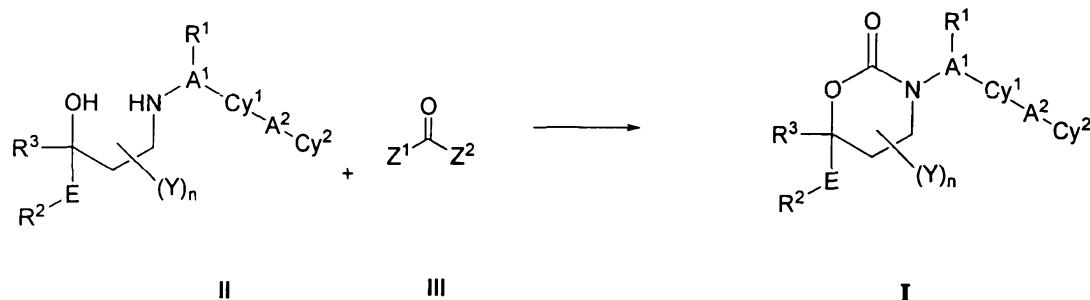
TBS	第三丁基二甲基矽烷基
TBDPS	第三丁基二苯基矽烷基
TBSCl	氯化第三丁基二甲基矽烷
TBDPSCl	氯化第三丁基二苯基矽烷
TEA	三乙胺或 Et_3N
TEMPO	2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基
Teoc	1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基]-
Teoc-OSu	1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基]吡咯啶-2,5-二酮
T_{ext}	外部溫度
T_{int}	內部溫度
TFA	三氟乙酸
Tlc, TLC	薄層層析
TMS	三甲基矽烷基
TMSCl	氯三甲基矽烷或氯化三甲基矽烷
t_R	滯留時間
TsOH	對甲苯磺酸

合成方法之一般描述

式 I 化合物可由若干方法製備。在以下討論中，除非另有註釋，否則 A^1 、 A^2 、 Cy^1 、 Cy^2 、E、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Y 及 n 具有上文所指示之含義。在下文所述之式 I 之合成中間物及最終產物含有可能干擾所要反應之潛在反應性官能基（例如氨基、羥基、硫醇基及羧酸基）的狀況下，使用中間物

之經保護形式可能是有利的。選擇、引入及隨後移除保護基之方法為熟習此項技術者所熟知(T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts 「Protective Groups in Organic Synthesis」 John Wiley & Sons, Inc., New York 1999)。該等保護基操作呈現於以下討論中且未明確描述。一般而言，反應流程中之試劑以等莫耳量使用；然而，在某些狀況下，可能需要使用過量之一種試劑以驅使反應完成。當過量試劑可易於藉由蒸發或萃取而移除時情況尤其如此。用於中和反應混合物中之HCl的鹼一般以稍過量至實質過量(1.05-5當量)使用。

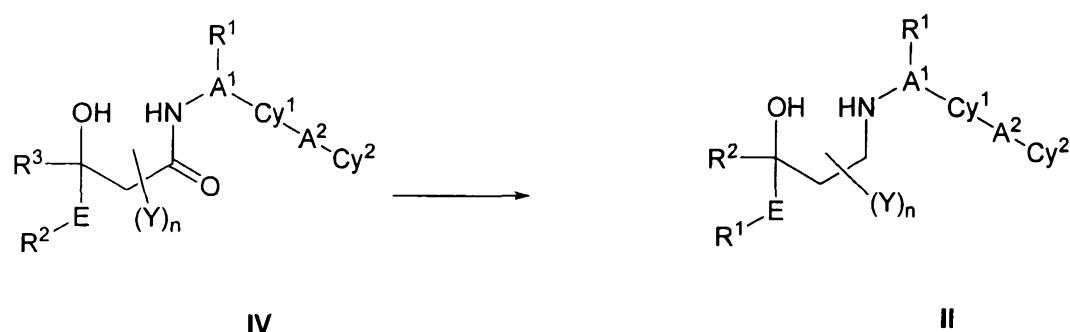
在第一方法中，式 I 化合物可藉由在 -10°C 至 120°C 下，通常在有機鹼或無機鹼（分別諸如三乙胺或 NaHCO_3 ）存在下，在惰性溶劑（諸如 THF、 CH_2Cl_2 、甲苯或 MeCN）中，使式 II 之氨基醇中間物與式 III 之試劑（其中 Z^1 及 Z^2 為諸如氯離子、1-咪唑基或芳氧基之離去基）反應來製備：



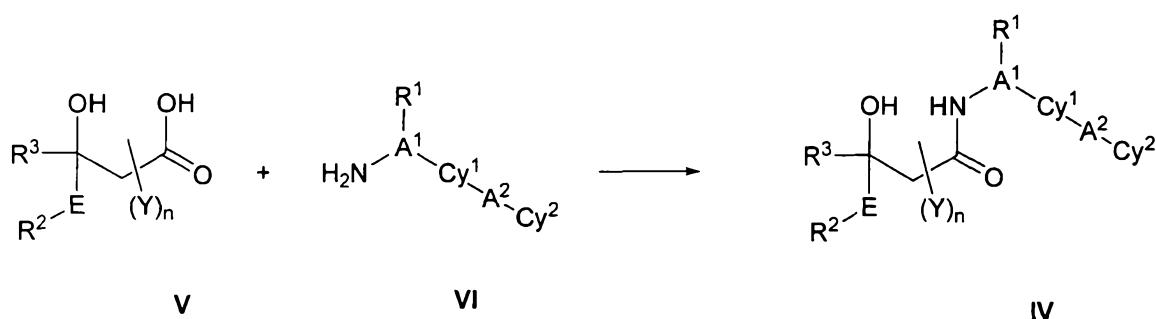
試劑 III 之某些實例尤其便利，此係由於其市售可得。舉例而言，當 Z^1 與 Z^2 均為氯離子時，III 為光氣。當 Z^1 與 Z^2 均為 1-咪唑基時，III 為羥基二咪唑。當 Z^1 為氯離子且 Z^2 為對硝基苯氧基時，III 為氯甲酸對硝基苯酯。當 Z^1 與

Z^2 均為 OCCl_3 時，III 為三光氣且可使用僅僅三分之一莫耳當量。

式 II 之氨基醇中間物可藉由在 20°C 至 100°C 下在醚性惰性溶劑（諸如 THF 或 DME）中，使用氫化物試劑（諸如 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 或 LiAlH_4 ）使式 IV 之醯胺還原歷時 1 小時與 48 小時之間來製備：

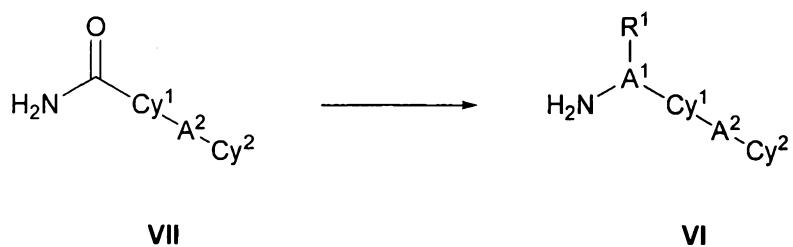


式 IV 之中間物可藉由在 $0-30^\circ\text{C}$ 下，在惰性溶劑（諸如 CH_2Cl_2 ）中，在 HOBT 及 N,N -二異丙基乙基胺存在下，使用標準肽偶合試劑（諸如 EDC）使式 V 之 β -羥基酸與式 VI 之胺偶合歷時 1 小時與 24 小時之間來製備：

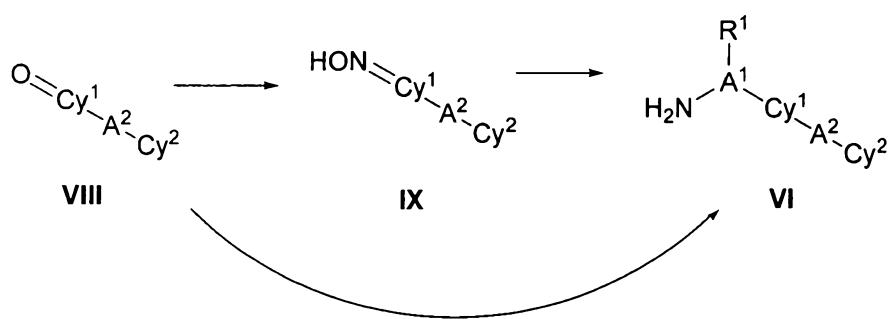


式 VI 之胺中間物（其中 $A^1 = \text{CH}_2$ 且 R^1 不存在）可藉由在 20°C 至 100°C 下，在醚性惰性溶劑（諸如 THF 或 DME）

中，使用氫化物試劑（諸如 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 或 LiAlH_4 ）使式 VII 之醯胺還原歷時 1 小時與 48 小時之間來製備：



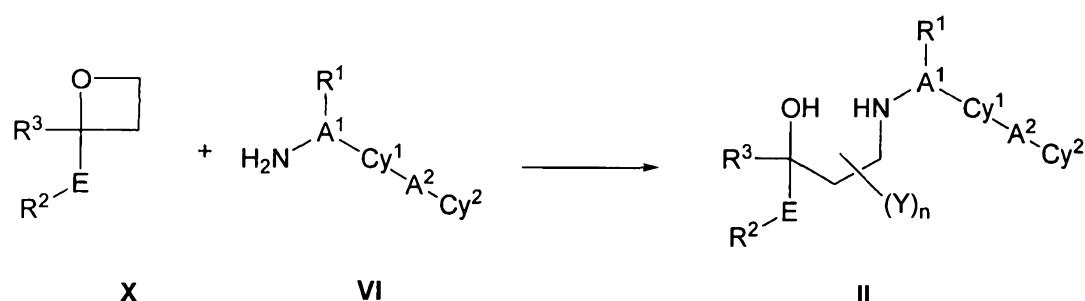
式 VI 之胺中間物（其中 A^1 為鍵結， R^1 不存在且 Cy^1 不為芳環或雜芳環）可自式 VIII 之酮經由式 IX 之肟來製備或藉由用氮使式 VIII 之酮還原胺化來製備：



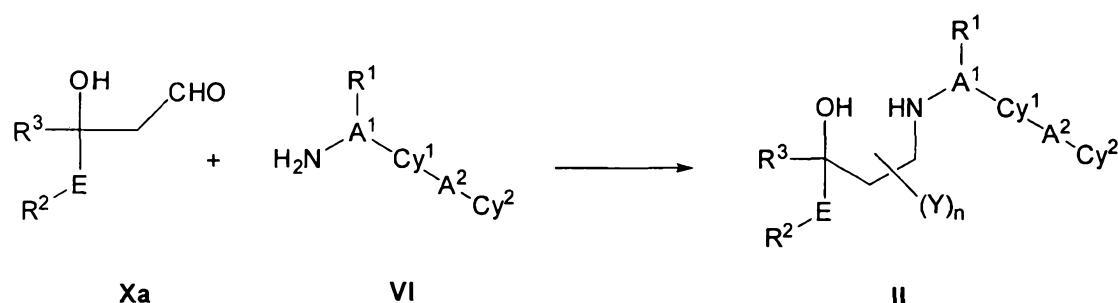
使酮轉化成肟之方法描述於 Smith, M. B. 及 March, J. 「March's Advanced Organic Chemistry」 第 1194-1195 頁，第 5 版，Wiley, New York, NY, 2001 中。使肟還原成一級胺之方法描述於 Smith, M. B. 及 March, J. 「March's Advanced Organic Chemistry」 第 1555 頁，第 5 版，Wiley, New York, NY, 2001 中。使酮還原胺化之方法描述於 Baxter, E. W. 及 Reitz, A. B. 「Organic Reactions」 第 59 卷，Overman, L. E.

編, Wiley Interscience, 2002 中。

式 II 之中間物 (其中 $n = 0$) 可藉由如 Smith, M. B. 及 March, J. 「March's Advanced Organic Chemistry」第 505 頁, 第 5 版, Wiley, New York, NY, 2001 中所述使式 X 之氫雜環丁烷與式 VI 之胺反應來製備：



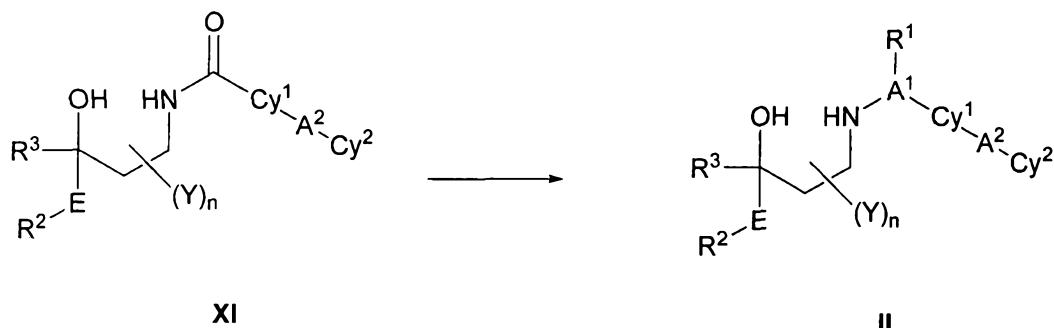
式 II 之中間物亦可藉由用式 VI 之胺使式 Xa 之 β -羥基醛還原胺化來製備。使醛還原胺化之方法描述於 Baxter, E. W. 及 Reitz, A. B. 「Organic Reactions」第 59 卷, Overman, L. E. 編, Wiley Interscience, 2002 中。



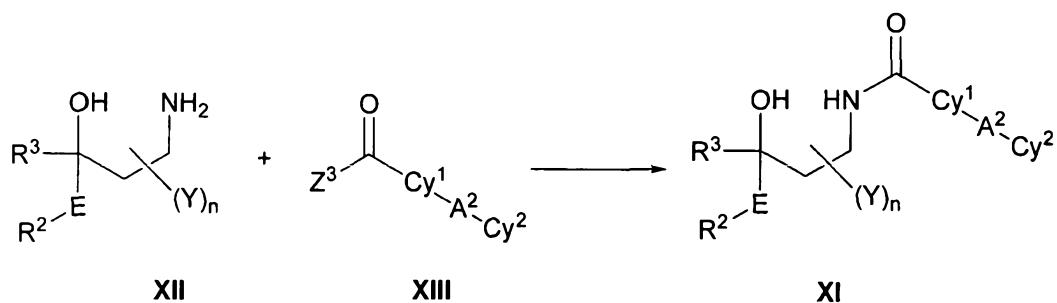
式 Xa 之醛可自式 XXI 之高烯丙醇藉由用 OsO_4 及 NaIO_4 處理來製備。

式 II 之中間物 (其中 $A^1 = \text{CH}_2$ 且 R^1 不存在) 可藉由在

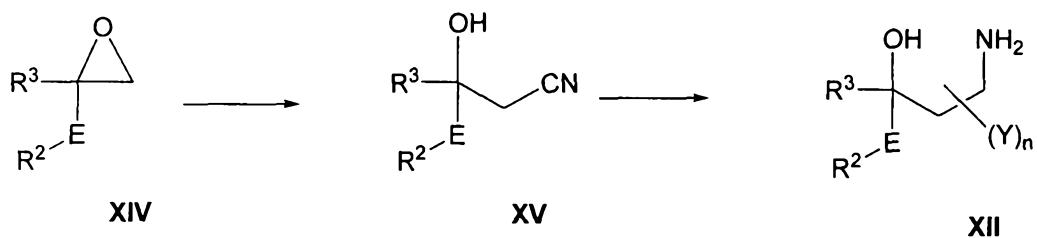
20°C 至 100°C 下，在醚性惰性溶劑（諸如 THF 或 DME）中，使用氫化物試劑（諸如 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 或 LiAlH_4 ）使式 XI 之醯胺中間物還原歷時 1 小時與 48 小時之間來製備：



式 XI 之醯胺中間物可藉由使式 XII 之氨基醇中間物與式 XIII 之活化羧酸（其中 $Z^3 =$ 氯離子或活化酯，諸如 N-羥基丁二醯亞胺酯）反應來製備：

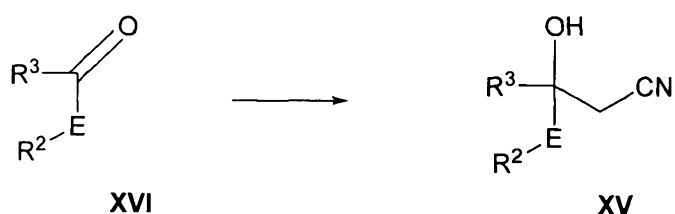


式 XII 之氨基醇中間物（其中 $n = 0$ ）可藉由使式 XIV 之環氧化物與氯離子反應、接著在催化劑存在下用氫氣使式 XV 之所得羥基腈還原或用諸如 LiAlH_4 之氫化物源使之還原來製備：

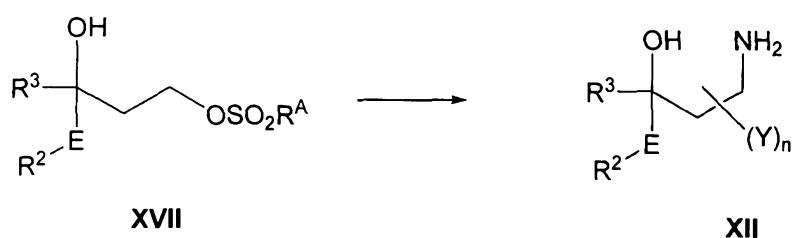


式 XIV 之環氧化合物繼而可以許多方式製備，該等方式包括如 Aube, J. 「Epoxidation and Related Processes」 第 3.2 章第 1 卷「Comprehensive Organic Synthesis」B. M. Trost, I. Fleming 及 Stuart L. Schreiber 編，Pergamon Press, New York, 1992 中所述之方式。

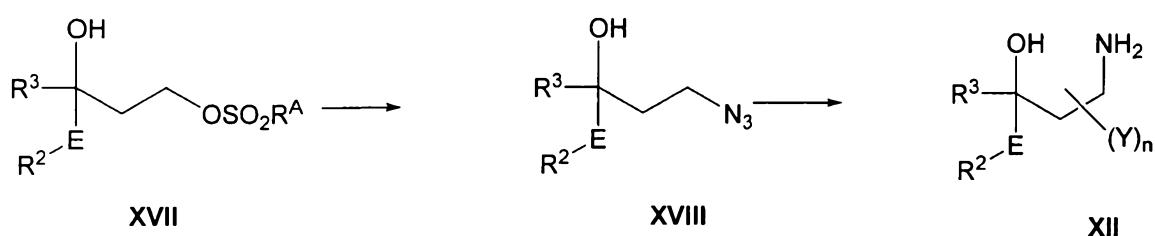
式 XV 之羥基腈中間物可藉由在低溫下，在惰性無水溶劑（諸如 THF）中，用藉由用 n-BuLi 或 LDA 處理乙腈而形成之乙腈陰離子處理式 XVI 之酮來製備：



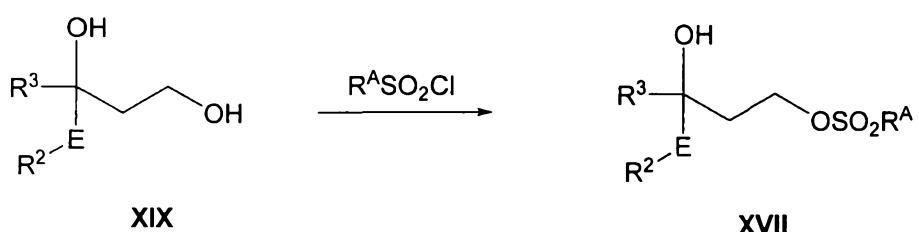
式 XII 之胺基醇中間物（其中 n 為 0）可藉由用氨處理式 XVII 之礦酸酯中間物（其中 R^A 為（例如）甲基、三氟甲基或對甲基苯基）來製備：



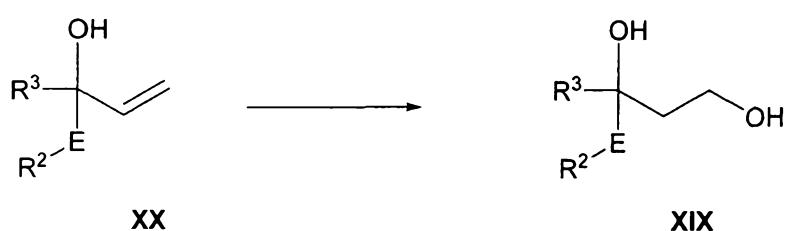
式 XII 之氨基醇中間物可藉由用疊氮化鈉處理式 XVII 之磺酸酯中間物以得到式 XVIII 之疊氮化物中間物，接著藉由催化氫化或藉由在濕 THF 中用 PPh_3 進行施陶丁格還原 (Staudinger reduction) 來製備：



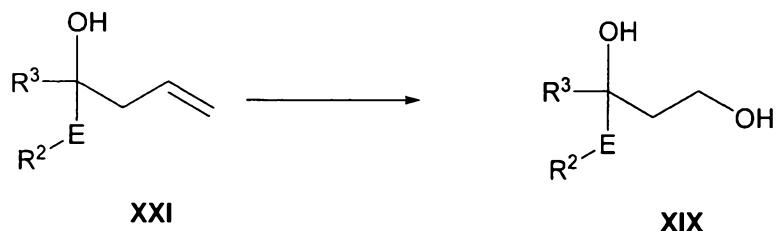
式 XVII 之磺酸酯中間物可自式 XIX 之二醇中間物用磺醯氯 $\text{R}^A\text{SO}_2\text{Cl}$ 來製備：



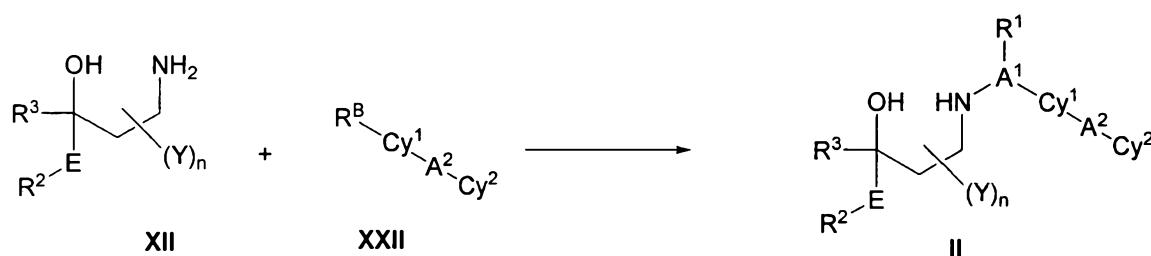
式 XIX 之二醇中間物可藉由使式 XX 之烯丙醇硼氫化來製備：



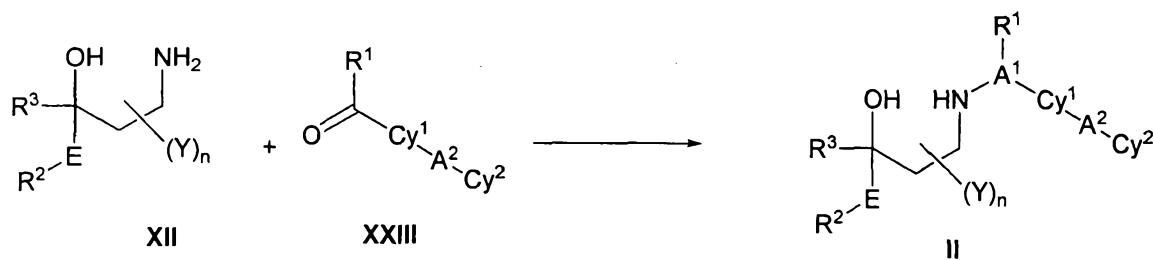
式 XIX 之二醇中間物可藉由使式 XXI 之高烯丙醇臭氧分解及還原來製備：



式 II 之氨基醇中間物（其中 A^1 為鍵結， R^1 不存在且 Cy^1 為帶有至少一個強吸電子基團（諸如 CF_3 ）之雜芳基或芳基）可藉由使式 XII 之氨基醇中間物與式 XXII 化合物（其中 Cy^1 為帶有至少一個強吸電子基團（諸如 CF_3 ）之雜芳基或芳基且 R^B 為諸如氟基、氯基、溴基或碘基之離去基）反應來製備：

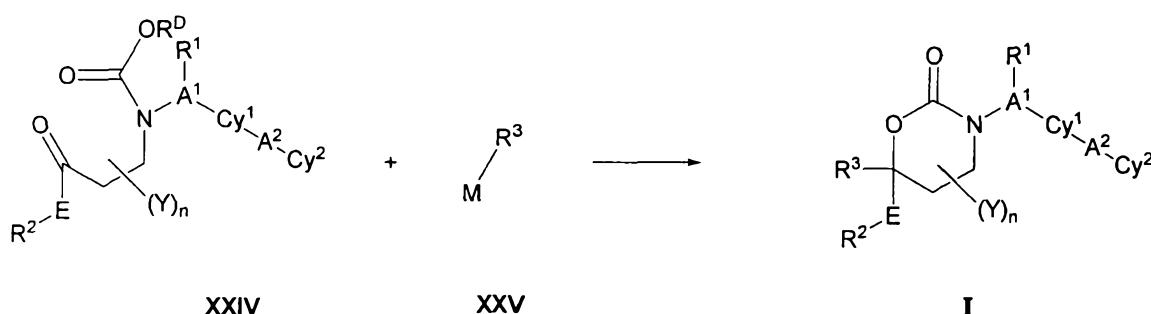


式 II 之氨基醇中間物（其中 A^1 為 (C_1) 伸烷基）可藉由在還原劑（諸如 $NaCNBH_3$ 或 $Na(OAc)_3BH$ ）存在下使式 XII 之氨基醇與式 XII 之醛或甲基酮反應來製備：



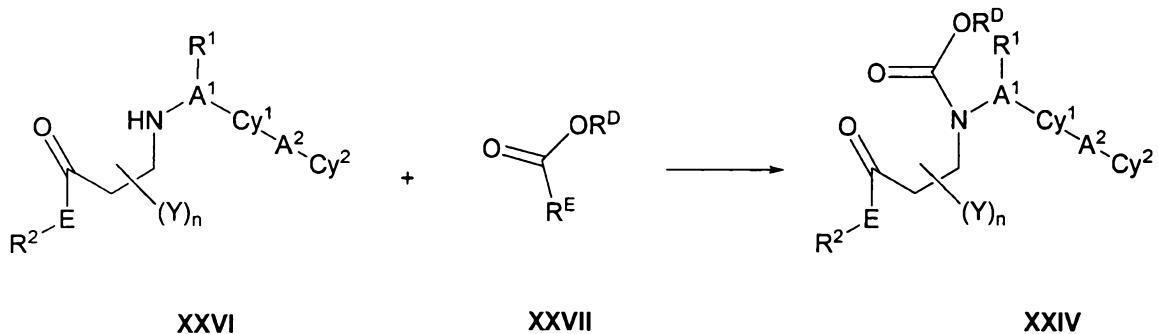
使醛及酮還原胺化之方法描述於 Baxter, E. W. 及 Reitz, A. B. 「Organic Reactions」第 59 卷, Overman, L. E. 編, Wiley Interscience, 2002 中。

在第二方法中，式 I 化合物可藉由使式 XXIV 之酮基胺甲酸酯（其中 R^D 為諸如甲基、第三丁基或苄基之烷基或芳基烷基）與式 XXV 之有機金屬試劑（其中 M 包括（但不限於） MgCl 、 MgBr 、 MgI 或 Li ）反應來製備：

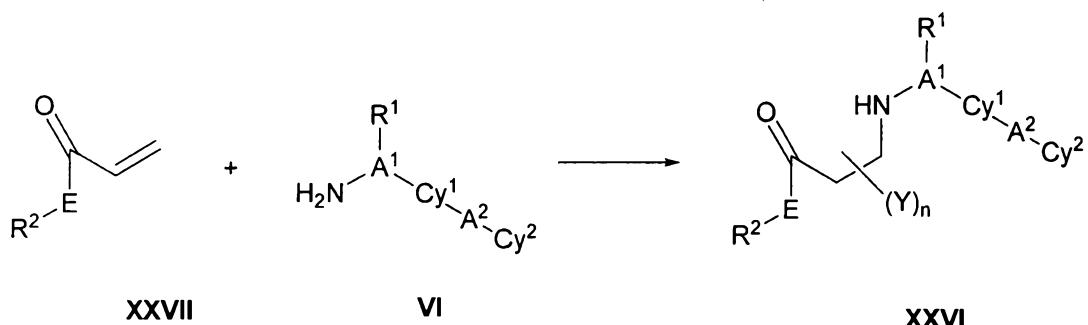


在特定實例中，有機金屬試劑 XXV 為溴化烯丙基鎂、溴化烯丙基鋅(II)、氯化(2-甲基烯丙基)鎂或溴化(2-甲氧基-2-側氧基乙基)鋅(II)。在某些狀況下，當 M 為 MgCl 、 MgBr 或 MgI 時，將 CeCl_3 添加至反應混合物中是有利的。

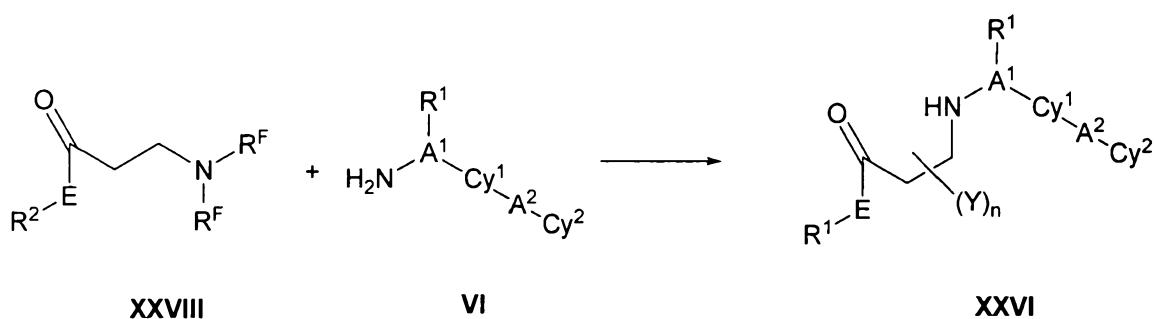
式 XXIV 之酮基胺甲酸酯可藉由使式 XXVI 之胺基酮與式 XXVII 之中間物（其中 R^E 為諸如氯離子、丁二醯基、咪唑基或第三丁氧基羧基羰基之離去基）反應來製備：



式 XXVI 之胺基酮（其中 $n = 0$ ）可藉由使式 XXVIII 之 α,β -不飽和酮與式 VI 之胺反應來製備：

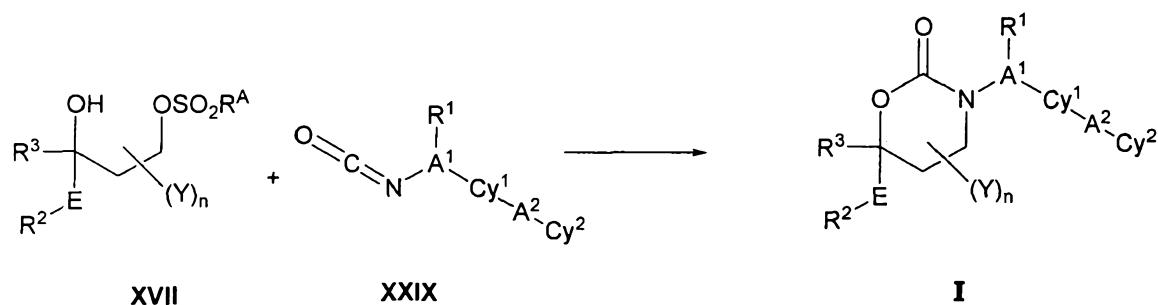


式 XXVI 之胺基酮（其中 $n = 0$ ）可藉由使式 XXVIII 之 β -二烷基胺基酮（其中 R^F 為低碳烷基，尤其甲基）與式 VI 之胺反應來製備：



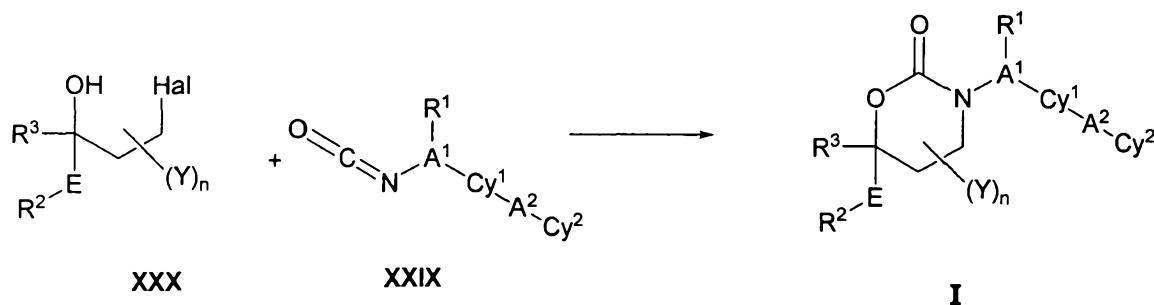
式 XXVIII 之 β -二烷基胺基酮繼而自式 XXVII 之 α, β -不飽和酮與式 $R^F NHR^F$ 之二烷基胺獲得。

在第三方法中，式 I 化合物可藉由在鹼存在下使式 XVII 化合物與式 XXIX 之異氰酸酯反應來製備：



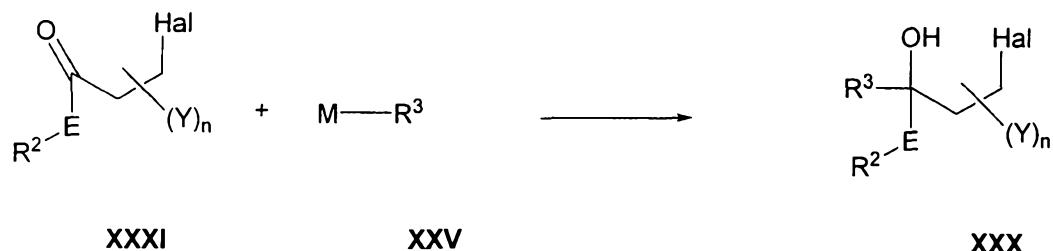
式 XXIX 之異氰酸酯可自式 VI 之胺藉由用光氣、雙光氣或三光氣處理來製備。

在第四方法中，式 I 化合物可藉由在鹼存在下使下式之鹵基化合物（其中 Hal 為氯或溴）與式 XXIX 之異氰酸酯反應來製備：

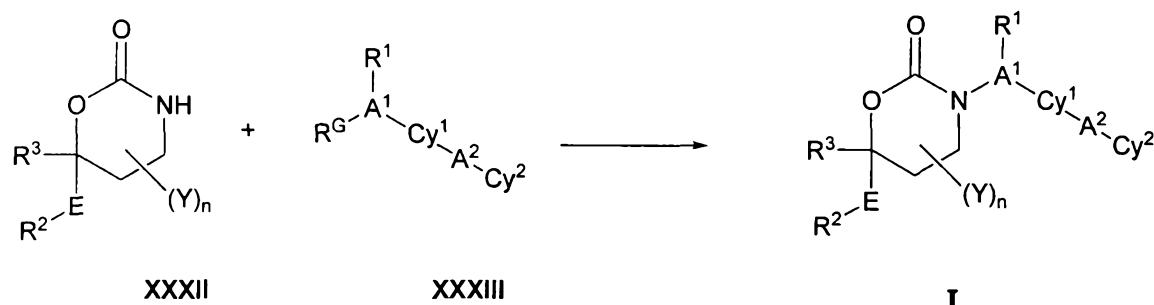


式 XXX 之鹵基化合物可藉由使式 XXXI 之 β -鹵基酮與式 XXV 之有機金屬試劑（其中 M 為含金屬基團，包括 $MgCl$ 、 $MgBr$ 、 MgI 或 Li ）反應來製備。該反應視情況在無

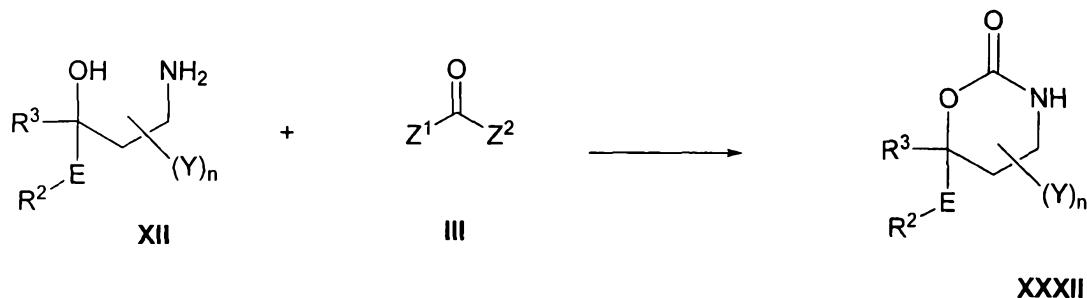
水三氯化鉻存在下進行：



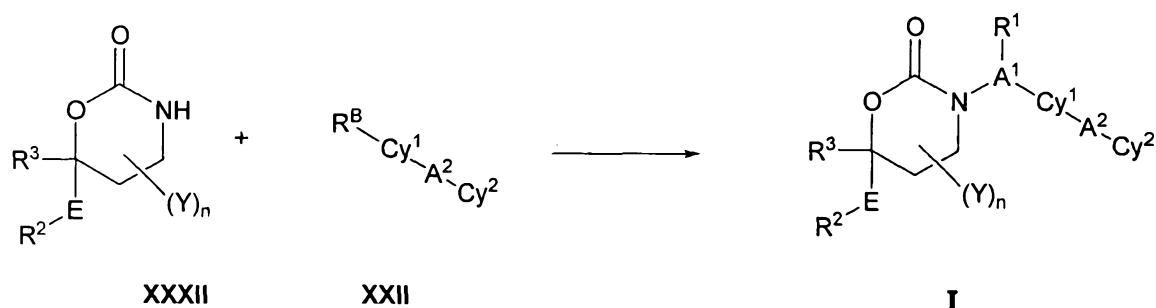
在第五方法中，式 I 化合物（其中 A^1 為 CH_2 或 CH_2CH_2 且 R^1 不存在）可藉由在鹼（諸如 NaH 或 K_2CO_3 ）存在下使式 XXXII 化合物與式 XXXIII 化合物（其中 A^1 為 CH_2 或 CH_2CH_2 且 R^G 為諸如 Br 、 I 、 OSO_2Me 、 OSO_2CF_3 或 OSO_2Ph 之離去基）反應來製備：



式 XXXII 化合物可藉由在 $-10^\circ C$ 至 $120^\circ C$ 下，通常在有機鹼或無機鹼（分別諸如三乙胺或 $NaHCO_3$ ）存在下，在惰性溶劑（諸如 THF 、 CH_2Cl_2 、甲苯或 $MeCN$ ）中，用式 III 之各種試劑（其中 Z^1 及 Z^2 為諸如氯離子、1-咪唑基或芳氧基之離去基）處理式 XII 化合物來製備：



在第六方法中，式 I 化合物（其中 A 為鍵結）可藉由在高溫下，在惰性溶劑（諸如二噁烷、DMF 或 NMP）中，在諸如 K₂CO₃ 之鹼及銅或鉑催化劑存在下，使式 XXXII 化合物與式 XXII 化合物（其中 R^B 為諸如氯基、溴基、碘基或 OSO₂CF₃ 之離去基）反應來製備：



在第七方法中，式 I 化合物可自另一式 I 化合物製備。
舉例而言：

(1) 可在鉑催化劑存在下使式 I 化合物（其中 Cy¹ 經溴或碘取代，A² 為鍵結且 Cy² 為氫）與視情況經取代之芳基或雜芳基硼酸或酯反應以得到式 I 化合物（其中 A² 為鍵結且 Cy² 為視情況經取代之芳基或雜芳基）。

(2) 可使用瓊斯試劑 (Jones reagent) 使 R¹ 或 R³ 為 ω-羥基 (C₂-C₆) 烷基之式 I 化合物氧化成 R¹ 或 R³ 為 ω-羧基

(C₁-C₅)烷基之式 I 化合物。

(3) 可使用標準肽偶合試劑（諸如 EDC）使 R¹ 或 R³ 為 ω-羧基(C₁-C₆)烷基之式 I 化合物與氨或(C₁-C₆)烷基胺偶合以得到 R¹ 或 R³ 為 ω-H₂NC(=O)(C₁-C₆)烷基或 ω-{(C₁-C₆)烷基 NHC(=O)}(C₁-C₆)烷基之式 I 化合物。

(4) 可使 R¹ 或 R³ 為 ω-羥基(C₁-C₆)烷基之式 I 化合物轉化成其甲烷磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯，用疊氮化鈉處理且還原以得到 R¹ 或 R³ 為 ω-氨基(C₁-C₆)烷基之式 I 化合物。

(5) 可使 R¹ 或 R³ 為氨基(C₁-C₆)烷基之式 I 化合物與乙酸酐或乙醯氯反應以得到 R¹ 或 R³ 為 {乙醯氨基}(C₁-C₆)烷基之式 I 化合物。

(6) 可使 R¹ 或 R³ 為氨基(C₁-C₆)烷基之式 I 化合物與甲磺醯氯反應以得到 R¹ 或 R³ 為 {甲磺醯基氨基}(C₁-C₆)烷基之式 I 化合物。

(7) 使 R¹ 為(C₂-C₆)烯基之式 I 化合物硼氫化以得到 R¹ 為羥基(C₂-C₆)烷基之式 I 化合物。

(8) 使 R³ 為(C₂-C₆)烯基之式 I 化合物硼氫化以得到 R³ 為羥基(C₂-C₆)烷基之式 I 化合物。

(9) 可使 R¹ 為(C₂-C₆)烯基之式 I 化合物與四氧化鐵及 N-甲基嗎福林-N-氧化物反應以得到 R¹ 為鄰二羥基(C₂-C₆)烷基之式 I 化合物。

(10) 可使 R³ 為(C₂-C₆)烯基之式 I 化合物與四氧化鐵及 N-甲基嗎福林-N-氧化物反應以得到 R³ 為鄰二羥基(C₂-C₆)烷基之式 I 之鄰二醇化合物。

(11) 可使 R^1 為 (C_2-C_6) 烯基之式 I 化合物與臭氧、接著 $NaBH_4$ 反應以得到 R^1 為 ω -羥基 (C_1-C_5) 烷基之式 I 化合物。

(12) 可使 R^3 為 (C_2-C_6) 烯基之式 I 化合物與臭氧、接著 $NaBH_4$ 反應以得到 R^3 為 ω -羥基 (C_1-C_5) 烷基之式 I 化合物。

(13) 可使 R^1 或 R^3 為胺基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物與異氰酸 (C_1-C_6) 烷酯反應以得到 R^1 或 R^3 為 (C_1-C_6) 烷基胺基羧基胺基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物。

(14) 可使 R^1 或 R^3 為胺基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物與氯甲酸 (C_1-C_6) 烷酯反應以得到 R^1 或 R^3 為 (C_1-C_6) 烷基羧基胺基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物。

(15) 可使 R^1 或 R^3 為胺基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物與異氰酸氯磺醯酯或磺醯胺反應以得到 R^1 或 R^3 為胺基磺醯基胺基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物。

(16) 可使 R^1 或 R^3 為胺基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物與 (C_1-C_6) 烷基胺磺醯氯反應以得到 R^1 或 R^3 為 (C_1-C_6) 烷基胺基磺醯基胺基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物。

(17) 可使 R^1 或 R^3 為羥基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物與異氰酸氯磺醯酯反應以得到 R^1 或 R^3 為胺基磺醯氨基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物。

(18) 可使 R^1 或 R^3 為羥基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物與氯甲酸對硝基苯酯、氯甲酸五氟苯酯或羧基二咪唑反應，接著與氨、 (C_1-C_6) 烷基胺或二 (C_1-C_6) 烷基胺反應以得到 R^1

或 R^3 為胺基羧基 (C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基氨基羧基 (C_1-C_6) 烷基或二 (C_1-C_6) 烷基氨基羧基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物。

(19) 可使 R^1 或 R^3 為羥基 (C_1-C_6) 烷基之式 I 化合物與 $POCl_3$ 反應以得到 R^1 或 R^3 為 $(HO)_2P(=O)O(C_1-C_6)$ 烷基之式 I 化合物。

(20) 可在鉑催化劑存在下使式 I 化合物（其中 Cy^1 經溴或碘取代， A^2 為鍵結且 Cy^2 為氫）與環胺反應以得到式 I 化合物（其中 A^2 為鍵結且 Cy^2 為經其氮原子連接之環胺基部分）。

(21) 可在鉑催化劑存在下使式 I 化合物（其中 Cy^1 為經溴或碘取代之芳基或雜芳基， A^2 為鍵結且 Cy^2 為氫）與雙(頻哪醇根基)二硼反應以得到硼酸酯，可再次於鉑催化劑存在下使該硼酸酯與芳基、雜芳基或雜環基鹵化物進一步反應以得到式 I 化合物（其中 A^2 為鍵結且 Cy^2 為芳基、雜芳基或雜環基）。

(22) 可在 $PdCl_2$ 及 $CuCl$ 存在下使 R^3 為烯丙基或高烯丙基之式 I 化合物與氧氣反應以分別得到 R^3 為 2-側羥基丙基或 3-側羥基丁基之式 I 化合物。

(23) 可使 R^3 為 2-側羥基丙基或 3-側羥基丁基之式 I 化合物與 X 為 Cl、Br 或 I 之 $MeMgX$ 反應以分別得到 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基或 3-羥基-3-甲基丙基之式 I 化合物。

(24) 可用 X 為 Cl、Br 或 I 之 $MeMgX$ 處理 R^3 為 $-CH_2CO_2Me$ 之式 I 化合物以得到 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基之式 I 化合物。

(25) 可在三苯基矽烷及各種鈷催化劑存在下用 TsCN 使 R^3 為烯丙基或 $-CH_2C(Me)=CH_2$ 之式 I 化合物氫氰化以分別得到 R^3 為 $-CH_2CH(CN)Me$ 或 $-CH_2CMe_2CN$ 之式 I 化合物。

(26) 可在 $PdCl_2$ 存在下用乙醯胺處理 R^3 為 $CH_2C(Me)_2CN$ 之式 I 化合物以得到 R^3 為 $CH_2CMe_2CONH_2$ 之式 I 化合物。

(27) 可用 m-CPBA、接著三乙基硼氫化鋰處理 R^3 為 $-CH_2C(Me)=CH_2$ 之式 I 化合物以得到 R^3 為 2-羥基-2-甲基丙基之式 I 化合物。

純化方法

本發明之化合物可藉由高壓液相層析（製備型 HPLC）純化。除非另有規定，否則製備型 HPLC 係指於 C-18 管柱上用在 Gilson 215 系統上流動之含有 0.01% TFA 之水/乙腈梯度溶離的製備型逆相 HPLC。

LC-MS 方法

方法 1 [LC-MS (3 min)]

管柱：Chromolith SpeedRod，RP-18e， 50×4.6 mm；
移動相：A：0.01% TFA/水，B：0.01% TFA/ CH_3CN ；流動速率：1 mL/min；梯度：

時間 (分鐘)	A %	B %
0.0	90	10
2.0	10	90
2.4	10	90
2.5	90	10
3.0	90	10

200911796

方法 2 (10-80)

管柱	YMC-PACK ODS-AQ , 50 × 2.0 mm , 5 μm		
移動相	A : 水 (4 L) + TFA (1.5 mL) B : 乙腈 (4 L) + TFA (0.75 mL)		
	時間 (分鐘)		
	0	A%	B%
	2.2	20	80
	2.5	20	80
流動速率	1 mL/min		
波長	UV 220 nm		
烘箱溫度	50°C		
MS 電離	ESI		

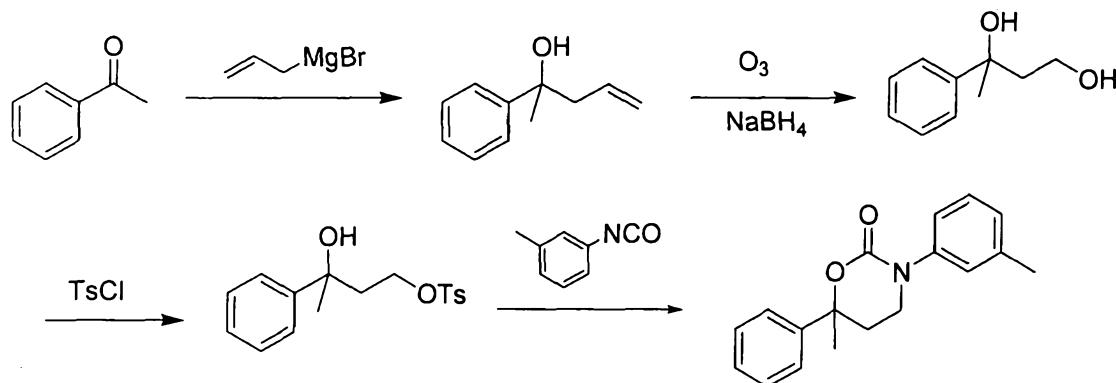
方法 3 (30-90)

管柱	YMC-PACK ODS-AQ , 50 × 2.0 mm , 5 μm		
移動相	A : 水 (4 L) + TFA (1.5 mL) B : 乙腈 (4 L) + TFA (0.75 mL)		
	時間 (分鐘)		
	0	A%	B%
	2.2	10	90
	2.5	10	90
流動速率	1 mL/min		
波長	UV220		
烘箱溫度	50°C		
MS 電離	ESI		

方法 4 [50-100]

實施例 1

6-甲基-6-苯基-3-間甲苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1. 2-苯基戊-4-烯-2-醇

在 -78°C 下將 1 M 溴化烯丙基鎂 (1.25 L, 1.25 mol) 逐滴添加至苯乙酮 (30 g, 0.25 mol) 於無水 THF (250 mL) 中之溶液中。添加完成後，將混合物在室溫下攪拌 3 小時。用飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) 中止反應。用 EtOAc (200 mL) 萃取混合物。將有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到 2-苯基戊-4-烯-2-醇 (40.2 g)，其未經純化而用於下一步驟。

步驟 2. 3-苯基丁-1,3-二醇

在 -78°C 下用臭氧處理 2-苯基戊-4-烯-2-醇 (74 g, 0.457 mol) 於無水 CH_2Cl_2 (1 L) 中之溶液直至混合物變成藍色為止。接著用氧氣沖洗系統以移除過量臭氧。在 -20°C 下將 NaBH_4 (42.8 g, 1.143 mol) 逐份添加至混合物中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。用水中止混合物且使各層分離。用 CH_2Cl_2 (2 ×) 萃取水層。將有機層組合，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到 3-苯基丁-1,3-二醇 (67.8 g)。

g) , 其未經純化而用於下一步驟。

步驟 3. 4-甲基苯磺酸 3-羥基-3-苯基丁酯

在 0°C 下將 TsCl (78 g, 0.41 mol) 及三乙胺 (71 mL, 0.45 mol) 於無水 CH₂Cl₂ (500 mL) 中之溶液逐滴添加至 3-苯基丁-1,3-二醇 (68 g, 0.41 mol) 於無水 CH₂Cl₂ (500 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌隔夜。將混合物傾於水中且分離。將水層用 CH₂Cl₂ (200 mL) 萃取兩次。將有機層組合，用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗產物。藉由管柱層析純化粗產物以得到 4-甲基苯磺酸 3-羥基-3-苯基丁酯 (62 g, 42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 3H), 1.93 (w, 1H), 2.19-2.24 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.87-4.01 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 7.19-7.34 (m, 7H), 7.68-7.76 (d, 2H)。

步驟 4. 6-甲基-6-苯基-3-間甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

在 0°C 下經 0.5 小時將異氰酸 3-甲基苯酯 (623 mg, 4.68 mmol) 於 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之溶液添加至 4-甲基苯磺酸 3-羥基-3-苯基丁酯 (1 g, 3.12 mmol) 及 DBU (1.4 g, 9.26 mmol) 於 CH₂Cl₂ (15 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，藉由管柱層析且接著藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 6-甲基-6-苯基-3-間甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 2, t_R = 2.706 min, m/z = 282。¹H NMR (CDCl₃) 1.75 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.95 (m,

2H), 7.05 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 4H)。

步驟 5. 6-甲基-6-苯基-3-間甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮之鏡像異構物

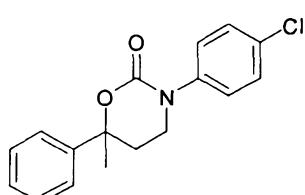
使用維持於 35°C 下之 ChiralPak-AD，400 × 25 mm 內徑，20 μm (Daicel Chemical Industries, Ltd) 管柱，以 70 mL min⁻¹ 之流動速率及 100 巴 (bar) 之噴嘴壓力用 70:30 超臨界 CO₂/於 MeOH 中之 0.1% 二乙胺溶離之手性製備型 SFC 得到兩種異構物。

異構物 1 (90 mg) 得到以下光譜數據：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H)；

異構物 2 (100 mg) 得到以下光譜數據：(400 MHz, CDCl₃): δ = 1.62 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 4H)。

實施例 2

3-(4-氯苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

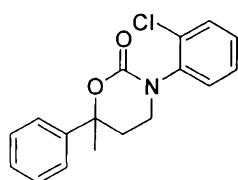


遵循類似於實施例 1 步驟 1-4 中所述之程序的程序，在

步驟 4 中使用異氰酸 4-氯苯酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.798 \text{ min}$, $m/z = 324$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$ 1.75 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.35 (dd, 3H), 7.47 (m, 4H)。

實施例 3

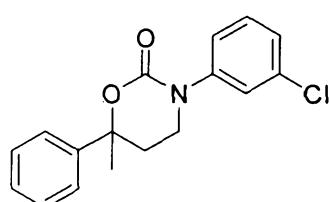
3-(2-氯苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 1 步驟 1-4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用異氰酸 2-氯苯酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.14 \text{ min}$, $m/z = 625.1$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$ 1.80 (d, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.50-7.60 (m, 4H)。

實施例 4

3-(3-氯苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

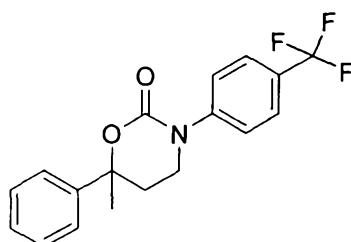


遵循類似於實施例 1 步驟 1-4 中所述之程序的程序，在

步驟 4 中使用異氰酸 3-氯苯酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.291 \text{ min}$, $m/z = 301$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 1.75$ (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.50 (d, 4H)。

實施例 5

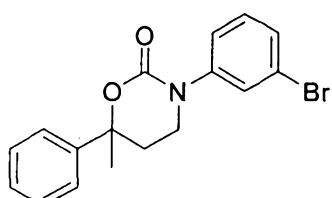
6-甲基-6-苯基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 1 步驟 1-4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用異氰酸 4-(三氟甲基)苯酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.903 \text{ min}$, $m/z = 336$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 1.75$ (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 4H), 7.70 (d, 2H)。

實施例 6

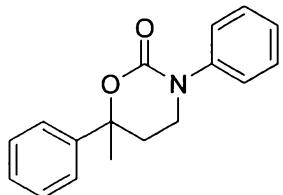
3-(3-溴苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 1 步驟 1-4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用異氰酸 3-溴苯酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.232 \text{ min}$, $m/z = 367.9$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.70 (s, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 4H)。

實施例 7

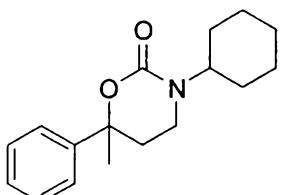
6-甲基-3,6-二苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 1 步驟 1-4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用異氰酸苯酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.99 \text{ min}$, $m/z = 268$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$ 1.75 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 4H)。

實施例 8

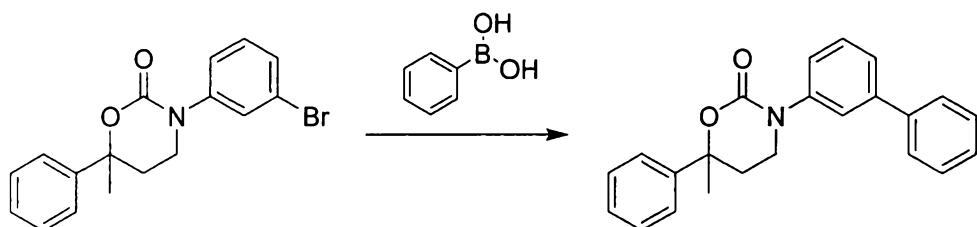
3-環己基-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 1 步驟 1-4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用異氰酸環己酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.529 \text{ min}$ ， $m/z = 274.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.97-1.15 (m, 3H), 1.20-1.37 (m, 2H), 1.55 (d, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.40 (b, 1H), 4.10 (t, 2H), 5.08 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H)。

實施例 9

3-(聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

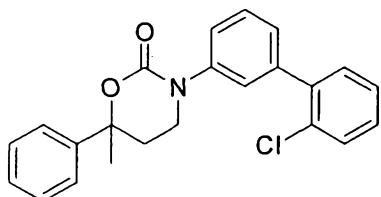


將 NaHCO_3 (31 mg, 0.29 mmol) 於 H_2O (2 mL) 中之溶液、接著 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (9 mg, 0.01 mmol) 添加至 3-(3-溴苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(50 mg, 0.14 mmol) 及苯基硼酸 (35 mg, 0.29 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中。將混合物回流隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，藉由管柱層析、接著製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 3-(聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (10 mg, 20%)。 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ 1.71 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.7.32-7.42 (m, 8H), 7.46 (m, 2H)。

LC-MS 方法 3, $t_R = 1.362 \text{ min}$, $m/z = 344$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)
1.75 (s, 3H), 2.32-2.43 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.20 (m, 1H),
3.52 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 11H), 7.50 (d,
2H)。

實施例 10

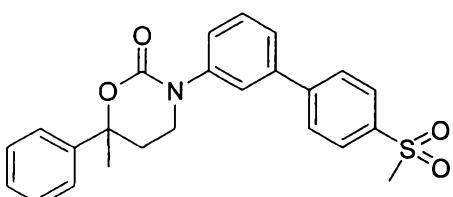
3-(2'-氯聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷
-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2-氯苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.479 \text{ min}$,
 $m/z = 378.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.63 (s, 3H), 2.38 (m, 1H),
2.67 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 7.09 (m, 2H),
7.24 (m, 5H), 7.38 (m, 6H)。

實施例 11

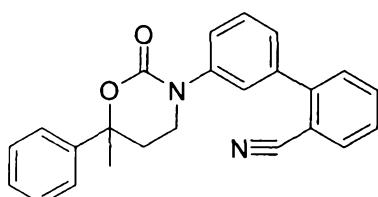
3-(4'-甲磺醯基-聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-[1,3]氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-(甲基礦鹽基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 2.042$ min, $m/z = 422.1$ 。 1H NMR (CD_3OD) 1.69 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.30-7.45 (m, 6H)。

實施例 12

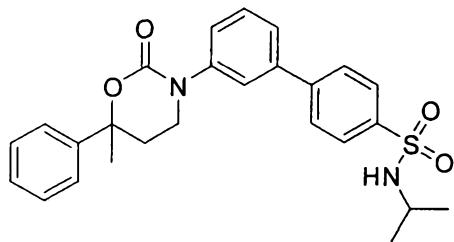
3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-[1,3]氧化氮雜環己烷-3-基)-聯苯-2-甲腈



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2-氟基苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.376$ min, $m/z = 369.1$ 。 1H NMR (CD_3OD) 1.73 (s, 3H), 2.38-2.60 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 1H), 3.38-3.52 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 6H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.68-7.85 (m, 2H)。

實施例 13

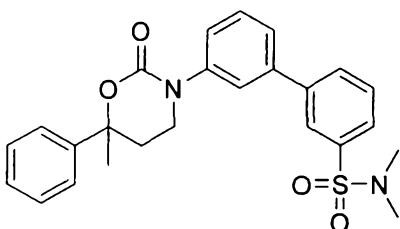
N-異丙基-3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)聯苯-4-礦鹽胺



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-(異丙基胺基磺醯基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.566 \text{ min}$, $m/z = 465.1$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.11-1.15 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.40 (s, 4H), 3.45-3.62 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.32-7.55 (m, 8H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H)。

實施例 14

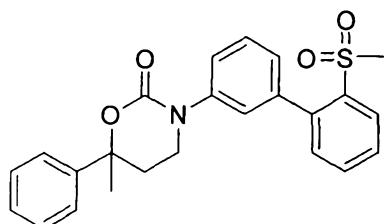
N,N-二甲基-3'-(6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)聯苯-3-磺醯胺



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-(二甲基胺基磺醯基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.459 \text{ min}$, $m/z = 451.1$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.71 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.51-3.65 (m, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 8H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H)。

實施例 15

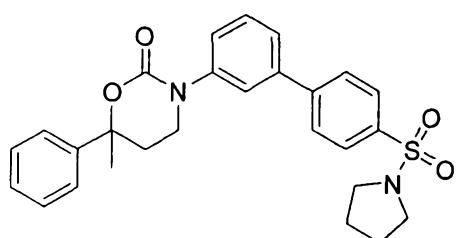
6-甲基-3-(2'-(甲基磺醯基)聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2-(甲基磺醯基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.464$ min, $m/z = 422$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.77 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 3H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 4.90-5.02 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.45-7.50 (m, 5H), 7.52-7.70 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 1H)。

實施例 16

6-甲基-6-苯基-3-(4'-(吡咯啶-1-基磺醯基)聯苯-3-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

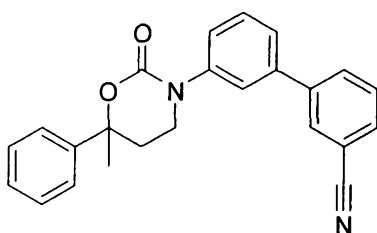


遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-(吡咯啶

-1-基礦醯基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.504$ min, $m/z = 477.2$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.72-1.75 (m, 7H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 4H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 3H)。

實施例 17

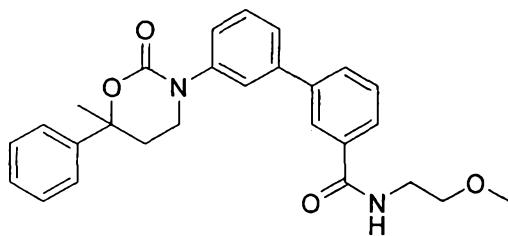
$3'-(6\text{-甲基}-2\text{-側氧基}-6\text{-苯基}-1,3\text{-氧化氮雜環己烷}-3\text{-基})聯苯-3\text{-甲腈}$



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-氰基苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.487$ min, $m/z = 369.1$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.72 (s, 3H), 2.32-2.58 (m, 2H), 3.25-3.38 (m, 1H), 3.45-3.57 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 6H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H)。

實施例 18

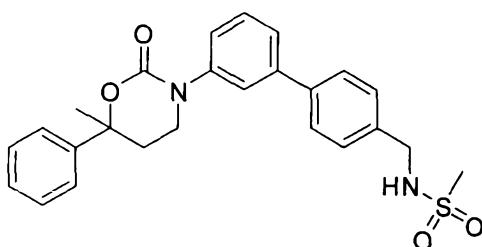
$N-(2\text{-甲氧基乙基})-3'-(6\text{-甲基}-2\text{-側氧基}-6\text{-苯基}-1,3\text{-氧化氮雜環己烷}-3\text{-基})聯苯-3\text{-甲醯胺}$



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-(2-甲氧基乙基胺甲醯基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.328 \text{ min}$ ， $m/z = 445.2$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.70 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.50 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.30-7.47 (m, 10H), 7.60 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.90 (s, 1H)。

實施例 19

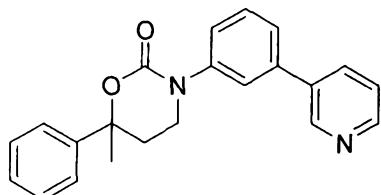
N-((3'-(6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)聯苯-4-基)甲基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-(甲基磺醯胺基甲基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.19 \text{ min}$ ， $m/z = 450.9$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.70 (s, 3H), 2.35-2.60 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.65 (b, 1H), 6.95-7.20 (m, 3H), 7.30-7.60 (m, 11H)。

實施例 20

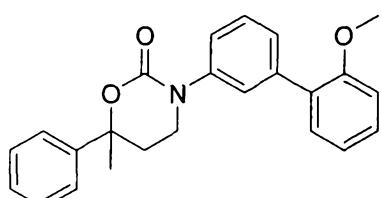
6-甲基-6-苯基-3-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-吡啶基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.819\text{ min}$ ， $m/z = 345.1$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.80 (s, 3H), 2.45-2.65 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 7.30-7.60 (m, 8H), 7.85 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 9.30-9.50 (b, 2H)。

實施例 21

3-(2'-甲氧基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

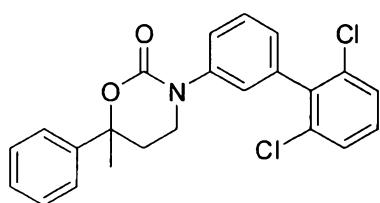


遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2-甲氧基苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.55\text{ min}$ ， $m/z = 374.1$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.69 (s, 3H), 2.36 (m, 1H),

2.46 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.45 (m, 1H)。

實施例 22

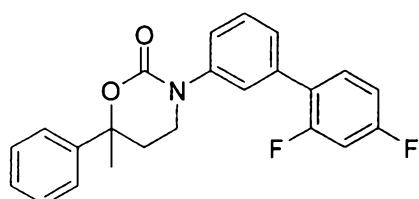
3-(2',6'-二氯聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2,6-二氯苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.676\text{ min}$, $m/z = 412$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.69 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (m, 5H)。

實施例 23

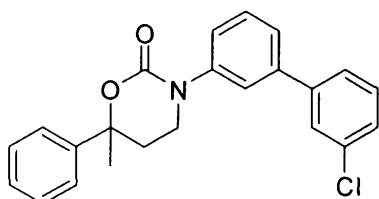
3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2,4-二氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.595\text{ min}$ ， $m/z = 380.1$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.69 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.35 (m, 5H)。

實施例 24

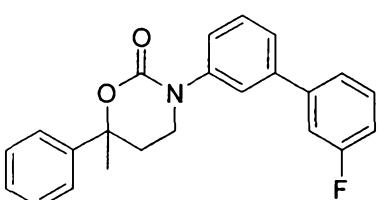
3-(3'-氯聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-氯苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.67\text{ min}$ ， $m/z = 378$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.38 (m, 4H), 7.42 (m, 1H)。

實施例 25

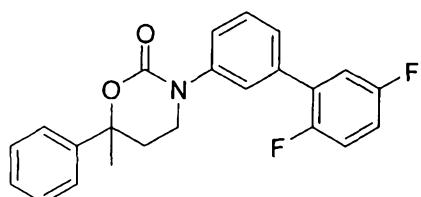
3-(3'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.69\text{ min}$ ， $m/z = 362.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.68 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.48 (m, 6H)。

實施例 26

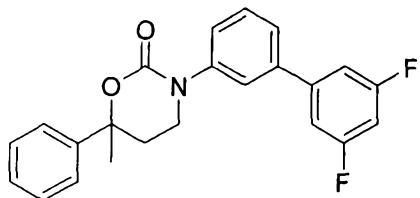
3-(2',5'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2,5-二氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.686\text{ min}$ ， $m/z = 380.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.77 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.43 (m, 6H)。

實施例 27

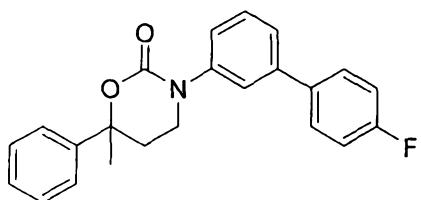
3-(3',5'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3,5-二氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.468\text{ min}$ ， $m/z = 379.9$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.78 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.48 (m, 4H)。

實施例 28

3-(4'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.38\text{ min}$ ， $m/z = 362.1$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.77 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.48 (m, 6H)。

使用維持於 35°C 下之 ChiralCel-AS， $400 \times 25\text{ mm}$ 內徑， $20\text{ }\mu\text{m}$ (Daicel Chemical Industries, Ltd) 管柱，以 70 mL

min^{-1} 之流動速率及 100 巴之噴嘴壓力用 60:40 超臨界 CO_2 /於 MeOH 中之 0.1% 二乙胺溶離之手性製備型 SFC 得到兩種鏡像異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.38 \text{ min}$ ， $m/z = 362.1$ 。

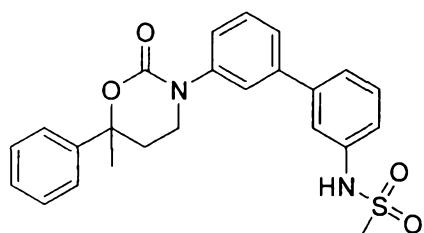
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.81 (s, 3H), 2.41-2.50 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.33-7.52 (m, 10H)。

異構物 2：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.392 \text{ min}$ ， $m/z = 362.1$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.70 (s, 3H), 2.32-2.50 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.22-7.45 (m, 10H)。

實施例 29

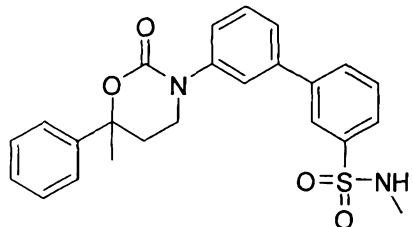
N-(3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)聯苯-3-基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-(甲基磺醯基胺基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.626 \text{ min}$ ， $m/z = 437.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.70 (s, 3H), 2.34-2.50 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 11H)。

實施例 30

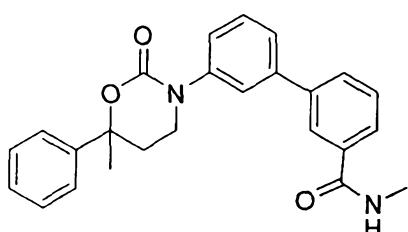
N-甲基-3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷
-3-基)聯苯-3-磺醯胺



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-(甲基胺基磺醯基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.184\text{ min}$ ， $m/z = 437.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $1.11\text{-}1.13$ (m, 6H), 1.70 (m, 3H), $2.40\text{-}2.50$ (m, 1H), $2.50\text{-}2.60$ (m, 1H), $3.20\text{-}3.49$ (s, 4H), $3.49\text{-}3.65$ (m, 2H), $7.15\text{-}7.21$ (m, 1H), $7.31\text{-}7.56$ (m, 8H), $7.62\text{-}7.68$ (m, 2H), $7.90\text{-}7.96$ (m, 2H)。

實施例 31

N-甲基-3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷
-3-基)聯苯-3-甲醯胺

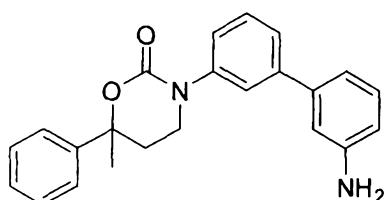


遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-(甲基胺甲醯基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.11\text{ min}$ ， $m/z = 401.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.70 (s, 3H), 2.35

(m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.80 (s, 1H)。

實施例 32

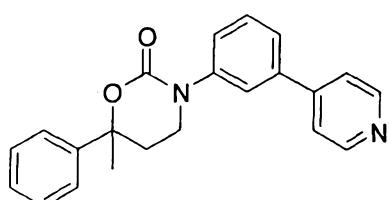
3-(3'-胺基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷
-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-胺基苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.761\text{ min}$, $m/z = 359.1$ 。¹H NMR (CDCl_3) 1.70 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.05-7.47 (m, 10H)。

實施例 33

6-甲基-6-苯基-3-(3-(吡啶-4-基)苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

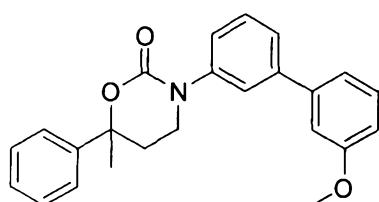


遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-吡啶基

硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.329 \text{ min}$, $m/z = 345.1$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.70 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 7.27-7.50 (m, 9H), 8.60 (b, 1H)。

實施例 34

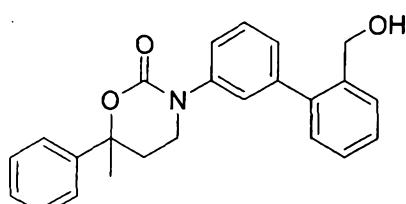
3-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-甲氧基苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.392 \text{ min}$, $m/z = 374.1$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.70 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.85 (m, 1H), 7.00-7.45 (m, 12H)。

實施例 35

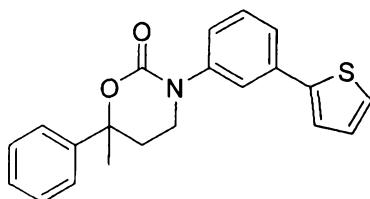
3-(2'-(羟甲基)聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2-羥甲基苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.375$ min， $m/z = 769.3$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.69 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.45 (m, 1H)。

實施例 36

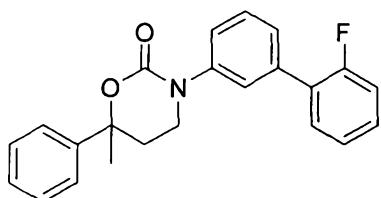
6-甲基-6-苯基-3-(3-(噻吩-2-基)苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2-噻吩基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.721$ min， $m/z = 350$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.69 (s, 3H), 2.33-2.50 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.94 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 11H)。

實施例 37

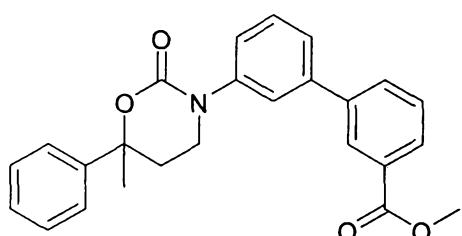
3-(2'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.772\text{ min}$ ， $m/z = 362.1$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.15 (s, 3H), 2.30-2.53 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.38 (m, 5H)。

實施例 38

3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)聯苯-3-羧酸甲酯

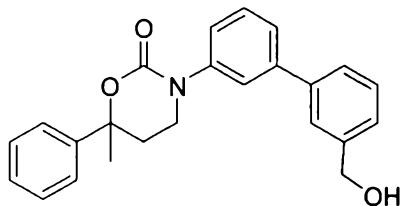


遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-甲氧羰基苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.745\text{ min}$ ， $m/z = 402.1$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.20 (s, 3H), 2.32-2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.30-7.47 (m, 9H), 7.65 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.12 (m, 1H)。

實施例 39

3-(3'-(羥甲基)聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環

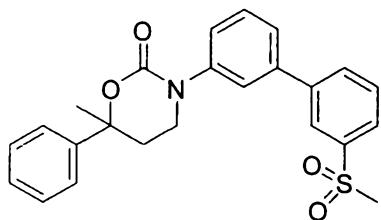
己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-羥甲基苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.35\text{ min}$, $m/z = 374.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.70 (s, 3H), 2.30-2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 4.70 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.27-7.55 (m, 13H)。

實施例 40

6-甲基-3-(3'-(甲基磺醯基)聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

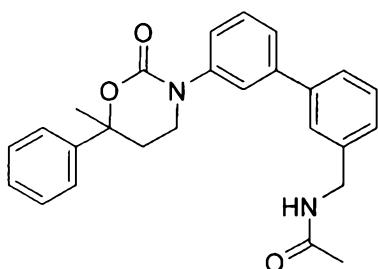


遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-(甲基磺醯基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.172\text{ min}$, $m/z = 422.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.71 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.46-2.52 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 6H), 7.52-7.58 (t, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.01 (s,

1H)。

實施例 41

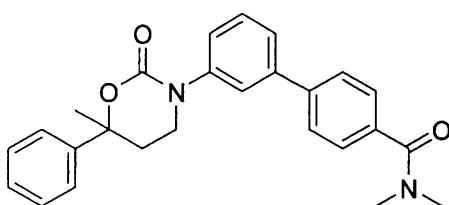
N-((3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-(乙醯胺基甲基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.329\text{ min}$ ， $m/z = 415.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.70 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), $7.27\text{-}7.62$ (m, 19H)。

實施例 42

N,N-二甲基-3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)聯苯-4-甲醯胺

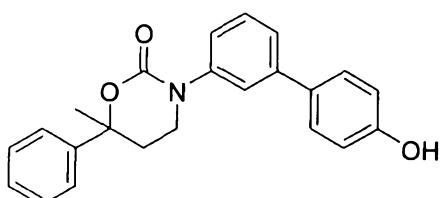


遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-(二甲基胺甲醯基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R =$

1.157 min, m/z = 415.1。¹H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 7.00-7.60 (m, 14H)。

實施例 43

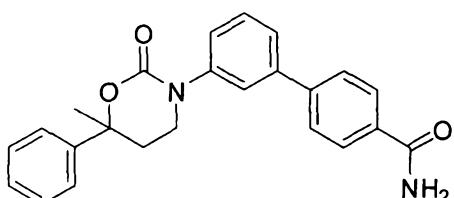
3-(4'-羥基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷
-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-羥基苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, t_R = 1.381 min, m/z = 360.1。¹H NMR (CDCl₃) 1.70 (s, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.20-7.65 (m, 12H)。

實施例 44

3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)聯苯-4-甲醯胺

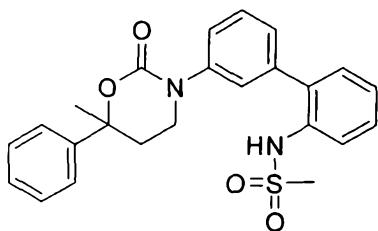


遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-(胺甲醯

基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.999$ min, $m/z = 386.9$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.79 (s, 3H), 1.930 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.48 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.88 (m, 1H)。

實施例 45

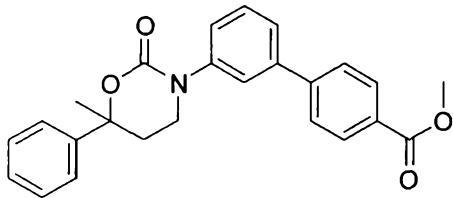
N-(3'-(6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)聯苯-2-基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 2-(甲基磺醯基胺基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.167$ min, $m/z = 437.1$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.69 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.46-2.52 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.20-7.40 (m, 8H), 7.51-7.59 (m, 1H)。

實施例 46

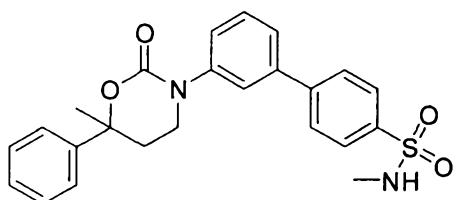
3'-(6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)聯苯-4-羧酸甲酯



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-(甲氧羰基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.359$ min， $m/z = 402.1$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.80 (s, 3H), 2.42-2.62 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.34-7.53 (m, 8H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)。

實施例 47

N-甲基-3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)聯苯-4-磺醯胺

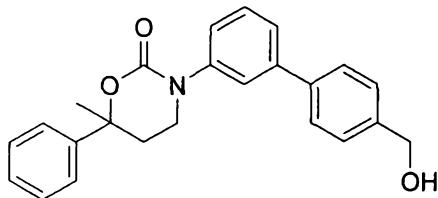


遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-(甲基胺基磺醯基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.403$ min， $m/z = 437.1$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.70 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 8H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.86-7.95 (m, 2H)。

實施例 48

3-(4'-(羥甲基)聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環

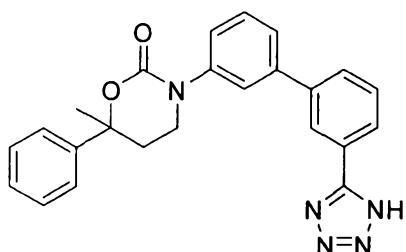
己烷-2-酮



遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 4-(羥甲基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.123$ min, $m/z = 374.1$ 。¹H NMR ($CDCl_3$) 1.80 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.75 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.34-7.62 (m, 13H)。

實施例 49

3-(3'-(1H-四唑-5-基)聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

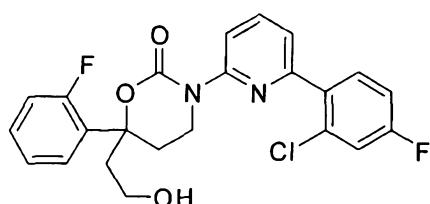


遵循類似於實施例 9 中之程序的程序，使用 3-(2H-四唑-5-基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.341$ min, $m/z = 412.2$ 。¹H NMR ($CDCl_3$) 1.85 (s, 3H), 2.50-2.70 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.52 (m, 4H), 7.80 (s,

1 H), 7.90 (d, 1 H)。

實施例 50

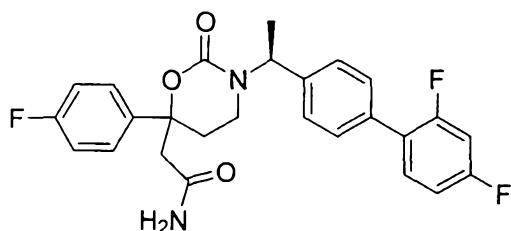
3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用鄰氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 2-胺基-6-溴吡啶，繼之以實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 2-氯-4-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.381\text{ min}$, $m/z = 444.11$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) $\delta = 2.20-2.60$ (m, 3 H), 2.75 (dd, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 3.72 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 7.03-7.30 (m, 4 H), 7.42 (m, 3 H), 7.55 (m, 1 H), 7.75 (m, 2 H)。

實施例 51

2-(3-((1S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙醯胺



藉由應用類似於實施例 70、接著實施例 76 中所述之程

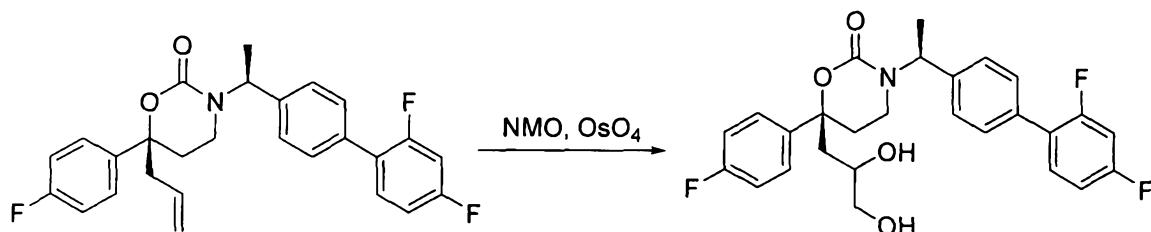
序的程序，自 3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙醯胺
LC-MS 方法 1, $t_R = 1.71 \text{ min}$, $m/z = 469$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)
7.25-7.33 (m, 5H), 6.86-7.06 (m, 6H), 5.66 (q, 1H),
2.95-2.99 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.55 (d, 3H)。

異構物 2：2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙醯胺
LC-MS 方法 1, $t_R = 1.75 \text{ min}$, $m/z = 469$ ($M+1$) ; $^1\text{H NMR}$
(CDCl_3) 7.49-6.88 (m, 11H), 6.19 (br s, 1H), 5.75 (q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.46 (br s, 1H), 2.85-2.69 (m, 4H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 52

(6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



將 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙

基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮 (1.2722 g, 2.82 mmol)、4-甲基吗福林 N-氧化物单水合物 (0.8926 g, 6.60 mmol) 及 OsO₄ (於 t-BuOH 中之 2.5 wt.% 溶液, 0.2800 g, 0.0275 mmol) 於 CH₂Cl₂ (25 mL) 中之混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物用 EtOAc 处理且用 0.5 N HCl、盐水洗涤，干燥 (Na₂SO₄)，过滤且於减压下浓缩以得到 1.3462 g 呈泡沫状之粗二醇。该粗二醇未经进一步纯化而直接用於下一步骤。LC-MS $t_R = 1.71 \text{ min}$ (於 3 min 层析中), m/z 486 (MH^+)。

藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 \times 50 mm 管柱, 經 8 min 10% \rightarrow 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH 及接著經 2 min 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH, 流動速率 20 mL/min) 純化分析樣本以得到兩種非鏡像異構物。

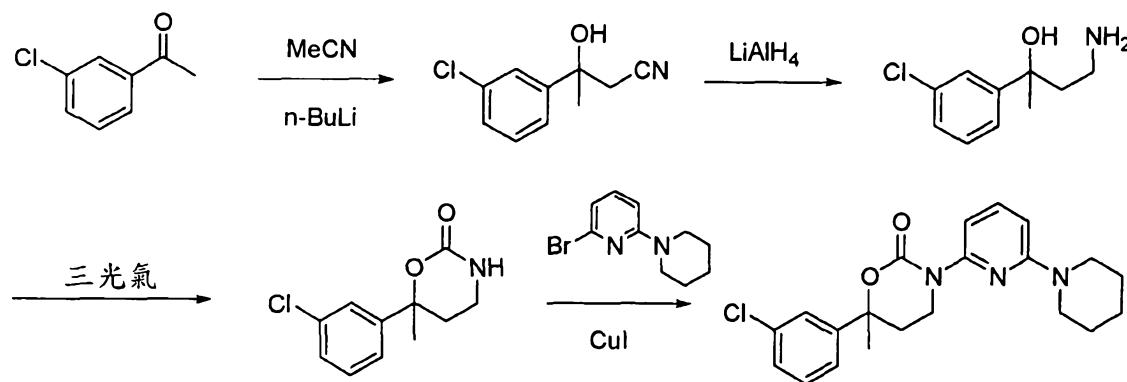
異構物 1 : (6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羟丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.7 \text{ min}$, $m/z = 486$ 。¹H NMR (CD₃OD) 7.35-7.29 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.04-6.88 (m, 6H), 5.48 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.36-3.27 (m, 3H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

異構物 2 : (6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羟丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.71 \text{ min}$, $m/z = 486$ 。¹H NMR

(CD₃OD) 7.36-7.19 (m, 5H), 7.04-6.91 (m, 6H), 5.51 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.98 (dd, J = 14.9, 2.6 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 15.2, 7.9 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 53

6-(3-氯苯基)-6-甲基-3-(6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1. 3-(3-氯苯基)-3-羥基丁腈

將無水 THF (15 mL) 冷卻至 -78°C 且添加 2.5 M n-BuLi (5.18 mL, 2.0 當量)。經 2 分鐘逐滴添加乙腈 (680 μL, 2.0 當量) 於無水 THF (2 mL) 中之溶液。將混合物在 -78 °C 下攪拌 1 小時。經 2 分鐘逐滴添加 3-氯苯乙酮 (835 μL, 6.468 mmol) 於無水 THF (2 mL) 中之溶液。30 分鐘。將混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘，且緩慢溫至室溫。在室溫下攪拌 15 分鐘後，將混合物用水 (10 mL) 中止反應，由乙醚 (20 mL) 稀釋，用 2% HCl 水溶液 (15 mL) 洗滌。用乙

醚(2×10 mL)萃取水層。將經組合之有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液(5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾及濃縮後，粗產物(1.4 g，定量產量)未經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.40$ min, $m/z = 219, 221$ ($\text{M}+\text{Na}$)。

步驟 2. 4-氨基-2-(3-氯苯基)丁-2-醇

將 3-(3-氯苯基)-3-羥基丁腈(400 mg, 2.04 mmol)於無水 THF(10 mL)中之溶液冷卻至 0°C。添加 LiAlH_4 粉末(155 mg, 2 當量)。5 分鐘後，將混合物溫至室溫且攪拌 4 小時。接著將混合物加熱至回流歷時 6 小時。將混合物用 1 M NaOH 水溶液(30 mL)稀釋且用 CH_2Cl_2 (2×100 mL)萃取。將經組合之 CH_2Cl_2 萃取物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗 4-氨基-2-(3-氯苯基)丁-2-醇(550 mg，定量)，其未經純化而使用。LC-MS 方法 1, $t_R = 0.88$ min, $m/z = 200, 202$ 。

步驟 3. 6-(3-氯苯基)-6-甲基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

將粗 4-氨基-2-(3-氯苯基)丁-2-醇(550 mg)及 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1 mL, 5.5 mmol)於 CH_2Cl_2 中之攪拌溶液在冰浴中冷卻且添加固體三光氣(286 mg, 0.96 mmol)。使冰浴融化且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用乙醚(150 mL)稀釋，用 5% HCl 水溶液(50 mL)及飽和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)洗滌且經 MgSO_4 乾燥。移除溶劑留下棕色油狀物(590 mg)，藉由於 12-g 二氧化矽濾筒上用於己烷中之 0-100% EtOAc 梯度溶離進行層析來純化該棕色油狀物以得

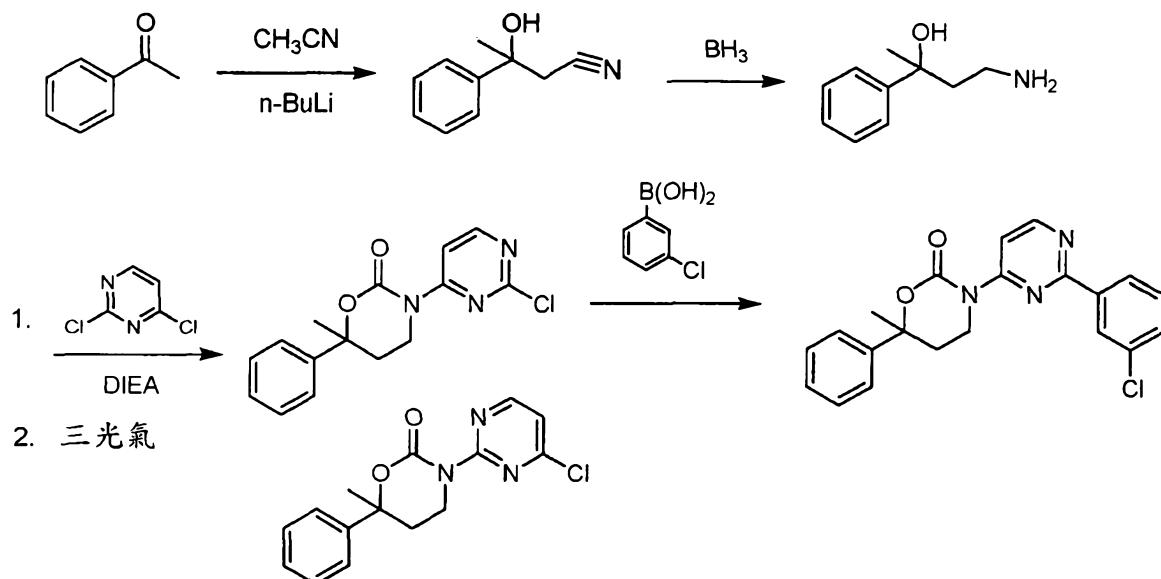
到 6-(3-氯苯基)-6-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (57 mg)。

步驟 4. 6-(3-氯苯基)-6-甲基-3-(6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

將 6-(3-氯苯基)-6-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (28 mg, 0.12 mmol)、2-溴-6-哌啶并吡啶 (33 mg, 0.14 mmol)、CuI(7 mg, 0.037 mmol)、粉末狀 K_2CO_3 (19 mg, 0.14 mmol) 及 CH_2Cl_2 (0.25 mL) 之混合物在 N_2 流下加熱至 130°C 使得 CH_2Cl_2 蒸發。將容器密封且於 N_2 下將混合物在 130°C 下加熱 1 小時。將殘餘物溶解於 MeCN (0.5 mL) 及 DMSO (0.5 mL) 中且藉由製備型 HPLC 純化以得到呈棕色油狀之 6-(3-氯苯基)-6-甲基-3-(6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (20 mg)。LC-MS 方法 1, $t_R = 2.08\text{ min}$, $m/z = 386, 388$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.62 (6H), 1.73 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.43 (5H), 4.11 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.20-7.60 (6H)。

實施例 54

3-(2-(3-氯苯基)嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1. 3-羥基-3-苯基丁腈

將無水 THF 冷卻至 -20°C 且添加 2.5 M n-Buli (100 mL, 0.25 mol)。經 10 分鐘逐滴添加 CH₃CN (11.25 g, 0.25 mol) 於無水 THF 中之溶液。接著將混合物在 -20°C 下攪拌 1 小時且經 10 分鐘逐滴添加苯乙酮 (30 g, 0.25 mol) 於 THF 中之溶液。將混合物在 -20°C 下攪拌 15 分鐘且經 15 分鐘溫至室溫。添加 NH₄Cl 水溶液以中止反應。用 EtOAc 萃取溶液。將有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到 3-羥基-3-苯基丁腈 (30 g, 產率 75%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.76 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.5 (m, 2H)。

步驟 2. 4-胺基-2-苯基丁-2-醇

在 N₂ 氣氣下將 BH₃.Me₂S (32 mL, 62 mmol) 逐滴添加至 3-羥基-3-苯基丁腈 (1 g, 6.2 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。用 MeOH (10 mL) 中止反應。濃縮混合物以得到粗 4-胺基-2-苯基丁-2-醇 (1.2

g，粗），其未經進一步純化而用於下一步驟。

步驟 3. 4-(2-氯嘧啶-4-基氨基)-2-苯基丁-2-醇

在 0°C 於 N₂ 下緩慢地將 2,4-二氯-嘧啶 (980 mg, 0.0072 mmol) 於 CH₂Cl₂ 中之溶液逐滴添加至 4-氨基-2-苯基-丁-2-醇 (1.2 g, 0.0072 mmol) 及 DIEA 於 CH₂Cl₂ (15 ml) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 4-(2-氯-嘧啶-4-基氨基)-2-苯基-丁-2-醇及 4-(4-氯嘧啶-2-基氨基)-2-苯基丁-2-醇 (450 mg, 23%) 之混合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.55 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 6.02 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

步驟 4. 3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

在 0°C 於氮氣氣氛下緩慢地將三光氣 (159 mg, 0.54 mmol) 於 CH₂Cl₂ 中之溶液逐滴添加至 4-(4-氯-嘧啶-2-基氨基)-2-苯基-丁-2-醇 (450 mg, 1.6 mmol) 及 Et₃N (508 mg, 4.8 mmol) 於 CH₂Cl₂ (2 ml) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，藉由 TLC 及製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (250 mg, 52%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.73 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 8.28 (m, 1H), 8.52 (m, 1H) 及 3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮

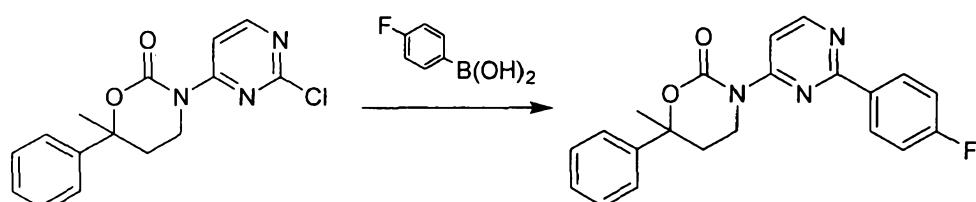
雜環己烷-2-酮 (20 mg, 9%) [實施例 57]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.73 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.06 (m, 5H), 7.16-7.55 (m, 5H), 8.54 (m, 1H)。

步驟 5. 3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

在 0°C 於 N₂ 下將 Pd(Ph₃)₂Cl₂ (20 mg, 10%) 緩慢添加至 3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.33 mmol) 及 3-氯苯基硼酸 (0.53 mmol) 於 2 M K₂CO₃ 水溶液 (1 mL, 2 mmol) 及 1,4-二噁烷 (3 mL) 中之溶液中。將混合物回流隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，藉由 TLC 及製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (13 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.78 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 6H), 8.2-8.4 (m, 3H), 8.65 (m, 1H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.655 min, m/z = 380。

實施例 55

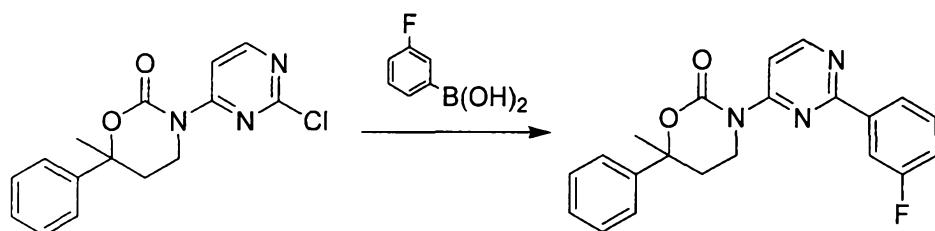
3-(2-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



在 0°C 於 N₂ 下將 Pd(Ph₃)₂Cl₂ (10 mg, 20%) 緩慢添加至 3-(2-氯 嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (50 mg, 0.165 mmol) 及 4-氟苯基硼酸 (32 mg, 0.33 mmol) 、K₂CO₃ (0.5 mL, 2 M) 於 1,4-二噁烷 (1.5 mL) 中之溶液中。將混合物回流隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，藉由 TLC 及製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 3-(2-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (15 mg, 產率 25%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.75 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.25-7.4 (m, 5H), 8.08 (m, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.62 (m, 1H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.519 min, m/z = 364.1。
¹H NMR (CDCl₃) 1.80 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.70 (d, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.40 (t, 1H), 7.10 (t, 2H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.17 (d, 1H), 8.35 (t, 2H), 8.65 (d, 1H)。

實施例 56

3-(2-(3-氟苯基)嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

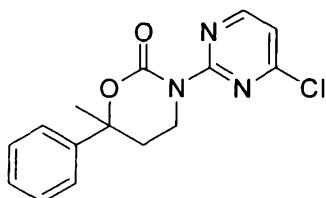


在 0°C 於 N₂ 下將 Pd(Ph₃)₂Cl₂ (20 mg, 20%) 緩慢添加至 3-(2-氯 嘙啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-

酮 (100 mg, 0.33 mmol) 及 3-氯苯基硼酸 (80 mg, 0.53 mmol)、 K_2CO_3 (1 mL, 2 M) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 中之溶液中。將混合物回流隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，藉由 TLC 及製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 3-(2-(3-氯苯基)嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (20 mg, 產率 17%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1.71 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.96 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.6 (m, 1H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.46 min, m/z = 364。

實施例 57

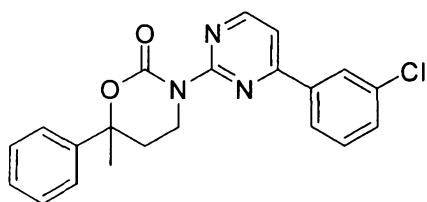
3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



如實施例 54 步驟 3 中所述分離標題化合物。LC-MS 方法 3, t_R = 1.007 min, m/z = 304。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.73 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.06 (m, 5H), 7.16-7.55 (m, 5H), 8.54 (m, 1H)。

實施例 58

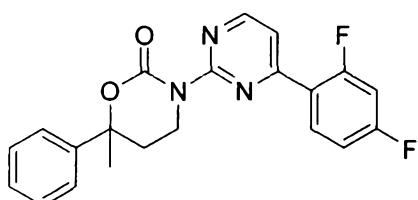
3-(4-(3-氯苯基)嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 56 中之程序的程序，使用 3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及 3-氯苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.354\text{ min}$ ， $m/z = 781.1$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.80 (s, 3H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 7.30-7.60 (m, 8H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.80-8.85 (m, 1H)。

實施例 59

3-(4-(2,4-二氟苯基)嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

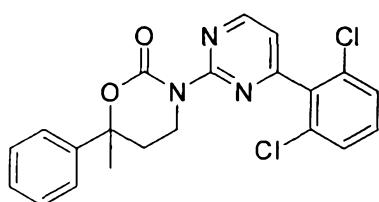


遵循類似於實施例 56 中之程序的程序，使用 3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及 2,4-二氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.238\text{ min}$ ， $m/z = 785$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.80 (s, 3H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 4.35-4.45 (m,

1H), 6.93-7.08 (m, 2H), 7.30-7.48 (m, 5H), 7.62-7.65 (m, 1H), 8.15-8.23 (m, 1H), 8.78-8.81 (m, 1H)。

實施例 60

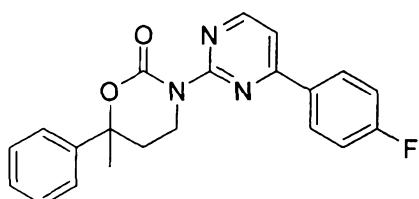
3-(4-(2,6-二氯苯基)嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 56 中之程序的程序，使用 3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 2,6-二氯苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.317$ min, $m/z = 414$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.70 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 7.10-7.40 (m, 10H), 8.78-8.79 (m, 1H)。

實施例 61

3-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

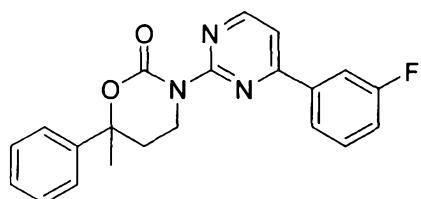


遵循類似於實施例 56 中之程序的程序，使用 3-(4-氯嘧

啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及4-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法3, $t_R = 1.193\text{ min}$, $m/z = 363.9$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.60 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 7.20-7.55 (m, 10H), 7.60-7.62 (m, 1H), 8.05-8.15 (m, 3H), 8.80-8.85 (m, 1H)。

實施例 62

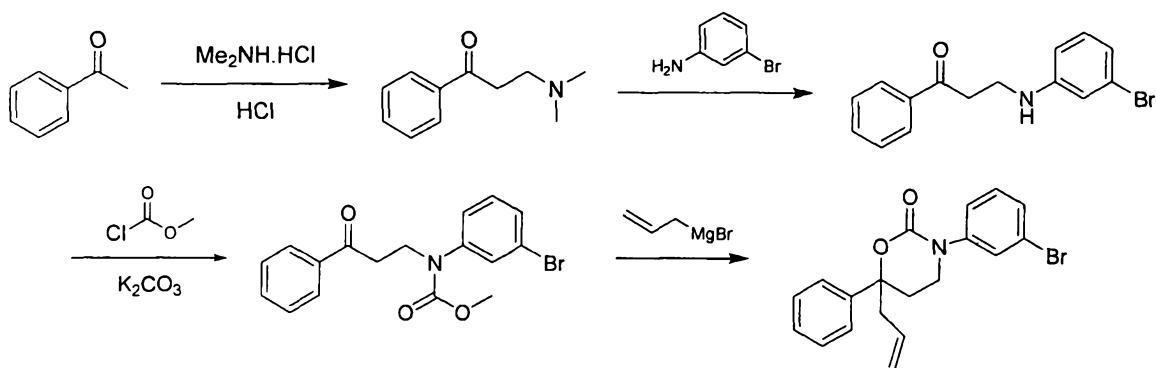
3-(4-(3-氟苯基)嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例56中之程序的程序，使用3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及3-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法3, $t_R = 1.215\text{ min}$, $m/z = 749$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.80 (s, 3H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 7.30-7.65 (m, 10H), 7.80-7.90 (m, 2H), 8.90-8.95 (m, 1H)。

實施例 63

6-烯丙基-3-(3-溴苯基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1. 3-(二甲基胺基)-1-苯基丙-1-酮

將苯乙酮 (30 g, 0.25 mol) 及 $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ (0.28 mol) 於 EtOH (400 mL) 中之溶液在 70°C 下加熱隔夜。濃縮所得混合物且用 EtOAc 洗滌殘餘物以得到 3-(二甲基胺基)-1-苯基丙-1-酮 (17.7 g, 40%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.36$ (m, 6H), 2.74 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.94 (m, 2H)。

步驟 2. 3-(3-溴苯基胺基)-1-苯基丙-1-酮

將 3-(二甲基胺基)-1-苯基丙-1-酮 (0.1 mol) 及 3-溴苯胺 (0.1 mol) 於 1:1 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (100 mL) 中之混合物在 80°C 下加熱隔夜。濃縮所得混合物且將殘餘物用 H_2O 及接著 EtOH 洗滌數次以得到 3-(3-溴苯基胺基)-1-苯基丙-1-酮 (27 g, 90%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.52$ (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.2 (m, 2H)。

步驟 3. 3-溴苯基(3-側氧基-3-苯基丙基)胺甲酸甲酯

在 0°C 於 N_2 氣氛下將 K_2CO_3 (0.06 mol) 及氯甲酸甲酯 (0.033 mol) 添加至 3-(3-溴苯基胺基)-1-苯基丙-1-酮 (0.03

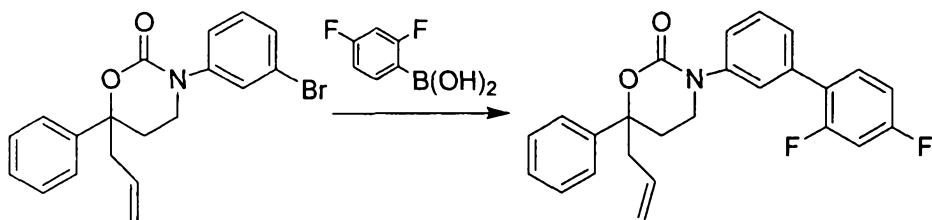
mol) 於無水 THF (30 mL) 中之溶液中。接著將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。過濾所得混合物且濃縮濾液。將殘餘物用 H₂O、1 N HCl 及鹽水洗滌且接著用 EtOAc 萃取。濃縮經組合之有機層以得到粗產物，藉由管柱層析純化該粗產物以得到 3-溴苯基(3-側氧基-3-苯基丙基)胺甲酸甲酯 (30.5 g, 95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.22 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.8 (m, 1H)。

步驟 4. 6-烯丙基-3-(3-溴苯基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

在 -78°C 下將 1 M 溴化烯丙基鎂 (10 mL) 逐滴添加至 3-溴苯基(3-側氧基-3-苯基丙基)胺甲酸甲酯 (250 mg, 0.69 mmol) 於無水 THF (2 mL) 中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。將所得混合物用飽和 NH₄Cl 水溶液中止反應且用 EtOAc 萃取。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到 6-烯丙基-3-(3-溴苯基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (120 mg, 47%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.48 (m, 2H), 2.55-2.7 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35 (m, 6H)。

實施例 64

6-烯丙基-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

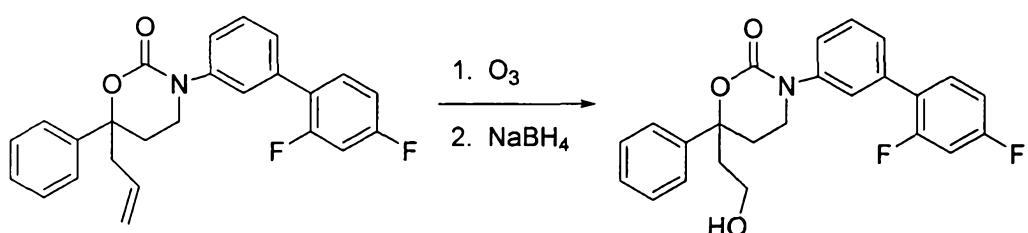


步驟 1. 6-烯丙基-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

在 0°C 於 N₂ 下將 Pd(Ph₃)₂Cl₂ (10 mg, 20%) 緩慢添加至 6-烯丙基-3-(3-溴苯基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (50 mg, 0.134 mmol) 及 2,4-二氟苯基硼酸 (40 mg, 0.215 mmol) 、 K₂CO₃ (0.5 mL, 2 M) 於 1,4-二噁烷 (1.5 ml) 中之溶液中。將混合物回流隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，藉由 TLC 及製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 6-烯丙基-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (10 mg, 18%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (m, 2H), 2.55-2.72 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.76 (m, 1H), 6.76-6.90 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.36 (m, 2H)。

實施例 65

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1. 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基
-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

在 -78°C 下用臭氧處理 6-烯丙基-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (600 mg, 1.47 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之溶液直至混合物變成藍色為止。接著用氮氣沖洗系統以移除過量臭氧。在 -20°C 下將 NaBH_4 (450 mg, 11.7 mmol) 逐份添加至混合物中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。用水中止混合物之反應且使各層分離。用 CH_2Cl_2 (2 ×) 萃取水層。將有機層組合，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (150 mg, 25%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.12-2.35$ (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.47-3.6 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.26-7.51 (m, 8H)。

於 Chiralpak IA, 4.6 × 250 mm, 5 微米管柱上，以 1 mL min^{-1} 之流動速率用於己烷中之 10% EtOH 溶離之製備型 HPLC 得到兩種異構物。

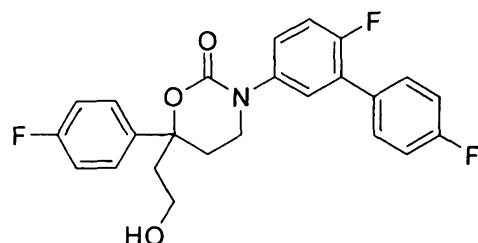
異構物 1: LC-MS 方法 1, $t_R = \text{min}$, $m/z = 410$ ($M+1$)。

^1H NMR (CDCl_3) 7.47-7.33 (m, 8H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H)。

異構物 2 未表徵。

實施例 66

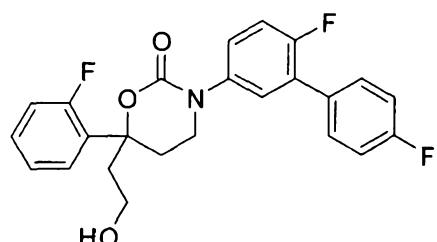
3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用對氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 3-溴-4-氟苯胺，接著應用類似於實施例 64 中所述之程序的程序使用 4-氟苯基硼酸，隨後應用類似於實施例 65 中所述之程序的程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.234\text{ min}$, $m/z = 428$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.62-1.70 (m, 1H), 2.2-2.38 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 3.22-3.35 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 7.05-7.2 (m, 7H), 7.5-7.6 (m, 4H)。

實施例 67

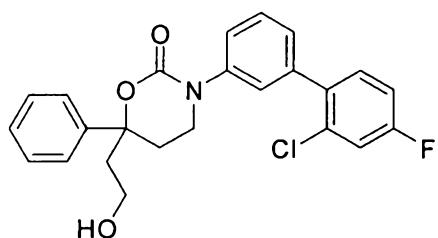
3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用鄰氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 3-溴-4-氟苯胺，接著應用類似於實施例 64 中所述之程序的程序使用 4-氟苯基硼酸，隨後應用類似於實施例 65 中所述之程序的程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.263\text{ min}$ ， $m/z = 428.1$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.35-2.6 (m, 3H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 7.05-7.20 (m, 6H), 7.22-7.3 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.52-7.61 (m, 1H)。

實施例 68

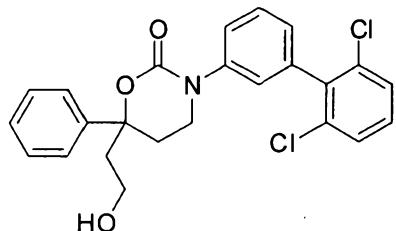
3-(2'-氯-4'-氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 64 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用 2-氯-4-氟苯基硼酸，接著應用類似於實施例 65 中所述之程序的程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.268\text{ min}$ ， $m/z = 426$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 2.2-2.30 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.3-3.40 (m, 1H), 3.5-3.65 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.3-7.48 (m, 9H)。

實施例 69

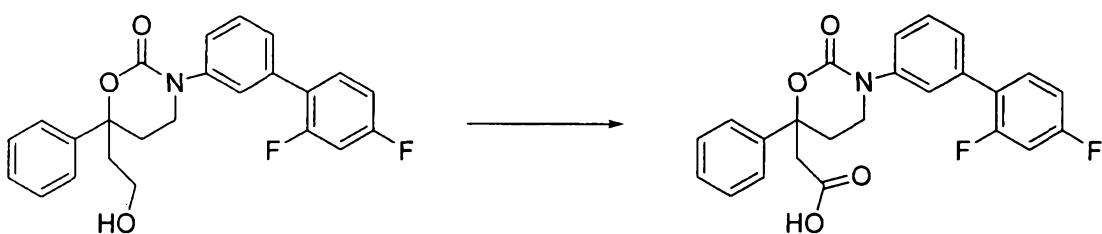
3-(2',6'-二氯聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 64 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用 2,6-二氯苯基硼酸，接著應用類似於實施例 65 中所述之程序的程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.28\text{ min}$, $m/z = 441.9$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $2.26\text{-}2.44$ (m, 2H), 2.60 (m, 2H), $3.37\text{-}3.48$ (m, 1H), $3.60\text{-}3.70$ (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.50 (m, 4H)。

實施例 70

2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化
雜環己烷-6-基)乙酸



步驟 1. 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基

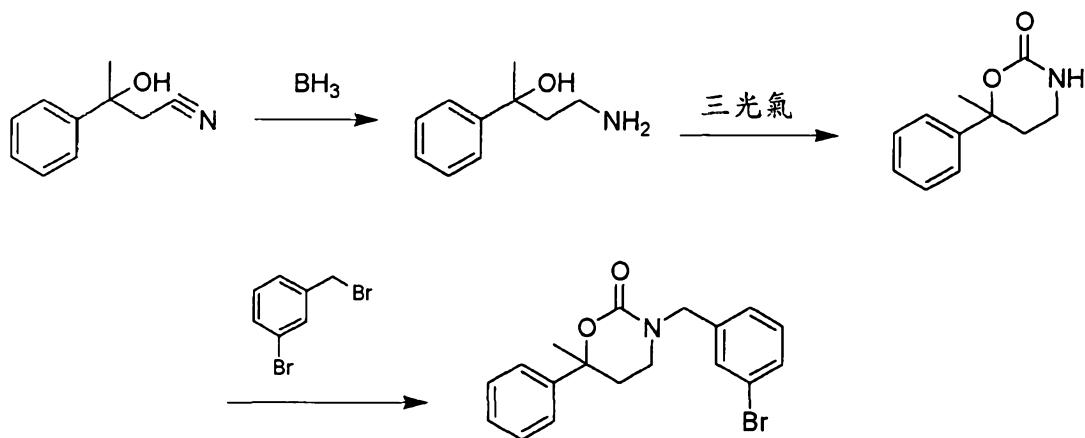
-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸

藉由將 CrO_3 (1 g) 添加至 H_2SO_4 (1 mL) 中且添加水以使總體積達 4 mL 來製備瓊斯試劑。將 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.24 mmol) 溶解於丙酮 (2 mL) 中且在冰浴中冷卻。將瓊斯試劑 (0.2 mL) 緩慢添加至混合物中且將反應混合物攪拌隔夜。於真空中移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化所獲得之殘餘物以得到 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸 (20 mg, 產率 19%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.7\text{-}2.9$ (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.44 (m, 3H)。

實施例 71

3-(3-溴苄基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1. 4-氨基-2-苯基丁-2-醇

在 0°C 下將 $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (2 M, 122 mL) 添加至 3-羥基-3-

苯基丁腈 (13 g, 0.081 mol) 於 THF (150 mL) 中之溶液中。將混合物回流隔夜。將反應混合物用 MeOH 中止反應且用 EtOAc 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗 4-胺基-2-苯基丁-2-醇 (15 g, 100%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.60 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.65-3.85 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H)。

步驟 2. 6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

在 0°C 下將三光氣 (2.97 g, 0.01 mol) 及 Et_3N (9.09 g, 0.09 mol) 添加至 4-胺基-2-苯基丁-2-醇 (5.0 g, 0.03 mol) 於 CH_2Cl_2 (50 mL) 中之溶液中。攪拌 1 小時後，將混合物用水稀釋且用 CH_2Cl_2 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由層析純化以得到 6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.14 g, 20%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.60 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 8.90-9.01 (m, 1H)。

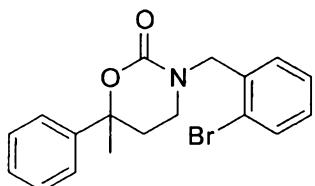
步驟 3. 3-(3-溴苄基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

將 6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (500 mg, 2.62 mmol) 及 NaH (189 mg, 7.86 mmol) 於無水 THF (10 mL) 中之溶液攪拌 1 小時。添加間溴苄基溴 (1.31 g, 5.24 mmol) 於無水 THF (3 mL) 中之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用水中止反應且用 EtOAc 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由製備型 TLC 純

化以得到 3-(3-溴 苄 基)-6-甲 基-6-苯 基-1,3-氧 氮 雜 環 己 烷-2-酮 (300 mg, 32%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.60-1.70 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 7H)。

實 施 例 72

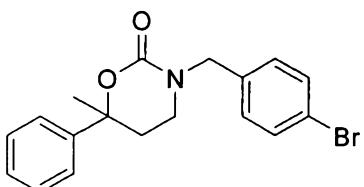
3-(2-溴 苄 基)-6-甲 基-6-苯 基-1,3-氧 氮 雜 環 己 烷-2-酮



遵循類似於實施例 71 中所述之程序的程序，在步驟 3 中使用鄰溴 苄 基 溴來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, t_R = 1.305 min, m/z = 362。¹H NMR (CDCl₃) 1.60-1.65 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 4.45-4.65 (m, 2H), 6.80-6.90 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.21-7.38 (m, 5H), 7.40-7.45 (m, 1H)。

實 施 例 73

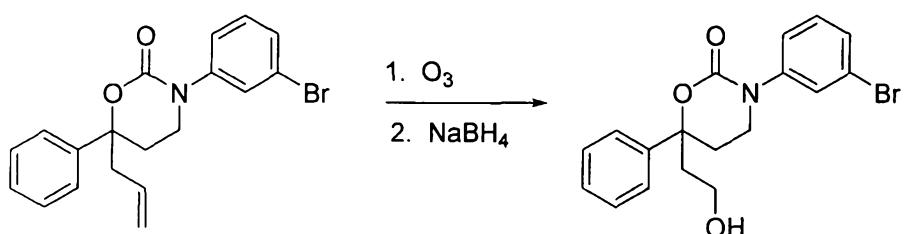
3-(4-溴 苄 基)-6-甲 基-6-苯 基-1,3-氧 氮 雜 環 己 烷-2-酮



遵循類似於實施例 71 中所述之程序的程序，在步驟 3 中使用對溴苄基溴來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.317 \text{ min}$, $m/z = 361.8$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $1.55-1.65$ (s, 3H), $2.10-2.20$ (m, 1H), $2.30-2.40$ (m, 1H), $2.79-2.80$ (m, 1H), $2.90-3.00$ (m, 1H), $4.25-4.50$ (m, 2H), $6.80-6.90$ (m, 1H), $7.21-7.38$ (m, 7H)。

實施例 74

3-(3-溴苯基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

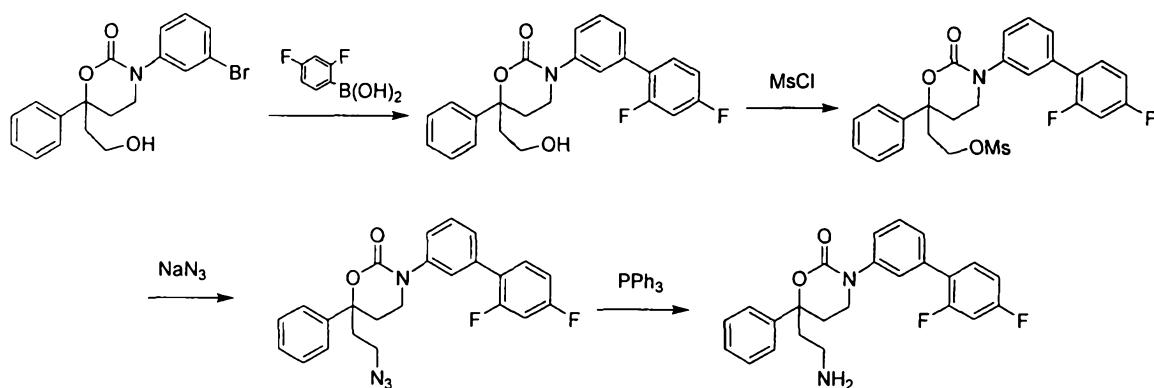


在 -78°C 下用臭氧處理 6-烯丙基-3-(3-溴苯基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(200 mg, 0.54 mmol)於無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之溶液直至混合物變成藍色為止。接著用氧氣沖洗系統以移除過量臭氧。在 -20°C 下將 NaBH_4 (207 mg, 5.4 mmol) 逐份添加至混合物中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。用水中止混合物之反應且使各層分離。用 CH_2Cl_2 (2 ×) 萃取水層。將有機層組合，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到 3-(3-溴苯基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(75 mg, 37%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.12-2.30$ (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (m,

1H), 3.53 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 6H)。

實施例 75

6-(2-胺基乙基)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1. 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

在 0°C 於 N₂ 下將 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg, 10%) 緩慢添加至 3-(3-溴苯基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (200 mg, 0.538 mmol)、4-氟苯基硼酸 (128 mg, 0.806 mmol) 及 K₂CO₃ 水溶液 (1 mL, 2 M) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 中之溶液中。將混合物回流隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，藉由 TLC 及製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (200 mg, 91%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.12-2.35 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.47-3.6 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.26-7.51 (m,

8H)。

步驟 2. 甲烷磺酸 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯

在 0°C 至 -5°C 下將 Et₃N (0.234 mL, 1.46 mmol) 添加至 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (200 mg, 0.49 mmol) 於無水 CH₂Cl₂ (4 mL) 中之溶液中。在相同溫度下逐滴添加甲磺醯氯 (67 mg, 0.59 mmol) 於無水 CH₂Cl₂ (1 mL) 中之溶液。添加後，將混合物逐漸溫至室溫。當反應完成時，添加水 (10 mL) 且用 CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) 萃取混合物。將經組合之有機層用 10% 檸檬酸水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌，接著經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到甲烷磺酸 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯 (230 mg, 97%)，其未經純化而用於下一步驟。

步驟 3. 6-(2-疊氮基乙基)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

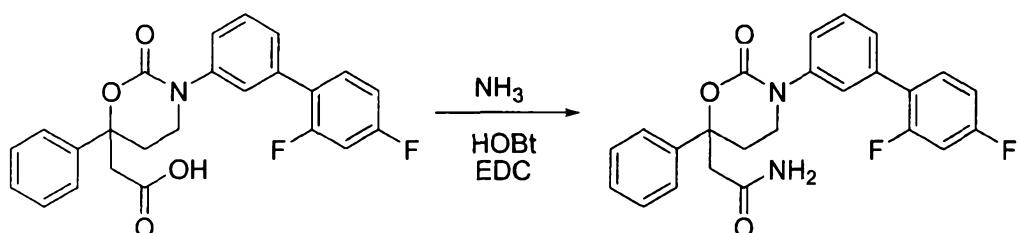
將 NaN₃ (92 mg, 1.42 mmol) 添加至甲烷磺酸 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯 (230 mg, 0.47 mmol) 於無水 DMF (5 mL) 中之溶液中。將反應混合物加熱至 70°C 隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且用 EtOAc (30 mL) 及水 (20 ml) 稀釋。將有機相用水 (3 × 20 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且蒸發以得到 6-(2-疊氮基乙基)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 49%)。

步驟 4. 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

將 PPh_3 (72 mg, 0.28 mmol) 添加至 6-(2-疊氮基乙基)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.23 mmol) 於 20:1 THF/H₂O (3 mL) 中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。於減壓下移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析來純化殘餘物以得到 6-(2-胺基乙基)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (30 mg, 31%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.20\text{-}2.51$ (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 6.85-6.99 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.31-7.50 (m, 8H)。

實施例 76

2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙醯胺

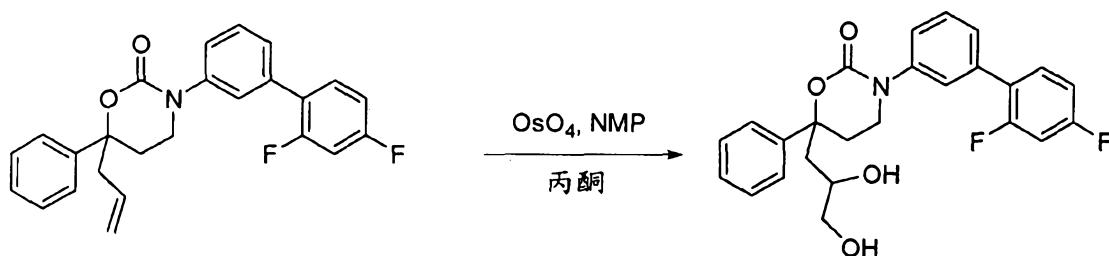


在 0 °C 於 NH_3 下攪拌 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酸 (30 mg, 0.072 mmol)、HOBT (18 mg, 0.144 mmol)、EDCI (30 mg, 0.144 mmol) 及 DIEA (0.2 mL) 於無水 CH_2Cl_2 (3 mL) 中之溶

液。接著將溶液在室溫下攪拌隔夜。於真空中移除溶劑，藉由 HPLC 純化殘餘物以得到 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙醯胺 (1.68 mg, 6%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.58 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.78-6.90 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.23-7.55 (m, 9H)。

實施例 77

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



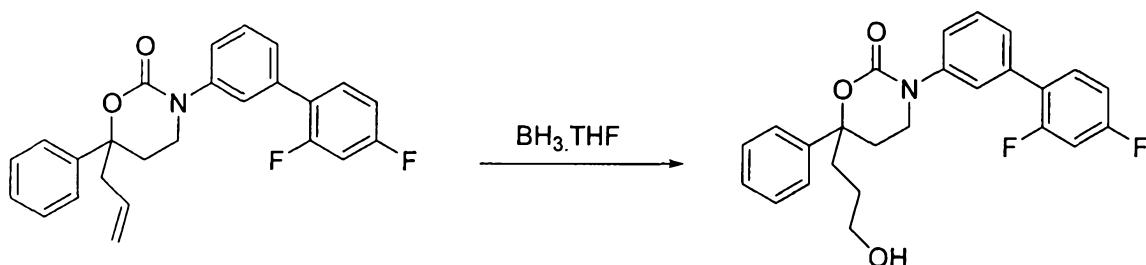
步驟 1. 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

將 NMO·H₂O (6 mg, 0.044 mmol)、接著 OsO₄ (10 μL, 於 2-甲基-2-丙醇中之 2.5 wt%) 添加至 6-烯丙基-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (7.1 mg, 0.018 mmol) 於丙酮 (0.5 mL) 中之溶液中。將反應物在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑且將殘餘物再溶解於 EtOAc 中。用 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (2 ×)、1 M HCl 水溶液 (2 ×) 及鹽水 (1 ×) 洗滌有機層。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，

蒸發且藉由製備型 HPLC 純化以得到 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (6.53 mg)。LC-MS 方法 1, $m/z = 440$ ($M+H$)⁺。¹H NMR ($CDCl_3$) 7.47-7.33 (m), 7.15-7.12 (m), 6.96-6.86 (m), 3.51 (br m), 3.37-3.26 (m), 2.69 (br m), 2.58-2.48 (m), 2.29-2.23 (m), 2.14 (d), 2.06 (d)。

實施例 78

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



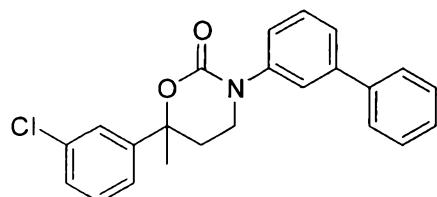
步驟 1. 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

將 $BH_3 \cdot THF$ (60 μL , 1 M THF 溶液) 添加至 6-烯丙基-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(18 mg, 0.045 mmol) 於 THF (1 mL) 中之 0°C 溶液中且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應物冷卻至 0°C 且添加 $NaBO_3 \cdot H_2O$ (19 mg, 0.20 mmol) 且攪拌 2 小時同時溫至室溫。於真空中移除溶劑且將殘餘物再溶解於 CH_3CN (4 mL) 中。將溶液過濾且藉由製備型 HPLC 純化以得到 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

(4.44 mg)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.97$ min, $m/z = 424$ ($M+H$)。 1H NMR ($CDCl_3$) 7.47-7.33 (m), 7.32-7.26 (m), 7.16-7.12 (m), 6.96-6.85 (m), 4.28 (t), 3.52-3.13 (m), 3.36-3.27 (m), 2.5-2.47 (m), 2.15-1.99 (m)。

實施例 79

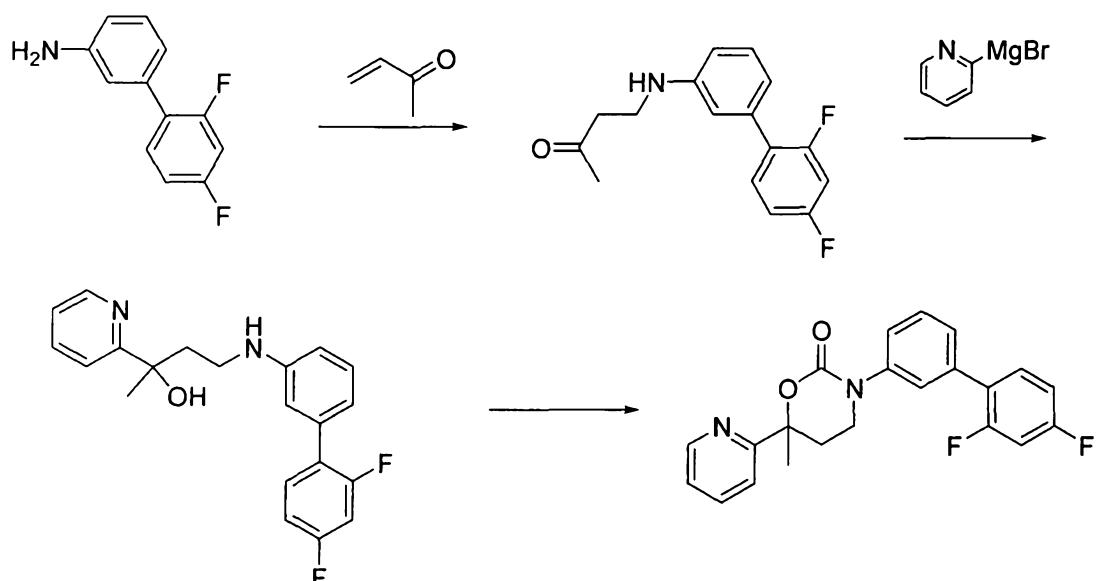
3-(聯苯-3-基)-6-(3-氯苯基)-6-甲基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 53 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 3-溴聯苯來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.99$ min, $m/z = 378, 380$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.78 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.10-7.60 (13H)。

實施例 80

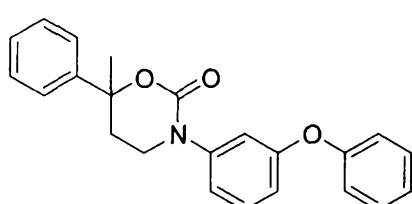
3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-(吡啶-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 82 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 2',4'-二氟聯苯-3-胺且在步驟 2 中使用溴化 2-吡啶基鎂來製備標題化合物。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.72\text{ min}$ ， $m/z = 381\text{ (M+1)}$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) 8.55\text{-}8.54\text{ (m, 1H)}, 7.91\text{-}7.87\text{ (m, 1H)}, 7.62\text{-}7.60\text{ (m, 1H)}, 7.44\text{-}7.32\text{ (m, 4H)}, 7.26\text{-}7.25\text{ (m, 1H)}, 7.14\text{-}7.11\text{ (m, 1H)}, 7.00\text{-}6.94\text{ (m, 2H)}, 3.66\text{-}3.60\text{ (m, 1H)}, 3.25\text{-}3.18\text{ (m, 1H)}, 2.78\text{-}2.72\text{ (m, 1H)}, 2.43\text{-}2.35\text{ (m, 1H)}, 1.69\text{ (s, 3H)}$ 。

實施例 81

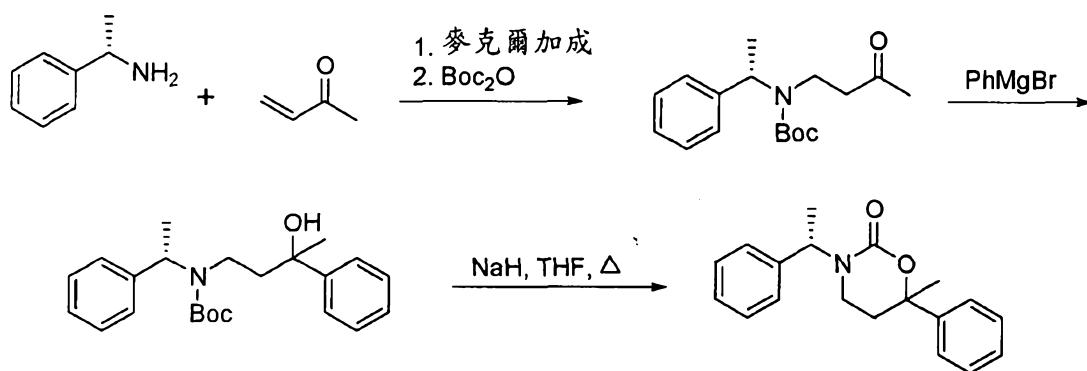
6-甲基-3-(3-苯氧基苯基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 82 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 3-苯基苯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.9 \text{ min}$, $m/z = 360 (\text{M}+1)$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 7.37\text{-}7.22 (\text{m}, 8\text{H}), 7.08\text{-}7.04 (\text{m}, 1\text{H}), 6.92\text{-}6.90 (\text{m}, 2\text{H}), 6.81\text{-}6.78 (\text{m}, 2\text{H}), 6.68\text{-}6.67 (\text{m}, 1\text{H}), 3.55\text{-}3.50 (\text{m}, 1\text{H}), 3.18\text{-}3.11 (\text{m}, 1\text{H}), 2.58\text{-}2.53 (\text{m}, 1\text{H}), 2.39\text{-}2.31 (\text{m}, 1\text{H}), 1.63 (\text{s}, 3\text{H})$ 。

實施例 82

6-甲基-6-苯基-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化雜環己烷
-2-酮



步驟 1. (S)-3-側氧基丁基(1-苯基乙基)胺甲酸第三丁酯
使(S)-1-苯乙胺(0.1901 g, 1.57 mmol, 1.0 當量)及
甲基乙烯基酮(0.1117 g, 1.59 mmol, 1.02 當量)於 THF
(5 mL)中之溶液在冰箱(約 3.3°C)中靜置 2 天。在室溫
下將 Boc_2O (0.6700 g, 3.07 mmol, 1.95 當量)添加至溶液
中。將溶液攪拌 2 小時且於減壓下移除溶劑。藉由用己烷
/ EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到呈無色油狀之
(S)-3-側氧基丁基(1-苯基乙基)胺甲酸第三丁酯(0.3235 g),

71%，經兩個步驟）。

步驟 2. 3-羥基-3-苯基丁基((S)-1-苯基乙基)胺甲酸第三丁酯

在室溫下於 N_2 下將溴化苯基鎂溶液（於 THF 中之 1.0 M，1.0 mL）逐滴添加至(S)-3-側氧基丁基(1-苯基乙基)胺甲酸第三丁酯（0.0421 g，0.144 mmol）於 THF（4 mL）中之溶液中。將溶液攪拌 14 小時後，將反應物用 10% Na_2CO_3 水溶液（0.5 mL）中止反應且用 CH_2Cl_2 稀釋。經 Na_2SO_4 乾燥有機層。蒸發溶劑後，粗產物未經進一步純化而直接用於下一步驟。

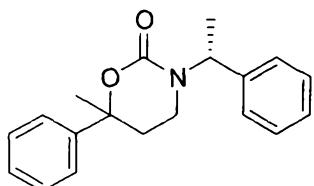
步驟 3. 6-甲基-6-苯基-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

將如上文所述而獲得之粗 3-羥基-3-苯基丁基((S)-1-苯基乙基)胺甲酸第三丁酯、於油（0.320 g）中之 60% NaH 及 THF（5 mL）之混合物加熱至回流歷時 21 小時。接著將反應物用 H_2O （1.5 mL）中止反應且用 CH_2Cl_2 稀釋。經 Na_2SO_4 乾燥有機層。蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC 純化殘餘物以得到 6-甲基-6-苯基-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC (phenomenex® Luna 5 μ C18(2) 100A, 250 × 21.20 mm, 5 微米，經 13 min 10% → 90% CH_3CN/H_2O 、0.1% CF_3COOH 及接著經 4 min 90% CH_3CN/H_2O 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 25 mL/min) 純化殘餘物以得到呈非鏡像異構物之混合物形式的 6-甲基-6-苯基-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法

1, $t_R = 1.71, 1.75$ min, $m/z = 296$ (MH^+) ; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.36-7.18 (m), 7.06-7.02 (m), 6.89-6.85 (m), 5.54 (q, $J = 7.1$ Hz), 5.47 (q, $J = 7.0$ Hz), 3.00-2.95 (m), 2.73-2.69 (m), 2.40-2.34 (m), 2.26-2.19 (m), 2.13-2.05 (m), 2.00-1.92 (m), 1.53 (s), 1.52 (s), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz)。亦分離含有較低極性非鏡像異構物之溶離份（異構物 1）。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.75$ min, $m/z = 296$ (MH^+) ; 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.35-7.18 (m, 10H), 5.54 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 83

6-甲基-6-苯基-3-((R)-1-苯基乙基)-1,3-氧化雜環己烷
-2-酮



遵循類似於實施例 82 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 (R)-1-苯乙胺來製備及分離標題化合物之兩種非鏡像異構物。

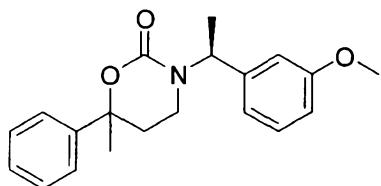
異構物 1：LC-MS 方法 1, $t_R = 1.75$ min, $m/z = 296$ ($M+1$)。 1H NMR (CD₃OD) 7.35-7.18 (m, 10H), 5.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H),

2.00-1.92 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

異構物 2 : LC-MS 方法 1, $t_R = 1.71$ min, $m/z = 296$ ($M+1$)。 1H NMR (CD_3OD) 7.37-7.18 (m), 7.06-7.01 (m), 6.89-6.85 (m), 5.54 (q, $J = 7.2$ Hz), 5.47 (q, $J = 7.0$ Hz), 3.00-2.95 (m), 2.72-2.69 (m), 2.40-2.34 (m), 2.25-2.18 (m), 2.13-2.05 (m), 2.00-1.92 (m), 1.53 (s), 1.52 (s), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz)。

實施例 84

3-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 82 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 (S)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺來製備及分離標題化合物之兩種非鏡像異構物。

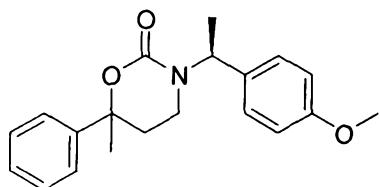
異構物 1 : LC-MS 方法 1, $t_R = 1.72$ min, $m/z = 326$ ($M+1$)。 1H NMR ($CDCl_3$) 7.40-7.23 (m, 6H), 6.91-6.80 (m, 3H), 5.78 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

異構物 2 : LC-MS 方法 1, $t_R = 1.68$ min, $m/z = 326$ ($M+1$)。 1H NMR ($CDCl_3$) 7.34-7.25 (m, 5H), 7.06-7.02 (m,

1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.57-6.54 (m, 2H), 5.68 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 85

3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



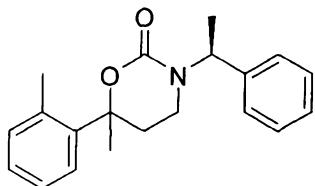
遵循類似於實施例 82 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 (S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺來製備及分離標題化合物之兩種非鏡像異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.72$ min， $m/z = 326$ ($M+1$)。 1H NMR ($CDCl_3$) 7.40-7.21 (m, 7H), 6.88-6.84 (m, 2H), 5.76 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

異構物 2：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.68$ min， $m/z = 326$ ($M+1$)。 1H NMR ($CDCl_3$) 7.37-7.27 (m, 5H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.66-6.62 (m, 2H), 5.65 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 86

6- 甲 基 -3-((S)-1- 苯 基 乙 基)-6- 鄰 甲 苯 基 -1,3- 氧 氮 雜 環
己 烷 -2- 酮



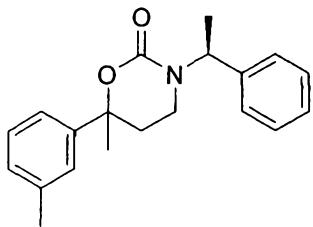
遵循類似於實施例 82 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用溴化鄰甲苯基鎂來製備及分離標題化合物之兩種非鏡像異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.83 \text{ min}$ ， $m/z = 310$ ($M+1$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.42-7.16 (m, 9H), 5.77 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

異構物 2：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.79 \text{ min}$ ， $m/z = 310$ ($M+1$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.35-7.33 (m, 1H), 7.23-7.06 (m, 6H), 6.86-6.84 (m, 2H), 5.66 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

實 施 例 87

6- 甲 基 -3-((S)-1- 苯 基 乙 基)-6- 間 甲 苯 基 -1,3- 氧 氮 雜 環
己 烷 -2- 酮



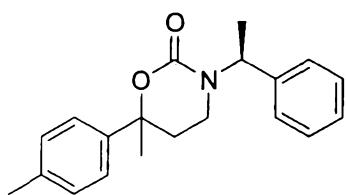
遵循類似於實施例 82 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用溴化間甲苯基鎂來製備及分離標題化合物之兩種非鏡像異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.84 \text{ min}$ ， $m/z = 310$ ($M+1$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.36-7.24 (m, 6H), 7.16-7.10 (m, 3H), 5.81 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

異構物 2：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.80 \text{ min}$ ， $m/z = 310$ ($M+1$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 6H), 6.98-6.95 (m, 2H), 5.73 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 88

6-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)-6-對甲苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



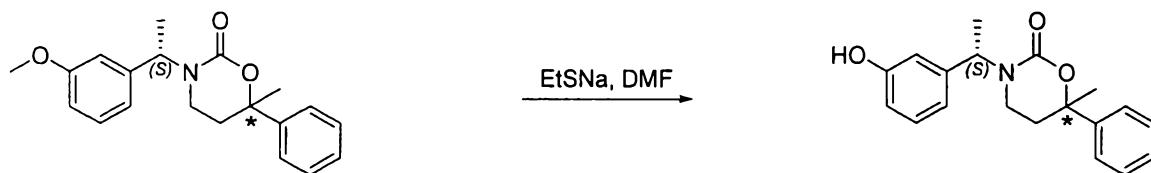
遵循類似於實施例 82 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用溴化對甲苯基鎂來製備及分離標題化合物之兩種非鏡像異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.86 \text{ min}$ ， $m/z = 310$ ($M+1$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.36-7.17 (m, 9H), 5.81 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

異構物 2：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.80 \text{ min}$ ， $m/z = 310$ ($M+1$)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.22-7.19 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 5H), 6.96-6.93 (m, 2H), 5.71 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 89

3-((S)-1-(3-羥苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

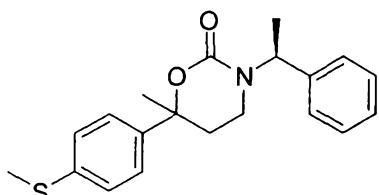


在氮氣下將 3-((S)-1-(3-甲氧苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮異構物 1 (0.1240 g, 0.381 mmol) 及 EtSNa (0.2115 g, 2.51 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之混合物在 170°C 下加熱 2.5 小時。將混合物用 EtOAc 稀釋，用 1 N HCl 水溶液洗滌。用 EtOAc (2 ×) 萃取水相。經 Na_2SO_4

乾燥經組合之有機相。蒸發溶劑後，藉由用己烷/EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 3-((S)-1-(3-羥苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (0.1036 g, 87%)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.49$ min, m/z 312 (MH^+) ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.53 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 5H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 2H), 5.74 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 90

6-甲基-6-(4-(甲硫基)苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

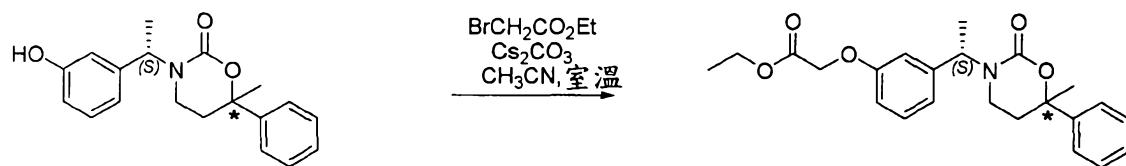


遵循類似於實施例 82 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用溴化對(甲硫基)苯基鎂來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.84$ min, $m/z = 342$ ($M+1$)。 1H NMR ($CDCl_3$) 7.37-7.24 (m, 9H), 5.81 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 91

2-(3-((1S)-1-(6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己

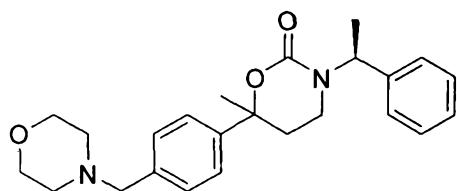
烷 -3- 基) 乙基) 苯 氧 基) 乙 酸 乙 酯



將 (*R/S*)-3-((*S*)-1-(3-羥苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(0.0955 g, 0.31 mmol, 1.0 當量)、 Cs_2CO_3 (0.3307 g, 1.01 mmol, 3.3 當量)及溴乙酸乙酯(0.1468 g, 0.88 mmol, 2.8 當量)於 CH_3CN (1.5 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 3 天。將混合物用 CH_2Cl_2 稀釋，用 H_2O (2 mL) 處理，經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由用己烷/EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 0.1025 g (84%) 2-((*S*)-1-((*R/S*)-6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酸乙酯。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.75$ min, $m/z = 398$ ($M+1$)。 ^1H NMR (CDCl_3) 7.40-7.23 (m, 6H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.76 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

實施例 92

6-甲基-6-(4-(嗎福林基甲基)苯基)-3-((*S*)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 82 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用溴化(4-(嗎福林基甲基)苯基)鎂來製備標題化合物。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.12 \text{ min}$ ， $m/z = 395 (\text{M}+1)$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.48 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.27-7.16 (m, 5H), 5.51 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 93

(*R/S*)-3-((*S*)-1-(3-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

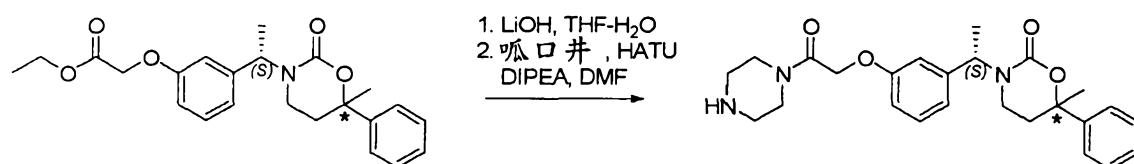


在室溫下於氮氣下將溴化甲基鎂(於甲苯/ THF 中之 1.4 M, 1.0 mL, 1.4 mmol)添加至 2-((*S*)-1-((*R/S*)-6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酸乙酯 (0.0369 g, 0.0928 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中。攪拌 1 小時後，將混合物用飽和 NH_4Cl (1 mL) 中止

反應，用 CH_2Cl_2 稀釋且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由用己烷/ EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 0.0268 g (75%) (*R/S*)-3-((*S*)-1-(3-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)乙基)-6-甲基-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.64 \text{ min}$, $m/z = 384 (\text{M}+1)$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.41-7.23 (m, 6H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 1H), 5.77 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.27 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 94

(*R/S*)-6-甲基-3-((*S*)-1-(3-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1. 2-(3-((*S*)-1-((*R/S*)-6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酸

將 2-(3-((*S*)-1-((*R/S*)-6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酸乙酯 (0.0587 g, 0.148 mmol) 及氫氧化鋰單水合物 (0.4275 g, 10.2 mmol) 於 THF (10 mL) 及 H_2O (10 mL) 中之混合物在室溫下劇烈攪拌 2 天。將混合物用 1 N HCl (30 mL) 處理，用 EtOAc (3 ×) 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，粗產物未經進一步純

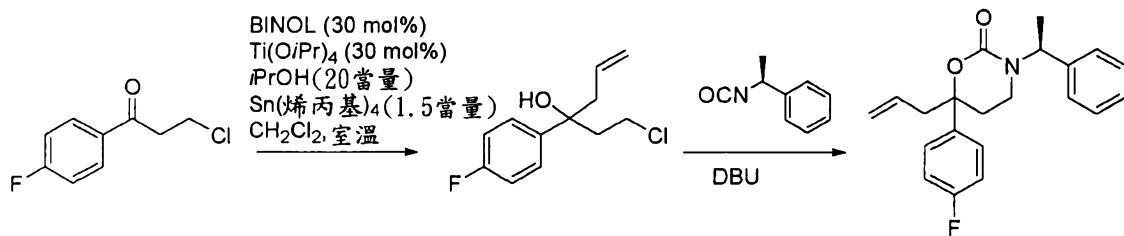
化而直接用於下一步驟。LC-MS $t_R = 1.48$ min (於 3 min 層析中)， m/z 370 (MH^+)。

步驟 2. (*R/S*)-6-甲基-3-((*S*)-1-(3-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

將 2-(3-((*S*)-1-((*R/S*)-6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酸 (0.0178 g, 0.0481 mmol)、哌啶 (0.0575 g, 0.67 mmol)、HATU (0.1136 g, 0.30 mmol) 及 *i*-Pr₂NEt (0.5 mL, 2.87 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。於真空中移除溶劑後，藉由逆相 HPLC (Phenomenex® Luna 5 μ C18(2) 100A, 250 × 21.20 mm, 5 micron, 經 13 min 10% → 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH, 流動速率 25 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.0207 g (*R/S*)-6-甲基-3-((*S*)-1-(3-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮之 TFA 鹽。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.17$ min, $m/z = 438$ ($M+1$)。¹H NMR (CD₃OD) 7.34-7.17 (m, 6H), 6.84-6.80 (m, 3H), 5.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

實施例 95

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((*S*)-1-苯基乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1. 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇

將 2-丙醇 (3.1620 g, 52.6 mmol, 17 當量)、四烯丙基錫烷 (1.2538 g, 4.43 mmol, 1.43 當量) 及 3-氯-1-(4-氟苯基)丙-1-酮 (0.5760 g, 3.09 mmol, 1.0 當量) 相繼添加至 1,1'-聯-2-萘酚 (0.2280 g, 0.80 mmol, 0.26 當量)、 CH_2Cl_2 (5 mL) 及異丙氧化鈦(IV) (0.2243 g, 0.79 mmol, 0.26 當量) 之溶液中。將反應混合物在室溫下於氮氣下攪拌 22 小時。將反應物用飽和 NH_4Cl 水溶液中止反應且用 EtOAc 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層。蒸發溶劑後，藉由用己烷/EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到呈油狀之 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇。

步驟 2. 6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

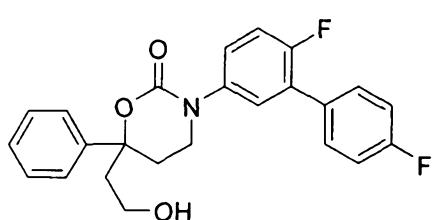
將 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇 (0.0889 g, 0.39 mmol, 1.0 當量)、異氰酸(S)-(-) α -甲基苄酯 (0.0823 g, 0.56 mmol, 1.44 當量) 及 DBU (0.1397 g, 0.92 mmol, 2.36 當量) 於 THF (2 mL) 中之混合物加熱至回流歷時 17 小時。移除溶劑後，藉由用己烷/EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 0.0990 g (75%) 呈非鏡像異構物之混合物形式的產物。所選溶離份含有個別非鏡像異構物。

異構物 1 : (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.89 \text{ min}$, $m/z = 340 (\text{M}+1)$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.36-7.27 (m, 7H), 7.10-7.05 (m, 2H), 5.79-5.67 (m, 2H), 5.09-4.98 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

異構物 2 : (S)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.86 \text{ min}$, $m/z = 340 (\text{M}+1)$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.29-7.24 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.77-5.63 (m, 2H), 5.10-5.00 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.51 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 96

3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 2 中使用 4',6-二氟聯苯-3-胺，繼之以實施例 65 來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.215 \text{ min}$, $m/z = 410$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.12-2.30 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 3.21 (m, 1H),

3.42 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 5H), 7.26-7.40 (m, 7H)。

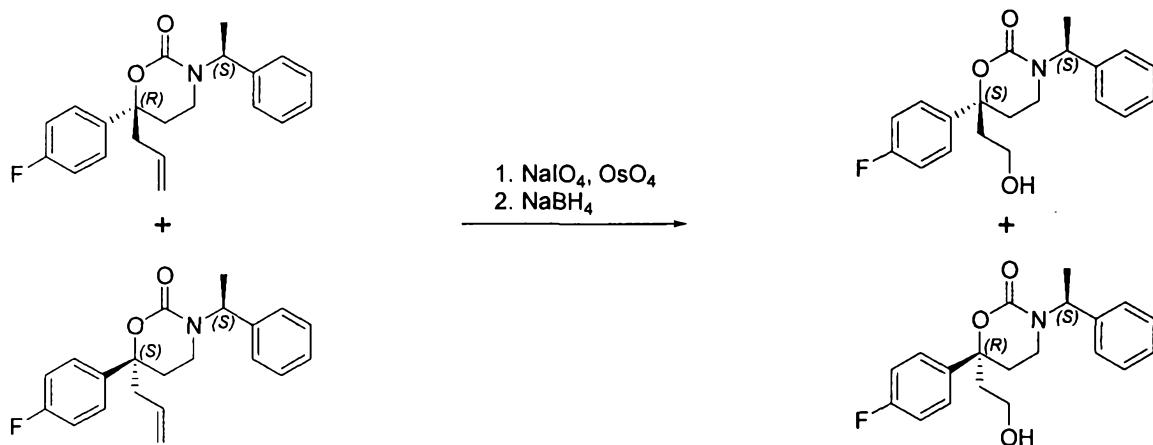
使用維持於 35°C 下之 ChiralCel-AS, 400 × 25 mm 內徑, 20 μm (Daicel Chemical Industries, Ltd) 管柱, 以 70 mL min⁻¹ 之流動速率及 100 巴之噴嘴壓力用 70:30 超臨界 CO₂/於 MeOH 中之 0.1% 二乙胺溶離之手性製備型 SFC 得到兩種鏡像異構物。

異構物 1 : (S)-3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, t_R = 1.214 min, m/z = 410。¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.12-2.30 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 5H), 7.26-7.40 (m, 7H)。

異構物 2 : (R)-3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, t_R = 1.207 min, m/z = 410。¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.20-2.40 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 7.06-7.20 (m, 5H), 7.39 (m, 1H), 7.45 (m, 6H)。

實施例 97

6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



將 NaIO_4 (0.3240 g, 1.5 mmol, 5 當量) 及 OsO_4 (於 $t\text{-BuOH}$ 中之 2.5 wt.% 溶液, 0.0507 g, 0.0049 mmol, 0.016 當量) 添加至 6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (0.1016 g, 0.30 mmol, 1.0 當量) 於 $\text{THF-H}_2\text{O}$ (1:1, 6 mL) 中之溶液中, 且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物用 EtOAc 稀釋, 經 Na_2SO_4 乾燥且於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH (3 mL) 中且添加 NaBH_4 (0.100 g)。將混合物在室溫下攪拌 1.5 小時後, 添加丙酮。於真空中移除溶劑, 將殘餘物用飽和鹽水處理, 用 CH_2Cl_2 萃取且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後, 藉由用己烷/ EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮之兩種非鏡像異構物。

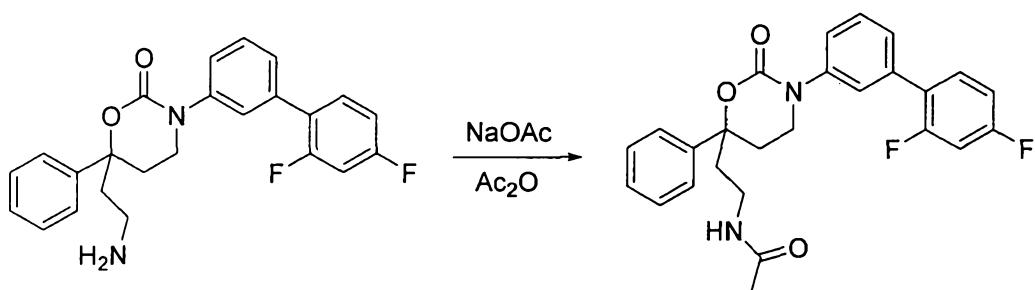
異構物 1: (R)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.51$ min, $m/z = 344$ (MH^+) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 5.76 (q, $J = 7.1$ Hz,

1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 4H), 1.80 (br s, 1H), 1.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -114.84 (m)。

異構物 2: (S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.48$ min, $m/z = 344$ (MH^+); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.25 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 3H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.32-2.07 (m, 5H), 1.79 (br s, 1H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -115.03 (m)。

實施例 98

N-(2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)乙醯胺

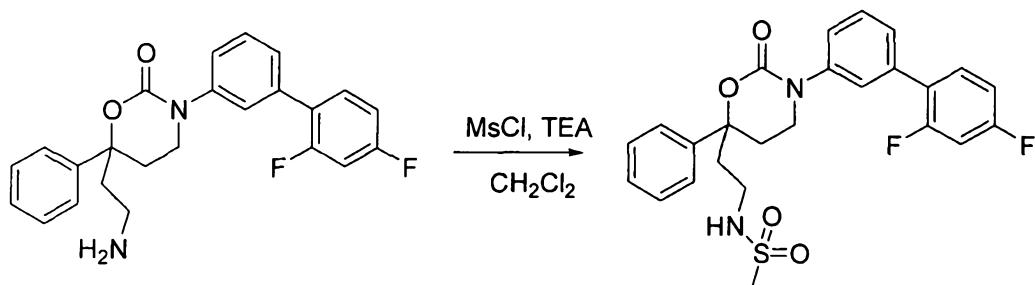


在 5 打蘭 (dram) 瓶中，將乙酸鈉 (3 mg, 0.04 mmol) 添加至於乙酸酐 (0.5 mL) 中之 6-(2-胺基乙基)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (5.13 mg, 0.013 mmol) 中。將反應物攪拌 2 小時。蒸發溶劑且經由製

備型 HPLC 純化粗殘餘物以得到 1.88 mg *N*-(2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)乙醯胺。LC-MS 方法 1, m/z = 451 (M+H)⁺。

實施例 99

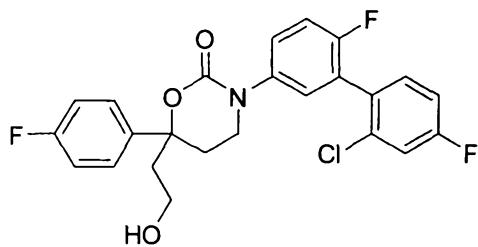
N-(2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺



在 5 打蘭瓶中，將甲磺醯氯（5 滴）添加至溶解於二氯甲烷（0.5 mL）中之 6-(2-氨基乙基)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮（5 mg, 0.012 mmol）及 TEA（5 滴）中。將反應物攪拌 2 小時。蒸發溶劑且經由製備型 HPLC 純化粗殘餘物以得到 3.56 mg *N*-(2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺。LC-MS 方法 1, m/z = 487 (M+H)⁺。

實施例 100

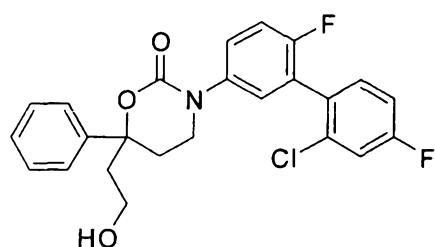
3-(2'-氯-4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



藉由相繼應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用對氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 3-溴-4-氟苯胺，應用實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 2-氯-4-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.265\text{ min}$ ， $m/z = 462$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ $2.10\text{-}2.30\text{ (m, 2H)}$, $2.45\text{-}2.51\text{ (m, 2H)}$, $3.20\text{-}3.31\text{ (m, 1H)}$, $3.55\text{-}3.60\text{ (m, 2H)}$, $3.70\text{-}3.80\text{ (m, 1H)}$, $6.90\text{-}7.16\text{ (m, 6H)}$, $7.20\text{-}7.40\text{ (m, 4H)}$ 。

實施例 101

3-(2'-氯-4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

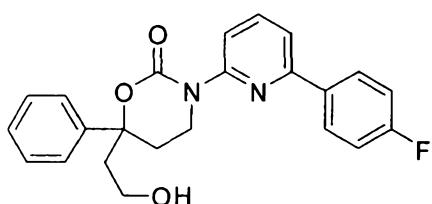


藉由相繼應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 2 中使用 3-溴-4-氟苯胺，應用實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 2-氯-4-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.367\text{ min}$ ， $m/z = 466.1$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta = 2.17\text{ (m, 2H)}$, 2.47 (m, 1H) , 2.58 (m, 1H) , 3.16 (m, 1H) , 3.25 (m, 1H)

(m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.37 (m, 4H)。

實施例 102

3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 2 中使用 2-胺基-6-溴吡啶，繼之以實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 4-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.217 \text{ min}$, $m/z = 393$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) $\delta = 2.29$ (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.00 (m, 2H)。

使用維持於 35°C 下之 ChiralCel-AS, $400 \times 25 \text{ mm}$ 內徑, $20 \mu\text{m}$ (Daicel Chemical Industries, Ltd) 管柱, 以 70 mL min^{-1} 之流動速率及 100 巴之噴嘴壓力用 65:35 超臨界 CO_2 /於 MeOH 中之 0.1% 二乙胺溶離之手性製備型 SFC 得到兩種鏡像異構物。

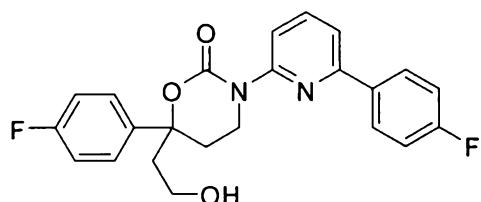
異構物 1 : (R)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.2 \text{ min}$, $m/z = 393$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) $\delta = 2.29$ (m, 2H), 2.51 (m,

1H), 2.68 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.53 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.98 (m, 2H)。

異構物 2 : (S)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.183\text{ min}$, $m/z = 393$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta = 2.27\text{ (m, 2H)}, 2.48\text{ (m, 1H)}, 2.63\text{ (m, 1H)}, 3.45\text{ (m, 2H)}, 3.75\text{ (m, 1H)}, 4.18\text{ (m, 1H)}, 7.08\text{ (m, 2H)}, 7.31\text{ (m, 1H)}, 7.44\text{ (m, 4H)}, 7.50\text{ (m, 1H)}, 7.68\text{ (m, 2H)}, 7.91\text{ (m, 2H)}$ 。

實施例 103

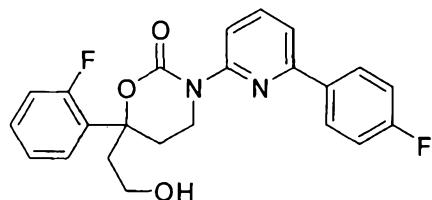
6-(4-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用對氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 2-胺基-6-溴吡啶，繼之以實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 4-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.25\text{ min}$, $m/z = 411$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) .25\text{ (m, 2H)}, 2.55\text{ (m, 1H)}, 2.60\text{ (m, 1H)}, 3.40\text{ (m, 1H)}, 3.50\text{ (m, 1H)}, 3.75\text{ (m, 1H)}, 4.20\text{ (m, 1H)}, 7.15\text{ (m, 4H)}, 7.50\text{ (m, 2H)}, 7.65\text{ (m, 2H)}, 7.80\text{ (m, 1H)}, 8.00\text{ (m, 2H)}$ 。

實施例 104

6-(2-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用鄰氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 2-胺基-6-溴吡啶，繼之以實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 4-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.26 \text{ min}$ ， $m/z = 410.14$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta = 2.20-2.40 \text{ (m, 2H)}, 2.45 \text{ (m, 1H)}, 2.75 \text{ (m, 1H)}, 3.42 \text{ (m, 2H)}, 3.72 \text{ (m, 1H)}, 4.15 \text{ (m, 1H)}, 7.03-7.20 \text{ (m, 4H)}, 7.35 \text{ (m, 2H)}, 7.55 \text{ (m, 1H)}, 7.65 \text{ (m, 1H)}, 7.75 \text{ (m, 1H)}, 7.95 \text{ (m, 2H)}$ 。

使用維持於 35°C 下之 ChiralCel-AS， $400 \times 25 \text{ mm}$ 內徑， $20 \mu\text{m}$ (Daicel Chemical Industries, Ltd) 管柱，以 70 mL min^{-1} 之流動速率及 100 巴之噴嘴壓力用 75:25 超臨界 CO_2 /於 MeOH 中之 0.1%二乙胺溶離之手性製備型 SFC 得到兩種鏡像異構物。

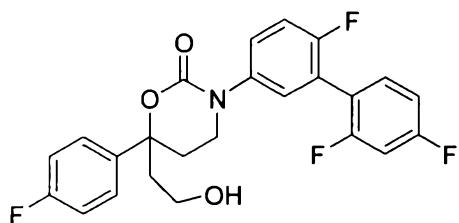
異構物 1：(R)-6-(2-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.255 \text{ min}$ ， $m/z = 410.14$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta = 2.20-2.40 \text{ (m, 2H)}, 2.45 \text{ (m, 1H)}, 2.75 \text{ (m, 1H)}, 3.35 \text{ (m, 2H)}$,

3.72 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.03-7.20 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (m, 2H) .

異構物 2 : (S)-6-(2-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3 ,
 $t_R = 1.262 \text{ min}$, $m/z = 410.14$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) $\delta = 2.20-2.40$ (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.03-7.20 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (m, 2H)。

實施例 105

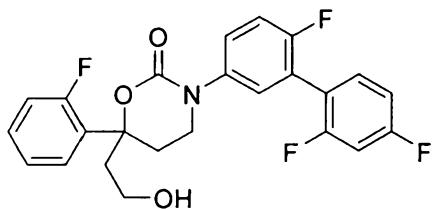
6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-(2',4',6-三氟联苯-3-基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮



藉由相繼應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用對氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 3-溴-4-氟苯胺，應用實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 2,4-二氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.225\text{ min}$ ， $m/z = 446$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 2.15\text{-}2.30$ (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.22-3.37 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 5H), 7.30-7.40 (m, 3H)。

實施例 106

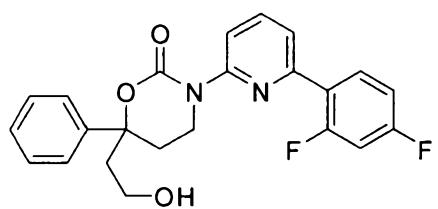
6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-(2',4',6-三氟聯苯-3-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



藉由相繼應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用鄰氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 3-溴-4-氟苯胺，應用實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 2,4-二氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.237\text{ min}$ ， $m/z = 446$ 。¹H NMR (CDCl_3) $\delta = 2.30-2.50$ (m, 3H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 1H)。

實施例 107

3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

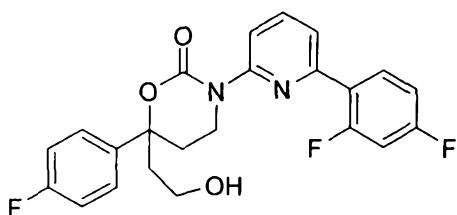


藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟

2 中使用 2-胺基-6-溴吡啶，繼之以實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 2,4-二氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.25 \text{ min}$, $m/z = 411$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) $\delta = 2.27$ (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.55 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.91 (m, 1H)。

實施例 108

3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

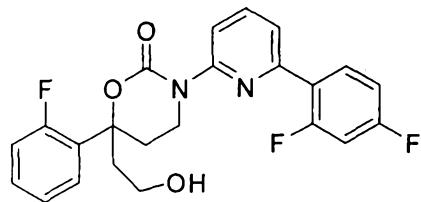


藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用對氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 2-胺基-6-溴吡啶，繼之以實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 2,4-二氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.311 \text{ min}$, $m/z = 429.4$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 2.25 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (m, 1H)。

實施例 109

3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙

基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用鄰氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 2-胺基-6-溴吡啶，繼之以實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 2,4-二氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.311\text{ min}$, $m/z = 429$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 2.35 (m, 2H) , 2.55 (m, 1H) , 2.80 (m, 1H) , 3.45 (m, 2H) , 3.75 (m, 1H) , 4.20 (m, 1H) , 7.05 (m, 2H) , 7.20 (m, 2H) , 7.40 (m, 2H) , 7.60 (m, 1H) , 7.80 (m, 2H) , 7.90 (m, 1H) 。

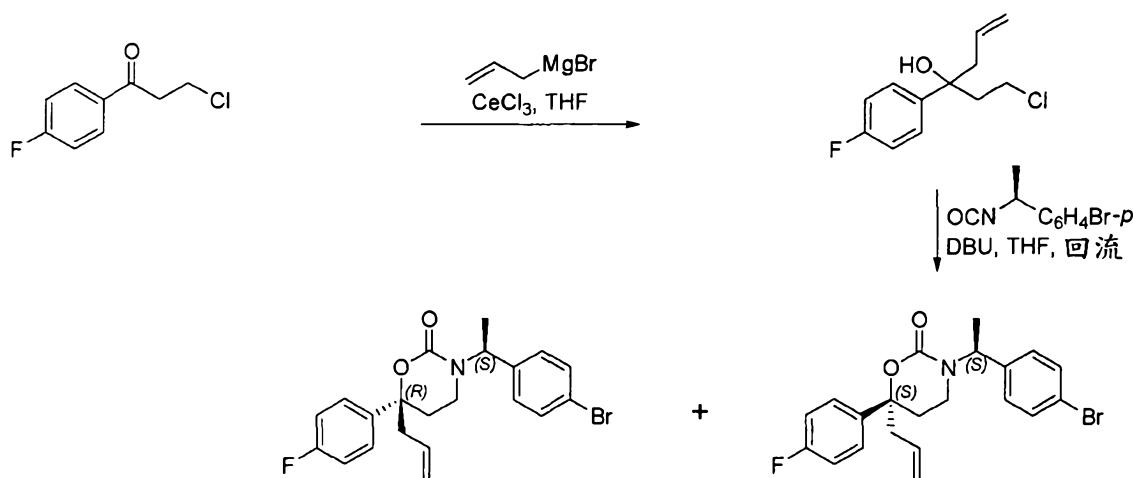
分離異構物：

異構物 1：(R)-3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

異構物 2：(S)-3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。

實施例 110

6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1. 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇

向 250-mL 燒瓶中裝入無水 CeCl_3 (5.58 g, 22.6 mmol) 及 THF (40 mL)。將混合物在室溫下劇烈攪拌 3.5 小時。接著將懸浮液冷卻至 -78°C 且添加溴化烯丙基鎂溶液（於 THF 中之 1.0 M, 21 mL, 21.0 mmol）。在 -78°C 下攪拌 2 小時後，經由套管添加 3-氯-1-(4-氟苯基)丙-1-酮 (2.522 g, 13.5 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液。將反應混合物緩慢溫至 8°C，同時攪拌隔夜 (18 小時)。接著將反應物用飽和 NaHCO_3 水溶液中止反應，用 EtOAc 萃取且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由用己烷/ EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到呈油狀之 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇 (3.0049 g, 97%)。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.79 \text{ min}$, m/z 213, 211 (M-OH^+) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.32 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.20-5.19 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.8, 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.50 (dd, $J = 13.8, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.29 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.22 (s, 1H) ; ^{19}F NMR (376

MHz, CDCl₃) δ -116.52 (m)。

步驟 2. (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

將 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇 (0.4129 g, 1.8 mmol, 1.0 當量)、異氰酸(S)-(-)-1-(4-溴苯基)乙酯 (0.5005 g, 2.2 mmol, 1.2 當量) 及 DBU (0.7375 g, 4.8 mmol, 2.7 當量) 於 THF (10 mL) 中之混合物加熱至回流歷時 25 小時。將混合物用 EtOAc 稀釋且用 1 N HCl 水溶液洗滌。用 EtOAc (2 ×) 萃取水相。經 Na₂SO₄ 乾燥經組合之有機相。蒸發溶劑後，粗產物未經進一步純化而直接用於下一步驟。

藉由用己烷/EtOAc 溶離之矽膠層析來純化分析樣本以得到 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮之兩種非鏡像異構物。

異構物 1: (S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, *t*_R = 2.03 min, *m/z* 420, 418 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.76-5.66 (m, 2H), 5.10-4.99 (m, 2H), 2.75-2.52 (m, 4H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.07 (m)。

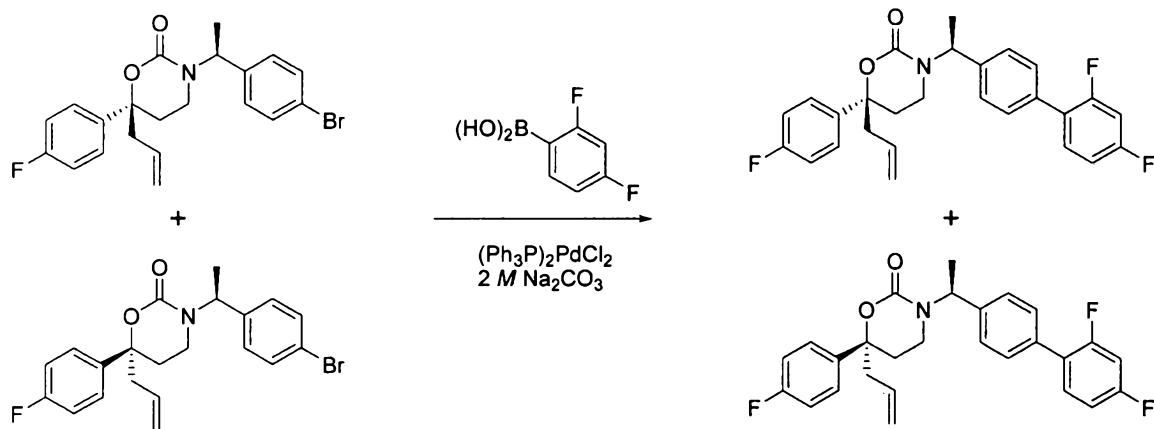
異構物 2: (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, *t*_R = 1.98

min, m/z 420, 418 (MH^+) ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.20 (m, 4H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.33-2.16 (m, 3H), 1.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -114.91 (m)。

遵循類似於上文所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 3-氯-1-苯基丙-1-酮且在步驟 2 中使用 (S)-1-氯-4-(1-異氰酸酯基乙基)苯來製備 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。

實施例 111

6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1. 6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

在氮氣氣氛下將 2,4-二氟苯基硼酸 (0.2708 g, 1.71 mmol, 1.86 當量)、2 M Na_2CO_3 水溶液 (8 mL) 及 $(Ph_3P)_2PdCl_2$

(0.0308 g, 0.0438 mmol, 0.047 當量) 添加至 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (0.3860 g, 0.92 mmol, 1.0 當量) 於 THF (10 mL) 中之溶液中。將混合物在 100°C 下攪拌 2 天。接著添加鹽水，用 Et₂O (3 ×) 萃取混合物，且經 Na₂SO₄ 乾燥經組合之乙醚萃取物。蒸發溶劑後，粗產物未經進一步純化而直接用於下一步驟。LC-MS $t_R = 2.13, 2.17 \text{ min}$ (於 3 min 層析中)， $m/z 452 (\text{MH}^+)$ 。

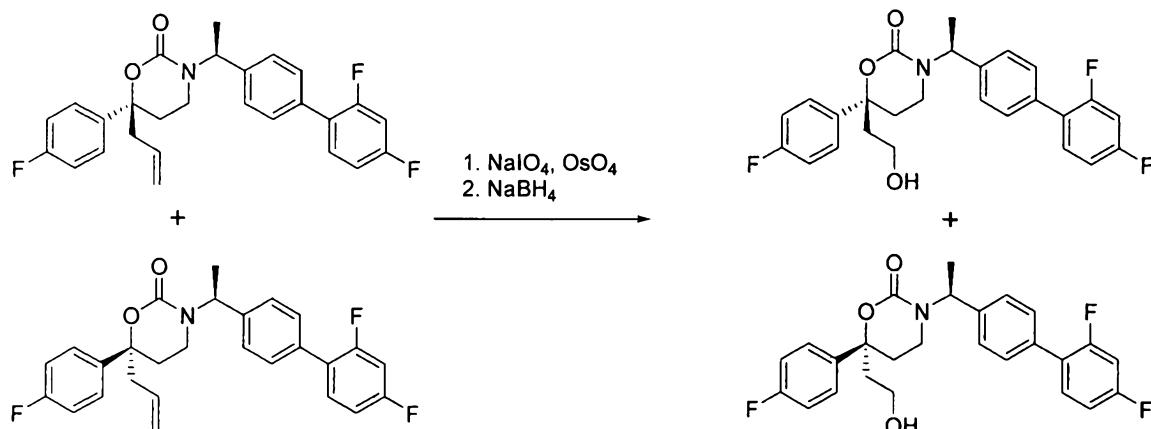
藉由矽膠層析分離分析樣本。

異構物 1：(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 2.17 \text{ min}$, $m/z = 452$ 。¹H NMR (CDCl₃) 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 5.82-5.68 (m, 2H), 5.08 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

異構物 2：(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 2.13 \text{ min}$, $m/z = 452$ 。¹H NMR (CDCl₃) 7.33-7.23 (m, 5H), 7.03 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96-6.86 (m, 4H), 5.77-5.67 (m, 2H), 5.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 112

3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1. (S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 (R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

將 NaIO_4 (1.0148 g, 4.74 mmol, 5 當量) 及 OsO_4 (於 $t\text{-BuOH}$ 中之 2.5 wt.% 溶液, 0.1708 g, 0.0167 mmol, 0.018 當量) 添加至 6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (如實施例 111 中所述而獲得) 於 $\text{THF-H}_2\text{O}$ (1:1, 20 mL) 中之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物用 EtOAc 稀釋，經 Na_2SO_4 乾燥且於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH (10 mL) 中且添加 NaBH_4 (0.200 g)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時後，添加丙酮。於真空中移除溶劑，將殘餘物用飽和鹽水處理，用 CH_2Cl_2 萃取且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，

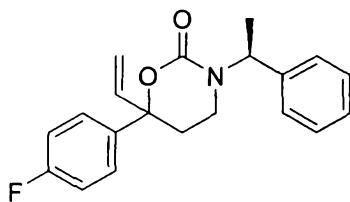
藉由用己烷/EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮之兩種非鏡像異構物。

異構物 1 : (R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮，較低極性異構物，LC-MS 方法 1， $t_R = 1.86 \text{ min}$ ， $m/z 456 (\text{MH}^+)$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.30 (m, 7H), 7.13-6.88 (m, 4H), 5.78 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.31-2.11 (m, 4H), 1.81 (br s, 1H), 1.31 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)； $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -111.48 (m), -113.88 (m), -114.67 (m)。

異構物 2 : (S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮，較高極性異構物，LC-MS 方法 1， $t_R = 1.80 \text{ min}$ ， $m/z 456 (\text{MH}^+)$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.17 (m, 5H), 7.00-6.79 (m, 6H), 5.62 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.30-2.01 (m, 5H), 1.96 (br s, 1H), 1.48 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)； $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -111.61 (m), -114.05 (m), -114.90 (m)。由 X 射線結晶學測定絕對構型。

實施例 113

6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-6-乙烯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



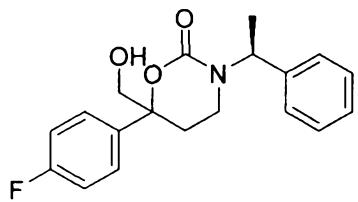
藉由應用類似於實施例 110 中所述之程序，在步驟 1 中使用溴化乙烯基鎂且在步驟 2 中使用(S)-(1-異氰酸酯基乙基)苯來製備標題化合物。藉由矽膠層析來分離異構物。

異構物 1: LC-MS 方法 1, $t_R = 1.8 \text{ min}$, $m/z = 348 (\text{M}+23)$, $326 (\text{M}+1)$ 。¹H NMR (CDCl_3) 7.39-7.28 (m, 7H), 7.06 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 5.96 (dd, $J = 17.3, 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.80 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J = 17.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.21 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

異構物 2 : LC-MS 方法 1, $t_R = 1.79 \text{ min}$, $m/z = 348 (\text{M}+23)$, $326 (\text{M}+1)$ 。¹H NMR (CDCl_3) 7.39-7.35 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.00 (dd, $J = 17.3, 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.78 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.34 (d, $J = 17.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.27 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 114

6-(4-氟苯基)-6-(羟甲基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



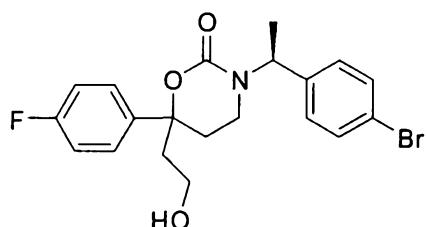
藉由應用類似於實施例 112 中所述之程序的程序，自 6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-6-乙烯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。藉由矽膠層析來分離異構物。

6-(4-氟苯基)-6-(羥甲基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮之異構物 1：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.5\text{ min}$ ， $m/z = 330$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.34-7.25 (m, 7H), 7.07 (t, 2H), 7.73 (q, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.13 (dt, 1H), 1.30 (d, 3H)。

6-(4-氟苯基)-6-(羥甲基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮之異構物 2：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.48\text{ min}$ ， $m/z = 330$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.27 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.02 (t, 2H), 7.90 (m, 2H), 5.63 (q, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.51 (d, 3H)。

實施例 115

3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



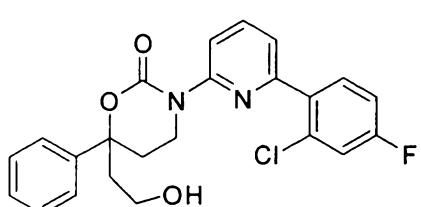
藉由應用類似於實施例 112 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。藉由矽膠層析來分離異構物。

異構物 1：(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.67 \text{ min}$ ， $m/z = 423$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.44-7.48 (ad, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.16-7.19 (ad, 7.09 (at, 2H), 5.69 (q, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.67 (dd, 2H), 2.28 (dt, 1H), 2.22-2.07 (m, 3H), 1.25 (d, 3H)。

異構物 2：(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.63 \text{ min}$ ， $m/z = 423$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.23-7.29 (m, 4H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.77 (d, 2H), 5.58 (q, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 3H), 2.06-2.21 (m, 2H), 1.49 (d, 3H)。

實施例 116

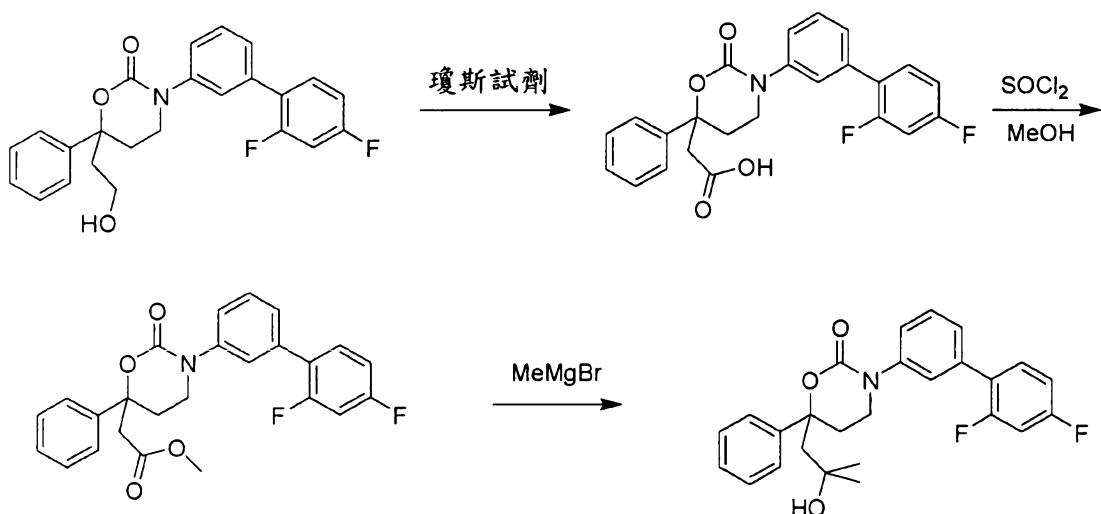
3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用苯乙酮且在步驟 2 中使用 2-胺基-6-溴吡啶，繼之以實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 2-氯-4-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.267 \text{ min}$, $m/z = 427$ 。
 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta = 2.28 \text{ (m, 2H)}, 2.53 \text{ (m, 1H)}, 2.72 \text{ (m, 1H)}, 3.41 \text{ (m, 2H)}, 3.76 \text{ (m, 1H)}, 4.13 \text{ (m, 1H)}, 7.15 \text{ (m, 1H)}, 7.32 \text{ (m, 2H)}, 7.44 \text{ (m, 5H)}, 7.55 \text{ (m, 1H)}, 7.76 \text{ (m, 1H)}, 7.85 \text{ (m, 1H)}.$

實施例 117

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1. 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酸

向 100-mL 燒瓶中裝入溶解於丙酮 (10 mL) 中之 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環

己烷-2-酮 (1 g, 2.4 mmol)。在 0°C 於 N₂ 保護下添加瓊斯試劑 (CrO₃: 1 g, H₂SO₄: 1 mL, H₂O: 4 mL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 K₂CO₃ 水溶液 (5 mL) 且用 EtOAc (3 × 15 mL) 萃取混合物。將有機層組合，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物 (1.03 g) 直接用於下一步驟。

步驟 2. 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸甲酯

向 100-mL 燒瓶中裝入溶解於 MeOH (15 mL) 中之 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸 (1.02 g, 2.4 mmol)。接著在 0°C 於 N₂ 保護下緩慢地逐滴添加亞硫醯氯 (418 mg, 3.5 mmol)。將混合物在回流下攪拌隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，藉由層析純化該粗產物以得到純產物 (230 mg, 23%)。

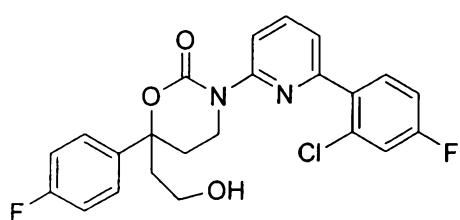
步驟 3. 3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

在 -78°C 於 N₂ 保護下向 25-mL 燒瓶中裝入溶解於無水 THF (3 mL) 中之 2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸甲酯 (100 mg, 0.23 mmol)。接著在 -78°C 下緩慢地逐滴添加溴化甲基鎂 (3.0 M, 1 mL, 3 mmol) 且攪拌隔夜。將混合物用水中止反應且用 EtOAc (3 × 5 mL) 萃取。將有機層組合，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到純產物 (2.38 mg, 2%)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.267

min , m/z = 897.3 。 ^1H NMR (CD_3OD): 1.0 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 6H)。

實施例 118

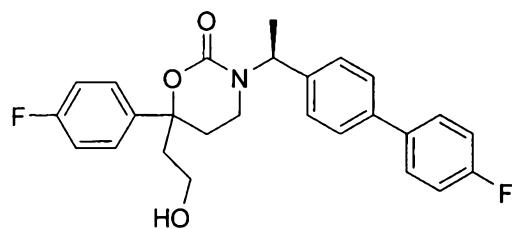
3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



藉由應用類似於實施例 63 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用對氟苯乙酮且在步驟 2 中使用 2-胺基-6-溴吡啶，繼之以實施例 74 及實施例 75 步驟 1 使用 2-氯-4-氟苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3 , $t_{\text{R}} = 1.347 \text{ min}$, m/z = 445.1。 ^1H NMR (CD_3OD) 2.25 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (m, 1H)。

實施例 119

3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



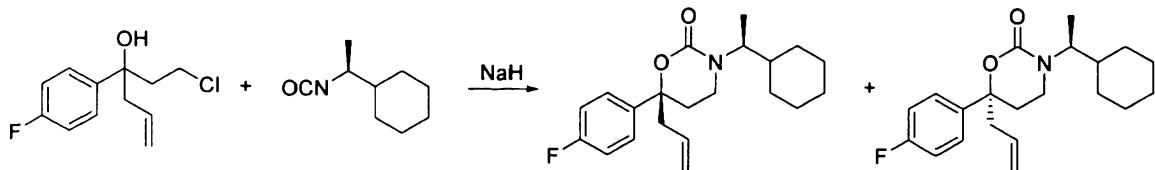
藉由應用類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序使用 4-氟苯基硼酸，自 3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。藉由矽膠層析來分離異構物。

異構物 1：(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.79 \text{ min}$, $m/z = 438$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.47-7.44 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 4H), 7.13-7.04 (m, 4H), 6.98 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 5.69 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 3H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

異構物 2：(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.84 \text{ min}$, $m/z = 438$ 。

實施例 120

6-烯丙基-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



將 1-氯 -3-(4-氯苯基)己-5-烯-3-醇 (126 mg, 0.55 mmol)、異氰酸(S)-(+) -1-環己基乙酯 (160 mg, 1.44 當量) 及質子海綿 (proton sponge) (271 mg, 2.3 當量) 溶解於無水 THF (5 mL) 中且加熱至回流歷時 3 小時。接著將混合物冷卻至 0°C 且緩慢添加 NaH (22 mg, 1.0 當量)。5 分鐘後，將混合物加熱至回流隔夜。LC-MS 顯示反應完成。將混合物用 EtOAc (50 mL) 稀釋且用 1% HCl 水溶液 (2 × 15 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾及濃縮後，藉由在 12-g 二氧化矽濾筒上用於己烷中之 10-45% EtOAc 梯度溶離進行層析來純化殘餘物以得到兩種異構產物。

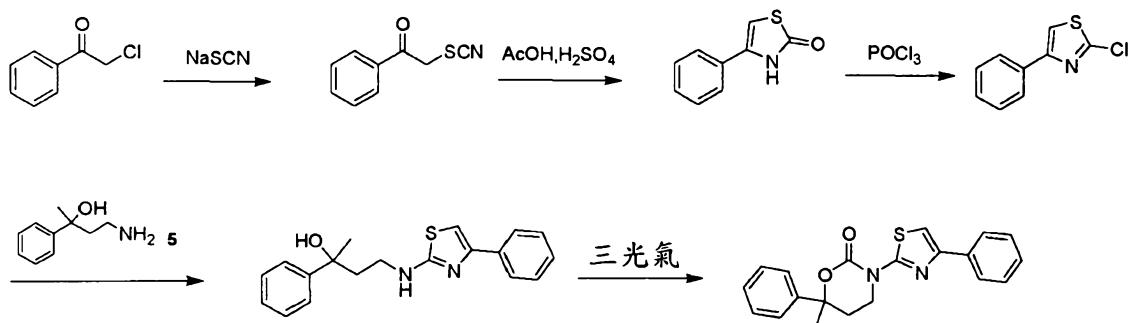
異構物 1 : (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (57.5 mg, 30%)。LC-MS 方法 1, t_R = 2.05 min, m/z = 346。¹H NMR (CDCl₃) 7.29 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 5.05 (dd, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.68-2.49 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.17 (d, 3H), 0.78 (m, 2H)。

異構物 2 : (S)-6-烯丙基-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (56 mg, 29%)。LC-MS 方法 1, t_R = 2.06 min, m/z = 346。¹H NMR (CDCl₃) 7.27 (m, 2H), 7.03 (t, 2H), 5.71 (m, 1H), 5.05 (dd, 2H), 3.95 (m, 1H),

2.92 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.22 (m, 2H),
1.49 (d, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.86 (d, 3H)。

實施例 121

6-甲基-6-苯基-3-(4-苯基噻唑-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷
-2-酮



步驟 1. 1-苯基-2-硫氰酸酯基乙酮

將 NaSCN(8.1 g, 0.1 mol) 添加至 2-溴-1-苯基乙酮(20 g, 0.1 mol) 於丙酮(170 mL) 中之溶液中。攪拌混合物直至反應完成為止。過濾混合物，且濃縮濾液以得到粗 1-苯基-2-硫氰酸酯基-乙酮(20 g)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

步驟 2. 4-苯基噻唑-2(3H)-酮

將 50% H₂SO₄ 水溶液(20 mL) 添加至 1-苯基-2-硫氰酸酯基-乙酮(20 g, 113 mmol) 於 HOAc(100 mL) 中之溶液中。將混合物回流 10 分鐘。將混合物傾於水中。藉由過濾收集所形成之固體以得到粗 4-苯基-3H-噻唑-2-酮(20 g)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

步驟 3. 2-氯-4-苯基噻唑

將 4-苯基-3H-噻唑-2-酮 (5 g, 28.2 mmol) 溶解於 POCl_3 (30 mL) 中，且將混合物回流隔夜。於真空中濃縮混合物，且藉由管柱層析純化殘餘物以得到 2-氯-4-苯基噻唑 (3.1 g, 57%)。

步驟 4. 2-苯基-4-(4-苯基噻唑-2-基胺基)丁-2-醇

將 2-氯-4-苯基噻唑 (300 mg, 1.5 mmol)、4-氨基-2-苯基-丁-2-醇 (294 mg, 1.5 mmol) 及 DBU (1.5 mL) 之混合物在 N_2 下於微波中加熱至 100°C 歷時 2 小時。物質消耗後，將混合物用 1 N HCl 溶液 (5 mL) 中和，用 CH_2Cl_2 (3×5 mL) 萃取。將經組合之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以留下殘餘物，藉由管柱層析 (1:2 石油醚/ EtOAc) 純化該殘餘物以得到 2-苯基-4-(4-苯基噻唑-2-基胺基)丁-2-醇 (100 mg, 20%)。

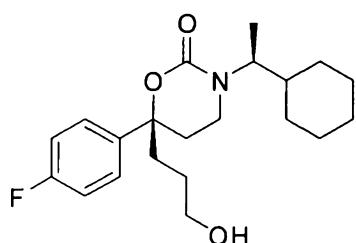
步驟 5. 6-甲基-6-苯基-3-(4-苯基噻唑-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

在 0°C 下將三光氣 (15 mg, 0.05 mmol) 添加至 2-苯基-4-(4-苯基噻唑-2-基胺基)丁-2-醇 (50 mg, 0.15 mmol) 及 Et_3N (80 mg, 0.75 mmol) 於 CH_2CH_2 (5 mL) 中之溶液中。接著，將混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應溶液以得到油狀物，藉由管柱層析 (1:2 石油醚/ EtOAc) 純化該油狀物以得到 6-甲基-6-苯基-3-(4-苯基噻唑-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (20 mg, 37%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.446$ min, $m/z = 351$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 Hz): 1.80 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.65b (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 7.18 (s,

1H), 7.20-7.40 (m, 8H), 7.80 (d, 2H)。

實施例 122

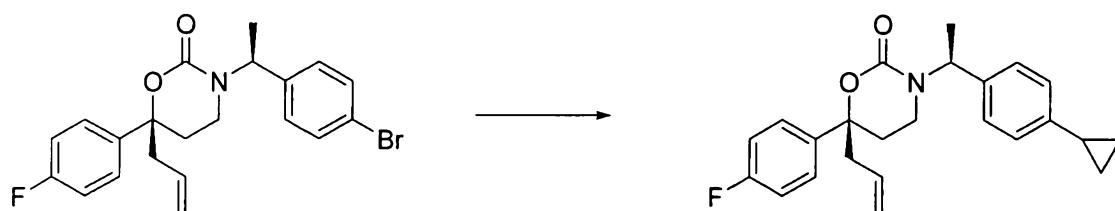
(R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.72\text{ min}$, $m/z = 364$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.29 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.09 (d, 3H), 0.66 (m, 1H)。

實施例 123

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-環丙基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

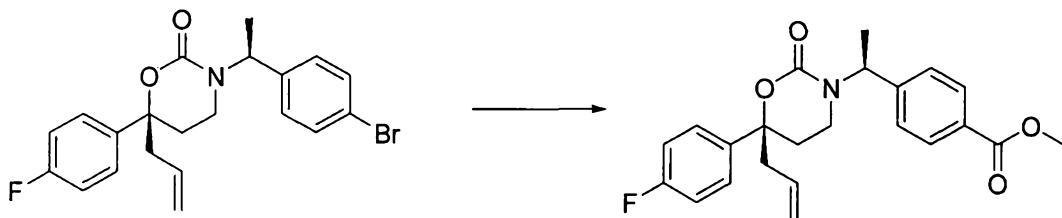


在微波爐中在 100°C 下將(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴

苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮 (15 mg, 0.036 mmol)、環丙基硼酸 (5.5 mg, 1.78 當量)、Pd(OAc)₂ (2 mg, 25 mol%)、三環己基膦 (5 mg, 50 mol%)、K₃PO₄ (20 mg, 過量)、水 (1 mL) 及 DMF (1 mL) 之混合物加熱 45 分鐘。將混合物用 EtOAc (10 mL) 稀釋，用水 (4 mL) 及鹽水 (5 mL) 洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾及濃縮後，藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-環丙基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮 (6.2 mg, 45%)。LC-MS 方法 1, t_R = 2.02 min, m/z = 380。¹H NMR (CDCl₃) 7.24 (m, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.76 (q, 4H), 5.75-5.56 (m, 2H), 5.10-4.98 (dd, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 0.92 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)。

實施例 124

4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮杂环己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯

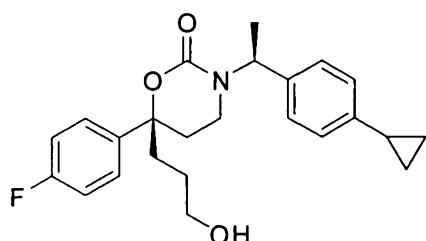


將 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮 (87 mg, 0.209 mmol) 於無水 DMSO (4 mL) 及無水甲醇 (1.5 mL) 中之溶液、三乙胺 (60 μL, 2 當量)、Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.2 當量) 及 1,3-雙(二

苯膦基)丙烷 (35 mg, 0.4 當量) 添加至具有經鐵氟龍 (Teflon) 塗覆之攪拌棒之 16 mm 培養管中。將管用隔膜及 Parafilm 膠帶密封。經由長針將反應混合物用 CO 氣體淨化 1 分鐘。連接填充有 CO 氣體之氣球以維持 CO 氣氛。將反應混合物浸入預加熱至 85°C 之油浴中且劇烈攪拌。12 小時後，LC-MS 顯示反應完成。經由薄砂藻土墊過濾混合物。用 EtOAc (35 mL) 洗滌砂藻土。將濾液用 3% HCl 水溶液 (10 mL)、水 (2 × 8 mL) 及鹽水 (2 × 7 mL) 洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾及濃縮後，藉由在 12-g 砂膠濾筒上用於己烷中之 10-60% EtOAc 梯度溶離進行層析來純化殘餘物以得到 4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯 (68.4 mg, 83%)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.79 \text{ min}$, $m/z = 398$ 。¹H NMR (CDCl_3) 7.79 (d, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.69 (m, m, 2H), 5.07 (dd, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.54 (d, 3H)。

實施例 125

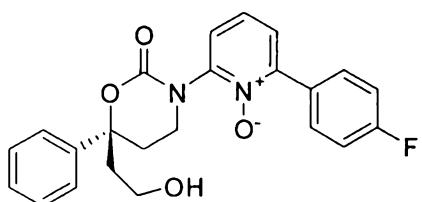
(R)-3-((S)-1-(4-環丙基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-環丙基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.71\text{ min}$, $m/z = 420$. $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.31 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 5.65 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.12 (d, 2H), 0.92 (d, 2H)。

實施例 126

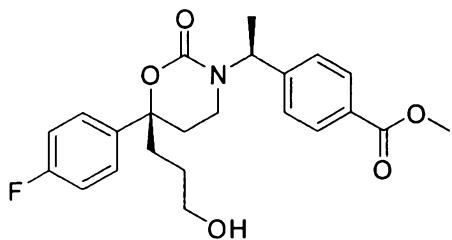
(S)-2-(4-氟苯基)-6-(6-(2-羥乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)吡啶 1-氧化物



使用類似於實施例 129 中所述之程序的程序，自(S)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.637\text{ min}$, $m/z = 409.1$. $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$ 2.25-2.40 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.62-3.80 (m, 2H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.30-7.68 (m, 7H), 7.70-7.88 (m, 2H)。

實施例 127

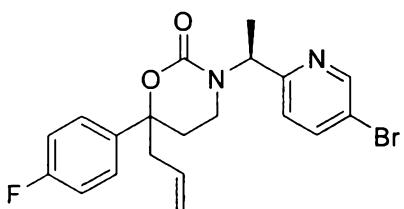
4-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯



使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自 4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.49 \text{ min}$, $m/z = 416$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.80 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 4H), 5.67 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.576 (t, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.35 (m, 1H)。

實施例 128

6-烯丙基-3-((S)-1-(5-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循使用類似於實施例 95 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用 (S)-5-溴-2-(1-異氰酸酯基乙基)吡啶來製備標題化合物。

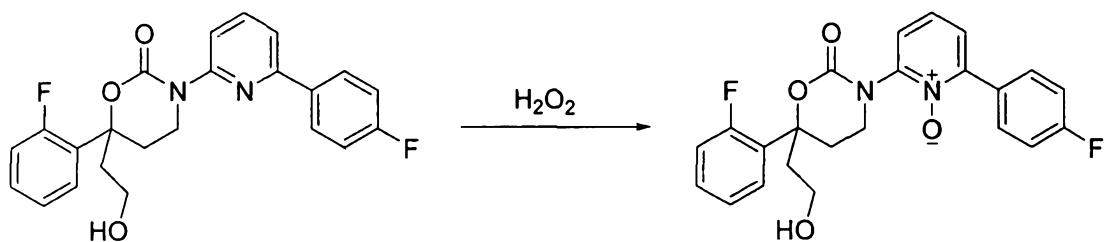
異構物 1 : (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(5-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3,

$t_R = 1.281 \text{ min}$, $m/z = 419$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.25 (s, 1H), 1.60 (m, 3H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.46-2.55 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 4.48-4.59 (m, 2H), 5.06-5.14 (m, 2H), 5.52-5.65 (m, 1H), 6.30 (d, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 2H)。

異構物 2 : (S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(5-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3,
 $t_R = 1.242 \text{ min}$, $m/z = 419$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.05 (m, 1H), 2.13 (d, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.36 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (m, 1H)。

實施例 129

2-(4-氟苯基)-6-(6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-2-側氧化基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)吡啶 1-氧化物



將 6-(2-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (680 mg, 1.66 mmol) 添加至乙酸 (20 mL) 中，在室溫下添加 30% 過氧化氫水溶液 (50 mL) 且將反應混合物在 80°C 下攪拌約 5 小時。用 CH_2Cl_2

萃取混合物，且將有機相用 Na_2SO_3 溶液洗滌，接著經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑得到粗產物，藉由 HPLC 純化該粗產物且得到 2-(4-氟苯基)-6-(6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)吡啶 1-氧化物 (80 mg, 11%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.704 \text{ min}$, $m/z = 427.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 2.33-2.50 (m, 2H), 2.60-2.77 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 1H), 7.08-7.37 (m, 5H), 7.40-7.69 (m, 4H), 7.70-7.86 (m, 2H)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.5$ (s, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.35-3.6 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 7.0-7.8 (m, 11H)。

藉由手性 SFC 分離鏡像異構物。

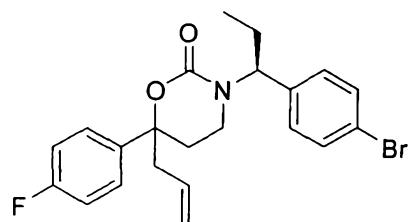
異構物 1: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.843 \text{ min}$, $m/z = 427.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 2.40-2.52 (m, 2H), 2.62-2.80 (m, 2H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.72-3.88 (m, 1H), 7.12-7.49 (m, 5H), 7.50-7.70 (m, 4H), 7.72-7.90 (m, 2H)。

異構物 2: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.841 \text{ min}$, $m/z = 427.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 2.26-2.40 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.23-3.58 (m, 1H), 3.62-3.75 (m, 1H), 6.98-7.30 (m, 1H), 7.30-7.60 (m, 4H), 7.62-7.78 (m, 2H)。

實施例 130

6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-

氣氮雜環己烷-2-酮

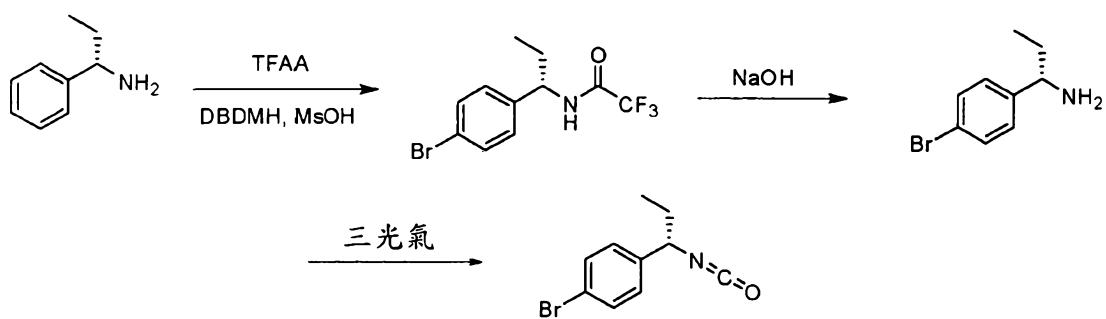


遵循使用類似於實施例 95 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用(S)-1-溴-4-(1-異氰酸酯基丙基)苯來製備標題化合物。

異構物 1:(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.415$ min, $m/z = 432$ 。 1H NMR (CD_3OD) 0.94 (t, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.29 (m, 4H)。

異構物 2:(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.454$ min, $m/z = 432$ 。 1H NMR (CD_3OD) 0.56 (d, 3H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.72-2.86 (m, 2H), 4.98-5.08 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.62-5.72 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.50 (m, 2H)。

(S)-1-溴-4-(1-異氰酸酯基丙基)苯如下製備。



步驟 1

將 TFAA (27 mL) 溶解於二氯甲烷 (121 mL) 中且在冰水浴中冷卻。添加 (*S*)-1-苯基丙-1-胺 (25 g, 0.1851 mol) 於二氯甲烷 (41 mL) 中之溶液且移除冰水。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物在冰水中冷卻且添加 MsOH (32.5 mL)，接著添加 1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮 (DBDMH) (26.16 g, 0.09255 mol)。將混合物攪拌隔夜。用水中止混合物之反應，且過濾沈澱物以得到 (*S*)-N-(1-(4-溴苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (45.24 g, 79%)。

步驟 2

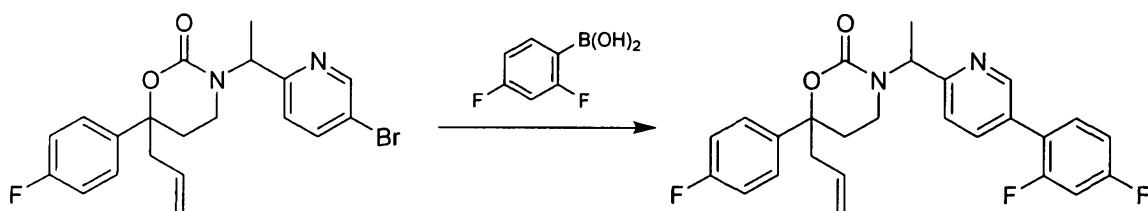
在 0 °C 下將 NaOH 溶液 (188 mL, 13%) 添加至 (*S*)-N-(1-(4-溴苯基)丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (45.24 g, 0.1464 mol) 於甲醇 (317 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌 2 小時。將混合物濃縮且用二氯甲烷萃取。移除溶劑以得到 (*S*)-1-(4-溴苯基)丙-1-胺 (29.65 g, 95%)。¹H NMR (CDCl₃): 0.84 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.45 (m, 2H)。

步驟 3

在類似於實施例 392 步驟 1 中所述之程序的程序中使用 (*S*)-1-(4-溴苯基)丙-1-胺以得到 (*S*)-1-溴-4-(1-異氰酸酯基丙基)苯。

實施例 131

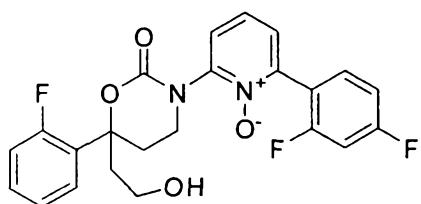
6-烯丙基-3-(1-(5-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



將 6-烯丙基-3-(1-(5-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.24 mmol)、2,4-二氟苯基硼酸 (56.9 mg, 0.36 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 10%) 及 Cs₂CO₃ 水溶液 (2 M, 0.2 mL) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 中之溶液加熱至回流隔夜。蒸發溶劑後，藉由製備型 TLC 純化粗產物以得到 6-烯丙基-3-(1-(5-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (50 mg, 46%)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.336 min, m/z = 453.1。¹H NMR (CDCl₃): 2.30-2.40 (m, 1H), 2.39-2.42 (d, 3H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 2H), 5.55-5.70 (m, 2H), 6.40-6.50 (d, 1H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H)。

實施例 132

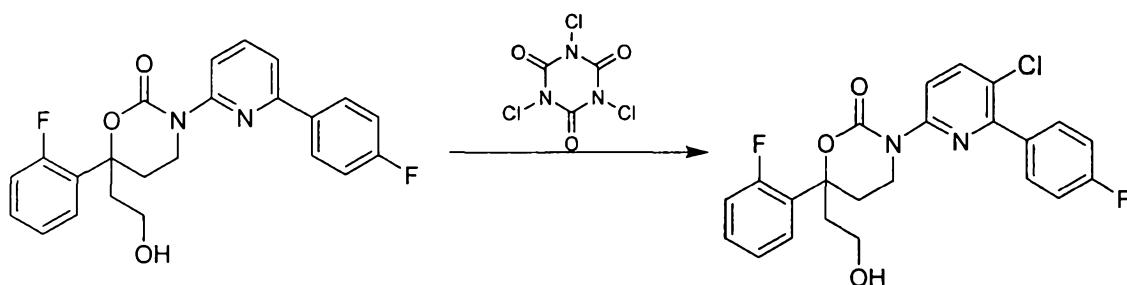
2-(2,4-二氟苯基)-6-(6-(2-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)吡啶 1-氧化物



遵循類似於實施例 129 中所述之程序的程序，自 3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.724 \text{ min}$, $m/z = 445$ 。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$ 2.32-2.50 (m, 3H), 2.78-2.86 (m, 1H), 3.33-3.53 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 5H)。

實施例 133

3-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

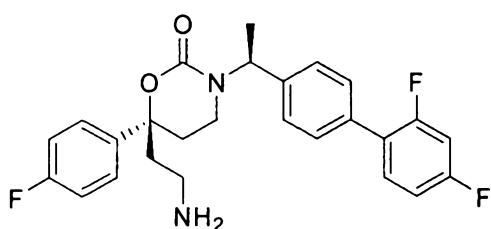


將 6-(2-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙

基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(30 mg, 0.07 mmol)、NaOAc(9 mg, 0.11 mmol)於HOAc(4 mg, 0.07 mmol)、CH₃CN(2 mL)、H₂O(0.1 mL)及CH₂Cl₂(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌5分鐘。緩慢添加1,3,5-三氯-1,3,5-三氮雜環己烷-2,4,6-三酮(37 mg, 0.11 mmol)於CH₃CN(0.5 mL)中之溶液。將混合物攪拌20分鐘且加熱至40°C歷時2小時。將反應物用NaHSO₃水溶液中止反應且用CH₂Cl₂萃取。將有機層用Na₂SO₄乾燥，濃縮以得到粗產物。純化得到3-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(15 mg, 48%)。LC-MS方法3, t_R = 1.331 min, m/z = 445。¹H NMR(CDCl₃, 400 Hz): 2.40 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.01 (m, 1H)。

實施例 134

(R)-6-(2-胺基乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

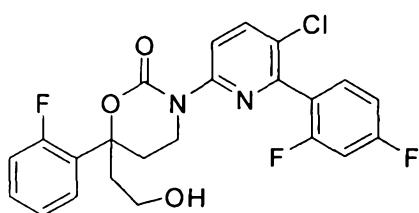


遵循類似於實施例75步驟2、3及4中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯

基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.981 \text{ min}$, $m/z = 455.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.50 (m, 3H), 2.29 (m, 3H), 2.34-2.50 (m, 1H), 2.80-3.18 (m, 5H), 5.60 (m, 1H), 6.85-7.09 (m, 6H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 8.05-8.35 (m, 2H)。

實施例 135

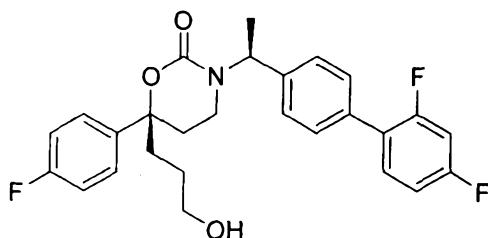
3-(5-氯-6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 133 中所述之程序的程序，自 3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.314 \text{ min}$, $m/z = 463$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.42-2.53 (m, 3H), 2.64-2.86 (m, 1H), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.30-4.58 (m, 1H), 6.83-6.95 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.05 (m, 1H)。

實施例 136

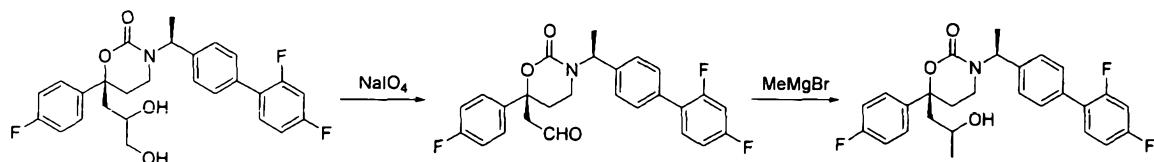
(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法
 $t_R = 1.84 \text{ min}$, $m/z = 470$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $7.34\text{-}7.22$ (m, 4H), $7.07\text{-}6.98$ (m, 4H), $6.96\text{-}6.85$ (m, 3H), 5.69 (m, 1H), 3.58 (t, 1H), 1.56 (d, 3H)。

實施例 137

(6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1. 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙醛

在室溫下將 NaIO_4 (0.3070 g, 1.43 mmol) 添加至粗 (6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (0.2726 g, 0.56 mmol) 於丙酮/水 (4:1, 5 mL) 中之攪拌溶液中。將白色

懸浮液攪拌 1 小時且用 EtOAc 處理，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且於減壓下濃縮以得到呈泡沫狀之粗醛 (0.2669 g)。該粗醛未經進一步純化而直接用於下一步驟。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.93 \text{ min}$ ， $m/z 454 (\text{MH}^+)$ 。

步驟 2. $(6S)$ -3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

在 0°C 下將 MeMgBr (於甲苯/THF 中之 $1.4 M$ ，3 mL，4.2 mmol) 添加至 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙醛於 THF (3 mL) 中之攪拌溶液中。將混合物溫至室溫且攪拌 1.5 小時，隨後用飽和 NH_4Cl 水溶液 (3 mL) 中止反應。將混合物用 CH_2Cl_2 稀釋且經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑得到呈非鏡像異構物之混合物形式的粗醇。

藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM $5 \mu\text{m}$ $19 \times 50 \text{ mm}$ 管柱，經 8 min $10\% \rightarrow 90\% \text{ CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min $90\% \text{ CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 $20 \text{ mL}/\text{min}$) 純化分析樣本以得到兩種非鏡像異構物。

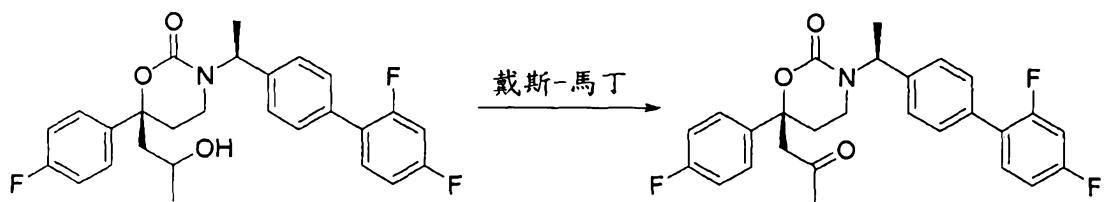
異構物 1：(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。
LC-MS 方法 1， $t_R = 1.87 \text{ min}$ ， $m/z = 470$ 。¹H NMR (CD_3OD) 7.34-7.16 (m, 5H)，7.03-6.87 (m, 6H)，5.47 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H)，3.47-3.43 (m, 1H)，3.07-3.02 (m, 1H)，2.63-2.58 (m, 1H)，2.35-2.28 (m, 1H)，2.19-2.12 (m, 1H)，2.01 (dd, $J =$

14.3, 7.6 Hz, 1H), 1.86 (dd, $J = 14.3, 4.4$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

異構物 2 : (S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。
 LC-MS 方法 1, $t_R = 1.88$ min, $m/z = 470$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.35-7.19 (m, 5H), 7.03-6.92 (m, 6H), 5.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.95 (dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 1H), 1.85 (dd, $J = 15.1, 3.4$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

實施例 138

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氨基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

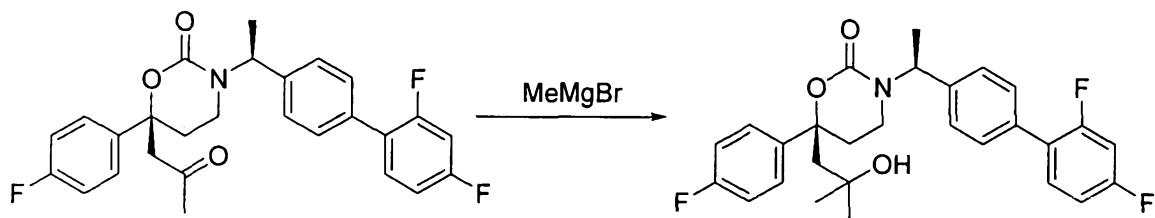


將上述醇 (0.1830 g, 0.39 mmol) 及戴斯-馬丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) (0.1760 g, 0.41 mmol) 於 CH_2Cl_2 中之混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液處理，用 EtOAc 稀釋且經 Na_2SO_4 乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，藉由製備型 HPLC ($\text{SunFire}^{\text{TM}}$ Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 \times 50 mm 管柱)，經 8 min 10% \rightarrow 90%

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氧基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.94$ min, m/z 468 (MH^+) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.27 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.01-6.90 (m, 6H), 5.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -113.66 (m), -115.74 (m), -116.72 (m)。

實施例 139

(*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

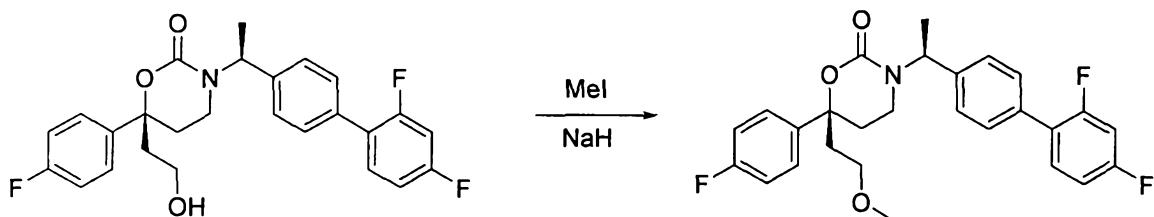


在 0°C 下將 MeMgBr (於甲苯/THF 中之 1.4 M, 1 mL, 1.4 mmol) 添加至 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氧基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (0.0303 g, 0.0648 mmol) 於 THF (5 mL) 中之攪拌溶液中。將混合物溫至室溫且攪拌 1 小時，隨後用飽和 NH_4Cl 水溶液 (1 mL) 中止反應。將混合物用 CH_2Cl_2 稀釋且經

Na_2SO_4 乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，藉由製備型 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 \times 50 mm 管柱，經 8 min 10% \rightarrow 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.91 \text{ min}$, m/z 484 (MH^+), 426; ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.20 (m, 5H), 7.02-6.92 (m, 6H), 5.52 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.48 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -113.78 (m), -115.82 (m), -117.50 (m)。

實施例 140

(*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

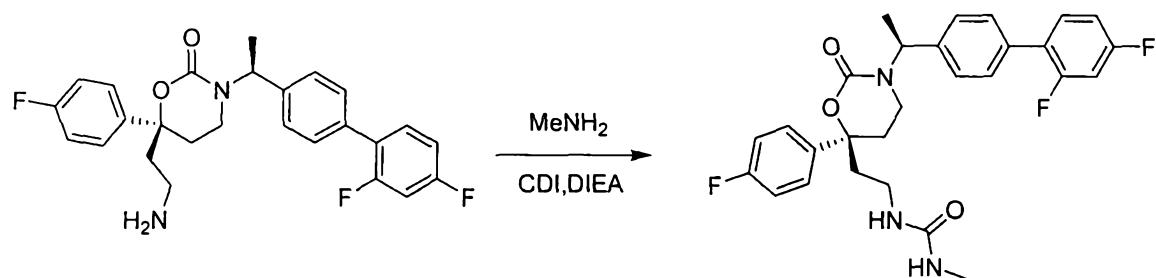


在 -20°C 下將 NaH (6 mg, 0.21 mmol) 於 THF (2 mL) 中之混合物逐滴添加至 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (80 mg, 0.196 mmol) 於 THF (5 mL) 中之混合物中。將混合

物在 -20°C 下攪拌 1 小時，接著逐滴添加碘甲烷 (30 mg, 0.21 mmol)。將混合物回流隔夜。用水中止反應且用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取混合物。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 TLC 純化該殘餘物以得到 (S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (30 mg, 37%)。
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.5 (m, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.50 (m, 1H); LC-MS 方法 3, t_R = 1.393 min, m/z = 470.2。

實施例 141

1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-甲基脲

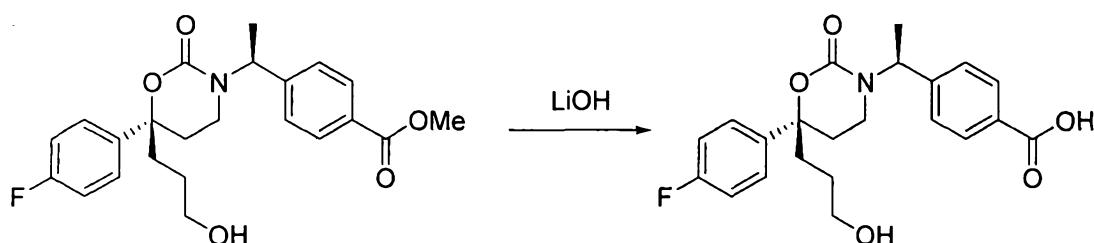


在 0°C 於氮氣下將 DIEA (130 mg, 1.00 mmol) 添加至甲胺 (11 mg, 0.11 mmol) 及 CDI (20 mg, 0.13 mmol) 於無水 CH₂Cl₂ (3 mL) 中之溶液中。將所得混合物在周圍溫度下攪拌 1 小時。將 (R)-6-(2-氨基乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (40

mg, 0.088 mmol) 添加至上述混合物中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。於真空中濃縮混合物以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-甲基脲 (5 mg, 12%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.56 (m, 3H), 2.10-2.30 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 2H), 7.08 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.30 (m, 3H)。

實施例 142

4-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸

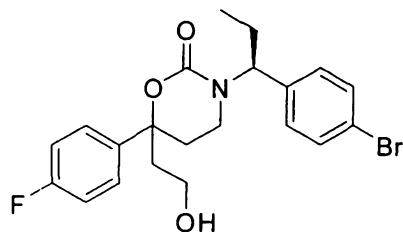


遵循類似於實施例 94 步驟 1 中所述之程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, t_R = 1.18 min, m/z = 424 (M+Na); ¹H NMR (CD₃OD) 7.79 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.13-6.97 (m, 4H), 5.57 (q, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.48 (d, 1H), 2.34 (td, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。

實施例 143

3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙

基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



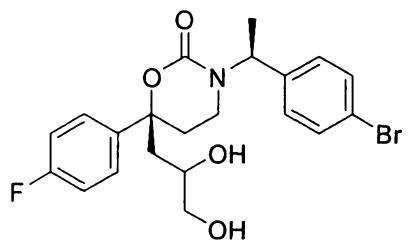
遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離異構物以得到：

異構物 1：(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.206 \text{ min}$, $m/z = 435.9$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 0.58 (\text{m}, 3\text{H}), 1.67-1.87 (\text{m}, 2\text{H}), 2.08 (\text{m}, 3\text{H}), 2.56 (\text{m}, 1\text{H}), 2.71-2.89 (\text{m}, 2\text{H}), 3.69 (\text{m}, 1\text{H}), 5.30 (\text{m}, 1\text{H}), 7.15-7.25 (\text{m}, 2\text{H}), 7.28 (\text{m}, 2\text{H}), 7.43 (\text{m}, 2\text{H}), 7.50 (\text{m}, 2\text{H})$ 。

異構物 2：(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.287 \text{ min}$, $m/z = 460.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 0.97 (\text{m}, 3\text{H}), 1.94-2.04 (\text{m}, 2\text{H}), 2.12 (\text{m}, 2\text{H}), 2.30 (\text{m}, 2\text{H}), 2.49 (\text{m}, 1\text{H}), 3.09 (\text{m}, 1\text{H}), 3.66 (\text{m}, 1\text{H}), 5.28 (\text{m}, 1\text{H}), 6.94 (\text{m}, 2\text{H}), 7.05 (\text{m}, 2\text{H}), 7.28 (\text{m}, 4\text{H})$ 。

實施例 144

(6S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



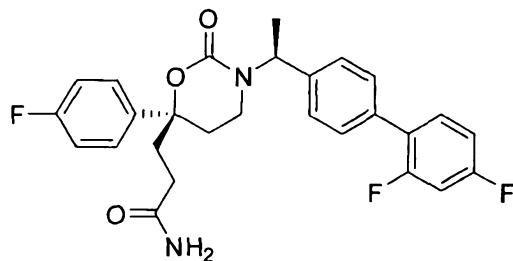
遵循類似於實施例 77 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。藉由層析分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.55 \text{ min}$ ， $m/z = 452, 454$ ； $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 7.27\text{-}7.24 (\text{m}, 2\text{H}), 7.21 (\text{d}, J = 8.2 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.04 (\text{t}, J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 6.80 (\text{d}, J = 8.5 \text{ Hz}, 2\text{H}), 5.42 (\text{q}, J = 7.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 3.75\text{-}3.71 (\text{m}, 1\text{H}), 3.22 (\text{m}, 2\text{H}), 3.04\text{-}2.99 (\text{m}, 1\text{H}), 2.44\text{-}2.39 (\text{m}, 2\text{H}), 2.21\text{-}2.14 (\text{m}, 1\text{H}), 2.00\text{-}1.95 (\text{m}, 1\text{H}), 1.87\text{-}1.81 (\text{m}, 1\text{H}), 1.44 (\text{d}, J = 7.0 \text{ Hz}, 3\text{H})$ 。

異構物 2：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.52 \text{ min}$ ， $m/z = 452, 454$ ； $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 7.34\text{-}7.30 (\text{m}, 2\text{H}), 7.19 (\text{d}, J = 8.5 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.04 (\text{t}, J = 8.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 6.75 (\text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 5.40 (\text{q}, J = 7.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 3.38\text{-}3.27 (\text{m}, 3\text{H}), 3.08\text{-}3.04 (\text{m}, 1\text{H}), 2.67\text{-}2.61 (\text{m}, 1\text{H}), 2.34\text{-}2.27 (\text{m}, 1\text{H}), 2.23\text{-}2.15 (\text{m}, 1\text{H}), 2.03\text{-}1.91 (\text{m}, 2\text{H}), 1.43 (\text{d}, J = 7.0 \text{ Hz}, 3\text{H})$ 。

實施例 145

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

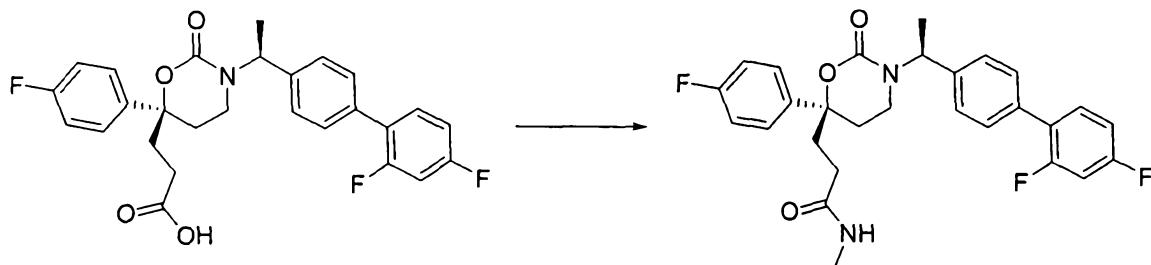


遵循類似於實施例 76 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酸來製備標題化合物。

LC-MS 方法 3, $t_R = 1.212 \text{ min}$, $m/z = 483.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$ 1.50 (m, 3H), 1.92-2.08 (m, 1H), 2.10-2.39 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.26 (m, 3H)。

實施例 146

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-N-甲基丙醯胺

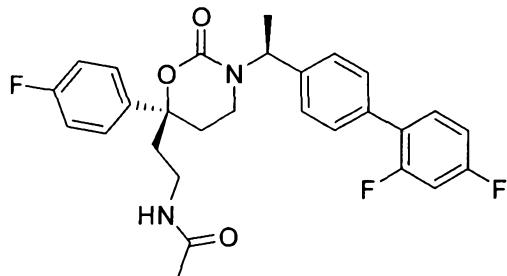


遵循類似於實施例 76 中所述之程序的程序使用甲胺替代氨，自 3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酸來製備標題

化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.249 \text{ min}$, $m/z = 497.2$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.51 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 2.07-2.31 (m, 6H), 2.64-2.74 (s, 3H), 2.94 (d, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 6.97 (m, 4H), 7.15 (s, 2H), 7.23 (m, 3H)。

實施例 147

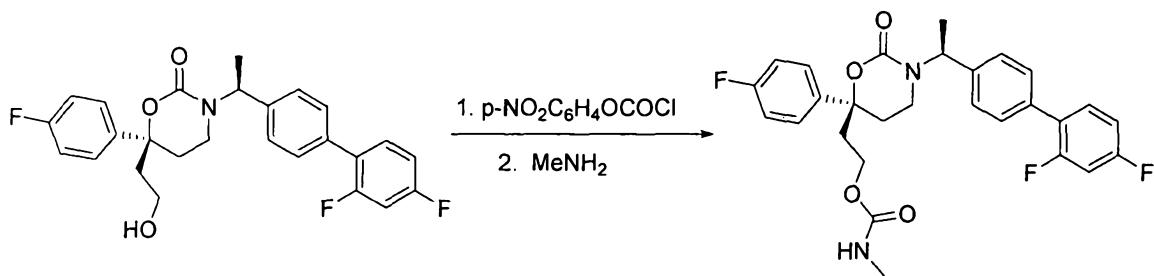
N-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙醯胺



遵循類似於實施例 98 中所述之程序的程序，自(R)-6-(2-胺基乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.252 \text{ min}$, $m/z = 497.1$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.57 (m, 3H), 1.80-1.96 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.22-7.33 (m, 6H)。

實施例 148

甲基胺甲酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯



步驟 1

將氯甲酸 4-硝基苯酯 (133 mg, 0.66 mmol) 於二氯甲烷 (1 mL) 中之溶液添加至 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.22 mmol) 及吡啶 (608 mg, 7.7 mmol) 於二氯甲烷 (2.8 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。用 1 N HCl (7 mL) 中止反應，且用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取混合物。將經組合之有機層用鹽水洗滌，乾燥且濃縮以得到 4-硝基苯基碳酸 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯 (70 mg, 粗)，其未經純化而用於下一步驟。

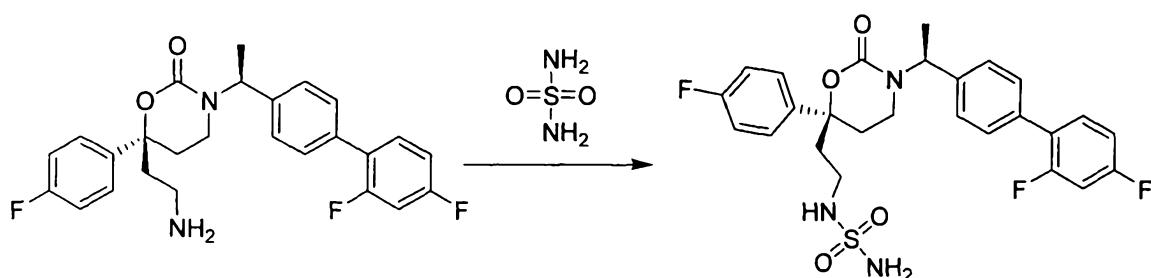
步驟 2

將甲胺 (15 mg, 0.22 mmol) 及 TEA (2 mL) 添加至 4-硝基苯基碳酸 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯 (70 mg, 粗) 於 8 mL THF 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。用飽和 NH₄Cl 中止反應。將混合物用 EtOAc 萃取 3 次，用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到甲基胺甲酸

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酯 (5 mg, 9%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.55 (m, 3H), 2.36 (m, 5H), 2.74 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.33 (m, 5H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.32 min, m/z = 513, 535。

實施例 149

(6S)-6-(2-(胺基磺醯基胺基)乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

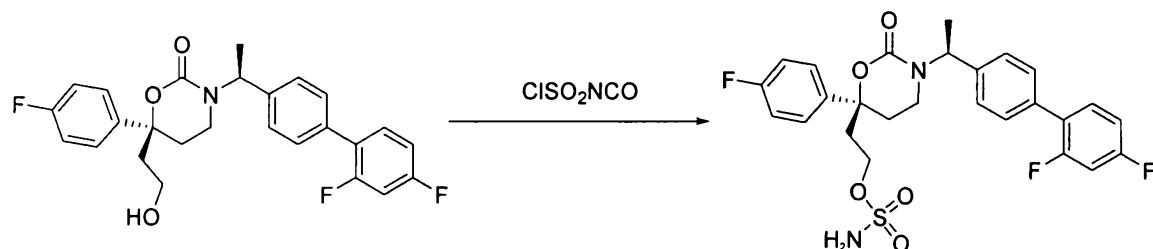


將 (R)-6-(2-氨基乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (40 mg, 0.09 mmol) 及 磺醯胺 (44 mg, 0.45 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之混合物加熱至回流隔夜。當反應結束時，移除溶劑以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到所要產物 (12 mg, 25%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.54 (m, 3H), 2.26 (m, 5H), 3.08 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.28 (m, 5H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.24 min, m/z = 534。

實施例 150

胺 磺 酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙

基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯

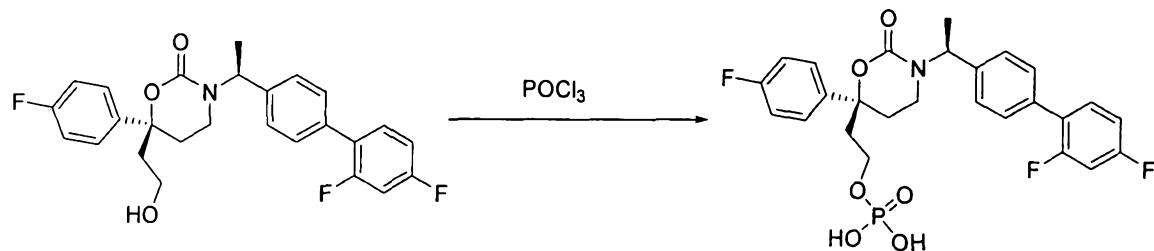


在 0°C 下將甲酸 (20 mg, 0.45 mmol) 於 MeCN (1 mL) 中之溶液逐滴添加至異氰酸氯磺醯酯 (64 mg, 0.45 mmol) 於 MeCN (2 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌 3 小時後，將反應混合物冷卻至 0°C。添加 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (40 mg, 0.09 mmol) 及 DIEA (58 mg, 0.45 mmol) 於 MeCN (1 mL) 中之溶液，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於 EtOAc (50 mL) 中。將混合物用水、2 N HCl 水溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到胺磺酸 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯 (6 mg, 12%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.49 (m, 3H), 2.35 (m, 5H), 2.92 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.01 (m, 4H), 7.22 (m, 5H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.28 min, 535, 557。

實施例 151

二氫磷酸 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙

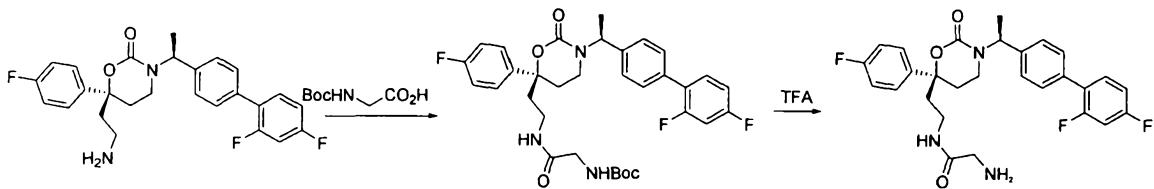
基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯



在 0°C 下將於 THF 中之 POCl_3 (340 mg, 2.2 mmol) 添
加至 (*S*)-3-((*S*)-1-((2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯
基)-6-2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (500 mg, 1.1
mmol) 及 Et_3N (222 mg, 2.2 mmol) 於 THF (20 mL) 中
之溶液中。將混合物用 NaHCO_3 中止反應且用 1 N HCl 處
理。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC
純化該粗產物以得到二氫磷酸 2-((*S*)-3-((*S*)-1-((2',4'-二氟聯
苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-
基)乙酯 (120 mg, 20%)。 ^1H NMR: (400 MHz, CD_3OD): $\delta =$
1.55 (d, 3H), 2.30 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.75
(m, 1H), 4.10 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.00 (m, 4H), 7.10 (m,
2H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.40 (m, 1H)。

實施例 152

2-胺基-N-(2-((R)-3-((S)-1-((2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)乙醯胺



步驟 1

將 (R)-6-(2-胺基乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.22 mmol)、2-(第三丁氧基-羧基-氨基)乙酸 (58 mg, 0.33 mmol)、HOt (60 mg, 0.44 mmol)、EDC (87 mg, 0.44 mmol) 及 i-Pr₂NEt (142 mg, 1.1 mmol) 於 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之溶液在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑後，藉由製備型 TLC 純化粗產物以得到 2-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基氨基)-2-側氨基乙基胺甲酸第三丁酯 (98 mg, 74%)。

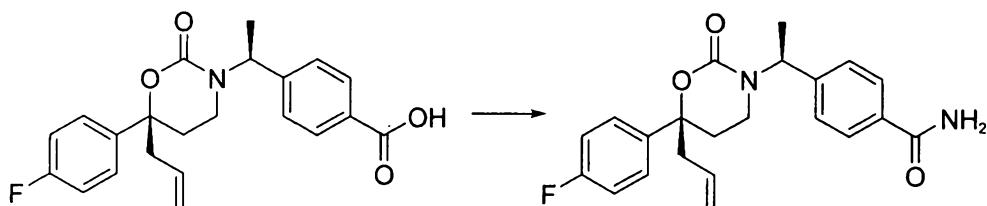
步驟 2

將 2-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基氨基)-2-側氨基乙基胺甲酸第三丁酯 (98 mg, 0.16 mmol) 於 TFA/CH₂Cl₂ (20%, 5 mL) 中之溶液在 0°C 下攪拌 2 小時。蒸發溶劑以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 2-胺基-N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)乙醯胺 (50 mg, 60%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.41-1.49 (d, 3H), 2.15-2.29 (m, 5H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 6.75-6.97 (m, 7H),

7.00-7.14 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 1H)。

實施例 153

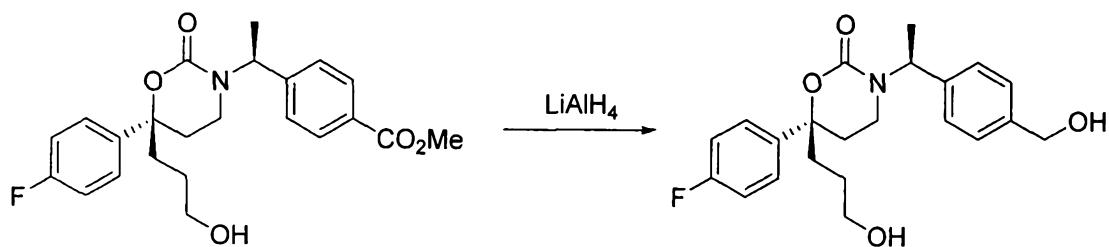
4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苄醯胺



將 4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸 (12 mg, 0.03 mmol)、於甲醇中之氨 (約 7 N, 1 mL, 過量)、HATU (12 mg, 1.1 當量) 及 DIEPA (11 μL, 2 當量) 在 4:1 CH₂Cl₂ 及 DMF (2 mL) 中混合。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用 EtOAc(5 mL) 稀釋，用 5% HCl 水溶液 (2 × 2 mL) 洗滌。將有機層濃縮且藉由製備型 HPLC 純化以得到 4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苄醯胺 (2 mg, 17.5%) 產物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.4 \text{ min}$, $m/z = 383 (\text{M}+1)$; ¹H NMR (CDCl_3) 7.55 (d, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.03 (t, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.03 (br d, 2H), 5.68 (m, 2H), 5.05 (dd, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.54 (d, 3H)。

實施例 154

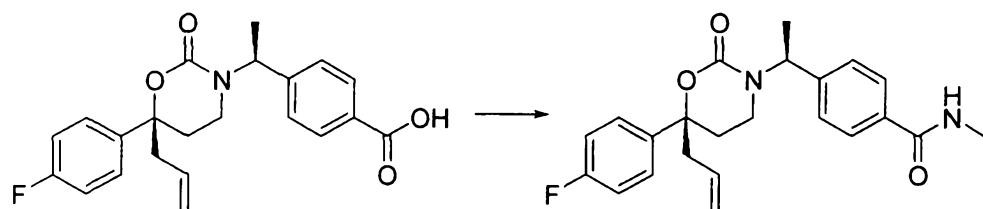
(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(羥甲基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



將 4-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯 (10 mg, 0.024 mmol) 溶解於無水 THF (4 mL) 中且冷卻至 0°C。緩慢添加 LiAlH₄ (2 mg, 過量)。10 分鐘後，將混合物溫至室溫且攪拌 2 小時。LC-MS 發現反應完成。將混合物用水中止反應，用 EtOAc (5 mL) 稀釋，用 1% HCl 水溶液 (2 mL) 洗滌。濃縮後，藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 (R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(羥甲基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (3.0 mg, 32%)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.2 \text{ min}$, $m/z = 410 (\text{M}+\text{Na})$; ¹H NMR (CDCl_3) 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.03 (q, 2H), 6.95 (t, 2H), 5.66 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.59 (t, 2H), 1.53 (d, 3H)。

實施例 155

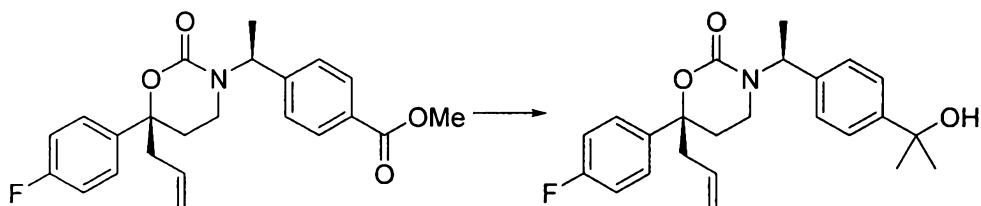
4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)-N-甲基苄醯胺



遵循類似於實施例 153 中所述之程序的程序，使用甲胺替代氨來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.47 \text{ min}$, $m/z = 397 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.49 (d, 2H), 7.24 (dd, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.29 (br s, 1H), 5.65 (m, 2H), 5.06 (dd, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 1.53 (d, 3H)。

實施例 156

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-((4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

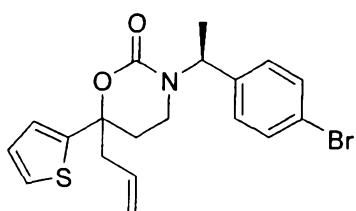


將 4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯 (34.5 mg, 0.087 mmol) 及 CuI (2 mg, 催化量) 與無水 THF (3 mL) 混合。將混合物脫氣且用 N_2 氣體再填充 3 次。接著將混合物冷卻至 -78°C 。緩慢添加甲基鋰溶液 (於乙醚中之 1.0 M, 500 μL , 過量)。15 分鐘後，將混合物緩慢溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) 中止反應，用 EtOAc (8 mL) 稀釋，用 1% HCl 水溶液 (3 mL)、鹽水 (2 mL) 洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾及濃縮後，藉由製備

型 HPLC 純化殘餘物以得到 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (7.1 mg, 21%產率)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.65 \text{ min}$, $m/z = 398 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3) 7.24\text{-}7.18 (\text{m}, 4\text{H}), 7.00 (\text{q}, 2\text{H}), 6.83 (\text{dd}, 2\text{H}), 5.63 (\text{m}, 2\text{H}), 5.03 (\text{dd}, 2\text{H}), 2.92 (\text{m}, 1\text{H}), 2.57 (\text{m}, 2\text{H}), 1.50 (\text{d}, 9\text{H})$ 。

實施例 157

6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 95 中所述之程序的程序，使用 3-氯-1-(噻吩-2-基)丙-1-酮替代 3-氯-1-(4-氟苯基)丙-1-酮來製備標題化合物。藉由矽膠層析來分離非鏡像異構物。

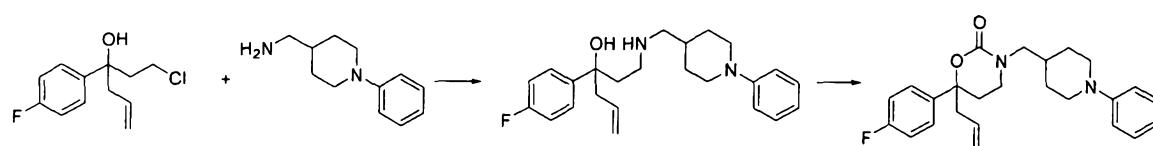
異構物 1: (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (10 g, 32.6%)。 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}): 1.52 (\text{t}, 3\text{H}), 2.25 (\text{m}, 1\text{H}), 2.40 (\text{m}, 1\text{H}), 2.58 (\text{m}, 1\text{H}), 2.68 (\text{t}, 2\text{H}), 3.14 (\text{m}, 1\text{H}), 5.19 (\text{t}, 2\text{H}), 5.48 (\text{m}, 1\text{H}), 5.70 (\text{m}, 1\text{H}), 6.86 (\text{d}, 3\text{H}), 6.98 (\text{t}, 1\text{H}), 7.28 (\text{d}, 2\text{H}), 7.41 (\text{d}, 1\text{H})$ 。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.33 \text{ min}$, $m/z = 406, 408$ 。

異構物 2: (S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (10 g, 32.6%)。 $^1\text{H NMR}$

(CD₃OD): 1.38 (t, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 5.19 (t, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.48 (d, 2H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.35 min, m/z = 406, 408。

實施例 158

6- 烯丙基 -6-(4- 氟苯基)-3-((1- 苯基哌啶 -4- 基) 甲基)-1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮



步驟 1

將 1- 氯 -3-(4- 氟苯基) 己 -5- 烯 -3- 醇 (223 mg, 0.97 mmol) 、 (1- 苯基哌啶 -4- 基) 甲胺 (295 mg, 1.6 當量) 、碘化鉀 (178 mg, 1.1 當量) 及 DIEPA (186 μL, 1.1 當量) 與 DMF (5 mL) 混合且在 80°C 下加熱隔夜。將混合物用 EtOAc (50 mL) 稀釋，用水 (2 × 15 mL) 、鹽水 (2 × 10 mL) 洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾及濃縮後，藉由在 12-g 砂膠濾筒上用於 CH₂Cl₂ 中之 0-20% 甲醇梯度溶離進行層析來純化殘餘物以得到 3-(4- 氟苯基)-1-((1- 苯基哌啶 -4- 基) 甲基胺基) 己 -5- 烯 -3- 醇 (245 mg, 66%) 。

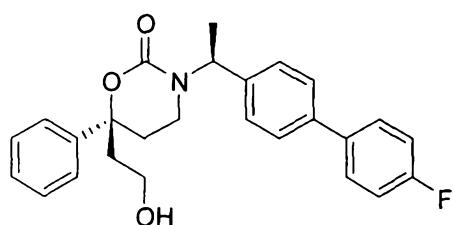
步驟 2

將 3-(4- 氟苯基)-1-((1- 苯基哌啶 -4- 基) 甲基胺基) 己 -5-

烯-3-醇 (120 mg, 0.314 mmol) 溶解於 THF (30 mL) 及吡啶 (約 500 μL, 過量) 中。以 4 批緩慢添加三光氣 (60 mg, 過量) 於 THF (5 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌 4 小時後，添加 DBU (94 μL, 2 當量) 且將混合物加熱至回流隔夜。在 LC-MS 光譜上仍存在許多起始物質。將混合物濃縮，再溶解於 EtOAc (40 mL) 中，用 5% HCl 水溶液 (2×8 mL)、鹽水 (8 mL) 洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾及濃縮後，藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((1-苯基哌啶-4-基)甲基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (17 mg, 13%)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.32$ min, $m/z = 409$ ($M+1$) ; ^1H NMR (CD_3OD) 7.62-7.53 (m, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 5.04 (dd, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.63 (d, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。

實施例 159

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

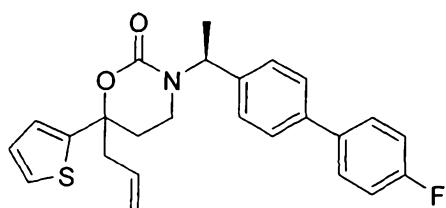


遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序來製備標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.53 (m, 3H), 2.29 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.93 (m,

2H), 7.06 (m, 2H), 7.35 (m, 7H), 7.43 (m, 2H)。LC-MS 方法
3, $t_R = 1.23$ min, m/z = 420, 442。

實施例 160

6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 111 中所述之程序的程序使用 4-氟苯基硼酸，分別自 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮之非鏡像異構物來製備標題化合物之兩種非鏡像異構物。分離非鏡像異構物。

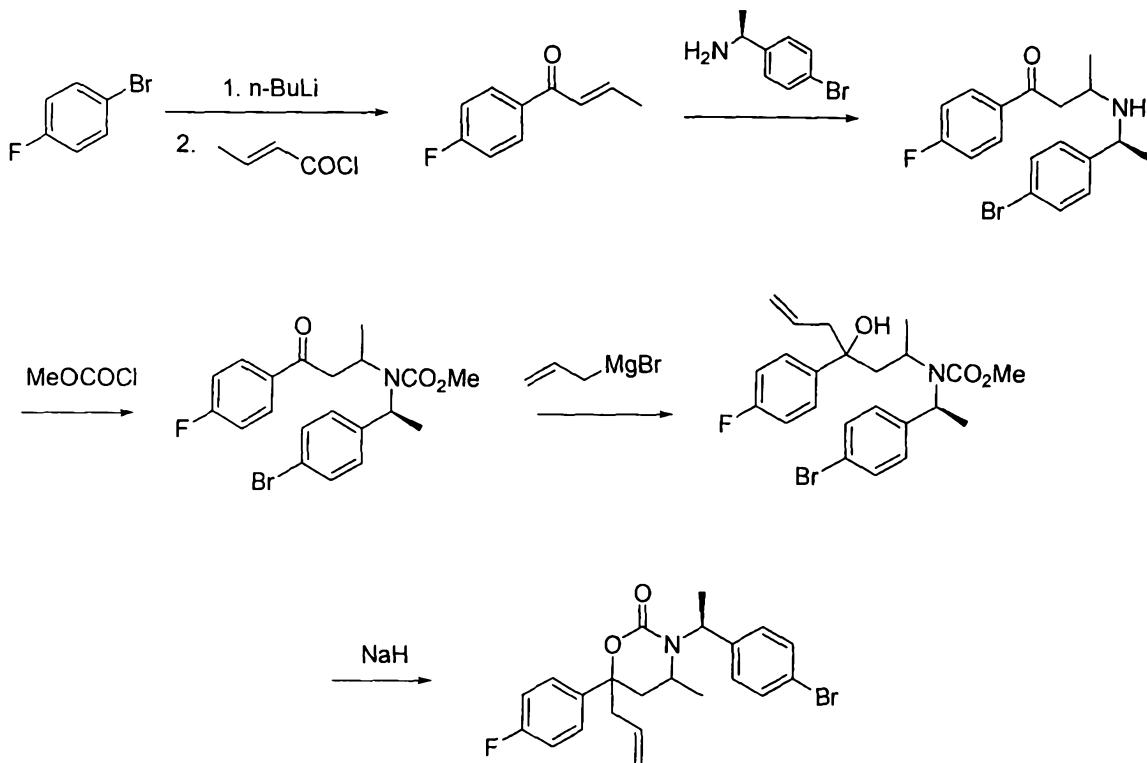
異構物 1: ^1H NMR (CD_3OD): 1.38 (t, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 5.09 (t, 2H), 5.55-5.80 (m, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.22-7.42 (m, 4H), 7.58 (m, 3H)。

異構物 2: ^1H NMR (CD_3OD): 1.52-1.60 (d, 3H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 3H), 2.95-3.04 (m, 1H), 5.05-5.47 (m, 2H), 5.68-5.80 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.05-7.14 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H)。

實施例 161

6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-4-甲

基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮



步驟 1

在 -78°C 下將 $n\text{-BuLi}$ (70 mL, 2.5 M) 添加至 1-溴-4-氟苯 (28 g, 0.162 mol) 於 THF (90 mL) 中之溶液中且在氮氣下攪拌 1 小時。接著在 -78°C 下將上述溶液快速添加至 CuCl (18 g, 0.16 mol) 及 LiCl (15 g, 0.354 mol) 於 THF (160 mL) 中之預混合溶液中。將所形成之溶液攪拌 20 分鐘且用巴豆醯氯 (21 g, 0.176 mol) 處理。將所得溶液攪拌 30 分鐘。用 NH_4Cl 水溶液中止混合物之反應，將有機層分離，濃縮以得到粗產物，藉由管柱層析純化該粗產物以得到 1-(4-氟苯基)丁-2-烯-1-酮 (2.6 g, 10%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.02$ (d, 3H), 6.88 (m, 1H), 7.10 (m, 3H),

7.98 (m, 2H)。

步驟 2

將 (*S*)-1-(4-溴苯基)乙胺 (32 g, 158 mmol) 添加至 1-(4-氟苯基)丁-2-烯-1-酮 (13 g, 79.2 mmol) 於 EtOH (150 mL) 中之溶液中，且將所得混合物攪拌隔夜。於真空中移除溶劑以得到粗 3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基胺基)-1-(4-氟苯基)丁-1-酮，其未經純化而用於下一步驟。

步驟 3

在 0°C 下將氯甲酸甲酯 (100 g, 0.72 mol) 添加至 3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基胺基)-1-(4-氟苯基)丁-1-酮 (28.8 g, 79.2 mmol) 及 K₂CO₃ (100 g, 0.79 mol) 於二氯甲烷 (1000 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物過濾且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (*S*)-1-(4-溴苯基)乙基(4-(4-氟苯基)-4-側氨基丁-2-基)胺甲酸甲酯 (7.5 g, 23%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 2.59 (m, 1H), 3.72 (m, 5H), 5.43 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.60 (m, 2H)。

步驟 4

在 -78°C 於氮氣下將溴化烯丙基鎂 (3 mL, 1 M) 添加至 (*S*)-1-(4-溴苯基)乙基((*S*)-4-(4-氟苯基)-4-側氨基丁-基)胺甲酸甲酯 (0.5 g, 1.18 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用水中止反應且用 EtOAc 萃取，濃縮經組合之有機相以得到粗 (*S*)-1-(4-

溴苯基)乙基(4-(4-氟苯基)-4-羟基庚-6-烯-2-基)胺甲酸甲酯，其未經純化而用於下一步驟。

步驟 5

在 0°C 下將 NaH 添加至(S)-1-(4-溴苯基)乙基(4-(4-氟苯基)-4-羟基庚-6-烯-2-基)胺甲酸甲酯溶液 (20 mg, 0.043 mmol) 中。將混合物攪拌且加熱至回流歷時 1 小時。將混合物冷卻至室溫且用水中止反應。將有機相用 EtOAc 萃取且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮之三種異構物。

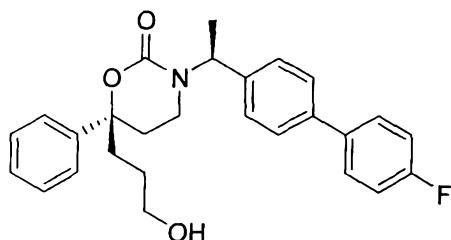
異構物 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.78$ (d, 3H), 1.56 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.43 (m, 2H)。

異構物 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (d, 3H), 1.43 (d, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.95-5.08 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

異構物 3: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.52$ (d, 3H), 1.62 (d, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.52 (d, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 2H)。

實施例 162

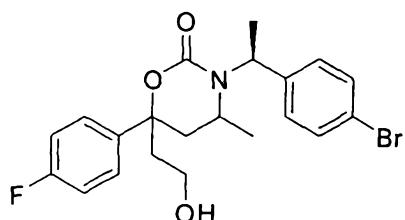
(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序以(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮起始來製備標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1.34$ (m, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.61 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.29 (m, 2H), 7.37 (m, 2H)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.28 \text{ min}$, $m/z = 434, 456$ 。

實施例 163

3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-4-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



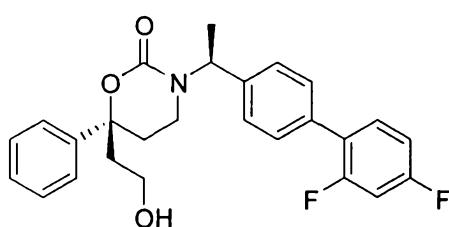
遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮異構物 1 來製備標題化合物之異構物 1。¹H NMR (400 MHz, DCCl₃): δ = 0.78 (d, 3H), 1.59 (d, 3H), 2.00-2.06 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.42 (m, 2H)。

遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮異構物 2 來製備標題化合物之異構物 2。

遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮異構物 3 來製備標題化合物之異構物 3。

實施例 164

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

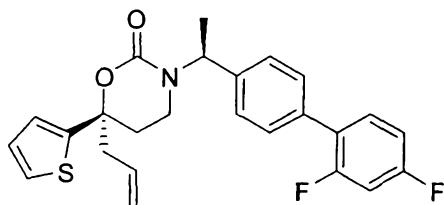


遵循類似於實施例 74 中所述之程序來製備標題化合物。¹H NMR (CDCl₃): 1.49 (m, 3H), 2.14-2.32 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.50 (m, 0.6H), 3.70 (m, 0.6H),

4.18 (m, 0.4H), 4.44 (m, 0.4H), 5.61 (m, 1H), 6.76-6.89 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 6H)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.25 \text{ min}$, $m/z = 438, 460$ 。

實施例 165

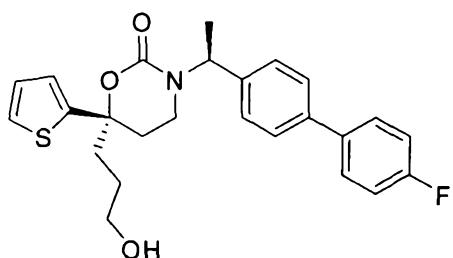
(S)-6- 烯丙基 -3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 111 中所述之程序來製備標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 1.42 (t, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 5.09 (t, 2H), 5.58-5.70 (m, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.48 (m, 3H)。LC-MS 方法 4, $t_R = 1.1 \text{ min}$, $m/z = 440, 462$ 。

實施例 166

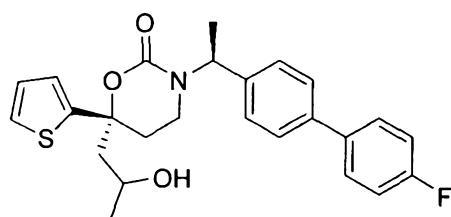
(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序以(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮起始來製備標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.32 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.89-2.18 (m, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.48 (m, 3H)。

實施例 167

(6R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥丙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序以(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮起始來以副產物形式分離標題化合物。藉由製備型 TLC 分離醇差向異構物。

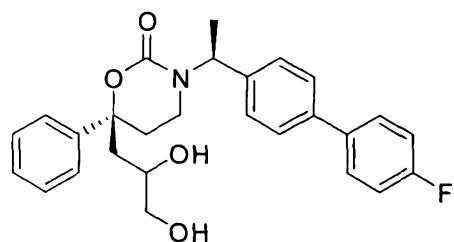
異構物 1: ^1H NMR (CDCl_3): 1.18 (m, 3H), 1.30 (m, 3H), 1.90-2.18 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.63-2.96 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.48 (m, 3H)。

異構物 2: ^1H NMR (CDCl_3): 1.14 (m, 3H), 1.34 (m, 3H),

1.96 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.68-2.96 (m, 2H),
 3.86-4.02 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.90 (m, 2H),
 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.48 (m, 4H)。

實施例 168

(6S)-6-(2,3-二羥丙基)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



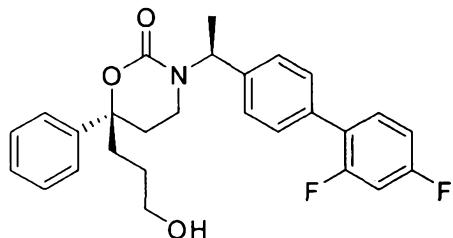
遵循類似於實施例 52 中所述之程序的程序以(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮起始來製備標題化合物。分離二級醇差向異構物。

異構物 1: ^1H NMR (CDCl_3): 1.48 (m, 3H), 1.95 (m, 1H),
 2.09 (m, 1H), 2.35 (m, 5H), 2.87 (m, 1H), 3.41 (m, 1H),
 3.52 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.84 (m, 2H),
 7.03 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.29 (m, 5H), 7.37 (m, 2H)。

異構物 2: ^1H NMR (CDCl_3): 1.49 (m, 3H), 1.89 (m, 1H),
 2.08 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.27 (m, 1H),
 3.38 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.89 (m, 2H),
 7.03 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.43 (m, 2H)。

實施例 169

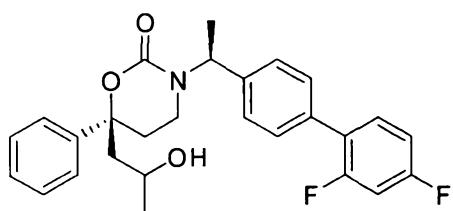
(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。¹H NMR (CDCl₃): 1.32 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.77-6.90 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 6H)。

實施例 170

(6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

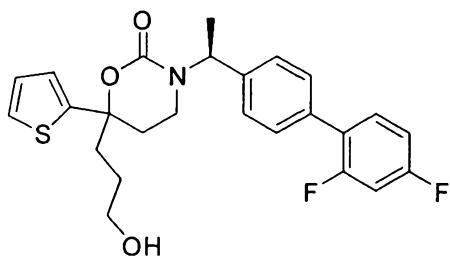


遵循類似於實施例 78 中所述之程序以副產物形式分離標題化合物。¹H NMR (CDCl₃): 0.97-1.13 (m, 3H), 1.49 (m, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.17-2.94 (m,

3H), 2.86 (m, 1H), 3.79-4.00 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.79-6.92 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 5H)。

實施例 171

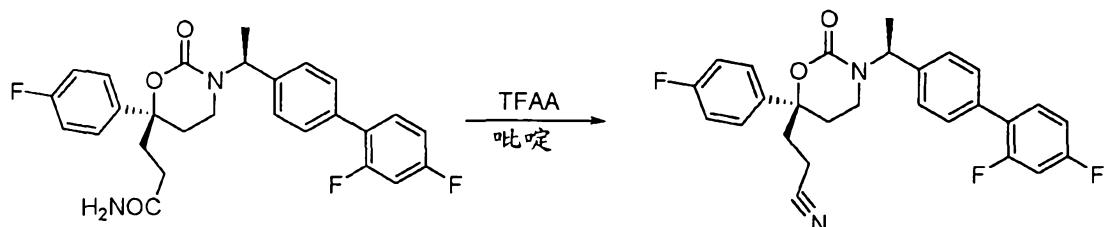
3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



異構物 1：遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序來製備 (R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。¹H NMR (CD₃OD): 1.40 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.40 (m, 4H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.42 min, m/z = 458, 480。

異構物 2：遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序來製備 (S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。¹H NMR (CDCl₃) 1.38 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.42 (m, 3H)。

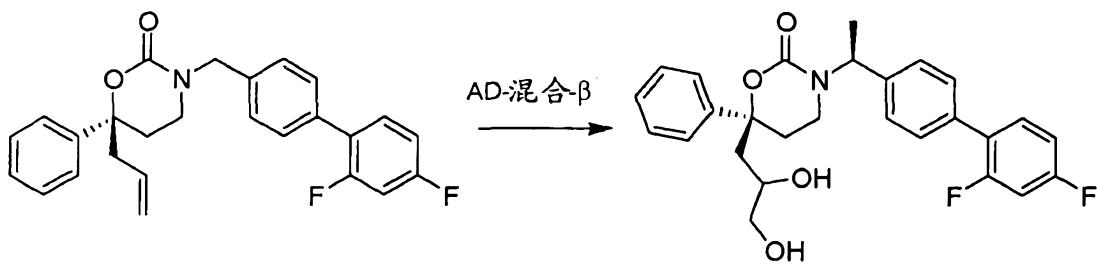
實施例 172



在 0 °C 下將 TFAA (72 mg, 0.332 mmol) 添加至 3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺 (80 mg, 0.166 mmol) 於無水 CH₂Cl₂ (5 mL) 及 DIEA (0.5 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌 2 小時。於減壓下移除溶劑，且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙腈 (40 mg, 產率 54%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.98-2.18 (m, 1H), 2.11-2.40 (m, 4H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.21 (m, 2H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.22 min, m/z = 488。

實施例 173

(6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



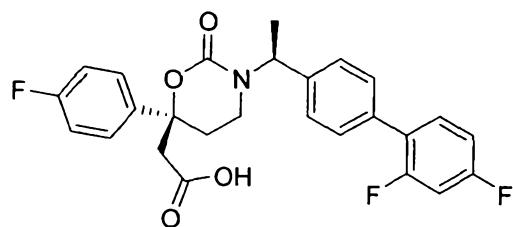
將 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (200 mg, 0.46 mmol) 於第三丁醇 (7 mL) 中之溶液逐滴添加至 AD-混合-β (800 mg) 於 H₂O (7 mL) 中之冰冷溶液中。將反應混合物攪拌 3 天。添加 Na₂SO₃，且將混合物在室溫下攪拌 1 小時。用 EtOAc 萃取混合物。將有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到兩種異構物。

異構物 1：(20 mg, 9%)。¹H NMR (CDCl₃)：1.48 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.15-2.42 (m, 5H), 2.89 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.79-6.90 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 6H)。

異構物 2：(13 mg, 7%)。¹H NMR (CDCl₃)：1.49 (m, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.71-2.96 (m, 1H), 3.21-3.45 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.78-6.94 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.20-7.48 (m, 6H)。

實施例 174

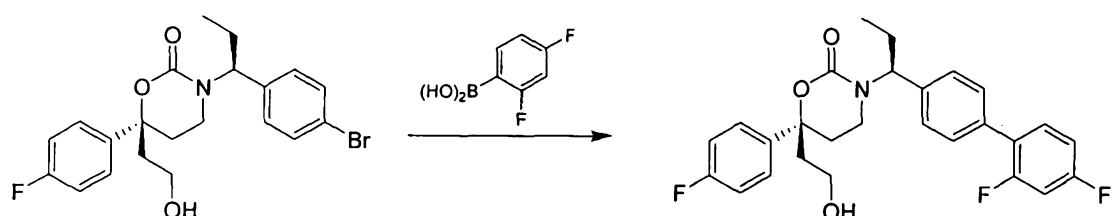
2-((*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸



遵循類似於實施例 70 中所述之程序的程序來製備標題化合物。¹H NMR (CDCl₃): 1.56 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 6.93-7.11 (m, 6H), 7.26 (m, 2H), 7.50 (m, 3H)。LC-MS

實施例 175

3-((S)-1-((2',4'-二氟聯苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



在 0 °C 下將 CsCO₃ 溶液 (2 M, 1 mL) 添加至 (S)-3-((S)-1-((4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (60 mg, 0.14 mmol)、2,4-二氟苯基硼酸 (26 mg, 0.17 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.01 mmol) 於二噁烷 (5 mL) 中之溶液中。接著將反應混合物在氮氣下回流隔夜。將反應混合物用水洗滌且接著用 CH₂Cl₂ 萃取兩次。將經組合之有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾

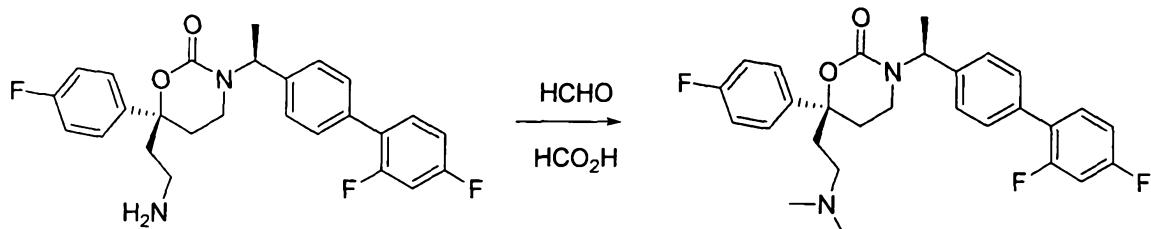
且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (17 mg, 26%)。

¹H NMR (CD₃OD): 0.96 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.02 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.42 (m, 1H)。443-114-3。

遵循類似於上文方才所述之程序的程序，自 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備 (*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。¹H NMR (CD₃OD): 0.62 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.12 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.44 (m, 7H)。

實施例 176

(*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

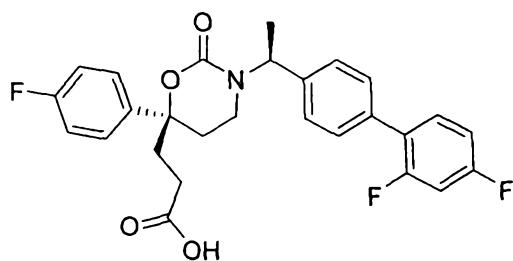


添加 (*R*)-6-(2-胺基乙基)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)

乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮 (50 mg, 0.11 mmol) 以形成酸，接著在 0°C 下添加 30% 甲醛水溶液。接著將溶液加熱至 90°C 且攪拌 24 小時。使之冷卻後，添加 0.1 mol 之 1 M HCl 且將混合物用二氯甲烷萃取 3 次。接著將 NaOH 水溶液 (20%) 添加至如此純化之水相中直至 pH 值為鹼性為止。用二氯甲烷萃取鹼水。將有機溶液經 Na_2SO_4 乾燥，濾出且減壓下蒸發以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化且藉由製備型 HPLC 分離該粗產物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (2.78 mg, 5%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 6.60 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)。

實施例 177

3-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酸

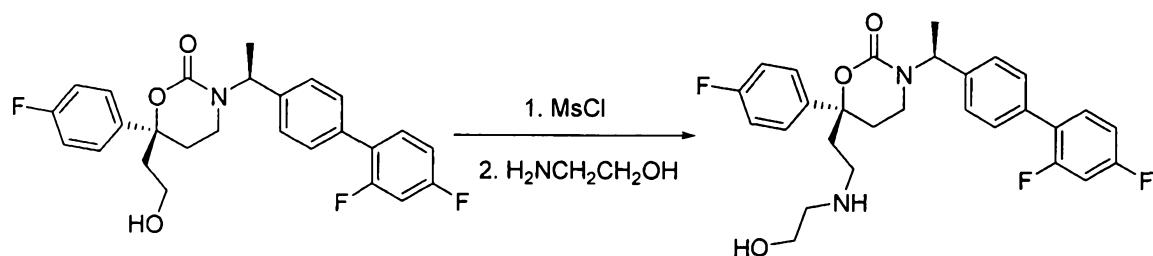


遵循類似於實施例 70 中所述之程序的程序來製備標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.56 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.10-2.28 (m, 3H), 2.29-2.50 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 6.98-7.10 (m, 6H), 7.29 (m, 4H), 7.39 (m, 1H)。LC-MS

方法 3 , $t_R = 1.27 \text{ min}$, $m/z = 484, 506$ 。

實施例 178

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(2-羥乙基胺基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0°C 至 -5°C 下將 Et_3N (33 mg, 0.33 mmol) 添加至 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (50 mg, 0.11 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之溶液中。接著在相同溫度下逐滴添加 MsCl (12 mg, 0.13 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之溶液。添加後，將混合物逐漸溫至室溫。當反應結束時，添加水 (10 mL)。使各層分離，且用 CH_2Cl_2 ($3 \times 10 \text{ mL}$) 萃取水層。將經組合之有機層用 10% 檸檬酸、 NaHCO_3 水溶液及鹽水分別洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到甲烷磺酸 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯 (58 mg, 粗)，其未經純化而用於下一步驟。

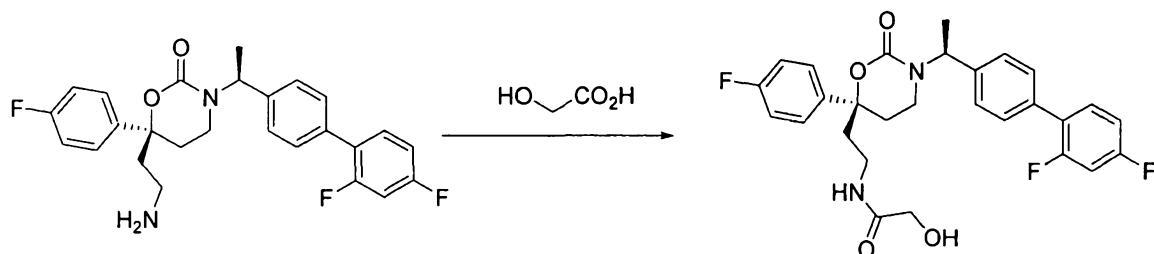
步驟 2

將 2-胺基-乙醇 (54 mg, 0.88 mmol) 添加至甲烷磺酸

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯 (58 mg, 0.11 mmol) 於無水 MeOH 中之溶液中。接著將反應混合物回流隔夜。當反應結束時，於真空中移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 (R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(2-羥乙基胺基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (2 mg, 3%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.53 (m, 3H), 2.25-2.36 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.87-3.24 (m, 5H), 3.75-4.02 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H), 6.96-7.10 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.38 (m, 4H)。

實施例 179

N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)-2-羥基乙醯胺

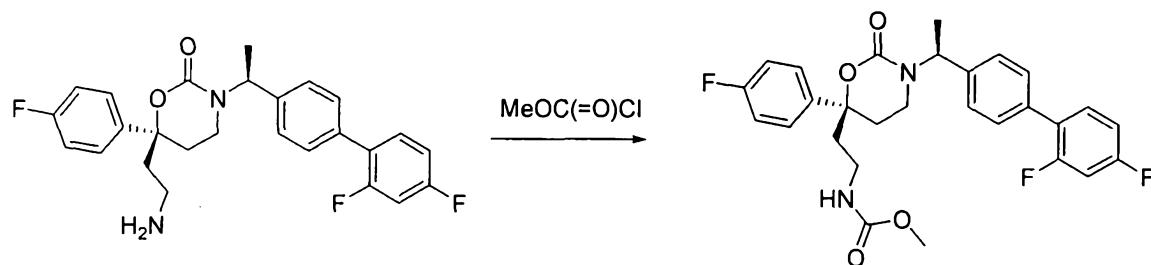


在 0°C 於 N₂ 氣氛下將 HOBT (36 mg, 0.264 mmol) 、 EDCI (52 mg, 0.264 mmol) 、 DIEA (0.5 ml) 及 羥基-乙酸 (50.1 mg, 0.66 mmol) 添加至於無水 CH₂Cl₂ (5 ml) 中攪拌之 (R)-6-(2-胺基乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮溶液中。將溶液在

室溫下攪拌隔夜。接著於減壓下移除溶劑以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 *N*-(2-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)-2-羥基乙醯胺 (19.2 mg, 28.6%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.49-1.50 (d, 3H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.14-2.15 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.97-2.98 (m, 2H), 3.46-3.52 (m, 4H), 4.01-4.02 (m, 2H), 5.60-5.61 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 3H)。

實施例 180

2-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基胺甲酸甲酯

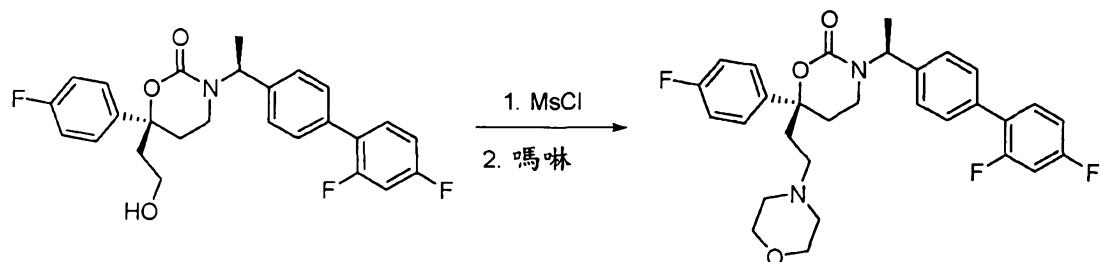


將 Et₃N (27 mg, 0.264 mmol) 添加至 (*R*)-6-(2-氨基乙基)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (40 mg, 0.088 mmol) 及 DMAP (4 mg, 10%) 於無水 CH₂Cl₂ (3 mL) 中之溶液中。將所得混合物在冰水浴下冷卻至 0-5°C，且逐滴添加氯甲酸甲酯 (41 mg, 0.44 mmol) 於無水 CH₂Cl₂ (1 mL) 中之溶液。添加後，將反應混合物在 0-5°C 下攪拌 1-2 小時。起始物質消失後，添

加水 (5 mL)。使各層分離，且用 CH_2Cl_2 (3×5 mL) 萃取水層。將經組合之有機層用 10% 檸檬酸 (2×10 mL) 及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基胺甲酸甲酯 (10 mg, 22%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.50 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.10-2.32 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 4.88 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.92-7.01 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.25 (m, 4H)。

實施例 181

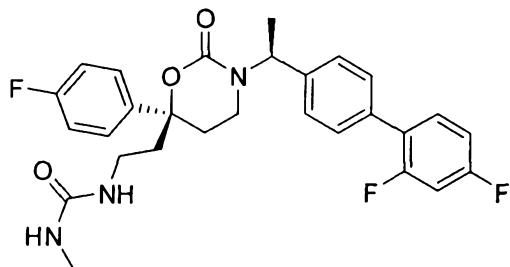
(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-嗎福林基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，使用嗎福林替代乙醇胺來製備標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.50 (m, 3H), 2.06-2.29 (m, 3H), 2.30-2.51 (m, 3H), 2.61-2.82 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.10-3.29 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.79-3.98 (m, 4H), 5.62 (m, 2H), 6.80-6.89 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.23 (m, 3H)。

實施例 182

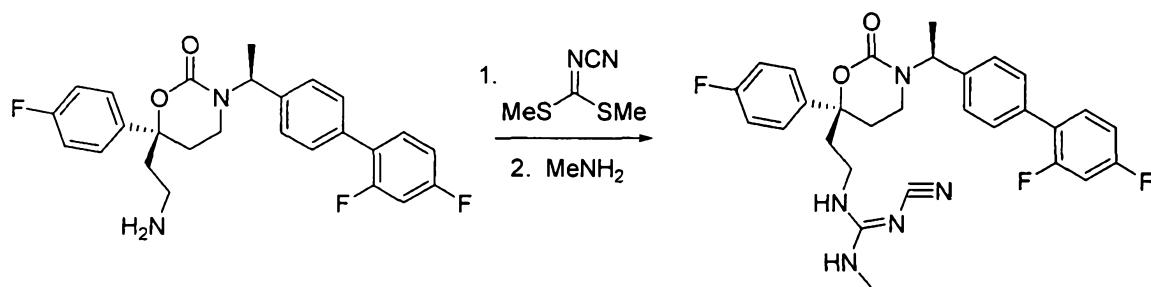
1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-乙基脲



遵循類似於實施例 141 中所述之程序的程序來製備標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.46 (t, 3H), 1.56 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.98 (m, 3H), 3.14 (q, 2H), 3.30 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (m, 3H)。

實施例 183

2-氟基-1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-甲基脲



步驟 1

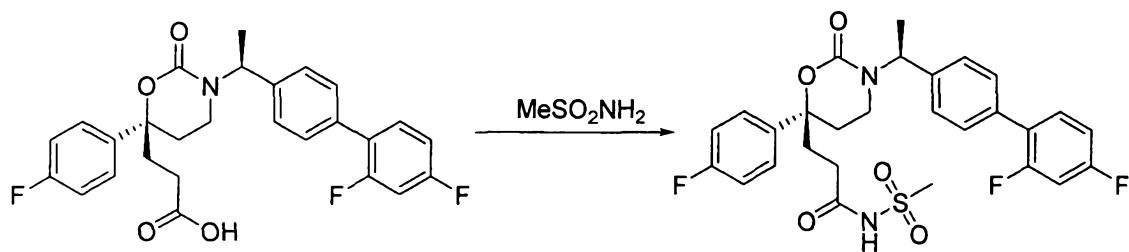
將 (*R*)-6-(2-胺基乙基)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (40 mg, 0.09 mmol) 及 氰基亞胺基二硫代碳酸二甲酯 (40 mg, 0.27 mmol) 於乙腈 (4 mL) 中之混合物加熱至回流隔夜。移除溶劑以得到 *N'*-氰基-*N*-(2-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)硫代碳酸亞胺酸甲酯 (50 mg, 粗)，其未經純化而用於下一步驟。

步驟 2

將 (*Z*)-*N'*-氰基-*N*-(2-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)硫代碳酸亞胺酸甲酯 (50 mg, 粗) 於乙醇 (10 ml) 中之甲胺溶液中之混合物加熱至回流隔夜。於減壓下移除溶劑，且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 2-氰基-1-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-甲基胍 (10 mg, 21%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.49 (m, 3H), 2.15 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 5.60 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.01 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.23 (m, 3H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.28 min, m/z = 536。

實施例 184

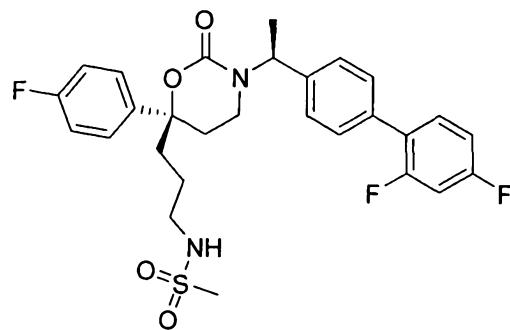
3-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-*N*-(甲基磺醯基)丙醯胺



將 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酸 (60 mg, 0.13 mmol)、甲磺醯胺 (24 mg, 0.26 mmol)、HOBr (53 mg, 0.39 mmol)、EDCI (75 mg, 0.39 mmol) 及 DIEA (1 mL) 於 CH₂Cl₂ 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。移除溶劑以得到粗產物。藉由製備型 HPLC 純化其以得到 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-N-(甲基磺醯基)丙醯胺 (7 mg, 10%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.50 (m, 3H), 2.21 (m, 6H), 2.54 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 9.58 (s, 1H)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.26 min, m/z = 561。

實施例 185

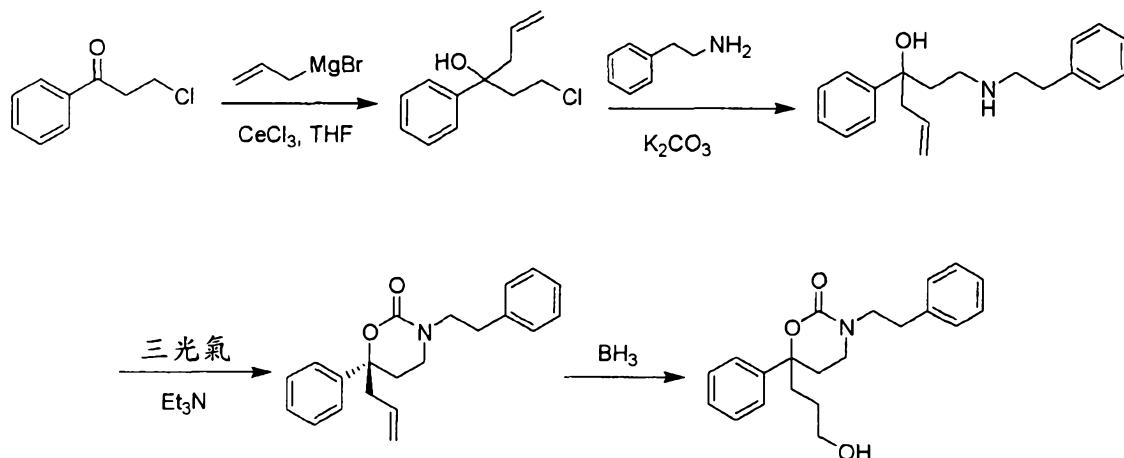
N-(3-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 99 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-胺基丙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.47 \text{ min}$, $m/z = 547$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.44-1.53 (d, 3H), 1.59-1.68 (m, 1H), 2.17-2.20 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.09-3.05 (m, 2H), 4.18-4.32 (m, 1H), 5.58-5.67 (m, 1H), 6.76-6.89 (m, 2H), 6.91-7.03 (m, 4H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H)。

實施例 186

6-(3-羥丙基)-3-苯乙基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1

向 1000-mL 燒瓶中裝入無水 CeCl_3 (50 g, 0.2 mol) 及 THF (360 mL)。將混合物在室溫下劇烈攪拌 3.5 小時。接著將懸浮液冷卻至 -78°C，且添加溴化烯丙基鎂溶液(於 THF 中之 1.0 M, 200 mL)。在 -78°C 下攪拌 2 小時後，逐滴添加 3-氯-1-苯基-丙-1-酮 (25 g, 149 mmol) 於 THF (269 mL) 中之溶液。將反應混合物緩慢溫至室溫，同時攪拌隔夜。接著將反應物用飽和 NaHCO_3 水溶液中止反應，用 EtOAc 萃取且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由用己烷/EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到呈油狀之 1-氯-3-苯基-己-5-烯-3-醇 (25 g, 82%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.30 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.35 (m, 4H)。

步驟 2

在室溫下於 N_2 下攪拌 1-氯-3-苯基-己-5-烯-3-醇 (500 mg, 2.38 mmol)、苯乙胺 (348 mg, 2.862.24 mmol) 及 K_2CO_3 (643 mg, 4.76 mmol) 於無水 CH_3CN (10 mL) 中之混合物。接著將溶液在 80-90°C 下回流隔夜。過濾固體，且於減壓下濃縮濾液以得到殘餘物，藉由製備型 TLC 純化該殘餘物以得到 1-苯乙基氨基-3-苯基-己-5-烯-3-醇 (320 mg, 45%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.07-2.15 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.51-2.69 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 5.47-5.58 (m, 1H), 7.17-7.38 (m, 1H)。

步驟 3

在 0°C 於 N₂ 下將三光氣 (40 mg, 0.134 mmol) 逐份添加至 1-苯乙基氨基-3-苯基-己-5-烯-3-醇 (120 mg, 0.41 mmol) 及 Et₃N (0.5 mL) 於無水 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之溶液中。接著將溶液在 80-90°C 下回流隔夜。於減壓下移除溶劑，且藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 6-烯丙基-3-苯乙基-6-苯基-[1,3] 氧氮雜環己烷-2-酮 (234 mg, 產率 19%)。

¹H NMR (CDCl₃): 2.07-2.17 (m, 2H), 2.44-2.60 (m, 2H), 2.62-2.84 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 5.47-5.58 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 7.31 (m, 2H)。

步驟 4

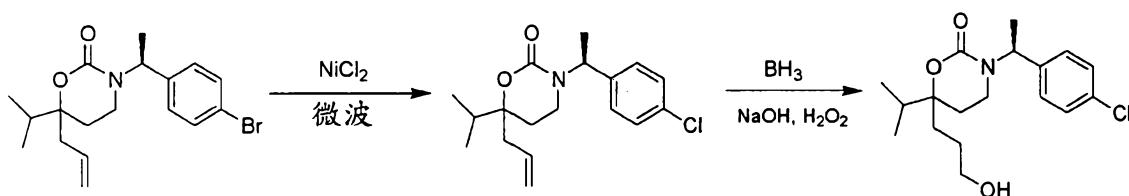
在 0°C 下將 BH₃.THF (0.6 mL, 0.62 mmol, 1 M) 逐滴添加至 6-烯丙基-3-苯乙基-6-苯基-[1,3] 氧氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.31 mmol) 於無水 THF (4 mL) 中之溶液中。在室溫下歷時 2 小時後，將反應混合物冷卻至 0°C，且相繼添加水 (1 mL)、NaOH 水溶液 (1 mL, 3 M) 及 H₂O₂ (0.5 mL, 30%)。將混合物在室溫下攪拌 2-3 小時，且接著用水 (8 mL) 稀釋。用 0.5 N HCl 將混合物之 pH 值調整至 6-7。使各層分離，且用 EtOAc (3 × 6 mL) 萃取水相。將經組合之有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且於真空中濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 6-(3-羥丙基)-3-苯乙基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮之兩種異構物。

異構物 1：(12 mg, 11%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.13$ min, $m/z = 340, 362$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.21-1.33 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.61-2.83 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.30 (m, 2H)。

異構物 2：(12 mg, 17%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.13$ min, $m/z = 340, 362$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.20-1.38 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 2H), 2.02-2.34 (m, 2H), 2.64-2.88 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.33 (m, 2H)。

實施例 187

3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-異丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (50 mg, 0.14 mmol)、氯化鎳(II) (18 mg, 0.14 mmol) 及 DMF (0.5 mL) 置放於 10 mL 玻璃管中。將容器用隔膜密封且置放於微波腔中。使用 100 W 微波照射，

溫度自室溫上升至 170°C。一旦達到此溫度，即將反應混合物在此溫度下保持 8 分鐘。將混合物冷卻至室溫後，打開反應容器且將內含物傾於分液漏斗中，且將管用水及接著 EtOAc 洗滌，將此等洗滌液添加至分液漏斗中。將混合物分溶。將水層用 EtOAc 萃取 3 次，將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-異丙基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (45 mg, 粗)。

步驟 2

在 0°C 下將 1 M BH₃.THF (0.28 mL, 0.28 mmol) 逐滴添加至 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-異丙基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (45 mg, 0.14 mmol) 於無水 THF (5 mL) 中之溶液中。在室溫下歷時 2 小時後，將反應混合物冷卻至 0°C，且相繼添加水 (1 mL)、3 M NaOH 水溶液 (1 mL, 3 M) 及 30% H₂O₂ (0.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌 2-3 小時，且接著用水 (6 mL) 稀釋。用 0.5 N HCl 將混合物之 pH 值調整至 6-7。使各層分離，且用 EtOAc (3 × 5 mL) 萃取水相。將經組合之有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (8 mL) 及鹽水 (8 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且於真空中濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC、接著製備型 HPLC 純化該粗產物以得到兩種異構物。

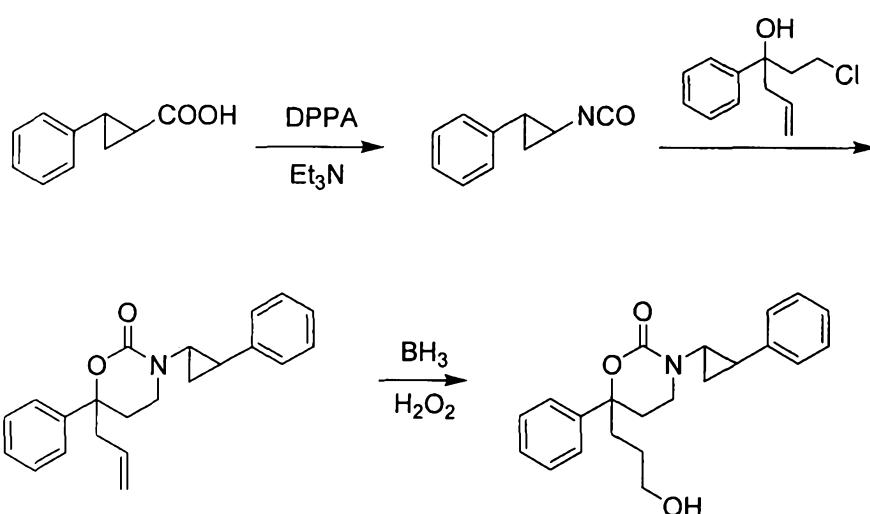
異構物 1 (5 mg, 10%)：LC-MS 方法 3, t_R = 1.22 min, m/z = 340, 362; ¹H NMR (CDCl₃) 0.86 (m, 6H), 1.46 (m, 3H), 1.58-1.74 (m, 6H), 1.94 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.08 (m, 1H),

3.61 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.27 (m, 2H)。

異構物 2 (5 mg, 10%)：LC-MS 方法 3, $t_R = 1.19 \text{ min}$,
 $m/z = 340, 362$; ^1H NMR (CDCl_3) 0.91 (m, 6H), 1.49 (m, 3H),
1.62 (m, 5H), 1.87 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.68 (m, 1H),
3.03 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 7.22 (m, 2H),
7.29 (m, 2H)。

實施例 188

6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-(2-苯基環丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 N_2 下將三乙胺 (934 mg, 9.26 mmol) 及 DPPA (2.0 g, 7.41 mmol) 添加至 2-苯基環丙烷甲酸 (1.0 g, 6.17 mmol) 於無水甲苯 (20 mL) 中之溶液中，且將反應混合物回流 3 小時。濃縮溶液以得到(2-異氰酸酯基環丙基)苯 (800 mg)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

步驟 2

將 DBU (1.61 g, 10.48 mmol) 及 1-氯-3-苯基己-5-烯-3-醇 (880 mg, 4.19 mmol) 添加至(2-異氰酸酯基環丙基)苯 (800 mg, 5.03 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液中，且將混合物回流隔夜。將溶液用 EtOAc 稀釋且用 1 N HCl (2 × 15 mL) 洗滌。用 EtOAc 萃取水相。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 6-烯丙基-6-苯基-3-(2-苯基環丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (100 mg, 6%)。

^1H NMR (CDCl_3): 1.05-1.21 (m, 3H), 1.36-1.42 (m, 1H), 2.13-2.34 (m, 1H), 2.39-2.61 (m, 2H), 2.92-3.15 (m, 1H), 3.76-4.01 (m, 1H), 4.95-5.10 (m, 2H), 5.42-5.73 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 10H)。

步驟 3

在 0°C 於 N_2 下將 1 M BH_3/THF (1.8 mL, 1.8 mmol) 逐滴添加至 6-烯丙基-6-苯基-3-(2-苯基環丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (200 mg, 0.60 mmol) 於無水 THF (5 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌 2 小時後，將反應混合物再冷卻至 0°C ，且相繼添加水 (0.1 mL)、3 M NaOH 水溶液 (0.1 mL) 及 30% H_2O_2 (0.3 mL)。將混合物在室溫下再攪拌 2 小時後，添加 1 N HCl 水溶液 (0.5 mL)。用 EtOAc 萃取混合物。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC、接著製備型 HPLC 純化該粗產物以得到兩種異構物。

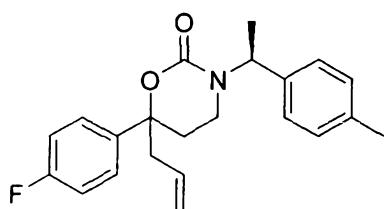
異構物 1 (20 mg, 9%)：LC-MS 方法 3, $t_R = 1.151 \text{ min}$,

$m/z = 352.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 0.83 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.46-7.63 (m, 1H)。

異構物 2(15 mg, 7%) : LC-MS 方法 3, $t_R = 1.149 \text{ min}$,
 $m/z = 352.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 0.85 (m, 2H), 1.11 (m, 1H), 1.26 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.46-7.63 (m, 1H)。

實施例 189

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 110 步驟 2 中所述之程序的程序使用 (S)-1-(1-異氰酸酯基乙基)-4-甲基苯來製備標題化合物。分離兩種異構物。

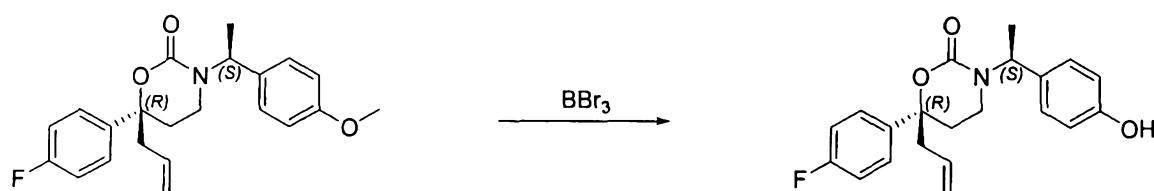
異構物 1 : LC-MS 方法 1, $t_R = 1.94 \text{ min}$, $m/z = 354$;
 ^1H NMR (CDCl_3) 7.31-7.27 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 2H), 5.75-5.63 (m, 2H), 5.09-4.97 (m, 2H),

2.73-2.52 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.16 (dt, 1H),
2.07-1.99 (m, 1H), 1.25 (d, 3H)。

異構物 2：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.99 \text{ min}$ ， $m/z = 354$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.26-7.22, 7.03-6.95, 5.75-5.57, 5.08-4.98,
2.3, 1.47。

實施例 190

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-羟苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

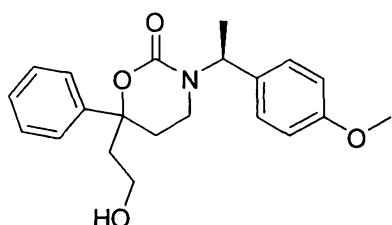


將 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (0.1094 g, 0.30 mmol, 1.0 當量) 於 6 mL 無水 CH_2Cl_2 中之溶液冷卻至 -78°C。在此溫度下，於 N_2 氣氛下添加 BBr_3 (於 CH_2Cl_2 中之 1.0 M 溶液，0.6 mL, 0.60 mmol, 2.0 當量)。1 小時後，將反應混合物在冰浴下再攪拌 3 小時。用乾冰-丙酮浴冷卻反應混合物後，用甲醇 (3 mL) 使剩餘 BBr_3 水解。接著將混合物用鹽水處理，用 CH_2Cl_2 稀釋且經 Na_2SO_4 乾燥。於減壓下蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 \times 50 mm 管柱，經 8 min 10% \rightarrow 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.0669

g (64%) (*R*)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((*S*)-1-(4-羟苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.57 \text{ min}$, $m/z 356 (\text{MH}^+)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.23-7.18 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.43 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 5.64-5.54 (m, 1H), 5.34 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.96-4.89 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.50 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD) δ -117.48 (m)。

實施例 191

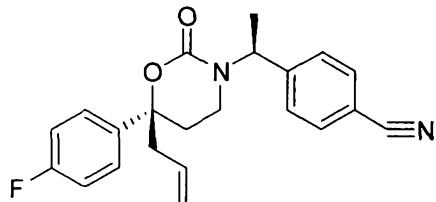
(*S*)-6-(2-羟乙基)-3-((*S*)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自(*R*)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((*S*)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 0.893 \text{ min}$, $m/z = 355.9$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.43 (d, 3H), 2.02-2.23 (m, 5H), 2.73 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H)。

實施例 192

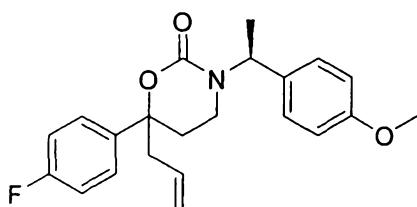
4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-侧氨基-1,3-氧化氮杂环己烷-3-基)乙基)苯甲腈



使用類似於實施例 172 中所述之程序的程序，自 4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-侧氨基-1,3-氧化氮杂环己烷-3-基)乙基)苯醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.74 \text{ min}$, $m/z = 365$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.39 (d, 2H), 7.26 (t, 2H), 7.05 (t, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.74-5.62 (m, 2H), 5.06 (dd, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.53 (d, 3H)。

實施例 193

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 110 步驟 2 中所述之程序的程序使用 (S)-1-(1-異氰酸酯基乙基)-4-甲氧基苯來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1: LC-MS 方法 1, $t_R = 1.82 \text{ min}$, $m/z = 370$;

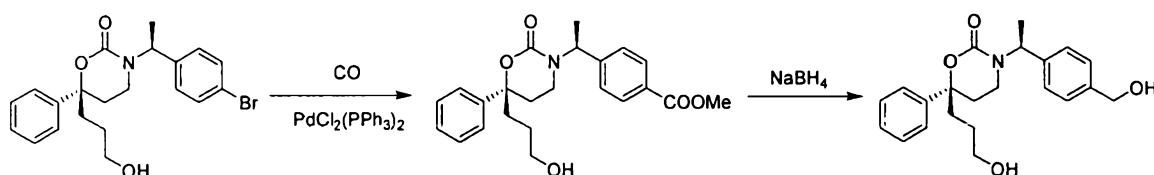
¹H NMR (CDCl₃) 7.28-7.23 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.77-5.66 (m, 1H), 5.60 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 3H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

異構物 2：LC-MS 方法 1，t_R = 1.88 min，m/z = 370；

¹H NMR (CDCl₃) 7.32-7.27 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.77-5.66 (m, 2H), 5.08-4.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 194

(R)-3-((S)-1-(4-(羥甲基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (80 mg, 0.19 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0.02 mmol) 及 TEA (38 mg, 0.38 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之混合物在密封管中於 50 Psi 一氧化碳氣氛下在 80°C 下攪拌隔夜。過濾混合物，且濃縮濾液以得到粗產

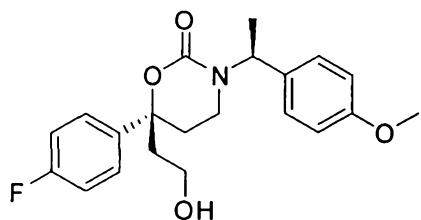
物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 4-((S)-1-((R)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯 (60 mg, 粗)。

步驟 2

將 NaBH₄ (48 mg, 1.25 mmol) 添加至 4-((S)-1-((R)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯 (60 mg, 0.25 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中。將混合物加熱至回流歷時 15 分鐘。接著添加甲醇 (3 mL)。將混合物加熱至回流隔夜。用水中止反應，且移除溶劑。將水層用 EtOAc 萃取 3 次。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (R)-3-((S)-1-(4-(羥甲基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (5 mg, 5%)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.29 min, m/z = 370, 392; ¹H NMR (CDCl₃): 1.33 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.58 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.25 (m, 5H)。

實施例 195

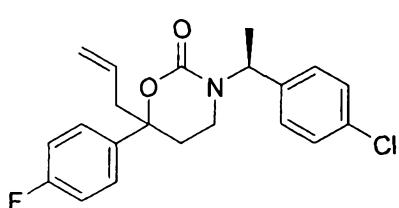
(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 97 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.45$ min, $m/z = 374$; 1H NMR (CD_3OD) 7.28-7.24 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 196

6-烯丙基-3-((1S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 110 步驟 2 中所述之程序的程序使用(S)-1-氯-4-(1-異氰酸酯基乙基)苯來製備標題化合物。分離兩種異構物。

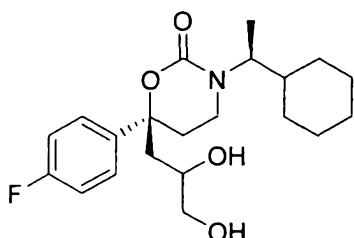
異構物 1: (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-

氯苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.97$ min， $m/z = 374$ ； 1H NMR ($CDCl_3$) 7.28-7.24 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 4H), 6.78 (d, 2H), 5.75-5.64 (m, 1H), 5.64-5.59 (q, 1H), 5.11-5.00 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.34-2.15 (m, 3H), 1.49 (d, 3H)。

異構物 2：(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氯苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮：LC-MS 方法 1， $t_R = 2.01$ ， $m/z = 374$ ($M+1$)； 1H NMR ($CDCl_3$) 7.32-7.21 (m, 6H), 7.10-7.04 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.75-5.65 (m, 2H), 5.09-4.98 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.24 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz)。

實施例 197

(6S)-3-((1S)-1-環己基乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氯苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 173 中所述之程序的程序使用 AD-混合- β ，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氯苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 2， $t_R = 2.183$ min， $m/z = 402.2$ ；

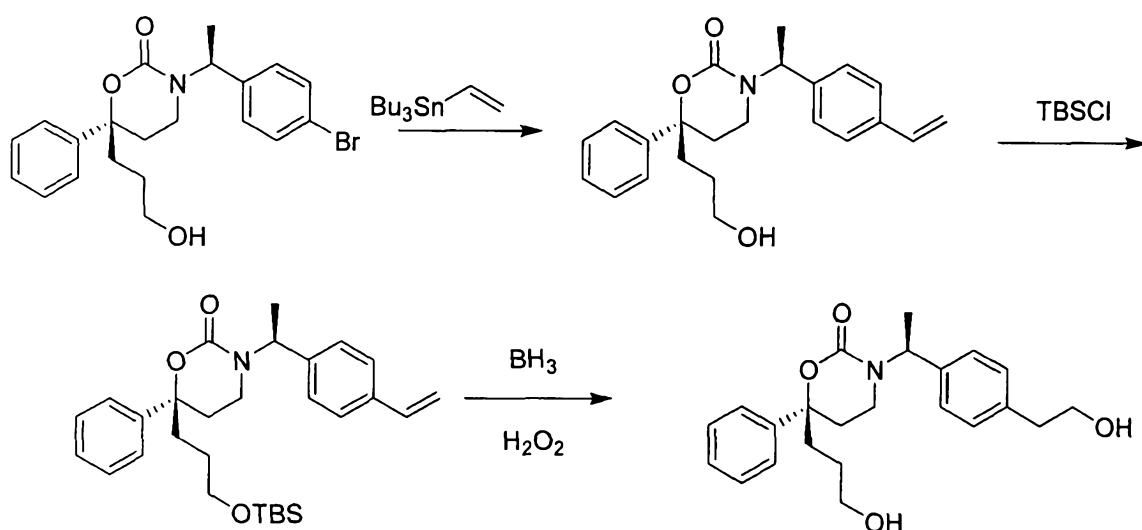
¹H NMR (CDCl₃) 1.01-1.13 (m, 6H), 1.42-1.71 (m, 5H), 1.92-2.43 (m, 8H), 2.51-2.71 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 2H)。

異構物 2：LC-MS 方法 2，t_R = 2.215 min, m/z = 402.2；

¹H NMR (CDCl₃) 0.96-1.03 (m, 6H), 1.38-1.71 (m, 8H), 1.73 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.22 (m, 2H)。

實施例 198

(R)-3-((S)-1-(4-(2-羥乙基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (200 mg, 0.462 mmol)、三丁基-

乙 烯 基 - 錫 烷 (198 mg, 0.624 mmol) 、 Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.005 mmol) 及 BINAP (6.84 mg, 0.011 mmol) 於 甲 苯 (20 mL) 中之溶液加熱至回流隔夜。過濾反應混合物，且濃縮濾液以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-乙 烯 基 苯 基)乙 基)-1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -2-酮 (50 mg, 30%)。¹H NMR (CDCl₃): 0.81 (m, 2H), 1.07-1.28 (m, 5H), 1.53 (d, 3H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.22 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.63-6.77 (m, 2H), 7.04-28 (m, 13H), 7.43 (m, 2H), 7.68 (m, 1H)。

步驟 2

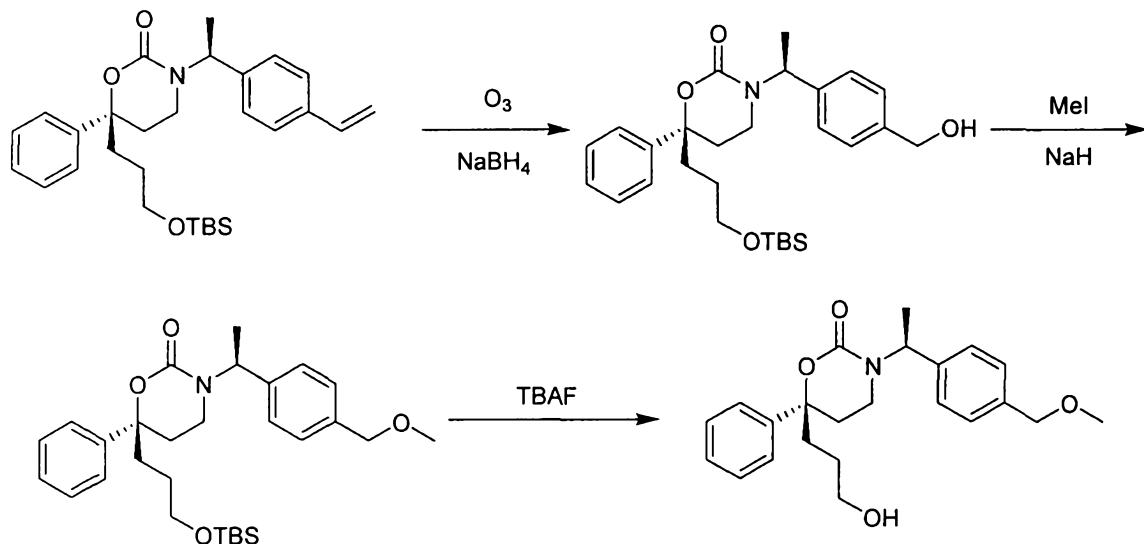
在 0°C 下將 TBSCl (24.6 mg, 0.164 mmol) 於 CH₂Cl₂ (15 mL) 中之溶液逐滴添加至 (R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-乙 烯 基 苯 基)乙 基)-1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -2-酮 (50 mg, 0.137 mmol) 及 咪 啡 (11.2 mg, 0.165 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物，且蒸發溶劑以得到 (R)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷 氧 基)丙 基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-乙 烯 基 苯 基)乙 基)-1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -2-酮 (40 mg, 60%)。¹H NMR (CDCl₃): 0.02 (s, 6H), 0.87 (m, 9H), 1.23 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.14-2.38 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 7H)。

步驟 3

在 0°C 下將 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0.5 ml, 0.5 mmol) 逐滴添加至 (*R*)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-乙烯基苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (20 mg, 0.042 mmol) 於無水 THF (10 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌 2 小時後，將混合物冷卻至 0°C，且相繼添加 H_2O (0.5 mL)、3 M NaOH 水溶液 (0.5 mL) 及 30% H_2O_2 (0.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。用 1 M HCl 稀釋混合物，且用 1 M HCl 將混合物之 pH 值調整至 6-7。使各層分離，且用 EtOAc (3 × 5 mL) 萃取水相。將經組合之有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) 及鹽水 (5 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且於真空中濃縮以得到粗產物，藉由 TLC 及製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(2-羥乙基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (7.02 mg, 20%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.757 \text{ min}$, $m/z = 406.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.31 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 7.23 (m, 5H)。

實施例 199

(*R*)-6-(3-羥丙基)-3-((*S*)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 -78 °C 下用臭氧處理 (*R*)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷
氧基)丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-乙烯基苯基)乙基)-1,3-氧化
雜環己烷-2-酮 (40 mg, 0.08 mmol) 於 CH₂Cl₂ (15 mL) 中
之溶液直至混合物變成藍色為止。接著用氮氣沖洗系統以
移除過量臭氧。在室溫下將 NaBH₄ (12.2 mg, 0.32 mmol)
逐份添加至混合物中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。用
水中止反應，且使各層分離。用 CH₂Cl₂ (2 ×) 萃取水層。
將有機層組合，用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以
得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到
(*R*)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-3-((*S*)-1-(4-(羥
甲基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (10 mg,
25%)。¹H NMR (CDCl₃): 0.00 (s, 4H), 0.09 (s, 2H), 0.87 (s,
8H), 1.28 (s, 4H), 1.53 (d, 3H), 1.98 (d, 2H), 3.53 (m,
2H), 4.25 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 5.71 (m, 1H),
6.90 (m, 1H), 7.12-7.38 (m, 10H)。

步驟 2

在 0°C 下將 NaH (1.4 mg) 添加至 (R)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-3-((S)-1-(4-(羥甲基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (10 mg, 0.02 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌 1 小時後，將混合物冷卻至 0°C，且添加 CH₃I (90 mg, 0.78 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。用 H₂O 中止反應，且使各層分離。將水層用 CH₂Cl₂ 萃取兩次。將有機層組合，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (R)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-3-((S)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (10 mg, 71%)。

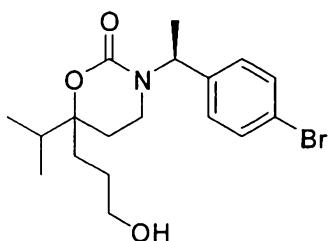
步驟 3

在室溫下將 TBAF (26.1 mg, 0.10 mmol) 添加至 (R)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-3-((S)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (7 mg, 0.02 mmol) 於 EtOAc (5 mL) 中之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。於真空中濃縮混合物以得到粗產物，藉由製備型 TLC、接著製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (1.63 mg)。LC-MS 方法 3, $t_R = 0.96 \text{ min}$, $m/z = 406$; ¹H NMR (CDCl₃): 1.39 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.48 (m, 1H),

3.70 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.73-6.86 (m, 2H),
7.08-7.29 (m, 6H)。

實施例 200

3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-異丙基-1,3-
氧氮雜環己烷-2-酮



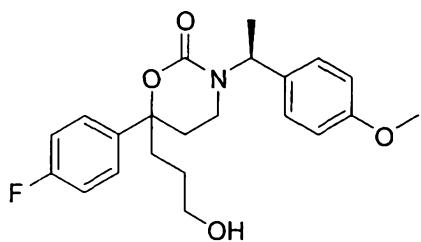
遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.28 \text{ min}$ ， $m/z = 384, 386$ ； $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.90 (m, 6H), 1.51 (m, 3H), 1.62-1.94 (m, 6H), 2.02 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.46 (m, 2H)。

LC-MS 方法 3， $t_R = 1.24 \text{ min}$ ， $m/z = 384, 386$ ； $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.92 (m, 6H), 1.51 (m, 3H), 1.62 (m, 5H), 1.87 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.46 (m, 2H)。

實施例 201

6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((1S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



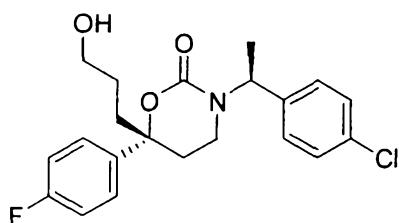
遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基 -6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.49 \text{ min}$, $m/z = 388$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 7.24\text{-}7.21 (\text{m}, 2\text{H}), 7.03\text{-}6.99 (\text{m}, 2\text{H}), 6.80 (\text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 6.60 (\text{d}, J = 8.5 \text{ Hz}, 2\text{H}), 5.42 (\text{q}, J = 7.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 3.64 (\text{s}, 3\text{H}), 3.39 (\text{t}, J = 6.2 \text{ Hz}, 2\text{H}), 2.98\text{-}2.94 (\text{m}, 1\text{H}), 2.39\text{-}2.31 (\text{m}, 1\text{H}), 2.19\text{-}2.06 (\text{m}, 2\text{H}), 1.88\text{-}1.81 (\text{m}, 2\text{H}), 1.57\text{-}1.49 (\text{m}, 1\text{H}), 1.42 (\text{d}, J = 7.0 \text{ Hz}, 3\text{H}), 1.27\text{-}1.18 (\text{m}, 1\text{H})。$

異構物 2：(S)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.55 \text{ min}$, $m/z = 388$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 7.31\text{-}7.27 (\text{m}, 2\text{H}), 7.15 (\text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.10\text{-}7.06 (\text{m}, 2\text{H}), 6.83 (\text{d}, J = 8.5 \text{ Hz}, 2\text{H}), 5.49 (\text{q}, J = 7.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 3.71 (\text{s}, 3\text{H}), 3.40\text{-}3.36 (\text{m}, 2\text{H}), 2.74\text{-}2.63 (\text{m}, 3\text{H}), 2.35\text{-}2.30 (\text{m}, 1\text{H}), 2.04\text{-}1.91 (\text{m}, 1\text{H}), 1.89\text{-}1.83 (\text{m}, 2\text{H}), 1.59\text{-}1.50 (\text{m}, 1\text{H}), 1.20 (\text{d}, J = 7.0 \text{ Hz}, 3\text{H})。$

實施例 202

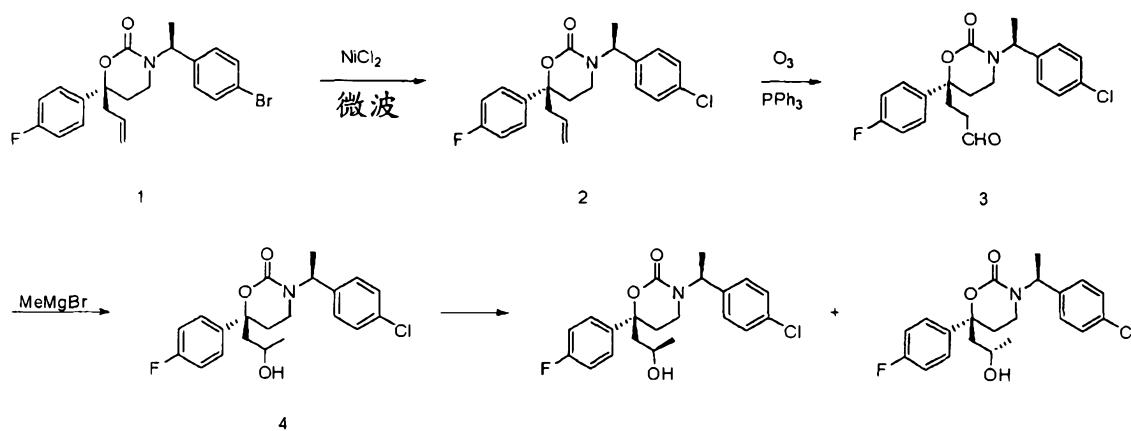
(R)-3-((1S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.64$ min, $m/z = 414$; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.25-7.22 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 4H), 6.86-6.84 (d, 2H), 5.65-5.59 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 3H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.42-1.31 (m, 1H)。

實施例 203

(6S)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 187 步驟 1 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 408 步驟 1 中所述之程序的程序，隨後使用類似於實施例 372 步驟 3 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.69$ ， $m/z = 414$ 。

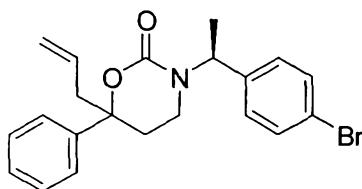
異構物 2：LC-MS 方法 2， $t_R = 1.337$ min， $m/z = 391.14$ ；

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.05 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.55-1.71 (s, 1H), 1.84 (d, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.15 (m, 2H) 2.30 (m, 1H) 2.83 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.21 (m, 2H)。

亦自用於製備實施例 202 之程序以副產物形式分離標題化合物。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.7$ min， $m/z = 392$ 。

實施例 204

6-烯丙基-3-((1S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



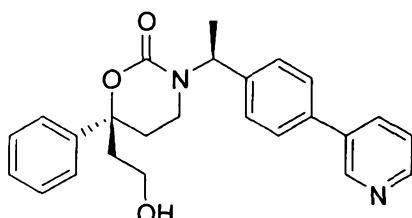
遵循類似於實施例 110 中所述之程序的程序，自 3-氯-1-苯基丙-1-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 LC-MS 方法 3, $t_R = 1.55$ min, $m/z = 400, 402$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.41 (m, 3H), 2.09-2.29 (m, 3H), 2.48-2.59 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.57 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 6H)。

異構物 2：(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 LC-MS 方法 2, $t_R = 1.56$ min, $m/z = 401.9$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.18-1.26 (d, 3H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.52-2.79 (m, 4H), 4.97-5.13 (m, 2H), 5.62-5.86 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.43 (d, 2H)。

實施例 205

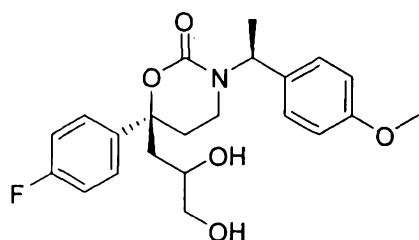
(S)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮及吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.44$ min, $m/z = 403$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.50 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 5.62 (q, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.20-7.32 (m, 8H), 7.73 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。

實施例 206

(6S)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-3-((1S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 77 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

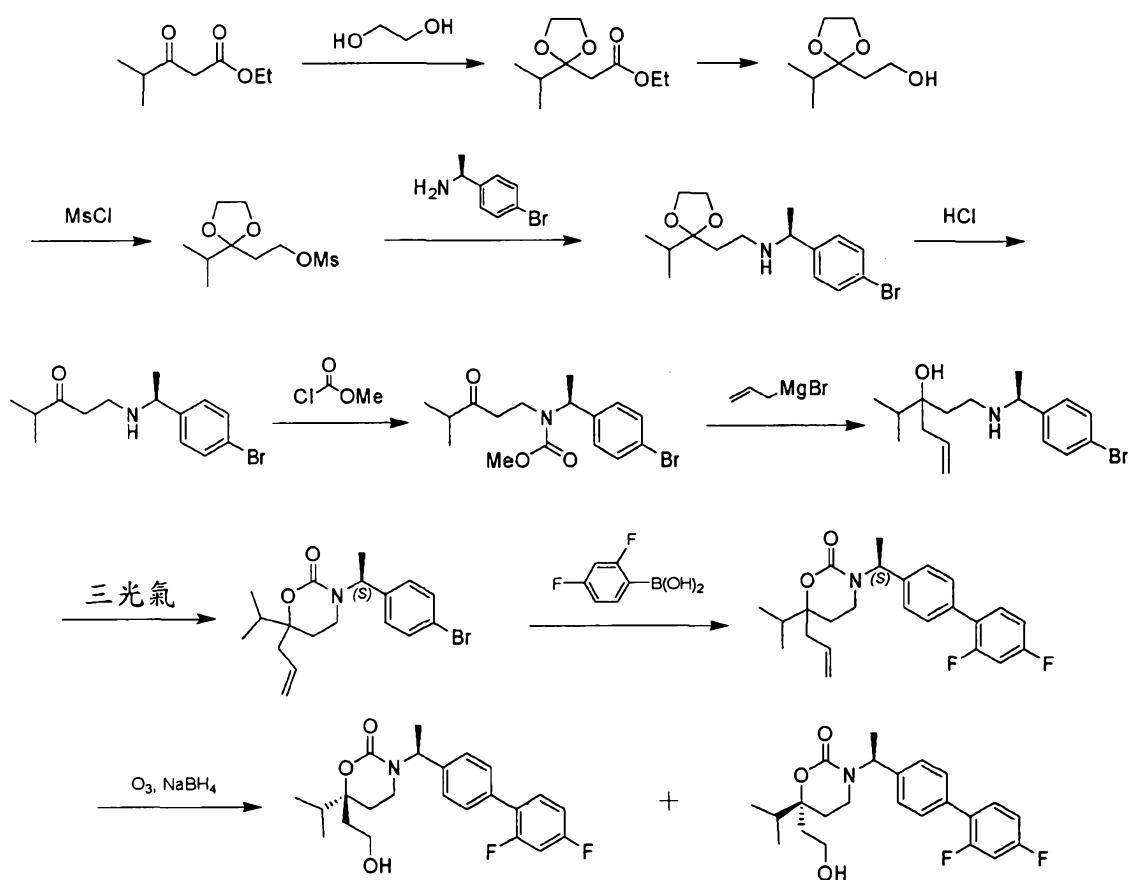
異構物 1：LC-MS 方法 1, $t_R = 1.34$ min, $m/z = 404$; 1H NMR (CD_3OD) 7.30-7.27 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.39 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 3H), 3.00-2.95

(m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

異構物 2 : LC-MS 方法 1, $t_R = 1.37$ min, $m/z = 404$;
 ^1H NMR (CD_3OD) 7.25-7.21 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.95 (dd, $J = 14.9, 2.6$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J = 15.2, 7.9$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 207

3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 TsOH (1.9 g, 0.1 mol) 添加至 4-甲基-3-側氧基-戊酸乙酯 (79 g, 0.5 mol) 及乙-1,2-二醇 (62 g, 1 mol) 於甲苯 (1600 mL) 中之溶液中。將混合物回流直至反應結束為止。於真空中濃縮混合物以得到粗(2-異丙基-[1,3]二氧戊環-2-基)-乙酸乙酯 (83 g, 粗)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

步驟 2

將 NaBH₄ (78 g, 2.05 mol) 及 ZnCl₂ (8.3 g) 添加至(2-異丙基-[1,3]二氧戊環-2-基)-乙酸乙酯 (83 g, 0.41 mol) 於 MeOH (1600 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌隔夜。濃縮混合物，且將殘餘物溶解於 EtOAc 與水之混合物中。使各層分離，且用 EtOAc 萃取水層。將經組合之有機相經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗產物，用管柱純化該粗產物以得到 2-(2-異丙基-[1,3]二氧戊環-2-基)-乙醇 (30 g, 粗)。

步驟 3

在 0°C 下將 MsCl (15.8 g, 0.138 mol) 逐滴添加至 2-(2-異丙基-[1,3]二氧戊環-2-基)-乙醇 (11 g, 0.069 mol) 及 TEA (20.91 g, 0.207 mol) 於無水 CH₂Cl₂ (110 mL) 中之溶液中。攪拌混合物直至反應結束為止。用水中止反應。使各層分離，且用 CH₂Cl₂ 萃取水層。將經組合之有機相經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗甲烷磺酸 2-(2-異丙基-[1,3]二氧戊環-2-基)-乙酯 (19 g, 粗)，其未經進一步純化而用於下一步

驟。

步驟 4

將 1-(4-溴苯基)-乙基胺 (48 g, 0.24 mol) 添加至甲烷磺酸 2-(2-異丙基-[1,3]二氧戊環-2-基)-乙酯溶液 (19 g, 0.08 mol) 中。將混合物回流隔夜。濃縮混合物以得到粗產物，用管柱純化該粗產物以得到 [1-(4-溴苯基)-乙基]-[2-(2-異丙基-[1,3]二氧戊環-2-基)-乙基]-胺 (22 g, 粗)。¹H NMR (CDCl₃): 0.88 (m, 6H), 1.32 (m, 3H), 1.83 (m, 3H), 2.51 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.43 (m, 2H)。

步驟 5

將 HCl (36%, 70 mol) 添加至 [1-(4-溴苯基)-乙基]-[2-(2-異丙基-[1,3]二氧戊環-2-基)-乙基]-胺 (14.5 g, 0.042 mol) 於 MeOH (70 mol) 中之溶液中。在 65°C 下攪拌混合物直至反應結束為止。將混合物冷卻至 0°C。將混合物之 pH 值調整至 7。濃縮混合物，且用 EtOAc 萃取殘餘物。將有機相經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗 1-[1-(4-溴苯基)-乙基胺基]-4-甲基-戊-3-酮 (10.3 g, 粗)，其未經進一步純化而用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃): 1.08 (m, 6H), 1.35 (m, 3H), 2.51-2.70 (m, 6H), 3.72 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.42 (m, 2H)。

步驟 6

將氯甲酸酯 (1.41 g, 0.015 mol) 添加至 1-[1-(4-溴苯基)-乙基胺基]-4-甲基-戊-3-酮 (3.42 g, 0.01 mol) 及 K₂CO₃

(6.9 g, 0.05 mol) 於無水 CH_2Cl_2 (50 mL) 中之溶液中。

將混合物回流隔夜。移除溶劑以得到粗產物，用管柱純化該粗產物以得到 [1-(4-溴苯基)-乙基]-(4-甲基-3-側氧基-戊基)-胺甲酸甲酯 (2.8 g, 79%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.01 (m, 6H), 1.48 (m, 3H), 2.25-2.47 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.45 (m, 2H)。

步驟 7

在 -78°C 下將溴化烯丙基鎂 (1 M, 25 mL, 25 mmol) 逐滴添加至 [1-(4-溴苯基)-乙基]-(4-甲基-3-側氧基-戊基)-胺甲酸甲酯 (1.78 g, 5 mmol) 於無水 THF (20 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌隔夜。用飽和 NH_4Cl 水溶液中止反應。用 EtOAc 萃取混合物。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到 3-{2-[1-(4-溴苯基)-乙基胺基]-乙基}-2-甲基-己-5-烯-3-醇 (2.2 g, 粗)。

步驟 8

在 0°C 下將三光氣 (2.12 g, 7.12 mmol) 添加至 3-{2-[1-(4-溴苯基)-乙基胺基]-乙基}-2-甲基-己-5-烯-3-醇 (2.2 g, 粗) 及 TEA (4 當量) 於無水 CH_2Cl_2 (60 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物直至反應結束為止。添加水，且使各層分離。用 CH_2Cl_2 萃取水層。將經組合之有機相用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，用管柱純化該粗產物以得到 6-烯丙基-3-[1-(4-溴苯基)-乙基]-6-異丙基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮 (500 mg, 粗)。

步驟 9

將 6-烯丙基-3-[1-(4-溴苯基)-乙基]-6-異丙基-[1,3]氫氮雜環己烷-2-酮（200 mg，0.55 mmol）、2,4-二氟苯基硼酸（104 mg，0.66 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （20 mg）、 Cs_2CO_3 水溶液（2 M，2 mL）於 1,4-二噁烷（8 mL）中之混合物加熱至回流歷時 2 小時。過濾混合物，且將濾液用 EtOAc 萃取 3 次。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-異丙基-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮（160 mg，73%）。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)：0.96 (m, 6H), 1.61 (m, 3H), 1.68-2.09 (m, 3H), 2.32-2.47 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 5.02-5.19 (m, 2H), 5.84 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.50 (m, 2H)。

步驟 10

在 -78°C 下用臭氧處理 6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-異丙基-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮（60 mg，粗）於無水 CH_2Cl_2 （10 mL）中之溶液直至混合物變成藍色為止。接著用氧氣沖洗系統以移除過量臭氧。在室溫下將 NaBH_4 （29 mg，0.75 mmol）逐份添加至混合物中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。用水中止混合物之反應，且使各層分離。用 CH_2Cl_2 （2 ×）萃取水層。將有機層組合，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到兩種異構物。

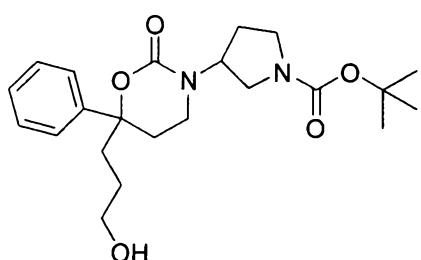
異構物 1（30 mg，49%）：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.37 \text{ min}$ ， $m/z = 404, 426$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.89 (m, 6H), 1.53 (d, 3H),

1.74 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.15 (m, 1H),
 3.76-4.02 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.33 (m, 3H),
 7.45 (m, 2H)。

異構物 2(10 mg, 17%)：LC-MS 方法 3, $t_R = 1.38 \text{ min}$,
 $m/z = 404, 426$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.95 (m, 6H), 1.52 (d, 3H),
 1.72 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.79 (m, 1H),
 3.08 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 5.76 (m, 1H), 6.86 (m, 2H),
 7.35 (m, 3H), 7.42 (m, 2H)。

實施例 208

3-(6-(3-羥丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



使用類似於實施例 110 中所述之程序的程序在步驟 1 中使用 3-氯-1-苯基丙-1-酮且在步驟 2 中使用 (S)-3-異氰酸酯基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，接著使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序來製備 (3S)-3-(6-(3-羥丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯。分離兩種異構物。

異構物 1: LC-MS 方法 2, $t_R = 2.033 \text{ min}$, $m/z = 305.2$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.18 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.64 (m, 1H),

1.81-2.09 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.73 (m, 1H),
2.80-2.97 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.35 (m, 2H),
3.51 (t, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.31 (m, 2H)。

異構物 2 : LC-MS 方法 2 , $t_R = 1.244 \text{ min}$, $m/z = 304.9$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.28 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (m, 1H),
1.63 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.14 (m, 1H),
2.31 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.16 (m, 2H),
3.48-3.58 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H),
7.29-7.36 (m, 2H)。

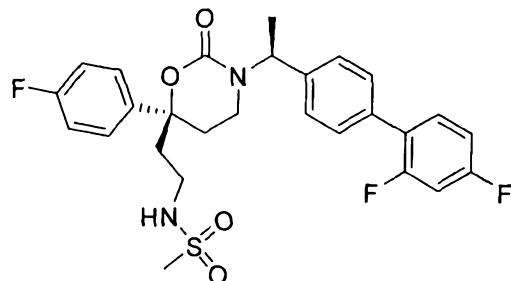
如上文方才所述使用 (R)-3-異氰酸酯基吡咯啶-1-羧酸
第三丁酯來製備 (3R)-3-(6-(3-羥丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-
氧氮雜環己烷-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯以得到兩種異
構物。

異構物 3 : LC-MS 方法 3 , $t_R = 1.09 \text{ min}$, $m/z = 305$,
427 ; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.38 (s, 9H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.80
(m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.71 (m,
1H), 3.0-3.30 (m, 3H), 3.52 (m, 3H), 4.82 (m, 1H),
7.20-7.27 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 2H)。

異構物 4 : LC-MS 方法 2 , $t_R = 2.03 \text{ min}$, $m/z = 405$,
427 ; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.29 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.68 (m,
1H), 1.81-2.09 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.31 (m, 1H),
2.72 (m, 1H), 2.78-2.99 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 3.21 (m,
1H), 3.30-3.48 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.22 (m,
3H), 7.32 (m, 2H)。

實施例 209

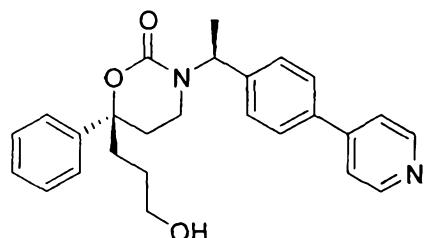
N-(2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 99 中所述之程序的程序，自(R)-6-(2-氨基乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.45 \text{ min}$, $m/z = 533$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.52-1.57 (d, 3H), 2.10-2.34 (m, 5H), 2.86 (s, 3H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 1H), 4.48-4.57 (s, 1H), 5.63-5.71 (m, 1H), 6.83-6.94 (m, 2H), 6.98-7.09 (m, 4H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H)。

實施例 210

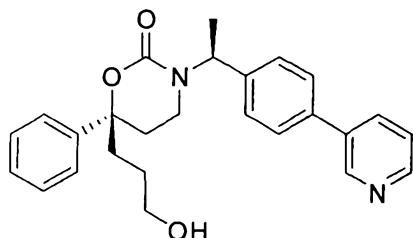
(R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 2.2$ min, $m/z = 417$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.48 (m, 2H), 1.50 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.53 (m, 3H), 5.66 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (q, 8H), 7.52 (d, 2H), 8.51 (m, 1H), 8.63 (m, 1H)。

實施例 211

(R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

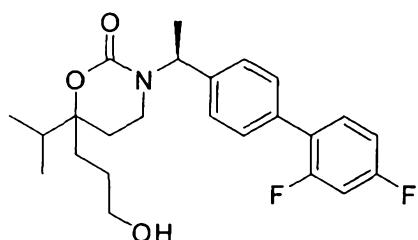


使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.5$ min, $m/z = 417$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.32 (m, 2H), 1.50 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.62 (q, 1H), 6.93 (d, 2H),

7.20-7.32 (m, 8H), 7.73 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。

實施例 212

3-((1S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



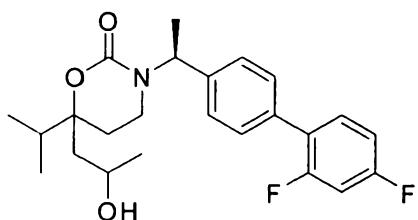
遵循類似於實施例 211 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-異丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.42 \text{ min}$ ， $m/z = 418$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.91 (m, 6H), 1.58 (m, 3H), 1.62-1.95 (m, 6H), 2.03 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.47 (m, 2H)。

異構物 2：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.42 \text{ min}$ ， $m/z = 418$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.89 (m, 6H), 1.52 (m, 3H), 1.62 (m, 5H), 1.84 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (m, 2H)。

實施例 213

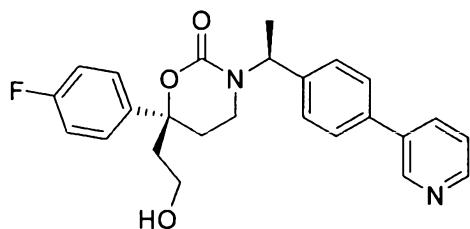
3-((1S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



自實施例 212 中所述之程序以副產物形式分離標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.48 \text{ min}$, $m/z = 418$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.83-0.97 (m, 6H), 1.13 (m, 3H), 1.33-1.46 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.73-1.94 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.98-4.15 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.44 (m, 2H)。

實施例 214

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

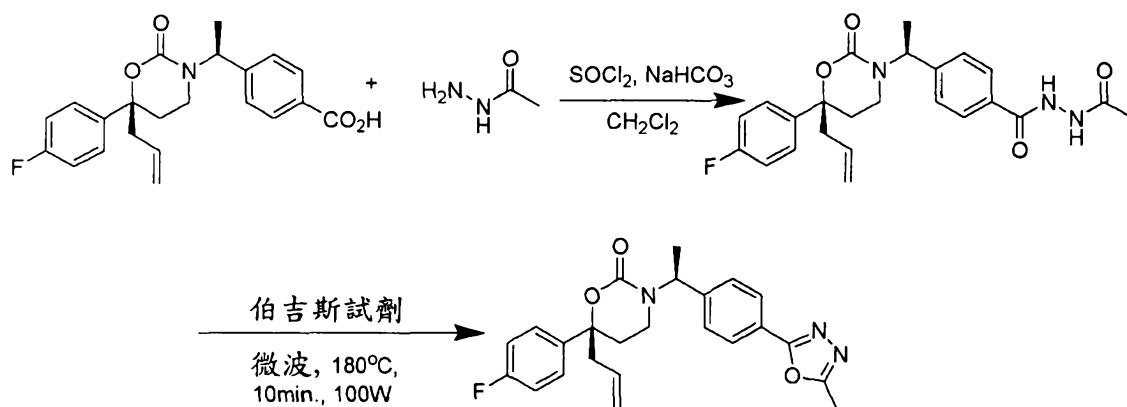


使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.412 \text{ min}$, $m/z = 421.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.52 (d, 3H),

2.03-2.17 (m, 3H), 2.22-2.32 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.68 (m, 1H)。

實施例 215

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸 (40 mg, 0.104 mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 (6 mL) 中。在 0°C 下緩慢添加亞硫醯氯 (1 mL, 過量)。10 分鐘後，將混合物溫至室溫且在室溫下攪拌 1 小時。將混合物濃縮且再溶解於 CH_2Cl_2 (6 mL) 中。緩慢添加 NaHCO_3 (22 mg, 2.5 當量) 及乙醯肼 (12 mg, 1.5 當量)。在室溫下攪拌 1 小時後，LC-MS 發現反應完成。將混合物用 CH_2Cl_2 (10 mL) 稀釋，經 NaHCO_3 過濾且用水 (5 mL)、5% HCl 水溶液 (2×5 mL)、飽和 NaHCO_3 水

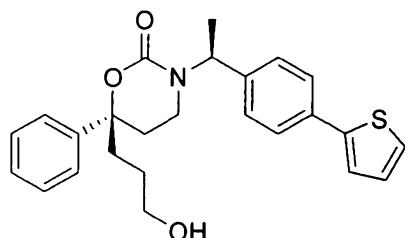
溶液 (4 mL)、鹽水 (4 mL) 洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾及濃縮後，粗 N' -乙醯基-4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯并醯肼 (34 mg, 74%) 未經進一步純化而用於下一步驟。

步驟 2

將粗 N' -乙醯基-4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯并醯肼 (5 mg, 0.0114 mmol) 與伯吉斯試劑 (Burgess reagent) (約 4 mg, 過量)、無水 THF (1 mL) 混合且放入微波爐中，在 100 W 下加熱至 180°C 歷時 10 分鐘。LC-MS 發現反應完成。將混合物用 EtOAc (8 mL) 稀釋，用水 (2×3 mL) 洗滌，濃縮且藉由製備型 HPLC 純化以得到 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.4 mg, 29%)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.61$ min, $m/z = 422$; ^1H NMR (CDCl_3) 7.77 (d, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.01 (m, 3H), 5.70 (m, 2H), 5.07 (dd, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.55 (d, 3H)。

實施例 216

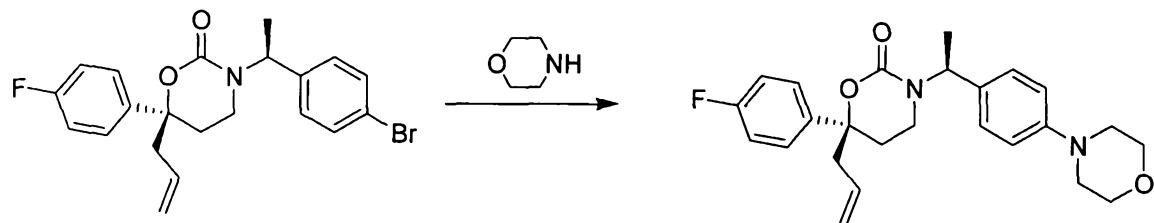
(R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(噁吩-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 64 中所述之程序，接著使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-苯基-3-((S)-1-(4-(塞吩-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮及塞吩-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.47 \text{ min}$, $m/z = 422$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.49 (d, 3H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.0-2.15 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.82 (dd, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.15-7.38 (m, 9H)。

實施例 217

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-嗎福林基苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



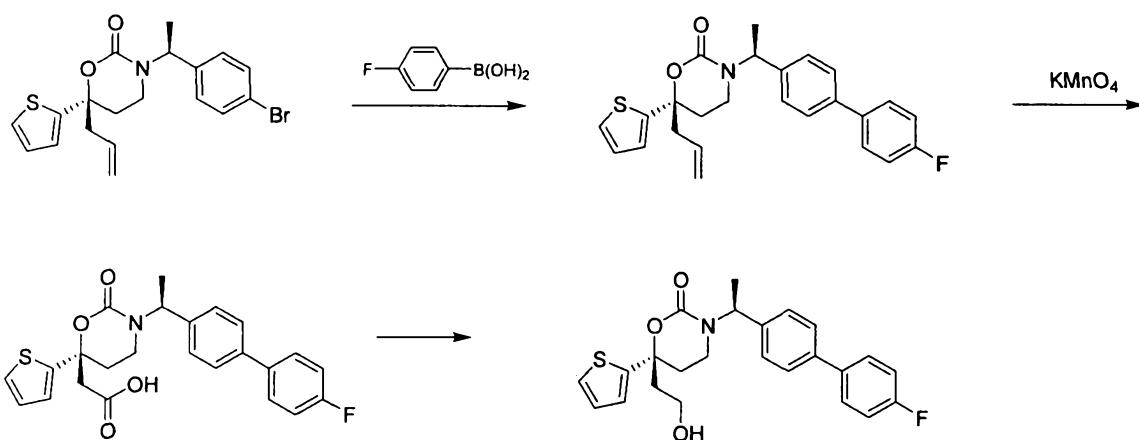
向燒瓶中裝入(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮(400 mg, 0.96 mmol)、嗎福林(100 mg, 1.15 mmol)及t-BuONa(129 mg, 1.34 mmol)及Pd₂(dba)₃(9 mg, 0.01 mmol)及BINAP(6 mg, 0.01 mmol)及甲苯。將燒瓶加熱至80°C且攪拌隔夜。濃縮反應混合物以留下殘餘物，藉由製備型TLC純化該殘餘物以得到(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-嗎福林

基苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(162 mg, 0.4 mmol)。

LC-MS 方法 3, $t_R = 1.29$ min, $m/z = 425$; ^1H NMR (CD_3OD):
 1.50 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 2H),
 3.00 (m, 5H), 3.85 (m, 4H), 5.00 (m, 2H), 5.45 (m, 1H),
 5.65 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.05 (m, 2H),
 7.30 (m, 2H)。

實施例 218

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (100 mg) 添加至 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (1.0 g, 2.5 mmol)、4-氟苯基硼酸 (420 mg, 3.0 mmol) 於 1,4-二噁烷中之溶液中。緩慢添加 Cs_2CO_3 (5 mL)。將混合物加熱至回流歷時 2 小時。將混合物用水中止反應且分離，用 EtOAc 萃取兩次，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由 TLC 純化該殘餘物以得到 (R)-6-烯丙基

-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (768 mg, 73%)。

步驟 2

將 KMnO_4 (66 mg, 0.42 mmol) 及 NaIO_4 (537 mg, 2.52 mmol) 之水溶液添加至 (R) -6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮溶液 (300 mg, 0.71 mmol) 中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物過濾且濃縮，接著用 CH_2Cl_2 萃取。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到 2-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酸 (218 mg, 70%)。

步驟 3

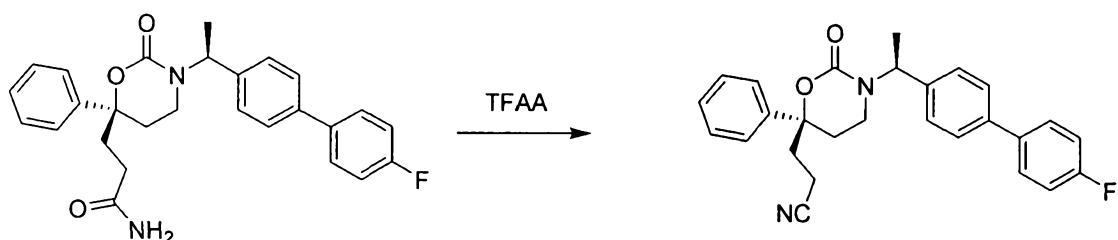
在 0°C 下將 BH_3 (3.0 mL) 添加至 2-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酸 (218 mg, 0.5 mmol) 於無水 THF (10 mL) 中之溶液中且接著在回流下攪拌 2 小時。接著將反應混合物用水中止反應且分離，用 EtOAc 萃取兩次。將有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由 TLC 純化該殘餘物以得到 (S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (85 mg, 40%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.35 \text{ min}$, $m/z = 426, 448$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 1.50 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (m, 4H),

7.35 (m, 3H), 7.55 (m, 2H)。

遵循類似於上文方才所述之程序的程序來製備 (R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.4$ min, $m/z = 426, 448$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.38 (d, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.58 (m, 4H)。

實施例 219

3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙腈

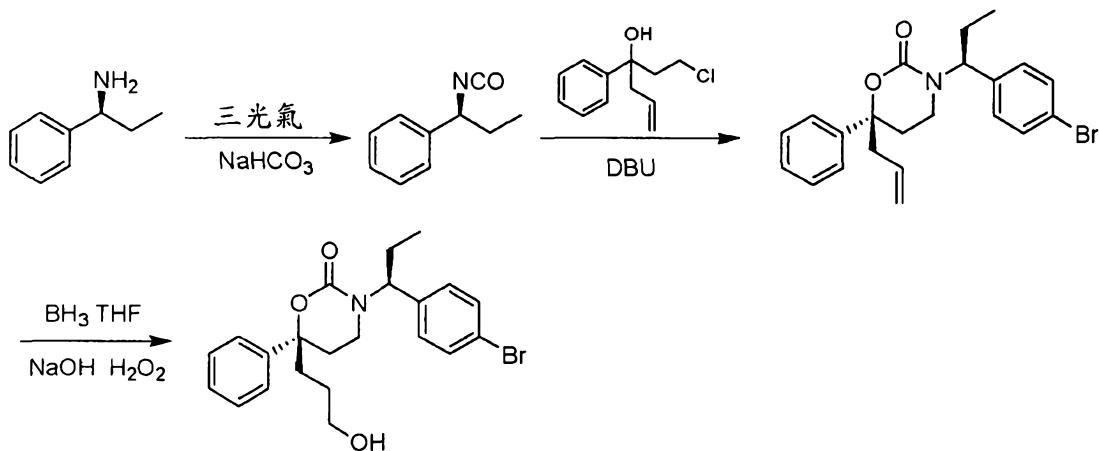


在 0°C 下將 TFAA (158 mg, 0.75 mmol) 添加至 3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺 (110 mg, 0.25 mmol) 及 DIEA (170 mg, 1.05 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌 2 小時。於減壓下移除溶劑，且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙腈 (8 mg, 產率 10%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.458$ min,

$m/z = 429.2$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.52 (d, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 5H)。

實施例 220

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0°C 下將三光氣 (1.40 g, 4.60 mmol) 添加至 (S)-1-苯基丙-1-胺 (3.00 g, 14 mmol) 於二氯甲烷 (50 mL) 與飽和 NaHCO_3 (50 mL) 之混合物中之溶液中。將混合物攪拌 15 分鐘。將有機相分離，乾燥且濃縮以得到 (S)-(1-異氰酸酯基丙基)苯 (3.0 g, 88%)。 ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0.93$ (q, 3H), 1.81 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.50 (m, 2H)。

步驟 2

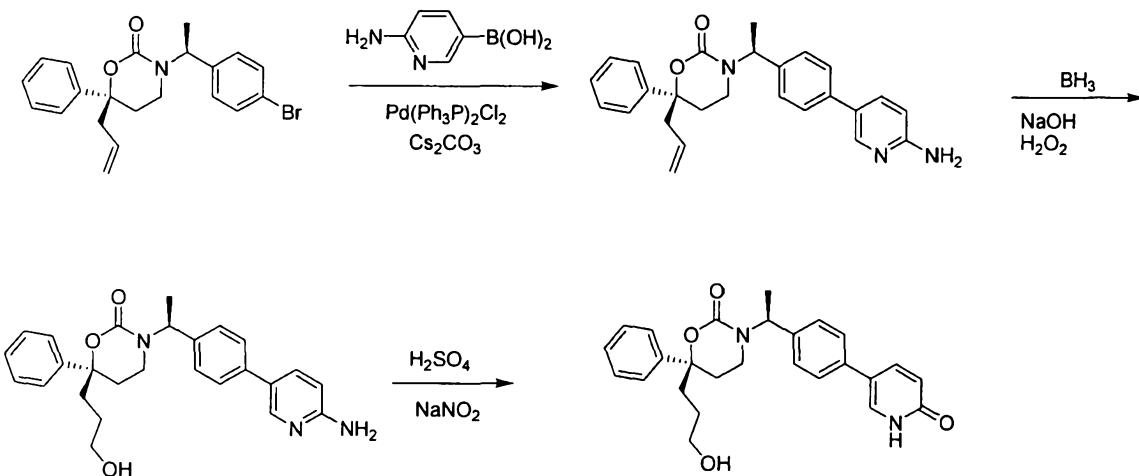
將 (*S*)-(1-異氰酸酯基丙基)苯 (3.0 g, 12.5 mmol)、1-氯-3-苯基己-5-烯-3-醇 (3.6 g, 12.5 mmol) 及 DBU (3.80 g, 25 mmol) 於四氫呋喃 (20 mL) 中之混合物加熱至回流隔夜。將混合物用 1 N HCl 洗滌且用 EtOAc 萃取。濃縮有機相以得到粗產物，藉由管柱層析純化該粗產物以得到 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (1.0 g, 20%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, 3H), 1.72-2.00 (m, 4H), 2.06-2.31 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.25 (m, 4H)。

步驟 3

在 0°C 於氮氣下將 BH₃.THF (3 mL, 1 mol/L) 添加至 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.242 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 2 小時。接著用水、接著 3 mol/L NaOH 及 H₂O₂ (3 mL) 中止反應。用 5% HCl 將混合物之 pH 值調整至 <7。將有機相分離，用 EtOAc 萃取且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (15 mg, 15%)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.36 min, m/z = 432, 434; ¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.99 (t, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.98 (m, 4H), 2.20-2.42 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.35 (m, 2H)。

實施例 221

(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (150 mg, 0.375 mmol) 及 6-胺基吡啶-3-基硼酸 (56 mg, 0.45 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (15 mg) 及 Cs_2CO_3 水溶液 (0.5 mL, 2 M) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之混合物攪拌且加熱至回流歷時 2 小時。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (90 mg, 60%)。

步驟 2

在 0°C 於氮氣氣氛下將 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (3.0 mL, 1 mol/L, 4 mmol) 添加至 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (90 mg, 0.23

mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 2 小時。用水中止反應。接著將 NaOH (2 mL, 3 mol/L) 及 H₂O₂ (1 mL) 添加至上述混合物中。當反應結束時，用 EtOAc 萃取混合物。濃縮經組合之有機相以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (R)-3-((S)-1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (40 mg, 41%)。

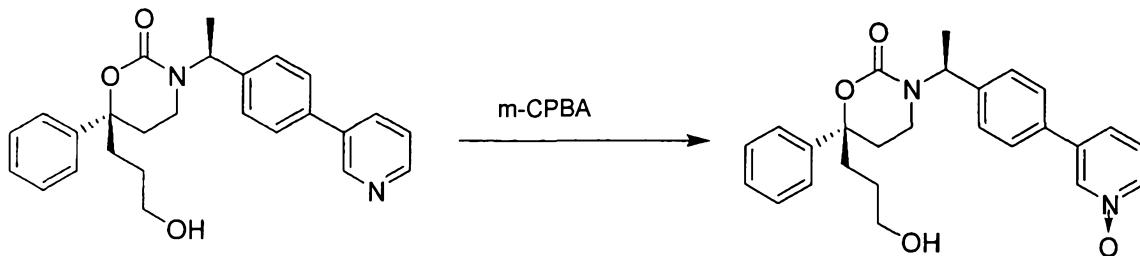
步驟 3

將 (R)-3-((S)-1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (40 mg, 0.09 mmol) 溶解於 3.5 M H₂SO₄ (10 mL) 中，且在 0°C 下添加 2 M NaNO₂ (10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時且用 NaOH 溶液處理。用 EtOAc 萃取混合物。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 (R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (10 mg, 20%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.66 \text{ min}$, $m/z = 433, 455$; ¹H NMR (CDCl₃): 1.36 (m, 2H), 1.50 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 7.62 (m, 1H)。

實施例 222

3-(4-((S)-1-((R)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化

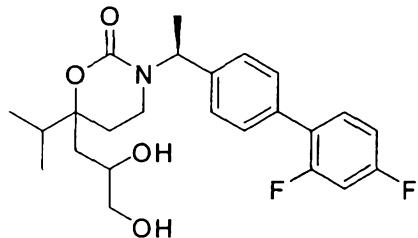
氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)吡啶 1-氧化物



將 (*R*)-1-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-4-(4-氟苯基)-4-(3-羥丙基)四氫嘧啶-2(1*H*)-酮 (30 mg, 0.07 mmol) 及 3-氯-過苯甲酸 (84 mg, 0.49 mmol) 於 THF (1.5 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 3 小時。將飽和 NaHCO₃ 水溶液添加至反應混合物中，且分離有機層。將有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 3-(4-((*S*)-1-((*R*)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)吡啶 1-氧化物 (2.83 mg, 9%)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.623 min, m/z = 433.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.54 (t, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H), 2.35-2.39 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.28-7.42 (m, 6H), 7.58 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.49 (m, 1H)。

實施例 223

3-((1*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 173 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基 -3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-異丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離四種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 2， $t_R = 1.34\text{ min}$ ， $m/z = 456$ ；

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.87 (m, 6H), 1.53 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.43 (m, 2H)。

異構物 2：LC-MS 方法 2， $t_R = 1.336\text{ min}$ ， $m/z = 456.1$ ；

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.83 (m, 3H), 0.95 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.43 (m, 2H)。

異構物 3：LC-MS 方法 2， $t_R = 1.335\text{ min}$ ， $m/z = 456.1$ ；

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.89-0.96 (m, 6H), 1.51 (d, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.43 (m, 2H)。

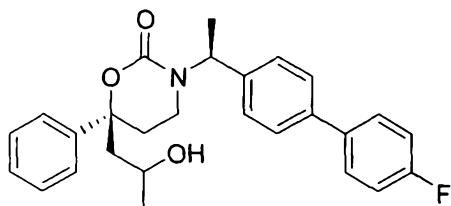
異構物 4：LC-MS 方法 2， $t_R = 2.328\text{ min}$ ， $m/z = 456.2$ ；

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.87 (m, 3H), 0.94 (m, 3H), 1.57 (m, 3H),

1.79-1.94 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.43 (m, 2H)。

實施例 224

(6S)-3-((1S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，以(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮之硼氫化副產物形式分離標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.47 \text{ min}$, $m/z = 434$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.06 (m, 3H), 1.19 (s, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.82-2.11 (m, 2H), 2.14-2.45 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.72-3.96 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 9H)。

藉由製備型 HPLC 分離兩種異構物。

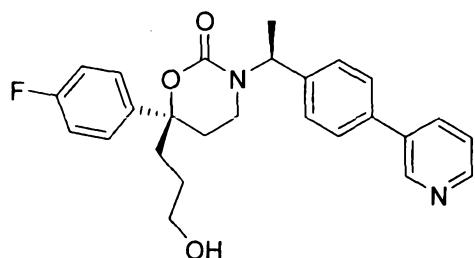
異構物 1: LC-MS 方法 1, $t_R = 1.84 \text{ min}$, $m/z = 434$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.45-7.41 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 5.46 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H),

3.03-2.98 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.04 (dd, $J = 14.3, 7.3$ Hz, 1H), 1.88 (dd, $J = 14.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

異構物 2 : LC-MS 方法 1 , $t_R = 1.88$ min , $m/z = 434$;
 ^1H NMR (CD_3OD) 7.45-7.41 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 7H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 1H), 1.87 (dd, $J = 14.9, 3.5$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

實施例 225

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

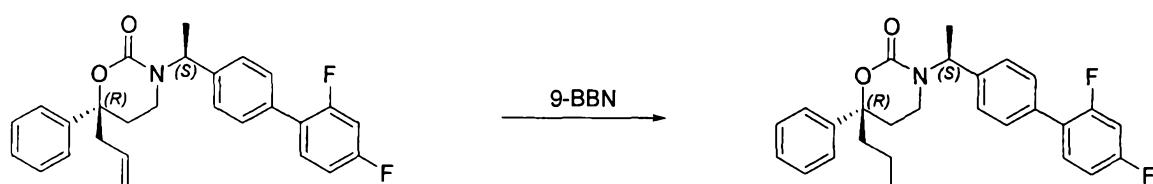


遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2 , $t_R = 1.463$ min , $m/z = 435.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.51 (d, 3H), 1.82-1.98 (m, 3H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.22-2.32 (m,

2H), 2.93 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.68 (m, 1H)。

實施例 226

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-6-丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

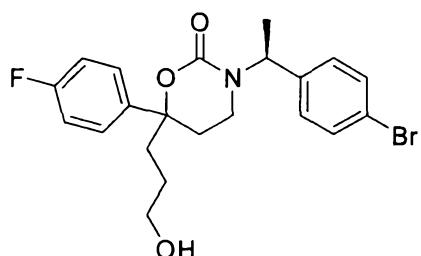


將 9-BBN(於 THF 中之 0.5 M 溶液, 2.3 mL, 1.15 mmol, 2.0 當量) 添加至 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (0.2475 g, 0.57 mmol, 1.0 當量) 於 6 mL 無水 THF 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 3 小時。接著藉由添加 3 N NaOH 水溶液 (6 mL)，接著在劇烈攪拌下小心且逐滴添加 50% H₂O₂ 水溶液 (4 mL) 而使其經受氧化處理。將反應混合物攪拌 1 小時，用 CH₂Cl₂ 萃取且經 Na₂SO₄ 乾燥。令人驚訝地，觀測到還原產物而非硼氫化-氧化。於減壓下蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10% → 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH 及接著經 2 min 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.0902 g (R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-6-丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-

酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 2.22 \text{ min}$, $m/z = 436$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.14 (m, 8H), 6.96-6.87 (m, 4H), 5.48 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.76 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD) δ -113.79 (m), -115.77 (m)。

實施例 227

3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮



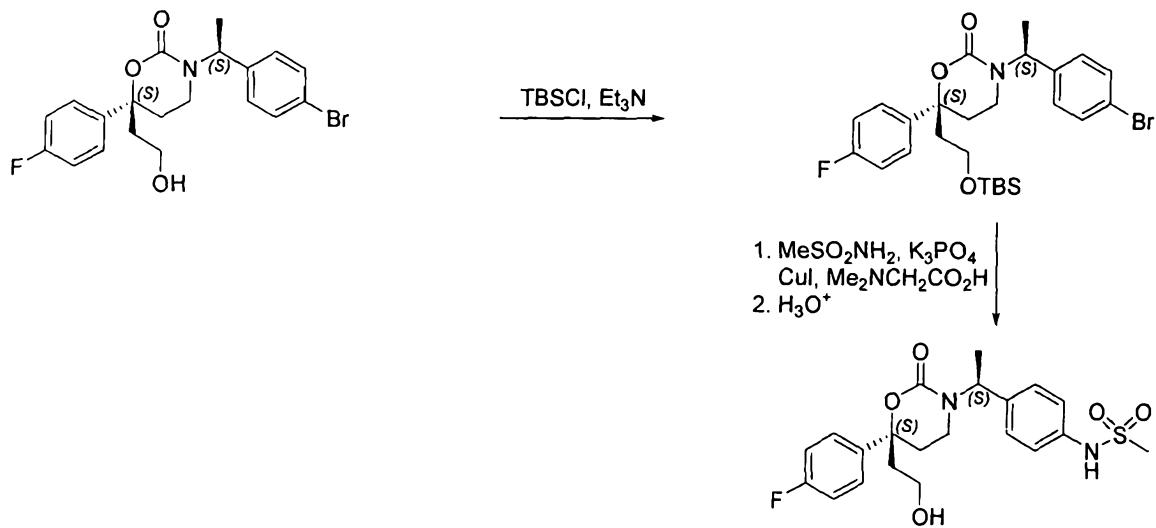
遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.287 \text{ min}$, $m/z = 458.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.43 (d, 3H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.81-1.97 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.22 (m, 4H)。

遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(S)-6-

烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮杂環己烷-2-酮來製備(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧化氮杂環己烷-2-酮。LC-MS方法3,
 $t_R = 1.27 \text{ min}$, $m/z = 436, 458$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.48 (d, 3H),
 1.55-1.65 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.08-2.24 (m, 3H),
 2.84 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.96
 (m, 2H), 7.19 (m, 4H)。

實施例 228

N-(4-((S)-1-((S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮杂環己烷-3-基)乙基)苯基)甲磺醯胺



步驟 1. (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-(第三丁基二甲基矽烷基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮杂環己烷-2-酮
 將 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧化氮杂環己烷-2-酮 (0.4300 g, 1.02 mmol)、4-二甲基胺基吡啶 (0.0783 g, 0.64 mmol)、三乙胺 (0.8 mL,

5.74 mmol) 及氯化第三丁基二甲基矽烷 (0.2870 g, 1.90 mmol) 於 CH_2Cl_2 中之混合物在室溫下攪拌 16 小時。於真空中移除溶劑後，藉由用己烷/ EtOAc 溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 0.2856 g 呈固體狀之 (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 2.49 \text{ min}$, m/z 560, 558 (MNa^+), 538, 536 (MH^+), 494, 492; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.25 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.63 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.78-2.27 (m, 3H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -114.99 (m)。

步驟 2. *N*-(4-((*S*)-1-((*S*)-6-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯基)甲礦醯胺

將 (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (0.0465 g, 0.0866 mmol)、甲礦醯胺 (0.0945 g)、 K_3PO_4 (0.2753 g)、*N,N*-二甲基甘胺酸 (0.0686 g) 及 CuI (0.0687 g) 於 DMF (2 mL) 中之混合物在 120°C 下加熱 17 小時。將混合物用 EtOAc 稀釋，過濾，用 CH_2Cl_2 洗滌。於減壓下蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 \times 50 mm 管柱，經 8 min 10% \rightarrow 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1%

CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、 0.1% CF_3COOH , 流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 *N*-(4-((*S*)-1-((*S*)-6-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)甲礦醯胺。LC-MS $t_R = 2.10$ min (於 3 min 層析中) , m/z 551 (MH^+) , 507 。

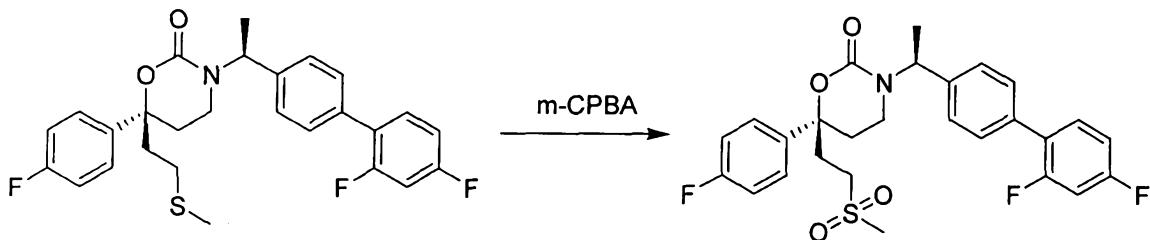
步驟 3. *N*-(4-((*S*)-1-((*S*)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)甲礦醯胺

將 15 mL 之 2 N HCl 添加至如上文所述而獲得之 *N*-(4-((*S*)-1-((*S*)-6-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)甲礦醯胺於乙腈-水中之溶液中。將混合物在室溫下劇烈攪拌 20 小時。於真空中移除溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10% → 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、 0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、 0.1% CF_3COOH , 流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 *N*-(4-((*S*)-1-((*S*)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)甲礦醯胺。LC-MS 方法 1 , $t_R = 1.17$ min , $m/z = 437$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25-7.22 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J = 7.0$

Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -117.03 (m)。

實施例 229

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

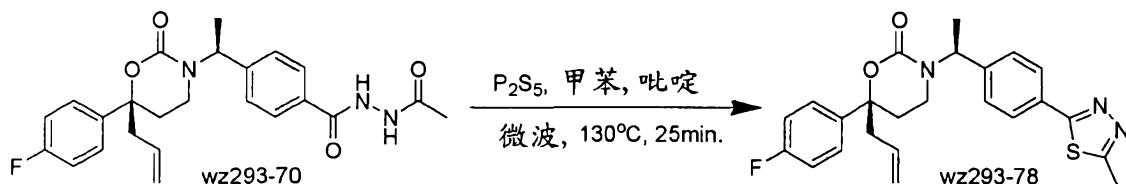


將 m-CPBA (25 mg, 0.12 mmol) 添 加 至 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲硫基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (30 mg, 0.062 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 1 小時且接著用飽和 Na_2CO_3 洗滌。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (6 mg, 18%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.44 \text{ min}$, $m/z = 518$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52$ (d, 3H), 2.13-2.36 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.35 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.22 (m, 3H)。

實施例 230

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-甲基-1,3,4-

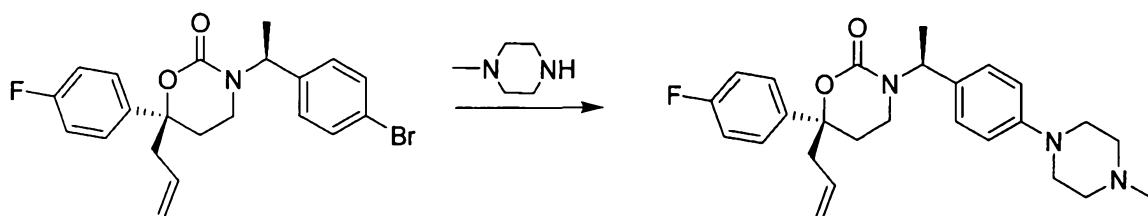
噻二唑-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮



將 N'-乙醯基-4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯并醯肼(4 mg, 0.009 mmol)溶解於 5:1 甲苯/吡啶(1.5 mL)中。添加五硫化磷(8.1 mg, 2 當量)且在 130°C 下將混合物在微波爐中加熱 25 分鐘。LC-MS 發現反應完成。將混合物用 EtOAc(8 mL)稀釋，用 5% HCl(2×5 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液(4 mL)、鹽水(4 mL)洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾及濃縮後，藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 2.43 mg(61% 產率)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.7$ min, $m/z = 438$; ¹H NMR (CDCl_3) 7.66 (d, 2H), 7.26 (t, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.97 (d, 2H), 5.69 (m, 2H), 5.07 (dd, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.56 (d, 3H)。

實施例 231

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

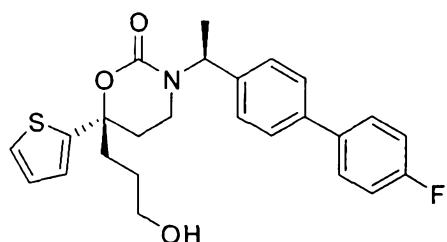


將 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (400 mg, 0.96 mmol)、1-甲基哌啶 (100 mg, 1.0 mmol)、t-BuONa (129 mg, 1.34 mmol)、Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.01 mmol)、BINAP (6 mg, 0.01 mmol) 於甲苯中之混合物加熱至 80°C 且攪拌隔夜。接著濃縮反應混合物以得到殘餘物，藉由製備型 TLC 純化該殘餘物以得到 (*R*)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((*S*)-1-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (162 mg, 0.4 mmol)。

LC-MS 方法 2, $t_R = 1.77 \text{ min}$, $m/z = 438$; ¹H NMR (CD₃OD) 1.50 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.30 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.60 (m, 6H), 3.00 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 5.00 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 2H)。

實施例 232

(*R*)-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

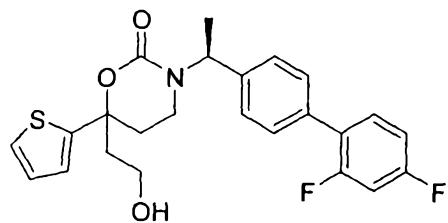


遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R =$

1.39 min, $m/z = 440$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.40 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.55 (m, 2H)。

實施例 233

3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



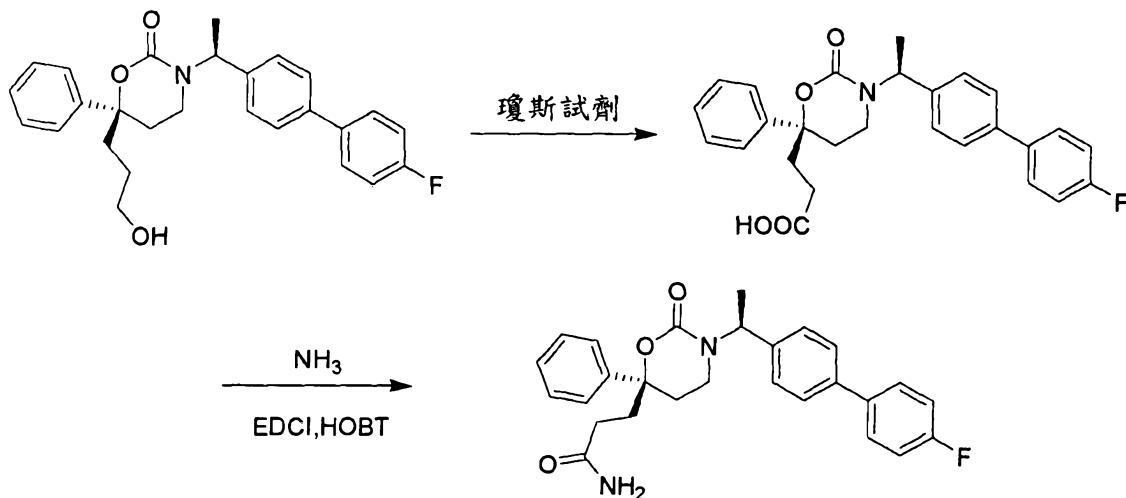
遵循類似於實施例 218 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備 (S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.38 \text{ min}$, $m/z = 444, 466$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.55 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m, 5H), 7.30 (m, 2H), 7.40 (m, 2H)。

遵循類似於實施例 218 中所述之程序的程序，自 (S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(噻吩-2-

基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS方法3, $t_R = 1.26\text{ min}$, $m/z = 444, 466$; $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) 1.38\text{ (d, 3H)}, 2.17\text{ (m, 2H)}, 2.21\text{ (m, 1H)}, 2.41\text{ (m, 1H)}, 2.86\text{ (m, 1H)}, 3.02\text{ (m, 1H)}, 3.45\text{ (m, 1H)}, 3.71\text{ (m, 1H)}, 5.62\text{ (m, 1H)}, 6.98\text{ (m, 4H)}, 7.36\text{ (m, 3H)}, 7.45\text{ (m, 3H)}$ 。

實施例 234

3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



步驟 1

將 CrO_3 (1 g) 添加至 H_2SO_4 (1 mL) 中且添加水以使總體積達到 4 mL。將 (R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (600 mg, 1.4 mmol) 溶解於 10 mL 丙酮中且在冰浴中冷卻。將瓊斯試劑 (0.5 mL) 紓慢添加至混合物中且攪拌隔夜。於真空中

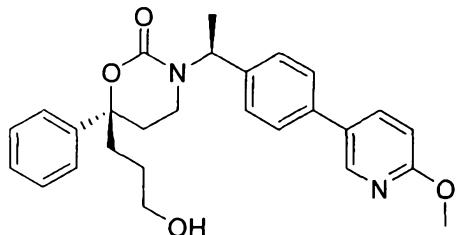
移除溶劑，且將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (10 mL) 及水 (10 mL) 中。使各層分離，且用 CH_2Cl_2 (3×10 mL) 萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到 3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙酸 (500 mg, 粗)，其未經純化。

步驟 2

在 0°C 於 NH_3 下攪拌 3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙酸 (500 mg, 1.12 mmol)、HOBT (302 mg, 2.24 mmol)、EDCI (440 mg, 2.24 mmol) 及 DIEA (1 mL) 於無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之混合物。接著將溶液在室溫下攪拌隔夜。於減壓下移除溶劑，且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺 (234 mg, 產率 48%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.49 (m, 3H), 1.91-2.02 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1), 2.10-2.31 (m, 5H), 2.39-2.5 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 6H), 7.39 (m, 2H)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.3$ min, $m/z = 447, 469$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.49 (m, 3H), 1.91-2.02 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1), 2.10-2.31 (m, 5H), 2.39-2.5 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 6H), 7.39 (m, 2H)。

實施例 235

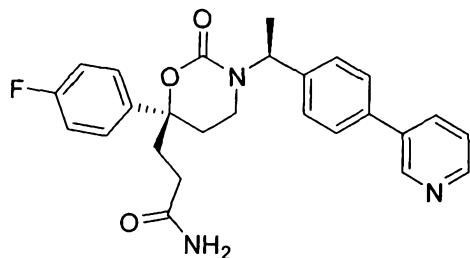
(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮及 2-甲氧基吡啶-5-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.22 \text{ min}$, $m/z = 447$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.01 (d, 1H), 1.10 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H)。

實施例 236

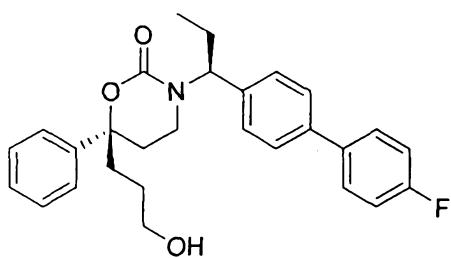
3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.372\text{ min}$, $m/z = 448.3$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.52 (d, 3H), 1.97 (m, 2H), 2.27-2.33 (m, 4H), 2.43 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.92-7.08 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.74 (m, 1H)。

實施例 237

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)丙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

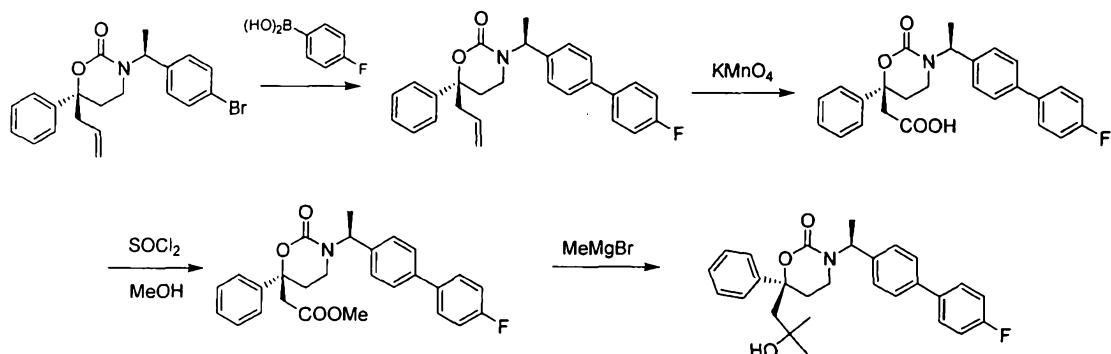


使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及4-氟苯硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.48$

min, m/z = 448; ^1H NMR (CDCl_3) 0.99 (t, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 7.02-7.16 (m, 4H), 7.22-7.42 (m, 7H), 7.51 (m, 2H)。

實施例 238

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (5.83 g, 15 mmol)、4-氟苯基硼酸 (3 g, 22 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 g, 1.4 mmol) 及 Cs_2CO_3 水溶液 (2 M, 8.0 mL) 於 1,4-二噁烷 (50 mL) 中之混合物加熱至回流歷時 2 小時。過濾混合物，且用 EtOAc (3 ×) 萃取濾液。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (5.3 g, 88%)。

步驟 2

在 0°C 下將 KMnO₄ (685 mg, 4.34 mmol) 及 NaIO₄ (5.6 g, 26 mmol) 於 H₂O (15 mL) 中之溶液逐滴添加至 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (3 g, 7.23 mmol) 於丙酮 (20 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌 4 小時。當 TLC 顯示起始物質已消失時，藉由過濾移除沈澱物，且於減壓下移除丙酮。藉由添加 1 M NaOH 水溶液將所得混合物鹼化至 pH = 13，且接著用乙醚 (3 × 50 mL) 洗滌。藉由添加 1 N HCl 水溶液將水相酸化至 pH = 1，且用 CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) 萃取。將有機層組合，用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且於真空中濃縮以得到 2-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸 (2.8 g, 90%)。

步驟 3

在 0°C 於 N₂ 氣氛下將亞硫醯氯 (408 mg, 3.5 mmol) 逐滴添加至 2-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸 (1 g, 2.3 mmol) 於 MeOH (15 mL) 中之溶液中。回流隔夜後，濃縮混合物以得到粗產物，藉由層析純化該粗產物以得到 2-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸甲酯 (680 mg, 68%)。

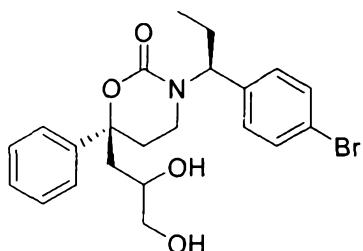
步驟 4

在 -78°C 下將溴化甲基鎂 (1.5 mL, 3 M, 4.5 mmol) 逐滴添加至 -78°C 於 N₂ 下之 2-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸甲酯

(180 mg, 0.4 mmol) 於無水 THF (5 mL) 中之溶液中。添加後，將混合物在室溫下攪拌 1 小時。接著用水中止反應且將混合物用乙酸乙酯萃取三次 (3 × 5 mL)。將有機層組合，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 (*S*)-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (2.48 mg, 1%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.05 (s, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.50 (d, 3H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 7H), 7.38 (m, 2H)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.51$ min, $m/z = 448, 470$ 。

實施例 239

(6*S*)-3-((1*S*)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



使用 AD-混合- β 遵循類似於實施例 173 中所述之程序的程序，自 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

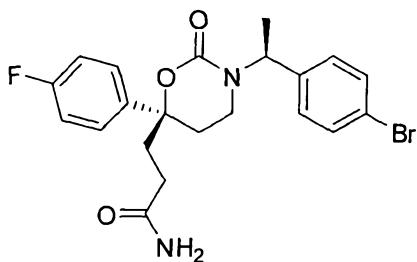
異構物 1: LC-MS 方法 3, $t_R = 1.2$ min, $m/z = 448, 472$;

¹H NMR (CDCl₃) 0.96 (d, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.22-2.41 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 5H)。

異構物 2：LC-MS 方法 3，t_R = 1.18 min，m/z = 448, 472；¹H NMR (CDCl₃) 0.99 (d, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.22-2.41 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 5H)。

實施例 240

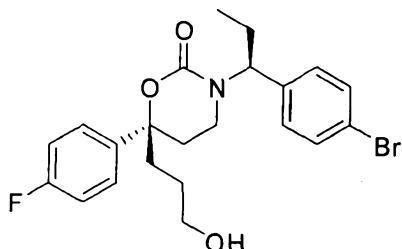
3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3，t_R = 1.18 min，m/z = 449, 451；¹H NMR (CDCl₃) 1.49 (m, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.11-2.32 (m, 5H), 2.46 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.31-5.55 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

實施例 241

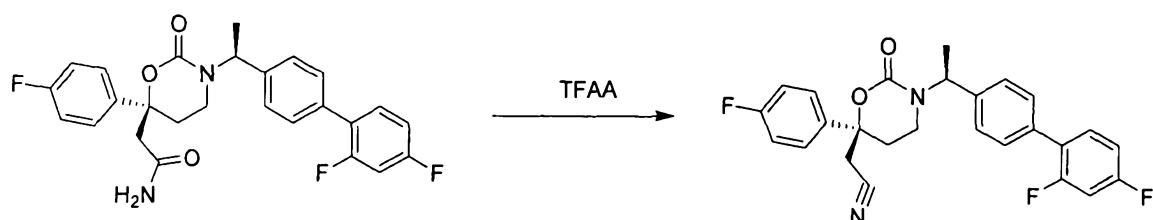
(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.37$ min, $m/z = 450, 452, 472, 474$; ^1H NMR (CDCl_3) 0.99 (t, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.81-2.02 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.56 (t, 2H), 5.39 (m, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (d, 2H)。

實施例 242

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙腈

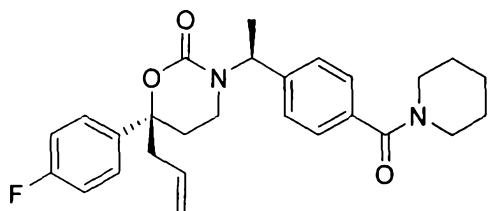


在 0°C 下將 TFAA (55 mg, 0.256 mmol) 添加至

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙醯胺 (60 mg, 0.128 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (4 mL) 及 DIEA (0.3 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌 2 小時。於減壓下移除溶劑，且藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙腈 (40 mg, 82%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.52 \text{ min}$, $m/z = 451, 473$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.56 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.82-2.98 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.83-6.94 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (m, 2H)。

實施例 243

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(哌啶-1-羰基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

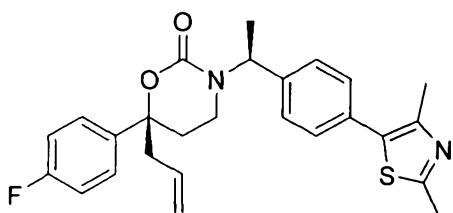


遵循類似於實施例 153 中所述之程序的程序，自 4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.72 \text{ min}$, $m/z = 451$; ^1H NMR (CDCl_3) 7.26 (t, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.04 (t, 2H), 5.73-5.60 (m, 2H), 5.07 (dd, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.59 (m, 2H),

1.52 (d, 5H)。

實施例 244

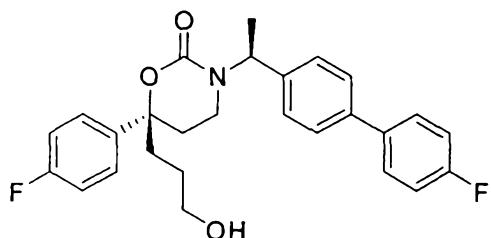
(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 64 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及2,4-二甲基噻唑-5-硼酸來製備標題化合物。
LC-MS 方法 1, $t_R = 1.82 \text{ min}$, $m/z = 451$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$
7.26 (t, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 6.91 (d, 2H),
5.76-5.64 (m, 2H), 5.06 (dd, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.74 (s, 3H),
2.42 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)。

實施例 245

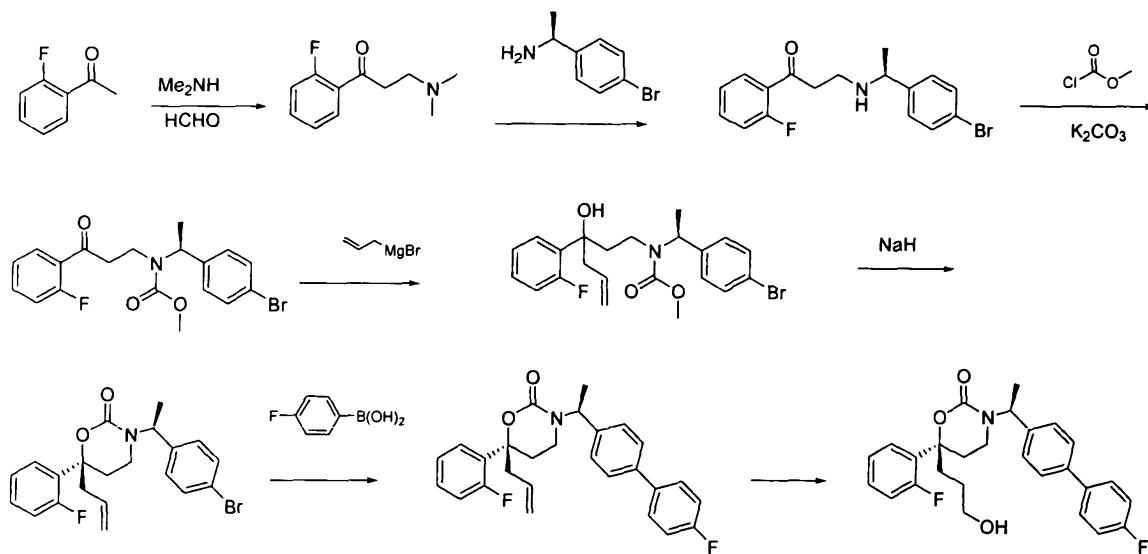
(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.45 \text{ min}$, $m/z = 452, 474$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.30 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 6.90-7.09 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.40 (m, 2H)。

實施例 246

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 1-(2-氟苯基)乙酮 (170 g, 1.23 mol)、二甲胺 (137 g, 1.72 mol) 及三聚甲醛 (55 g, 1.85 mol) 懸浮於乙醇 (500 mL) 中，接著添加濃 HCl (3 mL)，且將混合物加熱至回流隔夜。於真空下移除溶劑。將殘餘物用 EtOAc 洗滌 3 次

以得到 3-(二甲基胺基)-1-(2-氟苯基)丙-1-酮(207 g, 88%)，其未經純化而用於下一步驟。 ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2.69$ (s, 6H), 2.52 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.96 (m, 1H)。

步驟 2

將 3-二甲基胺基-1-(2-氟-苯基)-丙-1-酮 (17 g, 0.087 mol) 及 (*S*)-1-(4-溴苯基)乙胺 (17 g, 0.087 mol) 於 EtOH (50 mL) / H_2O (50 mL) 中之溶液在 80°C 下回流隔夜。於真空下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物以得到 (*S*)-3-(1-(4-溴苯基)乙基胺基)-1-(2-氟苯基)丙-1-酮 (1 g, 3%)。

步驟 3

將 K_2CO_3 及氯甲酸甲酯 (403 mg, 4.29 mmol) 添加至 (*S*)-3-(1-(4-溴苯基)乙基胺基)-1-(2-氟苯基)丙-1-酮 (500 mg, 1.43 mmol) 於無水 CH_3CN (15 mL) 中之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。濃縮溶液，且藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 (*S*)-1-(4-溴苯基)乙基(3-(2-氟苯基)-3-側氧基丙基)胺甲酸甲酯 (400 mg, 70%)。 ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1.50$ (m, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 5.40 (m, 1H), 7.11 (m, 4H), 7.28-7.50 (m, 3H), 7.71 (m, 1H)。

步驟 4

在 -78°C 下將 1 M 溴化烯丙基鎂 (20 mL) 逐滴添加至 (*S*)-1-(4-溴苯基)乙基(3-(2-氟苯基)-3-側氧基丙基)胺甲酸

甲酯 (400 mg, 1 mmol) 於無水 THF (10 mL) 中之溶液中。添加完成後，將混合物在室溫下攪拌 3 小時。用飽和 NH₄Cl 水溶液中止反應，且用 EtOAc 萃取溶液。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到 (S)-1-(4-溴苯基)乙基(3-(2-氟苯基)-3-羥基己-5-烯基)胺甲酸甲酯 (300 mg, 67%)。

步驟 5

在 0°C 下將 (S)-1-(4-溴苯基)乙基(3-(2-氟苯基)-3-羥基己-5-烯基)胺甲酸甲酯 (300 mg, 0.68 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液添加至 NaH (55 g, 1.4 mmol) 於 THF (10 mL) 中之懸浮液中。將所得混合物攪拌 10 分鐘，且接著回流 1 小時。用飽和 NH₄Cl 水溶液中止反應，且用 EtOAc 萃取溶液。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 35%) 及 (S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 35%)。

步驟 6

將 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.24 mmol) 及 4-氟苯基硼酸 (55 mg, 0.36 mmol)、Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg) 及 Cs₂CO₃ 水溶液 (0.5 mL, 2 M) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之混合物攪拌且加熱至回流歷時 2 小時。將有機相分離且

濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(80 mg, 80%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.49 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 5.75 (m, 2H), 6.91-7.10 (m, 6H), 7.15 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.48 (m, 1H)。

步驟 7

在 0°C 於氮氣下將 BH₃.THF (1.5 mL, 1 mol/L) 添加至 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(80 mg, 0.18 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 2 小時。用水中止反應。接著將 NaOH 水溶液 (0.3 mL, 3 mol/L) 及 H₂O₂ (3 mL) 添加至上述混合物中。將所得混合物攪拌 1.5 小時。用 EtOAc 萃取混合物，且濃縮經組合之有機相以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(15 mg, 17%)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.48 min, m/z = 452.2; ¹H NMR (CD₃OD) 1.22-1.34 (m, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.98-2.33 (m, 4H), 2.61 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.61 (m, 1H), 7.01-7.19 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 4H), 7.53 (m, 2H)。

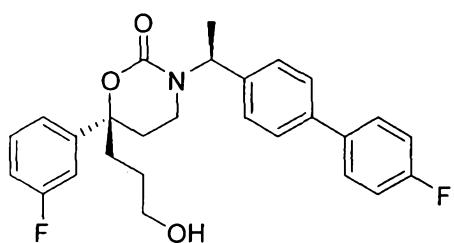
遵循上文方才步驟 6 及 7 中所述之程序的程序，自 (*S*)-6-

烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。

LC-MS 方法 3, $t_R = 1.531 \text{ min}$, $m/z = 452.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$ 1.18-1.30 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.97-2.21 (m, 3H), 2.57-2.62 (d, 1H), 2.73-2.92 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.56-7.63 (m, 4H)。

實施例 247

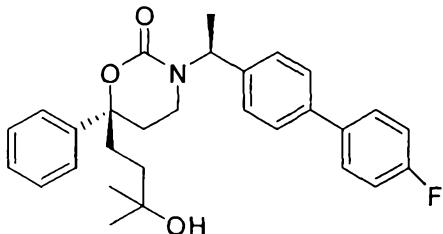
(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 95 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自 3-氯-1-(3-氟苯基)丙-1-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.214 \text{ min}$, $m/z = 452.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.36-1.42 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.92-2.08 (m, 2H), 2.17-2.38 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.78-3.93 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.92-7.13 (m, 7H), 7.21-7.37 (m, 4H), 7.41-7.47 (m, 2H)。

實施例 248

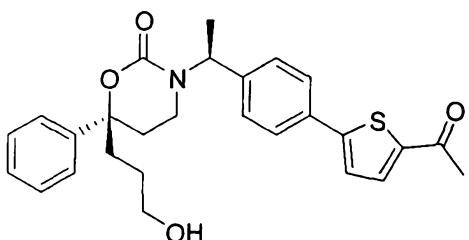
(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 117 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.284 \text{ min}$, $m/z = 484.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.03 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.11-1.21 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.84-2.02 (m, 2H), 2.09-2.31 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (m, 2H)。

實施例 249

(R)-3-((S)-1-(4-(5-乙醯基噻吩-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

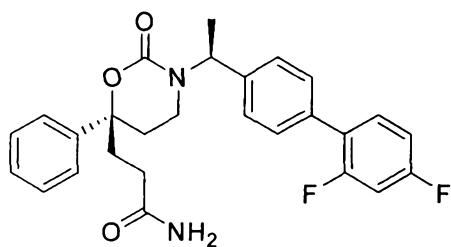


使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用

類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及5-乙醯基噻吩-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法3, $t_R = 1.26\text{ min}$, $m/z = 464, 486$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.46 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 5.60 (q, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.20 (m, 8H), 7.56 (d, 1H)。

實施例 250

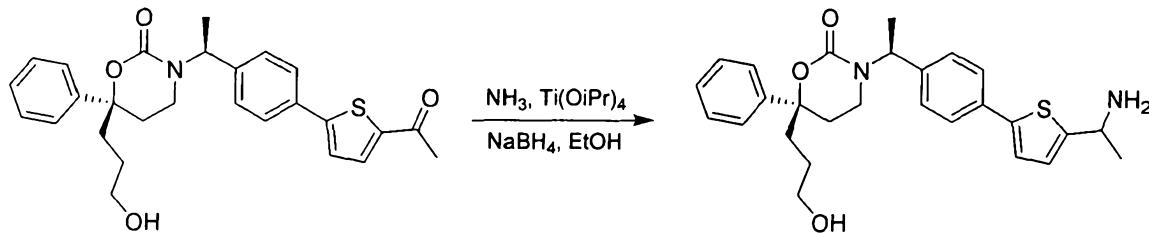
3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



使用類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS方法3, $t_R = 1.3\text{ min}$, $m/z = 465$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.51-1.60 (d, 3H), 1.91-2.03 (m, 1H), 2.12-2.38 (m, 5H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 5.32-5.54 (d, 2H), 5.63-5.74 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 6H)。

實施例 251

(6R)-3-((1S)-1-(4-(5-(1-胺基乙基)噻吩-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

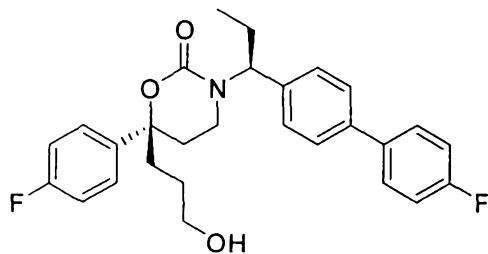


將 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(5-乙醯基噻吩-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (40 mg, 0.086 mmol) 及四異丙氧基鈦 (49 mg, 0.17 mmol) 在 NH₃ 於 EtOH 中之溶液中攪拌隔夜。將 NaBH₄ 添加至此溶液/漿料中且再攪拌 24 小時。將反應物用 NH₄OH 稀釋且攪拌 1 小時。將混合物經矽藻土過濾且用 EtOAc 沖洗。添加水及 EtOAc 且分離有機層。將水層用 EtOAc 萃取三次。將經組合之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到 (6*R*)-3-((1*S*)-1-(4-(5-(1-胺基乙基)噻吩-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.26 mg, 3%)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.014 min, m/z = 448.1; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.33 (m, 1H), 1.47 (q, 6H), 1.90 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.33 (q, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.81 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.25 (m, 7H)。

實施例 252

(*R*)-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-

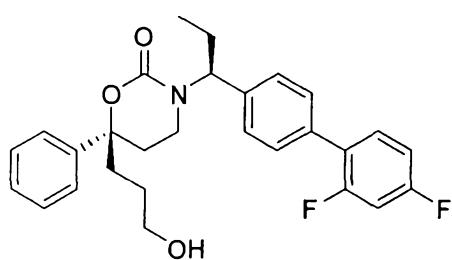
羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 78 中之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.48$ min, m/z = 466, 488; ¹H NMR (CDCl_3) 1.02 (t, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 5.5-48 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 4H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.46 (m, 2H)。

實施例 253

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)丙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

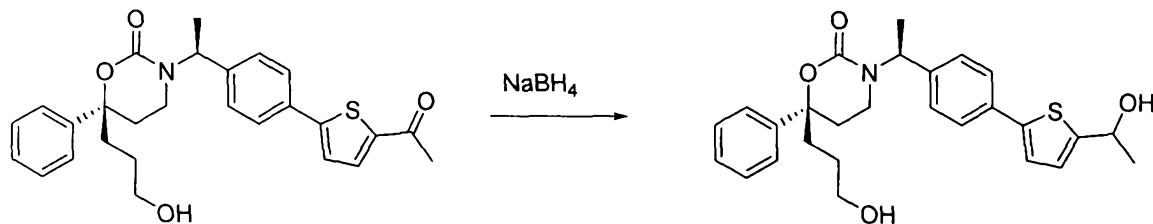


使用類似於實施例 78 中之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜

環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.5$ min, $m/z = 466$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.02 (t, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.96-2.11 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.22-7.36 (m, 7H), 7.42 (m, 1H)。

實施例 254

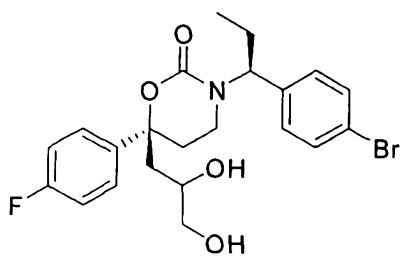
(6R)-3-((1S)-1-(4-(5-(1-羥乙基)噻吩-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



LC-MS 方法 2, $t_R = 2.13$ min, $m/z = 466, 488$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.45 (d, 2H), 1.56 (d, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.49 (t, 2H), 5.03 (q, 1H), 5.57 (q, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.24 (m, 7H)。

實施例 255

(6S)-3-((1S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 173 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.175 \text{ min}$ ， $m/z = 488.1$ ；

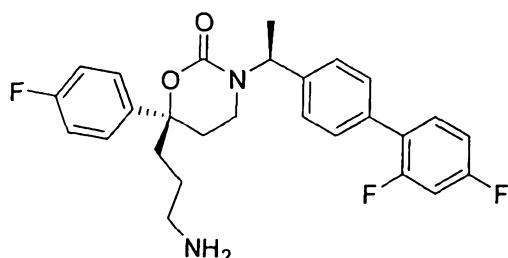
$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.99 (t, 3H), 1.82-2.01 (m, 3H), 2.22-2.31 (m, 3H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

異構物 2：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.186 \text{ min}$ ， $m/z = 490.1$ ；

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.97-1.02 (m, 3H), 1.82-1.98 (m, 3H), 2.21-2.32 (m, 3H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 2H)。

實施例 256

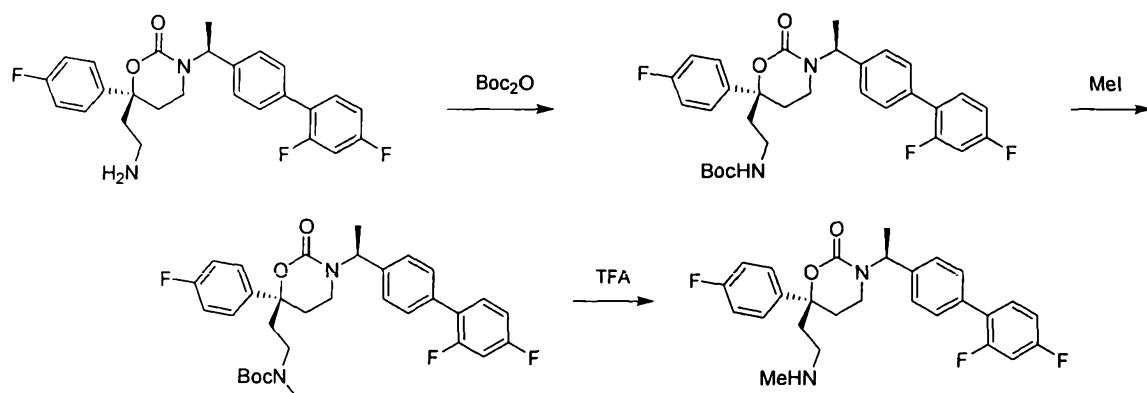
(R)-6-((3-胺基丙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 75 步驟 2 至 4 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.15 \text{ min}$, $m/z = 469$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.42-1.51 (d, 3H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 3H), 2.82-2.96 (m, 3H), 5.46-5.53 (m, 1H), 6.79-6.98 (m, 6H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 8.13-8.29 (m, 2H)。

實施例 257

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲基胺基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0-5°C 下將二碳酸二-第三丁酯 (85.5 mg, 0.4 mmol) 添加至 (R)-6-(2-氨基乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (150 mg, 0.33 mmol) 及 Et_3N (83.3 mg, 0.825 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL)

中之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾固體且將所得濾液用 5% HCl 洗滌，用 CH_2Cl_2 萃取得到有機層，濃縮該有機層以得到 2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙基胺甲酸第三丁酯 (53 mg, 29%)。

步驟 2

在 0 °C 下將 NaH (300 mg, 12.5 mmol) 添加至 2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙基胺甲酸第三丁酯 (53 mg, 0.1 mmol) 於四氫呋喃中之溶液中。將混合物在 0 °C 下攪拌 1 小時。接著將碘甲烷 (1.3 g, 9.15 mmol) 添加至上述混合物中且將混合物攪拌 2 小時。將反應物用 H_2O 中止反應且用 EtOAc 萃取以得到有機層，將該有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。濃縮濾液以得到 2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙基(甲基)胺甲酸第三丁酯 (36 mg, 66%)。

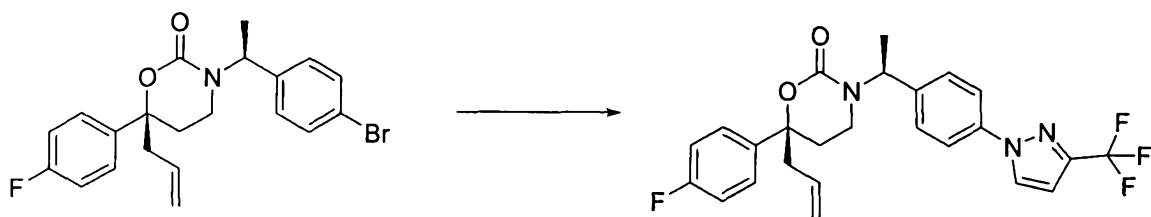
步驟 3

將 2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙基(甲基)胺甲酸第三丁酯 (73 mg, 0.13 mmol) 於 TFA/ CH_2Cl_2 (20%, 6 mL) 中之溶液在 0 °C 下攪拌 1 小時。物質消耗後，濃縮溶液以得到殘餘物，藉由製備型 TLC、接著製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 (R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟

苯基)-6-(2-(甲基胺基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (13 mg, 21%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.10 \text{ min}$, $m/z = 469$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.50 (d, 3H), 2.25 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.98 (m, 2H) 6.85 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.28 (m, 3H)。

實施例 258

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

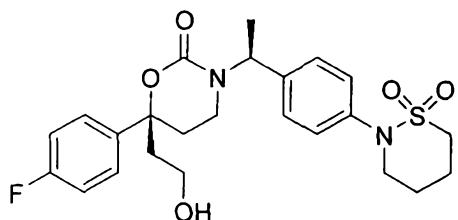


將 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (20 mg, 0.048 mmol)、3-(三氟甲基)-1H-吡唑 (20 mg, 3 當量)、CuI(1.4 mg, 15 mol%)、(1R,2R)-(-)-1,2-反環己二胺 (2 mg, 30 mol%)、 K_3PO_4 (20 mg, 2 當量) 與無水甲苯 (2 mL) 混合且在 130°C 下於微波爐中加熱 1 小時。LC-MS 發現產物峰。將混合物用 EtOAc (8 mL) 稀釋，用水 (2 mL)、鹽水 (3 mL) 洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾及濃縮後，在 4-g 砂膠濾筒上用於己烷中之 5 至 55% EtOAc 之梯度溶離進行層析來純化殘餘物以得到 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (9.7 mg,

43%)產物。LC-MS 方法 1, $t_R = 2.05 \text{ min}$, $m/z = 474$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.86 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.26 (t, 2H), 7.01 (dd, 2H), 6.69 (d, 1H), 5.76-5.64 (m, 2H), 5.05 (dd, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 2H), 1.54 (d, 3H)。

實施例 259

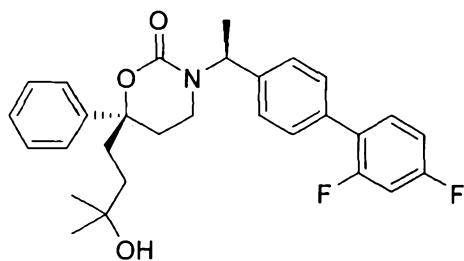
(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(1,1-二側氧基-六氫-1,2-噻咁-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 228 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及1,1-二側氧基-六氫-1,2-噻咁來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.35 \text{ min}$, $m/z = 477$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.26-7.22 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.45 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.15-3.12 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 4H), 2.04 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 260

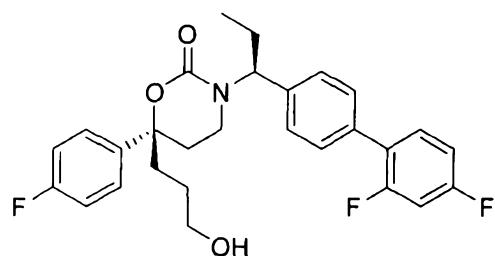
(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 117 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.561 \text{ min}$, $m/z = 436.3$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.11 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.18-1.27 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 5.68-5.72 (m, 1H), 6.82-6.97 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.23-7.36 (m, 6H)。

實施例 261

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

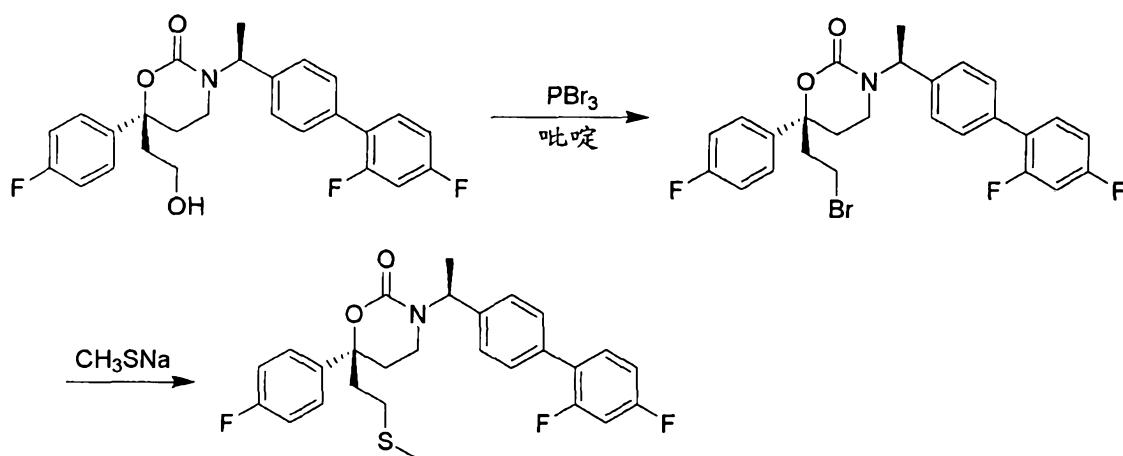


使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷

-2-酮及2,4-二氟苯硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法3，
 $t_R = 1.49 \text{ min}$ ， $m/z = 484$ ； $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.01 (t, 3H),
 1.34 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.89-2.04 (m, 4H), 2.23 (m, 2H),
 2.34 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 5.49 (t, 1H),
 6.85-6.98 (m, 4H), 7.09 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.25-7.31 (m,
 3H)。

實施例 262

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲硫基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 吡 呪 (0.5 mL) 及 PBr_3 (75 mg) 添 加 至
 (S) -3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-
 羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (250 mg , 0.55 mmol) 於
 二氯甲烷 (10 mL) 中 之 溶 液 中 。 將 所 形 成 之 混 合 物 攪 拌 2
 小 時 。 用 水 洗 濑 混 合 物 。 將 有 機 相 分 離 且 濃 縮 以 得 到 粗 產
 物 ， 藉 由 製 備 型 TLC 純 化 該 粗 產 物 以 得 到 (S)-6-(2-溴乙

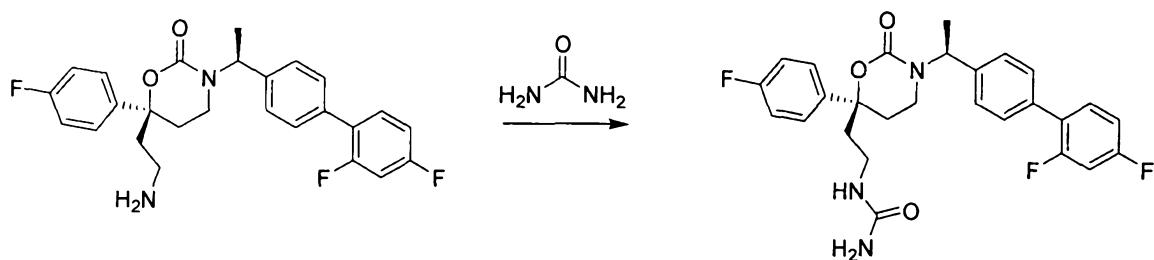
基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (60 mg, 23%)。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, 3H), 2.12-2.38 (d, 4H), 2.43 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.95 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.22 (m, 2H)。

步驟 2

將 CH₃SnNa (0.5 mL) 添 加 至 (S)-6-(2-溴乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (30 mg, 0.058 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌隔夜。用水洗滌混合物。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲硫基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (20 mg, 71%)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.74 min, m/z = 486, 508; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (d, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.11-2.31 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.64 (q, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.26 (m, 2H)。

實施例 263

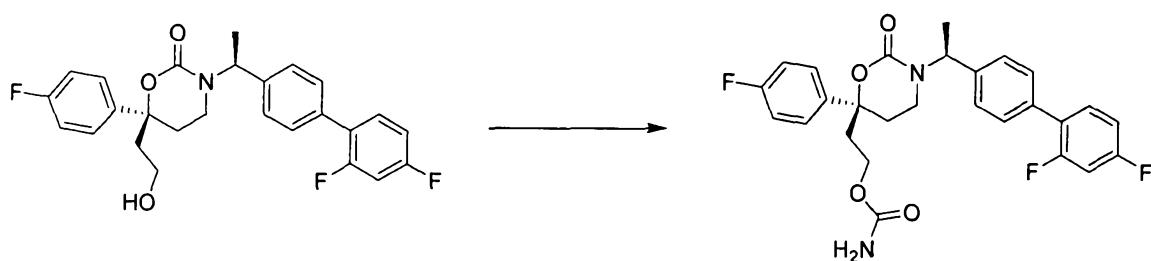
1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)脲



將濃 HCl (0.05 mL) 添加至 (R) -6-(2-胺基乙基)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (30 mg, 0.065 mmol) 及脲 (16 mg, 0.26 mmol) 於 H_2O (3 mL) 中之溶液中，且將混合物回流隔夜。藉由在室溫下靜置使反應混合物結晶。將沈澱物過濾且用水充分沖洗以得到 1-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)脲 (20 mg, 68%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.3 \text{ min}$, $m/z = 498$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.54-1.60 (d, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.22-2.41 (m, 4H), 2.91-3.14 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 1H), 5.56-5.62 (s, 1H), 5.63-5.71 (m, 1H), 6.87-6.99 (m, 2H), 7.01-7.12 (m, 3H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.32-7.48 (m, 3H)。

實施例 264

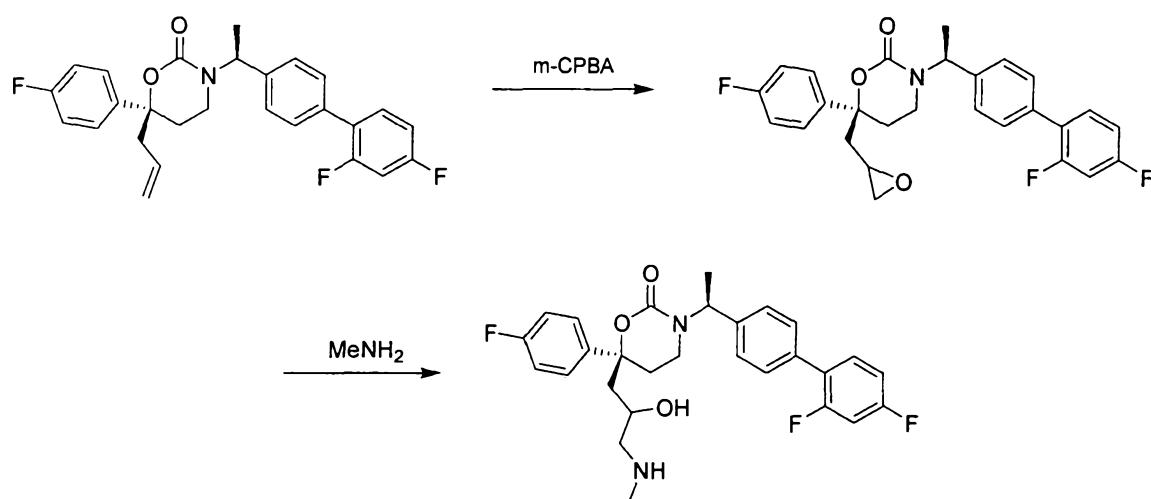
胺甲酸 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯



將 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (50 mg, 0.11 mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (3 mL) 中，接著添加 TEA (1 mL) 及氯甲酸 4-硝基苯酯 (88 mg, 0.44 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加氨水 (2 mL) 且將混合物在室溫下攪拌 3 小時。分離水層後，將有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且於真空中濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到胺甲酸 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯 (20 mg, 35%)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.36 min, m/z = 499; ¹H NMR (CDCl₃): 1.48 (m, 3H), 2.14-2.33 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.61 (m, 1H), 6.79-7.01 (m, 6H), 7.23 (m, 5H)。

實施例 265

(6*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-3-(甲基胺基)丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0°C 下逐份地將 3-氯過氧苯甲酸 (690 mg, 4.0 mmol) 逐滴添加至 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (900 mg, 2.0 mmol) 於無水 CH₂Cl₂ (30 mL) 中之溶液中。接著將反應混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。由 10% Na₂SO₃ 溶液中止反應混合物之反應。將有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由 TLC 純化該殘餘物以得到 (6*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(氧化元-2-基甲基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (470 mg, 50%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.54 (m, 3H), 1.71 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.84 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 7.21 (m, 4H), 7.31 (m, 1H)。

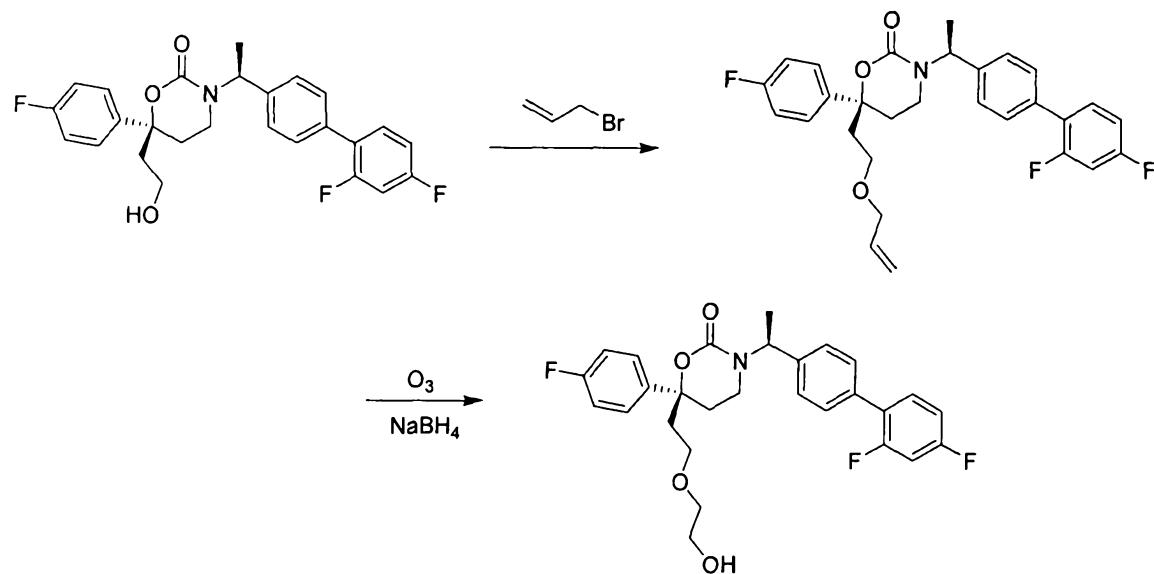
步驟 2

在 0°C 下將甲胺醇溶液 (2 mL, 25 mmol) 添加至 (6*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(氧化元-2-基甲基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (135 mg, 0.289 mmol) 於 MeOH (2 mL) 中之溶液中。接著將混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。濃縮反應混合物以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 (6*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-3-(甲基胺基)丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (23 mg, 16%)。¹H NMR

(CDCl₃): 1.52 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.03 (m, 6H), 2.28 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.01 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.32 (m, 1H)。

實施例 266

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0 °C 下將 NaH (30 mg, 1.10 mmol) 添加至 (S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.22 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中。攪拌 1 小時後，添加烯丙基溴 (79 mg, 0.66 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應物用水中止反應且用 EtOAc 萃取。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型 TLC 純

化殘餘物以得到 (*S*)-6-(2-(烯丙氧基)乙基)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮(100 mg, 92%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.47-1.59 (d, 3H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.21-2.38 (m, 3H), 2.88-2.93 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.62-3.85 (m, 2H), 5.03-5.18 (m, 2H), 5.61-5.69 (m, 1H), 5.71-5.81 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 3H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 4H), 7.21-7.26 (m, 3H)。

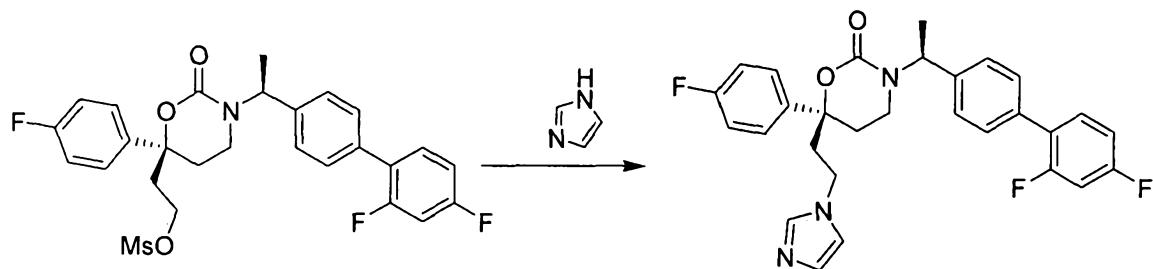
步驟 2

在 -78 °C 下用 O₃ 處理 (*S*)-6-(2-(烯丙氧基)乙基)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮(100 mg, 0.20 mmol)於 CH₂Cl₂(10 mL) 中之溶液直至混合物變成藍色為止。接著添加 NaBH₄ (50 mg, 1.0 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮溶液且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 (*S*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮(40 mg, 30%)。LC-MS 方法 3, t_R = 1.41 min, m/z = 500, 522; ¹H NMR (CDCl₃): 1.48-1.61 (d, 3H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.09-2.41 (m, 5H), 2.88-3.02 (m, 1H), 3.27-3.56 (m, 2H), 3.58-3.69 (m, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H), 6.82-7.08 (m, 6H), 7.17-7.34 (m, 5H)。

實施例 267

(*S*)-6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯

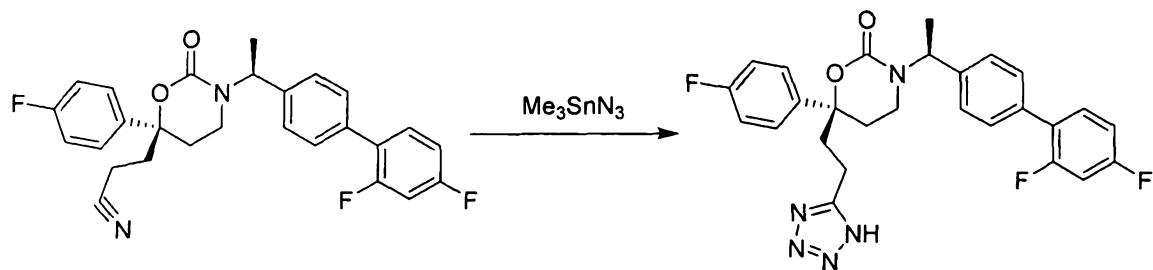
-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



將甲烷磺酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯 (230 mg, 0.43 mmol)、咪唑 (44 mg, 0.65 mmol)、 K_2CO_3 (178.7 mg, 1.29 mmol) 於乙腈 (4 mL) 中之混合物加熱至回流隔夜。移除溶劑且在殘餘物在 EtOAc 與水之間分溶。用 EtOAc 萃取水層且將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (R)-3-[(S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)-乙基]-6-(4-氟苯基)-6-(2-咪唑-1-基-乙基)-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮 (2.5 mg, 1.2%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.14\text{ min}$, $m/z = 506$; 1H NMR ($CDCl_3$): 1.51 (d, 3H), 2.16-2.63 (m, 7H), 2.94 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 6.94-7.08 (m, 5H), 7.14-7.26 (m, 6H)。

實施例 268

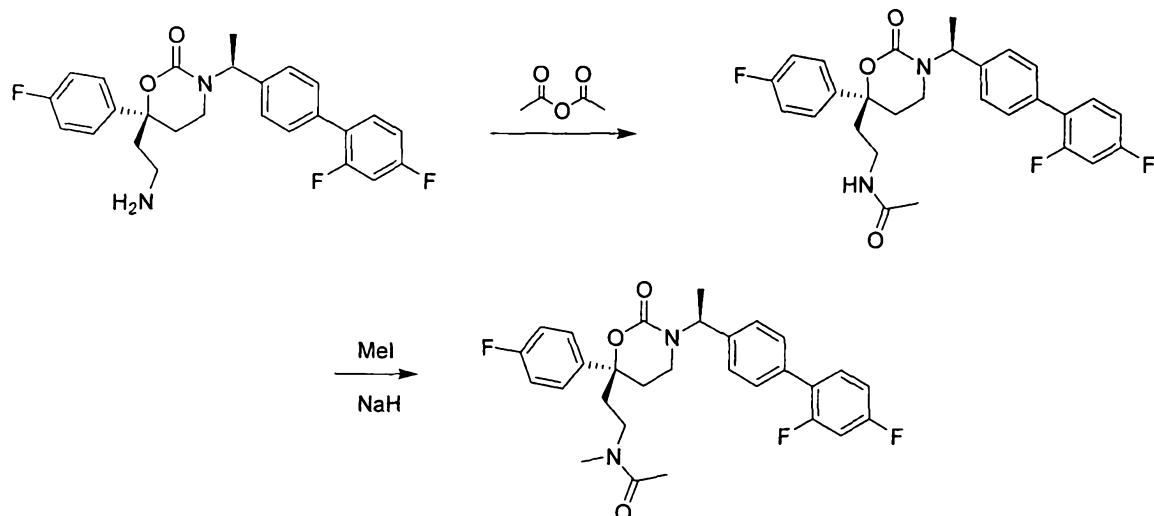
(R)-6-(2-(2H-四唑-5-基)乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



在 0°C 下將 Me_3SnN_3 (89 mg, 0.43 mmol) 添加至 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙腈 (40 mg, 0.086 mmol) 於無水甲苯 (3 mL) 中之溶液中。將混合物回流隔夜。於減壓下移除溶劑且藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 (*R*)-6-(2-(1*H*-四唑-5-基)乙基)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (10 mg, 產率 22%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.20 (m, 3H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.91-2.07 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 6.67-6.90 (m, 7H), 7.01 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.18 (m, 1H)。

實施例 269

N-(2-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)-N-甲基乙醯胺



步驟 1

在 0°C 於 氮 氣 下 將 於 無 水 CH_2Cl_2 (5 mL) 中 之 乙 酸 酞 (30 mg, 0.291 mmol) 逐 滴 添 加 至 (*R*)-6-(2-胺 基 乙 基)-3-((*S*)-1-(2',4'-二 氟 聯 苯 -4- 基)乙 基)-6-(4-氟 苯 基)-1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 (120 mg, 0.264 mmol) 及 吡 呪 (41 mg, 0.528 mmol) 於 無 水 CH_2Cl_2 (5 mL) 中 之 溶 液 中。將 上 述 混 合 物 在 周 圍 溫 度 下 攪 拌 隔 夜。將 混 合 物 用 CH_2Cl_2 稀 釋 且 用 水 洗 滌。將 有 機 層 經 Na_2SO_4 乾 燥 且 濃 縮 以 得 到 粗 產 物， 藉 由 製 備 型 TLC 純 化 該 粗 產 物 以 得 到 *N*-(2-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二 氟 聯 苯 -4- 基)乙 基)-6-(4-氟 苟 基)-2-側 氧 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)乙 基)乙 鹼 胺 (60 mg, 46%)。

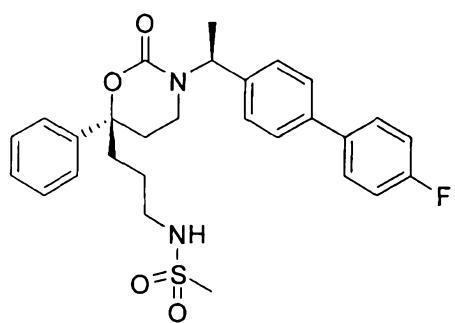
步驟 2

在 0°C 下 將 氢 化 鈉 (15 mg, 0.605 mmol) 添 加 至 *N*-(2-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二 氟 聯 苟 -4- 基)乙 基)-6-(4-氟 苟 基)-2-側 氧 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)乙 基)乙 鹼 胺 (60

mg, 0.121 mmol) 於無水四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中且接著在相同溫度下攪拌 30 分鐘。接著將碘甲烷 (86 mg, 0.605 mmol) 添加至上述混合物中。將反應混合物在室溫下再攪拌 8 小時。將反應混合物傾於冰/水中且用 EtOAc 萃取。將經組合之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由 TLC 純化且藉由製備型 HPLC 分離該殘餘物以得到 *N*-(2-((*R*)-3-((*S*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙基)-*N*-甲基乙醯胺 (9 mg, 15%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.43 \text{ min}$, $m/z = 511$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.26 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 2.22 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 2.94 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.26 (m, 5H)。

實施例 270

N-(3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

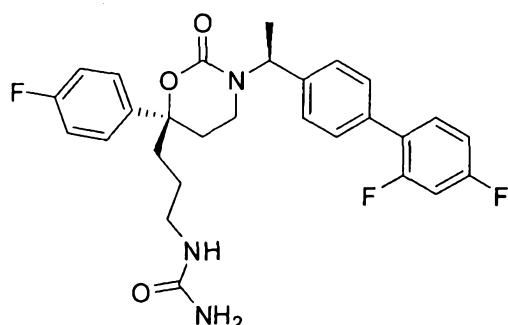


遵循類似於實施例 99 中所述之程序的程序，自(*R*)-6-(3-胺基丙基)-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基

-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.396 \text{ min}$, $m/z = 511.3$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.23-1.34 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 3H), 2.19-2.32 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 5H), 7.31 (m, 2H), 7.33 (m, 2H)。

實施例 271

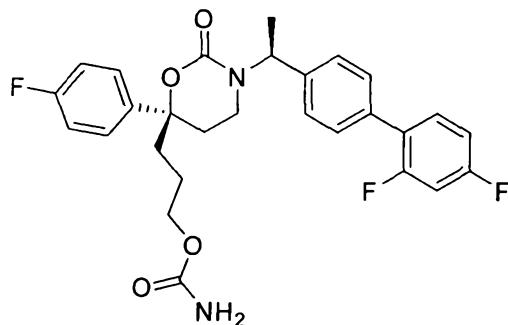
1-(3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)脲



遵循類似於實施例 263 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-胺基丙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.32 \text{ min}$, $m/z = 512$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.44-1.53 (m, 1H), 1.62-1.73 (d, 3H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 2H), 3.13-3.28 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 5.68-5.76 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 5H), 7.36-7.49 (m, 4H), 7.49-7.58 (m, 1H)。

實施例 272

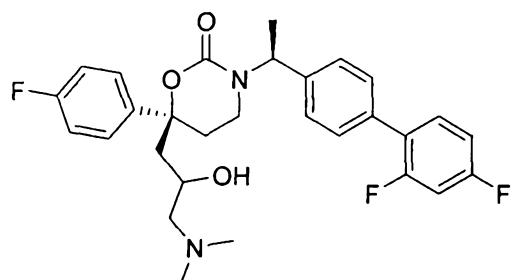
胺 甲 酸 3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二 氟 聯 苯 -4- 基) 乙 基)-6-(4-氟 苯 基)-2-側 氧 基 -1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -6-基)丙 酯



遵循類似於實施例 264 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(2',4'-二 氟 聯 苯 -4- 基) 乙 基)-6-(4-氟 苯 基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。¹H NMR (CD₃OD) 1.31 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 6.98 (m, 6H), 7.21 (m, 4H), 7.31 (m, 1H)。

實施例 273

(6S)-3-((1S)-1-(2',4'-二 氟 聯 苯 -4- 基) 乙 基)-6-(3-(二 甲 基 胺 基)-2-羥丙基)-6-(4-氟 苯 基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



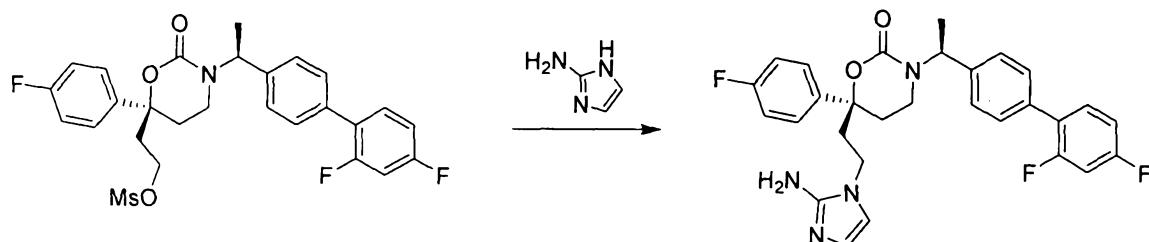
遵循類似於實施例 265 步驟 2 中所述之程序的程序，自 (6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(氧化-2-基甲基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及二甲胺來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.1\text{ min}$ ， $m/z = 513$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.46 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.08 (m, 6H), 2.22 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 6.91 (m, 4H), 7.01 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.30 (m, 3H)。

異構物 2：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.09\text{ min}$ ， $m/z = 513$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.46 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.19 (m, 6H), 2.22 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.00 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.30 (m, 3H)。

實施例 274

(S)-6-(2-(2-胺基-1H-咪唑-1-基)乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

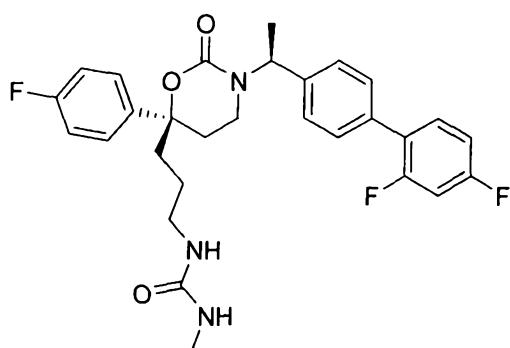


將甲烷磺酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙

基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯(40 mg, 0.07 mmol)、1*H*-咪唑-2-胺(18 mg, 0.21 mmol)、K₂CO₃(29 mg, 0.21 mmol)於乙腈(4 mL)中之混合物加熱至回流隔夜。移除溶劑且在殘餘物在EtOAc與水之間分溶。用EtOAc萃取水層且將經組合之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物。藉由製備型HPLC純化其以得到(R)-6-(2-(1*H*-咪唑-2-基氨基)乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(7 mg, 17%)。LC-MS方法3, t_R = 1.15 min, m/z = 521; ¹H NMR(CDCl₃): 1.55 (m, 3H), 2.16-2.33 (m, 7H), 2.94 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.26 (m, 3H)。

實施例 275

1-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)-3-甲基脲

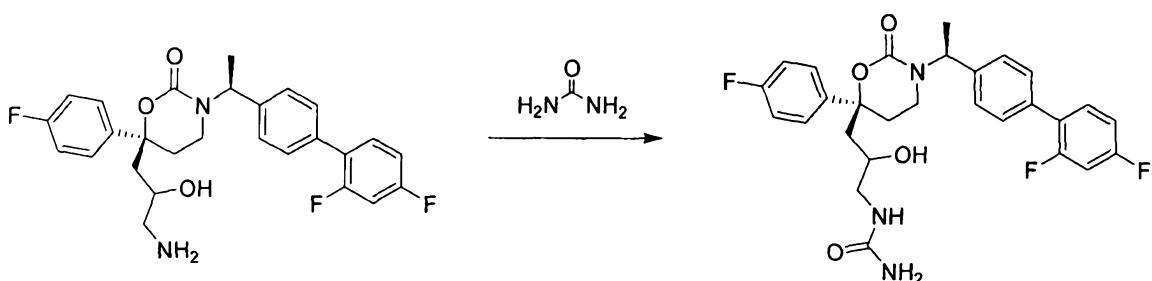


遵循類似於實施例 141 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-氨基丙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙

基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.38 \text{ min}$, $m/z = 526$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.28-1.41 (m, 1H), 1.42-1.53 (d, 3H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.09-2.31 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 2H), 5.56-5.65 (m, 1H), 6.80-6.91 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 3H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H)。

實施例 276

1-((S)-3-((S)-1-((2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2-羥丙基)脲



將 HCl (12 N, 0.05 mL)、脲 (372 mg, 6.2 mmol) 及 EtOH (2 mL) 添加至 $(6S)$ -6-(3-胺基-2-羥丙基)-3-((S)-1-((2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (300 mg, 0.62 mmol) 於 H_2O (10 mL) 中之溶液中。接著將混合物加熱至回流隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且用飽和 NaHCO_3 溶液將 pH 值調整至 9-10。將混合物濃縮且由 CH_2Cl_2 萃取。將經組合之有機層乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC、接著手性製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到兩種異構物。

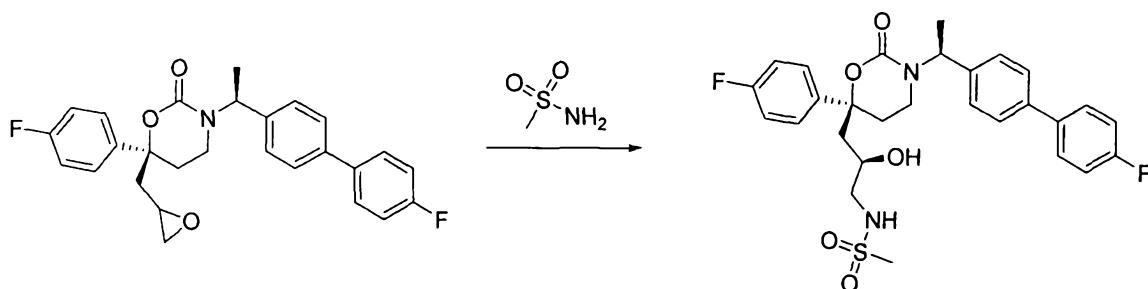
異構物 1(51 mg, 16%): $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$: 1.59 (d, 3H),

2.02 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.62 (s, 3H), 5.59 (q, 1H), 7.00-7.14 (m, 6H), 7.29-7.46 (m, 5H)。445-018-1P

異構物 2 (23 mg, 7%)：LC-MS 方法 3, $t_R = 1.28 \text{ min}$, $m/z = 528$; ^1H NMR (CD_3OD)：1.59 (d, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 4.62 (s, 3H), 5.59 (q, 1H), 6.98-7.14 (m, 6H), 7.29 (m, 2H), 7.45 (m, 3H)。

實施例 277

N-(3-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2-羥丙基)甲磺醯胺



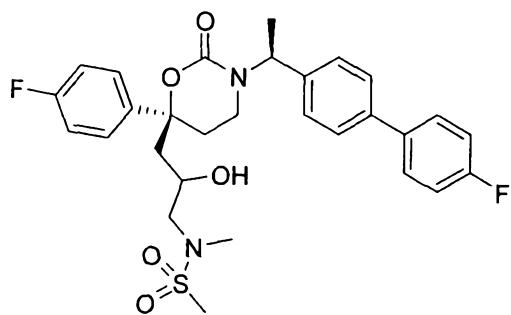
將甲磺醯胺 (57 mg, 0.60 mmol)、 K_2CO_3 (41 mg, 0.30 mmol) 及 $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4$ (101 mg, 0.30 mmol) 添加至以 1,4-二噁烷 (10 mL) 作為溶劑之 3-[1-4-氟聯苯-4-基]-乙基]-6-(4-氟苯基)-6-氧化元基甲基-[1,3]氧化氮雜環己烷-2-酮溶液 (70 mg, 0.15 mmol) 中。接著將反應混合物回流 6 小時。蒸發溶劑後，藉由製備型 HPLC 純化粗產物以得到兩種異構物。

異構物 1(3.4 mg, 4%)：LC-MS 方法 3, $t_R = 1.156$ min, $m/z = 545.1$; ^1H NMR (CDCl_3)：1.48 (m, 3H), 1.86-1.91 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 2.91 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.94-7.08 (m, 6H), 7.23 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 2H)。

異構物 2(12.3 mg, 16%)：LC-MS 方法 3, $t_R = 1.152$ min, $m/z = 545.1$; ^1H NMR (CDCl_3)：1.49 (m, 3H), 2.02-1.11 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 3H), 2.91 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.08 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.41 (m, 2H)。

實施例 278

N-(3-((S)-3-((1S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2-羥丙基)-N-甲基甲磺醯胺



使用類似於實施例 277 中所述之程序的程序，自 3-[1-4-氟聯苯-4-基]-乙基]-6-(4-氟苯基)-6-氧化元基甲基-[1,3]氧化氮雜環己烷-2-酮及 N-甲基甲磺醯胺來製備標題化合物。分離

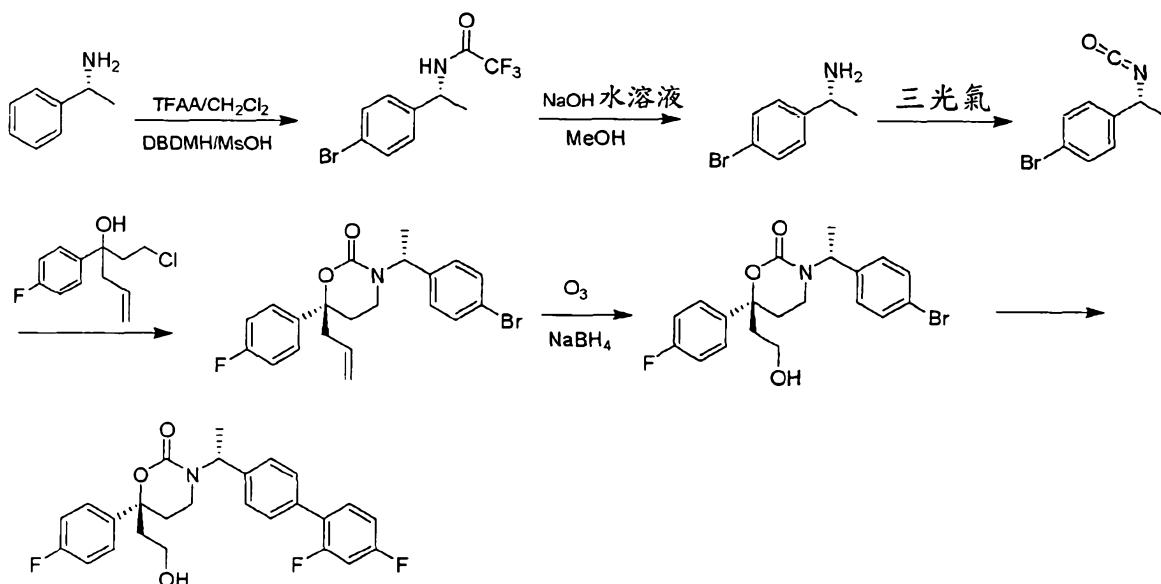
兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.409 \text{ min}$ ， $m/z = 559.1$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.49 (d, 3H), 1.96-2.08 (m, 3H), 2.17-2.38 (m, 3H), 2.69 (m, 5H), 2.68-3.04 (m, 3H), 3.12 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.92-7.07 (m, 5H), 7.22 (m, 5H), 7.39 (m, 2H)。

異構物 2：LC-MS 方法 2， $t_R = 1.397$ ， $m/z = 559.1$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.49 (d, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.78 (d, 6H), 2.91-3.31 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.06 (m, 4H), 7.28 (m, 4H), 7.33 (m, 2H)。

實施例 279

(R)-3-((R)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



將 TFAA(134 mL, 948 mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 (600 mL)

中且在冰水浴中冷卻。逐滴添加 (*S*)-1-苯基丙-1-胺 (112.8 g, 930 mmol) 於 CH₂Cl₂ (200 mL) 中之溶液且接著移除冰浴。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 3 小時。接著在冰浴中冷卻上述混合物且逐滴添加 MsOH (160 mL, 2.5 mol)，接著逐滴添加 DBDMH (130 g, 454 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且接著用水及鹽水中止反應。將經組合之有機相經 NaSO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到呈奶白色固體狀之 (*R*)-*N*-(1-(4-溴苯基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (120 g, 44%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.56 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.50 (m, 2H)。

步驟 2

將 (*R*)-*N*-(1-(4-溴苯基)乙基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (20 g, 68 mmol) 溶解於甲醇 (200 mL) 中且在冰水浴中冷卻。接著將 NaOH 水溶液 (2 M, 100 mL) 添加至上述混合物中。將反應混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮且接著在 CH₂Cl₂ 與水之間分溶。以添加 CH₂Cl₂ 來萃取水層且將經組合之有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到 (*R*)-1-(4-溴苯基)乙胺 (9.8 g, 73%)。¹H NMR (DMSO): 1.19 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.42 (m, 2H)。

步驟 3

在 0°C 下將飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 及接著三光氣 (2.45 g, 8 mmol) 添加至 (*S*)-1-(4-溴苯基)丙-1-胺 (5 g, 25 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之溶液中。接著在 0°C 於氮氣下將反應混合物攪拌 15 分鐘。將反應混合物用 CH₂Cl₂

萃取兩次。將經組合之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到 (*R*)-1-溴-4-(1-異氰酸酯基乙基)苯 (2.5 g, 44%)，其未經純化而用於下一步驟。

步驟 4

在周圍溫度下將 1-氯-3-(4-氯苯基)己-5-烯-3-醇 (1.69 g, 7 mmol) 及 DBU (5.68 g, 33 mmol) 添加至 (*R*)-1-溴-4-(1-異氰酸酯基乙基)苯 (2.5 g, 11 mmol) 於無水 THF (40 mL) 中之溶液中且將反應混合物回流隔夜。用 1 N HCl 水溶液及 EtOAc 萃取反應混合物。將經組合之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由管柱層析純化該殘餘物以得到兩種異構物。

異構物 1: (*R*)-6-烯丙基-3-((*R*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (334 mg, 7%)。¹H NMR (CD_3OD): 1.50 (m, 3H), 2.16-2.38 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.26 (m, 4H)。

異構物 2: (*S*)-6-烯丙基-3-((*R*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。

步驟 5

在 -78°C 下用臭氧處理 (*R*)-6-烯丙基-3-((*R*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (334 mg, 0.80 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之溶液直至反應混合物變成藍色為止。接著用氧氣沖洗混合物以移除過量臭氧。在 0°C 下將 NaBH_4 (273 mg, 7 mmol) 添加至上述混合物中

且在周圍溫度下於氮氣下將反應混合物攪拌 4 小時。將反應混合物用水洗滌且接著用 CH_2Cl_2 萃取兩次。將經組合之有機相經 NaSO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 (*S*)-3-((*R*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (118 mg, 35%)。 ^1H NMR (CD_3OD): 1.50 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.30 (m, 4H)。

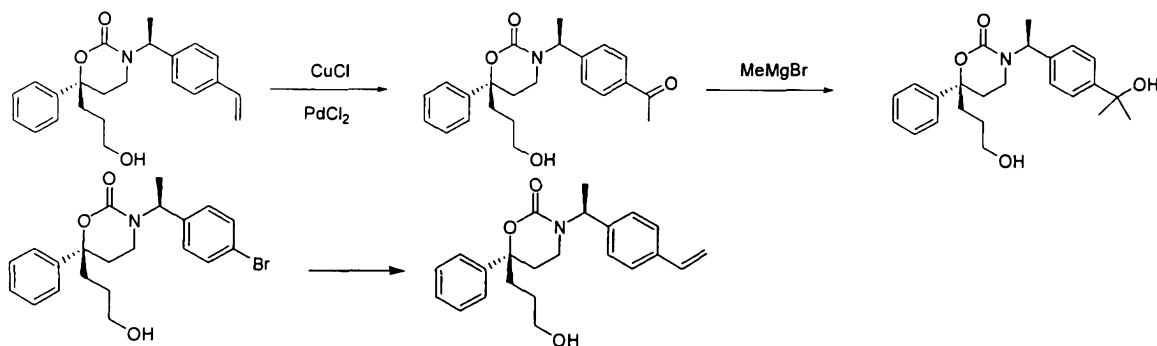
步驟 6

在 0°C 下將 CsCO_3 溶液 (2 M, 1 mL) 添加至 (*S*)-3-((*R*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (109 mg, 0.26 mmol)、2,4-二氟苯基硼酸 (49 mg, 0.31 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0.03 mmol) 於二噁烷 (8 mL) 中之溶液中。接著將反應混合物在氮氣下回流隔夜。將反應混合物用水洗滌且接著用 CH_2Cl_2 萃取兩次。將經組合之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 (*S*)-3-((*R*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (49 mg, 42%)。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.41 \text{ min}$, $m/z = 456$; ^1H NMR (CD_3OD): 1.55 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.22-2.46 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 7.08 (m, 6H), 7.08 (m, 2H), 7.35 (m, 5H)。443-155-3

遵循類似於上文方才步驟 5 及 6 中所述之程序的程序，自 (*S*)-6-烯丙基-3-((*R*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備 (*R*)-3-((*R*)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.47 \text{ min}$, $m/z = 456$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.35 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.22-4.48 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.50 (m, 3H)。

實施例 280

(*R*)-3-((*S*)-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (3 g, 7.2 mmol)、三丁基(乙烯基)錫烷 (2.73 g, 8.64 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 g, 0.87 mmol) 於甲苯 (100 mL) 中之混合物加熱至回流歷時 3 小時。過濾反應混合物，且濃縮濾液以得到粗產物，藉由管柱層析

純化該粗產物以得到 (*R*)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-乙烯基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.8 g, 68%)。

¹H NMR (CDCl₃): 1.32 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.84-2.22 (m, 5H), 2.78 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 5.59 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.18-7.32 (m, 6H)。

步驟 2

向圓底燒瓶中裝入氯化銅(I) (49 mg, 0.5 mmol)，且添加 (*R*)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-乙烯基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (80 mg, 0.2 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液，接著添加 H₂O (0.5 mL) 及氯化鉩(II) (18 mg, 0.1 mmol)。在室溫下於氧氣球下將反應混合物劇烈攪拌隔夜。將反應物用 EtOAc (5 mL) 稀釋且過濾。分離濾液，且用 EtOAc (3 ×) 萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-乙醯基苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (40 mg, 52%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.34 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.11-2.27 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.26 (m, 6H), 7.51 (m, 2H)。

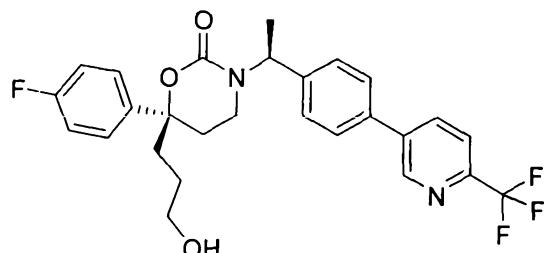
步驟 3

在 -78°C 於 N₂ 下將溴化甲基鎂 (3 M, 1 mL, 1 mmol) 逐滴添加至 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-乙醯基苯基)乙基)-6-(3-羥丙

基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(40 mg, 0.1 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌2天。用水中止反應，且使各層分離。用EtOAc(3×)萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型HPLC純化該粗產物以得到(R)-3-((S)-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(5 mg, 13%)。¹H NMR(CDCl₃): 1.31 (m, 1H), 1.44 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 2.11-2.25 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.27 (m, 5H)。LC-MS方法2, t_R = 1.141 min, m/z = 420。

實施例 281

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

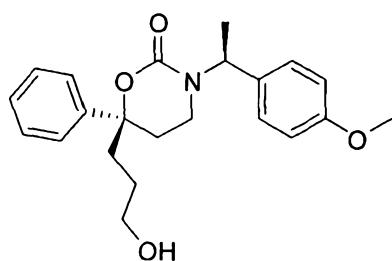


遵循類似於實施例64中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及2-三氟甲基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法3, t_R = 1.36 min, m/z = 459.3; ¹H NMR(CDCl₃) 1.40 (m, 1H), 1.51 (m, 3H), 1.63 (m, 1H),

1.70-1.98 (m, 3H), 2.11-2.33 (m, 3H), 2.95 (m, 1H),
 3.50-3.63 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 7.20 (m, 2H),
 7.29 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.78
 (m, 1H)。

實施例 282

6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-
 氧氮雜環己烷-2-酮



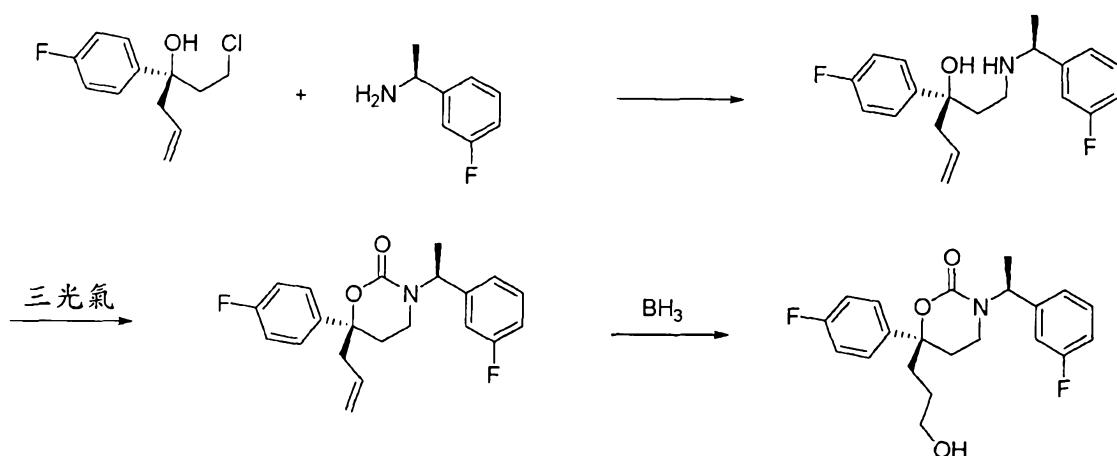
遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.092 \text{ min}$, $m/z = 761.3$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.26-1.49 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.23 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 7.31 (m, 5H)。

遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備(S)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 2, $t_R =$

2.149 min, m/z = 761.3; ^1H NMR (CDCl_3) 0.93 (m, 1H), 1.17 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.67 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.31 (m, 2H)。

實施例 283

(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮



步驟 1

在室溫下於 N_2 下攪拌 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇 (547 mg, 2.4 mmol)、(S)-1-(3-氟苯基)乙胺 (500 mg, 3.6 mmol)、 K_2CO_3 (662 mg, 4.8 mmol) 及 KI (797 mg, 4.8 mmol) 於無水 CH_3CN (15 mL) 中之混合物。接著將溶液回流隔夜。濾除固體，且於減壓下移除溶劑。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 3-(4-氟苯基)-1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基胺基)己-5-烯-3-醇 (350 mg, 44%)。

步驟 2

在 0°C 於 N₂ 下將三光氣 (155 mg, 0.52 mmol) 逐份添加至 3-(4-氟苯基)-1-((S)-1-(3-氟苯基)乙基胺基)己-5-烯-3-醇 (350 mg, 1.1 mmol) 及 Et₃N (333 mg, 3.3 mmol) 於無水 CH₂Cl₂ (6 mL) 中之溶液中。接著將溶液回流隔夜。於減壓下移除溶劑後，藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (80 mg, 21%)。

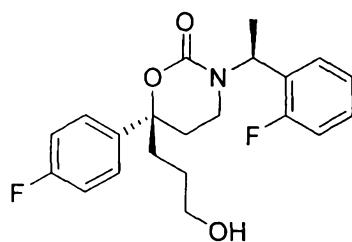
步驟 3

在 0°C 下將 BH₃.THF (0.2 mL, 0.2 mmol, 1 M) 逐滴添加至 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (80 mg, 0.392 mmol) 於無水 THF (4 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌 2 小時後，將反應混合物冷卻至 0°C 且相繼添加水 (1 mL)、NaOH 水溶液 (0.5 mL, 3 M) 及 H₂O₂ (0.3 mL, 30%)。將混合物在室溫下攪拌 2-3 小時且用水 (8 mL) 稀釋。用 0.5 N HCl 水溶液將 pH 值調整至 6-7。使各層分離，且用 EtOAc (3 × 6 mL) 萃取水相。將經組合之有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且於真空中濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (40 mg, 48%)。LC-MS 方法 2, t_R = 2.151 min, m/z = 332.1; ¹H NMR (CDCl₃): 1.31 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.13 (m, 1H),

7.19 (m, 4H), 7.37 (m, 1H)。

實施例 284

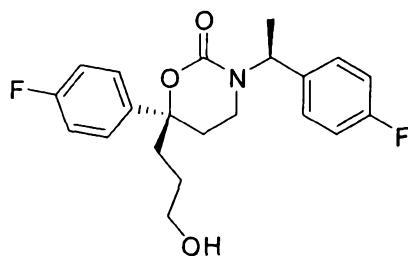
(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(2-氟苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 283 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 (S)-1-(2-氟苯基)乙胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.12 \text{ min}$, $m/z = 332.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.24-1.41 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.61-1.72 (m, 1H), 2.03-2.38 (m, 2H), 2.10-2.28 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 4.22 (t, 1H), 5.70 (q, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.99 (m, 3H), 7.16 (m, 4H)。

實施例 285

(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮

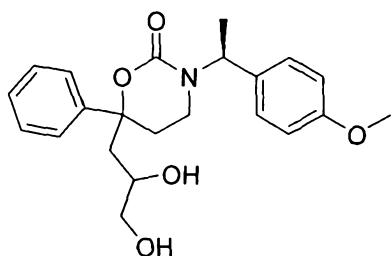


遵循類似於實施例 283 中所述之程序的程序，在步驟 1

中使用 (S)-1-(4-氟苯基)乙胺來製備標題化合物。LC-MS 方
法 3, $t_R = 1.155 \text{ min}$, $m/z = 332.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)
1.25-1.38 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.81-1.98 (m,
2H), 2.11-2.23 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.58 (t,
1H), 6.75 (t, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.18 (t, 2H)。

實施例 286

6-(2,3-二羥丙基)-3-((1S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基
-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 173 中所述之程序的程序，自 (R)-6-
烯丙基-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己
烷-2-酮來製備 (6S)-6-(2,3-二羥丙基)-3-((1S)-1-(4-甲氧苯
基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。分離兩種異構物。

異構物 1: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.156 \text{ min}$, $m/z = 386$;
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.41 (d, 3H), 1.98 (dd, 1H), 2.6 (m, 1H),
2.16 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.41 (m, 1H),
3.53 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 5.51 (q, 1H), 6.54
(d, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.21-7.32 (m, 5H)。

異構物 2: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.166 \text{ min}$, $m/z = 386.1$;
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.41 (d, 3H), 1.89 (dd, 1H), 2.02-2.14 (m,

1H), 2.8 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 3H), 2.71-2.82 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.339 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 5.51 (q, 1H), 6.58 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.19-7.31 (m, 5H)。

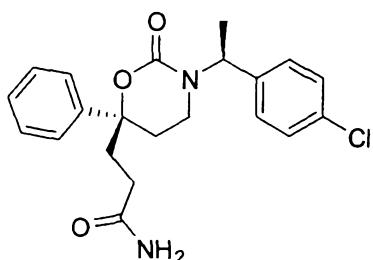
遵循類似於實施例 173 中所述之程序的程序，自(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備(6R)-6-(2,3-二羥丙基)-3-((1S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。分離兩種異構物。

異構物 3：LC-MS 方法 2, $t_R = 1.964 \text{ min}$, $m/z = 386.2$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.18 (d, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.90 (d, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.18 (d, 1H), 2.48-2.67 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.68 (q, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.21-7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 2H)。

異構物 4：LC-MS 方法 2, $t_R = 1.937 \text{ min}$, $m/z = 386.2$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.18 (d, 3H), 1.92-2.12 (m, 4H), 2.25 (d, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.63 (q, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.34 (m, 2H)。

實施例 287

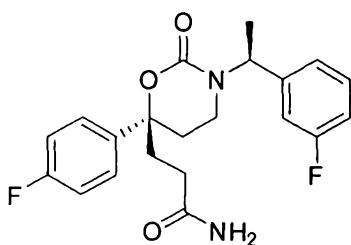
3-((R)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.118 \text{ min}$, $m/z = 343.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.45 (d, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.01-2.28 (m, 5H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.21-7.33 (m, 4H)。

實施例 288

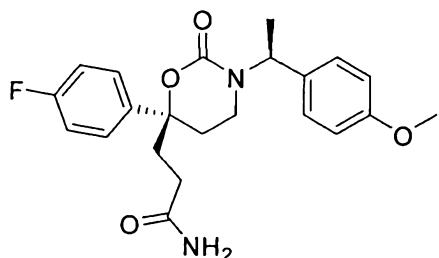
3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自 (R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.998 \text{ min}$, $m/z = 345.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.39 (d, 3H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.52 (q, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.18 (t, 2H)。

實施例 289

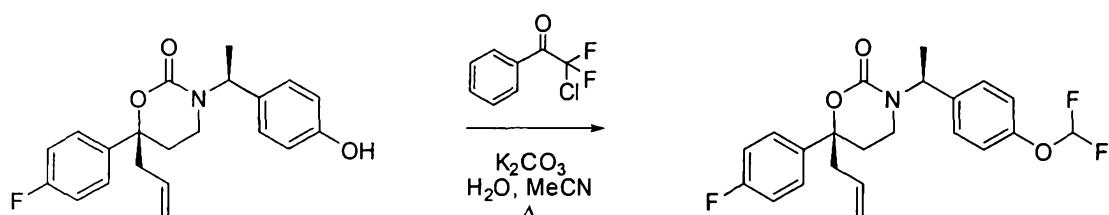
3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.953 \text{ min}$, $m/z = 401.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.42 (d, 3H), 1.35-1.98 (m, 1H), 2.05-2.22 (m, 5H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.55 (q, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.17 (m, 2H)。

實施例 290

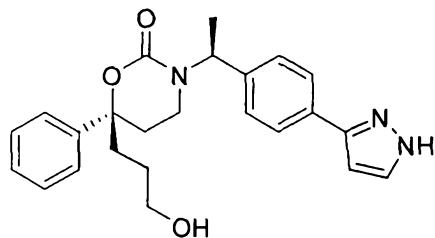
(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



在室溫下將 2-氯-2,2-二氟苯乙酮 (1.6500 g, 8.66 mmol) 添加至 (*R*)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((*S*)-1-(4-羥苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (0.5227 g, 1.47 mmol)、 K_2CO_3 (7.7665 g, 56.2 mmol)、 CH_3CN (6 mL) 及 H_2O (6 mL) 之混合物中。將反應燒瓶密封，且將混合物在 80°C 下加熱且攪拌 4 小時。接著將混合物用 CH_2Cl_2 稀釋，用 6 N HCl (17.5 mL) 中止反應，用 CH_2Cl_2 萃取且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10% → 90% CH_3CN/H_2O 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% CH_3CN/H_2O 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.2780 g (47%) (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.90$ min, $m/z = 406$ (M+1); ¹H NMR (CD_3OD) 7.25-7.21 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.65 (t, $J = 74.1$ Hz, 1H), 5.66-5.56 (m, 1H), 5.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.99-4.92 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

實施例 291

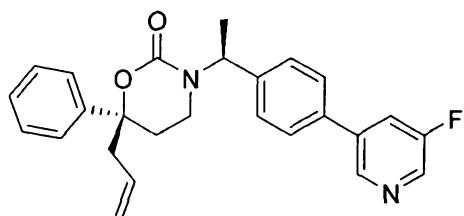
(*R*)-3-((*S*)-1-(4-(1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及吡唑-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.808$ min, $m/z = 362.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.48 (d, 3H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 2H), 5.61 (q, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.19-7.30 (m, 6H), 7.43 (d, 2H), 7.52 (s, 1H)。

實施例 292

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

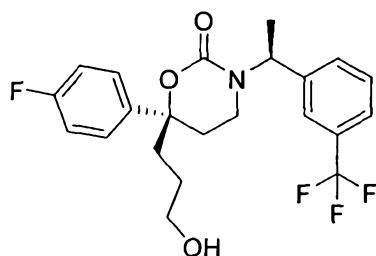


使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及 5-氟吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.84$ min, $m/z = 417$ ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3) 8.58 (s,

1H), 8.45 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.93 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5.80-5.68 (m, 2H), 5.11-5.03 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.41-2.21 (m, 3H), 1.55 (d, 3H, $J = 7$ Hz)。

實施例 293

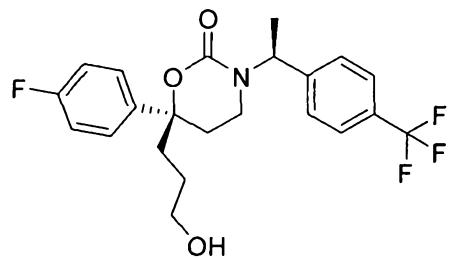
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.103$ min, $m/z = 382$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.32-1.45 (m, 1H), 1.51 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.03-2.22 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.36 (m, 1H)。

實施例 294

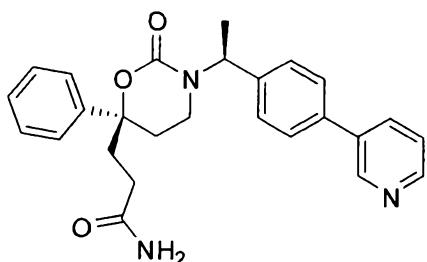
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.112 \text{ min}$, $m/z = 382$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.23-1.48 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.63 (q, 1H), 6.97 (m, 4H), 7.16-7.31 (m, 2H), 7.33 (d, 2H)。

實施例 295

3-((R)-2-側氨基-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

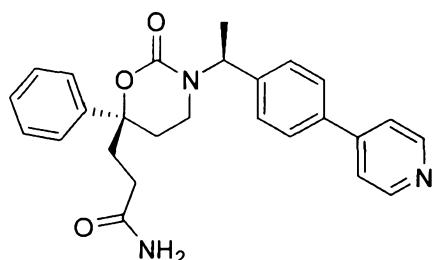


遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.381 \text{ min}$, $m/z = 430.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.56 (m,

3H), 1.92-2.03 (m, 3H), 2.18-2.37 (m, 5H), 2.51 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 5.29-5.61 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 8H), 7.77 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.72 (s, 1H)。

實施例 296

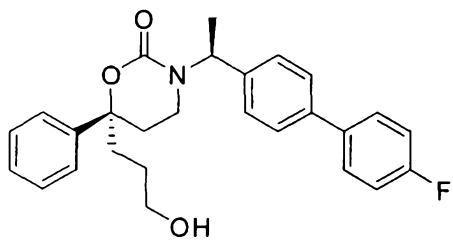
3-((R)-2-側 氧 基 -6- 芬 基 -3-((S)-1-(4-(吡 啶 -4- 基)苯 基)乙 基)-1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -6-基)丙 鹽 胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-羥丙基)-6-芬基-3-((S)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.327 \text{ min}$, $m/z = 430.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.49 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.12-2.34 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 5.46 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.19-7.42 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.76 (m, 2H)。

實施例 297

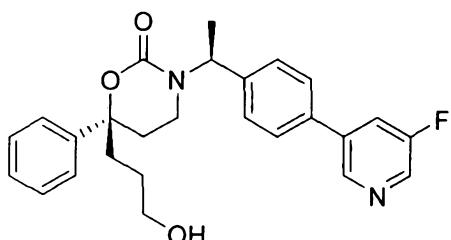
(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-芬基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.463$ min， $m/z = 433.21$ ； ^1H NMR (CDCl_3) 1.28 (d, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 5.80 (q, 1H), 7.12 (t, 2H), 7.28-7.42 (m, 7H), 7.49 (m, 4H)。

實施例 298

(R)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

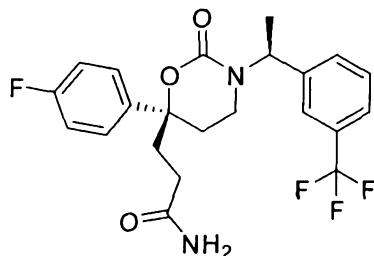


遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.5$ min， $m/z = 457 (\text{M}+\text{Na})$ ； ^1H NMR (CDCl_3) 8.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.74-7.71 (dd, 1H, $J = 2, 9$ Hz), 7.41-7.27 (m,

7H), 7.05 (dd, 2H, $J = 3, 8$ Hz), 5.74-5.68 (m, 1H), 4.27-4.24 (t, 1H, $J = 6, 6$ Hz), 3.60-3.57 (t, 1H, $J = 6, 6$ Hz), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.73-1.70 (1H, m), 1.57 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1.41-1.37 (m, 1H)。

實施例 299

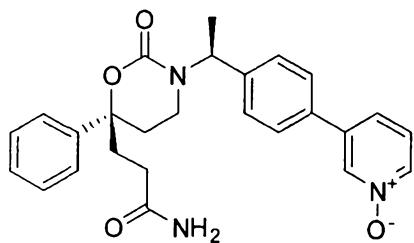
3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-((S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.194$ min, $m/z = 439.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.49 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.36 (m, 1H)。

實施例 300

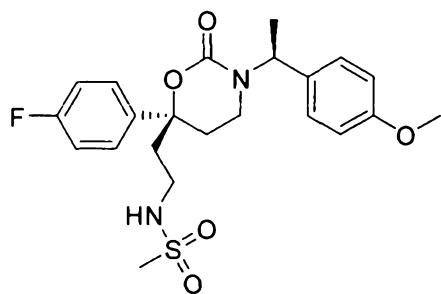
3-(4-((S)-1-((R)-6-(3-胺基-3-側氧基丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)吡啶 1-氧化物



遵循類似於實施例 222 所述之程序的程序，自 3-((R)-2-側氨基-6-苯基-3-((S)-1-((4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.476 \text{ min}$, $m/z = 445.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.56 (d, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.18-2.37 (m, 5H), 2.47-2.58 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.70 (q, 1H), 7.03 (q, 2H), 7.26-7.38 (m, 9H), 8.20 (d, 1H), 8.49 (s, 1H)。

實施例 301

N-((S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-((4-甲氧基苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺

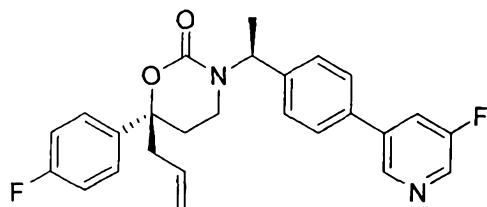


遵循類似於實施例 99 中所述之程序的程序，自 (R)-6-(2-胺基乙基)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-((4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.017 \text{ min}$, $m/z = 451$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.48 (d, 3H),

2.06-2.22 (m, 5H), 2.82 (s, 4H), 2.92-3.02 (m, 1H),
 3.08-3.19 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.55 (q, 1H), 6.59 (d, 2H),
 6.82 (d, 2H), 7.01 (t, 2H), 7.18 (t, 2H)。

實施例 302

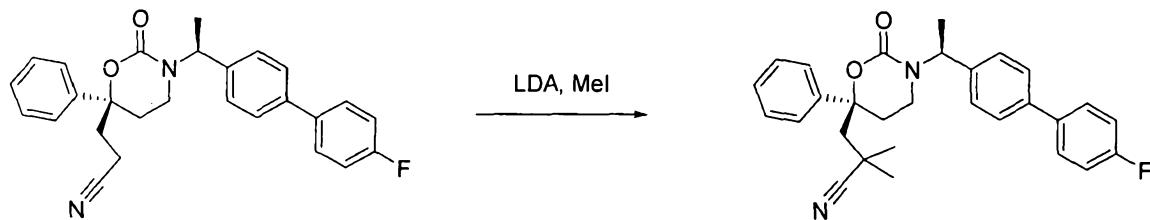
(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)
 苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法
 1, $t_R = 1.84 \text{ min}$, $m/z = 435 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 8.58 (t, 1H, $J = 1.5, 1.5 \text{ Hz}$), 8.44 (d, 1H, $J = 3 \text{ Hz}$), 7.51-7.48 (ddd, 1H, $J = 9, 4, 2 \text{ Hz}$), 7.33-7.262 (m, 4H), 7.04 (at, $J = 9, 9 \text{ Hz}$), 6.98 (d, 2H, 8 Hz), 5.76-5.66 (m, 2H), 5.11-5.00 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.65-2.5 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H) 2.31-2.18 (m, 2H), 1.55 (d, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$)。

實施例 303

3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈

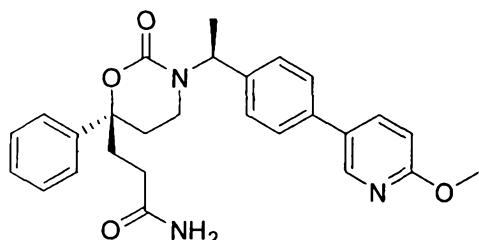


在冰浴中於 N_2 保護下將 LiHMDS (1 mL/1 M) 紓慢地逐滴添加至 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙腈 (35 mg, 0.08 mmol) 於無水 THF (15 mL) 中之溶液中。添加後，添加 HMPA (31 mg, 0.16 mmol)，且將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。接著緩慢地逐滴添加 MeI (114 mg, 0.8 mmol)。將混合物攪拌 4 小時且冷卻至 0°C。將 LiHMDS (1 mL/1 M) 及 HMPA (31 mg, 0.16 mmol) 添加至上述溶液中。將混合物攪拌 1 小時，且添加 MeI (114 mg, 0.8 mmol)。接著將混合物攪拌隔夜。用飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) 中止反應，且用 EtOAc (3×10 mL) 萃取混合物。將經組合之有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由層析純化殘餘物以得到 3-{{(*R*)-3-((*S*)-[1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基]-2-側氧基-6-苯基-[1,3]氧化雜環己烷-6-基}-2,2-二甲基-丙腈 (10 mg, 27%)。

LC-MS 方法 3, $t_R = 1.323$ min, $m/z = 479.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.18 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.37 (t, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.10 (s, 2H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.81-2.91 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.37 (m, 2H)。

實施例 304

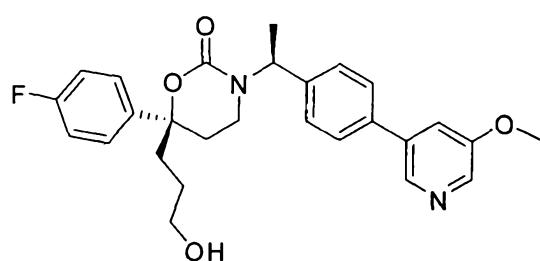
3-((R)-3-((S)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 64 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺及 6-甲氧基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.106 \text{ min}$, $m/z = 460.2$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.54 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.56 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 8H), 7.93 (m, 1H), 8.28 (m, 1H)。

實施例 305

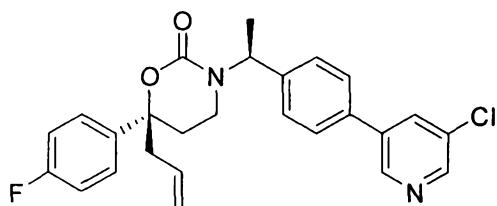
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 64 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及5-甲氧基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法2, $t_R = 1.694\text{ min}$, $m/z = 465.2$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.34 (m, 1H), 1.53 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 2.18-2.32 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.69 (m, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.24 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 8.25 (m, 1H), 8.34 (m, 1H)。

實施例 306

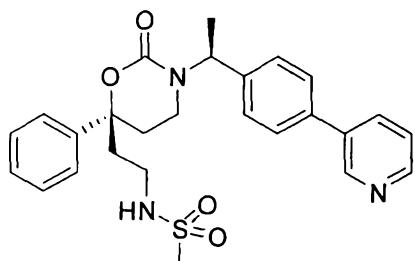
(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(5-氯吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 64 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及5-氯吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法1, $t_R = 1.97\text{ min}$, $m/z = 451(M+1)$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.68 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$), 8.59 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$), 7.94 (t, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.04 (ap q, 2H, $J = 9, 17\text{ Hz}$), 5.75-5.65 (m, 2H), 5.12-5.02 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.41-2.17 (m, 3H), 1.56 (d, 3H, $J = 7\text{ Hz}$)。

實施例 307

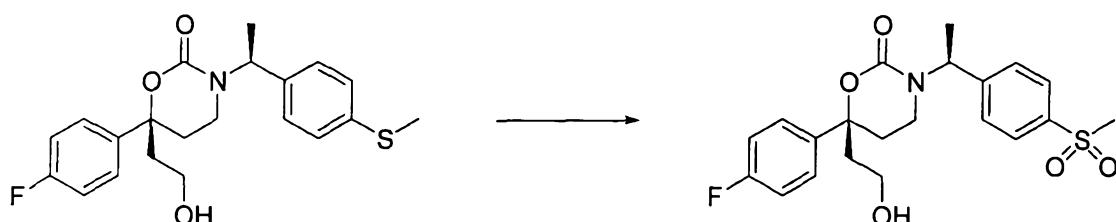
N-(2-((S)-2-側 氧 基 -6- 芬 基 -3-((S)-1-(4-(吡 啶 -3- 基) 芬 基)乙 基)-1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基) 甲 磺 鹽 肪



遵循類似於實施例 99 中所述之程序的程序，自 (R)-6-(2-胺基乙基)-6-芬基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)芬基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.525 \text{ min}$, $m/z = 480.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.52 (d, 3H), 2.05-2.32 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 5.63 (q, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.05-7.22 (m, 2H), 7.23-7.40 (m, 6H), 7.71 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.66 (s, 1H)。

實施例 308

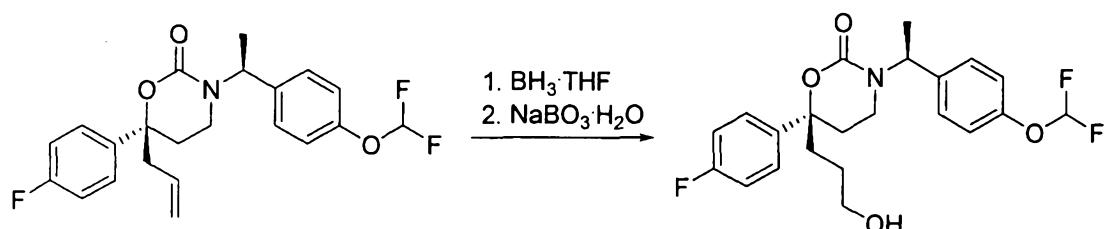
(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 229 中所述之條件的條件來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.18 \text{ min}$, $m/z = 422 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.66 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.04 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.51 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.05 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 309

(R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

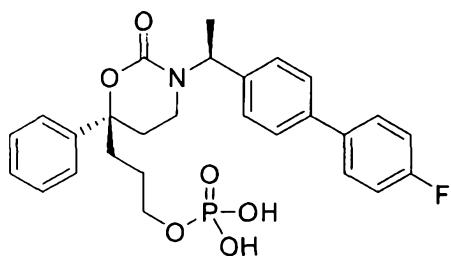


將 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (0.2780 g, 0.686 mmol, 1.0 當量) 於 THF (20 mL) 中之溶液脫氣且接著用冰鹽浴 (-9°C) 冷卻。將 1.0 M $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 複合物於 THF 中之溶液 (1.5 mL, 1.5 mmol, 2.2 當量) 添加至此溶液中。將所得混合物緩慢溫至室溫，同時攪拌隔夜 (21 小時)，且接著用 H_2O (3 mL) 及 $\text{NaBO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.680 g, 6.8 mmol, 10 當量) 中止反應。將混合物在室溫下劇烈攪拌隔夜且接

著用 CH_2Cl_2 稀釋，且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由用己烷/乙酸乙酯溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 0.2337 g (80%) (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.59 \text{ min}$, m/z 446 (MNa^+), 380, 210, 171; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27-7.23 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.67 (t, $J = 74.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.48 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.29-1.20 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -83.95 (d, $J = 73.8 \text{ Hz}$), -117.51 (m)。

實施例 310

二氫磷酸 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側
氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙酯

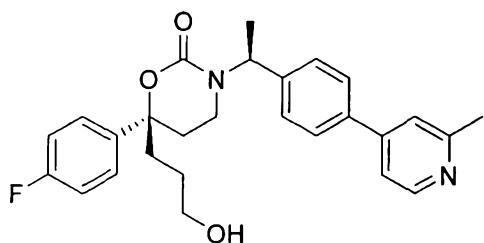


遵循類似於實施例 151 中所述之程序的程序，自 (*R*)-3-((*S*)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.63 \text{ min}$, $m/z = 514 (\text{M}+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.48-7.44

(m, 2H), 7.34-7.24 (m, 7H), 7.07 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.51 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.84 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.44-1.35 (m, 1H)。

實施例 311

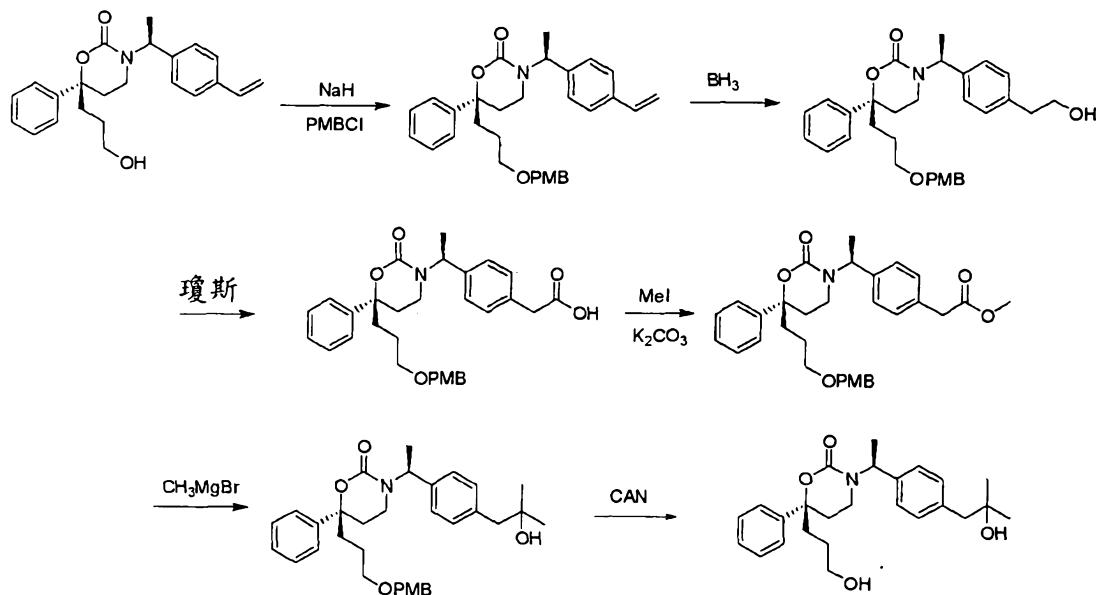
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 64 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.29$ min, $m/z = 431$ ($M+1$)；
 1H NMR ($CDCl_3$) 8.71 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7.7 (s, 1H), 7.49 (t, 2H, $J = 7, 7$ Hz), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.09-7.02 (aq, 2H, $J = 9, 17$ Hz), 5.73 (q, 1H, $J = 7, 14$ Hz), 4.27 (t, 1H, $J = 6, 6$ Hz), 3.60 (t, 1H, $J = 6, 6$ Hz), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.41-2.25 (m, 3H), 2.06-1.90 (m, 2H) 1.73-1.64 (m, 1H), 1.58 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1.40-1.33 (m, 1H)。

實施例 312

(R)-3-((S)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0°C 下將 (R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-乙烯基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (800 mg, 2.2 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液添加至 NaH (180 mg, 4.4 mmol) 於 THF (5 mL) 中之懸浮液中。將所得混合物攪拌 30 分鐘。接著將 PMBCl (520 mg, 3.3 mmol) 添加至上述混合物中。將混合物攪拌 3 小時。用 NH₄Cl 水溶液中止反應。將有機相分離且濃縮以得到粗 (R)-6-(3-(4-甲氧基苄基)丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-乙烯基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮，其未經純化而用於下一步驟 (460 mg, 46%)。

步驟 2

在 0°C 於氮氣氣氛下將 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.6 mL, 1 mol/L) 添加至 (*R*)-6-(3-(4-甲氧基苄氧基)丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-乙烯基苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (260 mg, 0.536 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 2 小時。用水中止反應。接著將 NaOH 水溶液 (1 mol/L, 2 mL) 及 H_2O_2 (1 mL) 添加至上述混合物中。將所得混合物攪拌 1.5 小時。用 EtOAc 萃取混合物且濃縮經組合之有機相以得到粗 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(2-羥乙基)苯基)乙基)-6-(3-(4-甲氧基苄氧基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (260 mg, 96%)，其未經純化而用於下一步驟。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.32$ (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 5.53 (q, 1H), 6.71-6.88 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 7.26 (m, 4H)。

步驟 3

將瓊斯試劑 (0.25 mL, 2.5 mol/L) 添加至 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(2-羥乙基)苯基)乙基)-6-(3-(4-甲氧基苄氧基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (260 mg, 0.517 mmol) 於丙酮 (2 mL) 中之溶液中且將所形成之混合物攪拌 30 分鐘。用 EtOAc 萃取混合物。濃縮經組合之有機層以得到粗 2-((*S*)-1-((*R*)-6-(3-(4-甲氧基苄氧基)丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯基乙酸 (260 mg, 97%)，其未經純化而用於下一步驟。

步驟 4

將 CH_3I (0.2 g, 1 mmol) 添加至 2-((S)-1-((R)-6-(3-(4-甲氧基苄氧基)丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氫氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基乙酸 (260 mg, 0.50 mmol) 及 K_2CO_3 於 DMF (2 mL) 中之混合物中。將所得混合物攪拌隔夜。過濾固體，且濃縮濾液以得到粗產物，藉由 TLC 純化該粗產物以得到 2-((S)-1-((R)-6-(3-(4-甲氧基苄氧基)丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氫氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基乙酸甲酯 (100 mg, 37%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.42$ (d, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 5.56 (q, 1H), 6.73 (m, 4H), 6.92 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.25 (m, 5H)。

步驟 5

在 -78°C 下將溴化甲基鎂 (0.3 mL, 3 mol/L) 添加至 2-((S)-1-((R)-6-(3-(4-甲氧基苄氧基)丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氫氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基乙酸甲酯 (100 mg, 0.188 mmol) 於 THF (2 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 3 小時。由 NH_4Cl 水溶液中止反應。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由 TLC 純化該粗產物以得到 (R)-3-((S)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮 (10 mg, 10%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.08$ (d, 6H), 1.19 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.04-2.19 (m, 4H), 2.53 (s, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.54

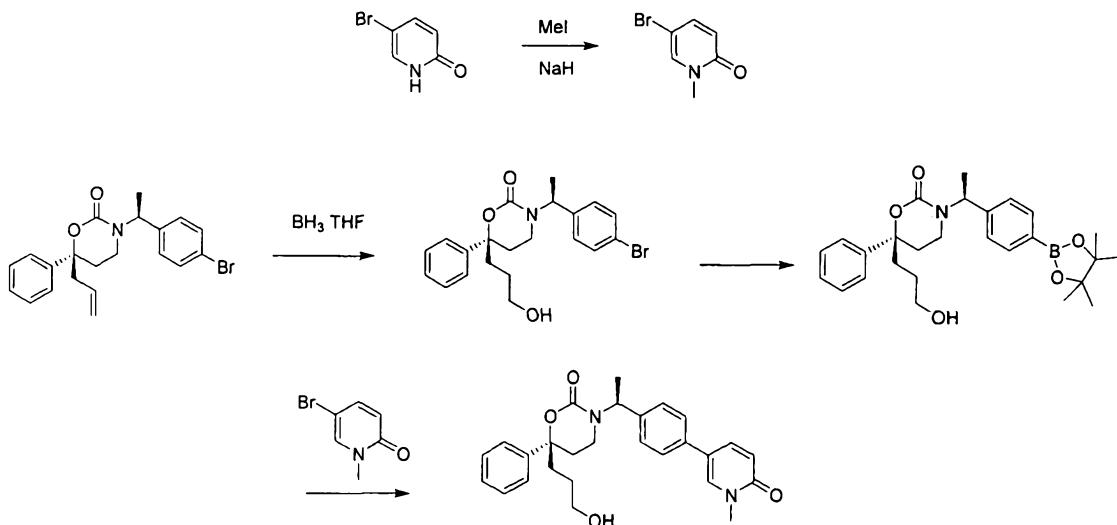
(q, 1H), 6.74 (m, 5H), 6.82 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.23 (m, 4H)。

步驟 6

將 CAN (100 mg) 添加至甲基 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基)乙基)-6-(3-(4-甲氧基苄氧基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮(10 mg, 0.188 mmol)於 DCM/H₂O (10:1, 2 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 3 小時。將反應物用水洗滌且用 CH₂Cl₂ 萃取。濃縮經組合之有機相以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基)乙基)-6-(3-(4-甲氧基苄氧基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (0.8 mg, 10%)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.191 min, m/z = 411.24; ¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.81 (m, 4H), 1.09 (d, 6H), 1.43 (d, 3H), 1.64 (m, 3H), 1.92 (m, 3H), 2.16-2.26 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 5.62 (q, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.26 (m, 4H)。

實施例 313

(*R*)-6-(3-羥丙基)-3-((*S*)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0°C 下將 5-溴 吡啶-2(1H)-酮 (8.6 g, 0.05 mol) 於 THF (120 mL) 中之溶液添加至 NaH (4.8 g, 0.2 mol) 於 THF (10 mL) 中之懸浮液中。將所得混合物攪拌 1 小時且添加 CH₃I (35.5 g, 0.25 mol)。將混合物攪拌 3 小時。用 NH₄Cl 水溶液中止反應。濃縮有機相以得到粗產物，藉由管柱層析純化該粗產物以得到 5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (8.9 g, 96.78%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.5 (s, 3H), 6.52 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.45 (m, 1H)。

步驟 2

在 0°C 於氮氣氣氛下將 BH₃·THF (25 mL, 1 mol/L, 25 mmol) 添加至 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (5 g, 12.5 mmol) 於四氫呋喃 (60 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 2 小時。用水中止反應。接著將 NaOH (3 mol/L, 10 mL) 及 H₂O₂ (15 mL) 添加至上述混合物中。當反應結束時，用 EtOAc 萃取混合

物。濃縮經組合之有機相以得到粗產物，藉由管柱層析純化該粗產物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (2.5 g, 40%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (t, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 3H), 3.57 (t, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H)。

步驟 3

在氮氣氣氛下將雙(頻哪醇根基)二硼 (1.58 g, 6.3 mmol)、KOAc (1.51 g, 15.4 mmol) 及 PdCl₂ (130 mg, 0.16 mmol) 添加至 ((*R*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (2 g, 4.8 mmol) 於 DMSO (30 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物在 90°C 下攪拌 20 小時。將反應物用水中止反應且用 EtOAc 萃取。濃縮經組合之有機相以得到粗產物，藉由管柱層析純化該粗產物以得到 (*R*)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.7 g, 77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (t, 1H), 1.33 (S, 11H), 1.43 (m, 2H), 1.48 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.1-2.3 (t, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 5.5 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.48 (m, 2H)。

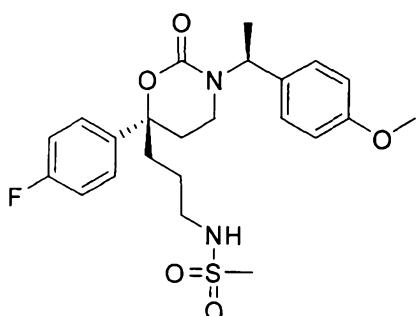
步驟 4

將 (*R*)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-

-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(1.7 g, 3.7 mmol)及5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(816 mg, 4.4 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (200 mg)及 Cs_2CO_3 水溶液(4 mL, 2 M)於1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物攪拌且加熱至回流歷時2小時。當反應結束時，將混合物用水洗滌且用EtOAc萃取，且將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物，藉由製備型TLC純化該粗產物以得到(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(614 mg, 37%)。LC-MS方法2, $t_R = 1.075\text{ min}$, $m/z = 447.1$; 1H NMR($CDCl_3$): $\delta = 1.38\text{ (m, 1H)}$, 1.47 (d, 3H) , 1.73 (m, 2H) , 1.98 (m, 2H) , 2.20 (m, 1H) , 2.31 (m, 2H) , 2.94 (m, 1H) , 3.51 (m, 2H) , 3.56 (s, 3H) , 5.63 (m, 1H) , 6.67 (m, 1H) , 6.87 (m, 2H) , 7.05 (m, 2H) , $7.31\text{--}7.41\text{ (m, 6H)}$, 7.48 (m, 1H) 。

實施例 314

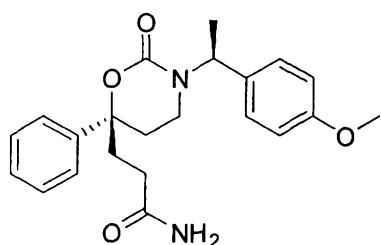
N-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 319 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-胺基丙基)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.032 \text{ min}$, $m/z = 465.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.28-1.40 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 4H), 3.06 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.18 (m, 2H)。

實施例 315

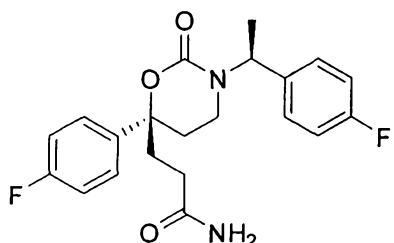
3-((R)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.166 \text{ min}$, $m/z = 383.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.43 (d, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 5.42 (s, 1H), 5.55 (q, 1H), 6.58 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.26 (m, 3H)。

實施例 316

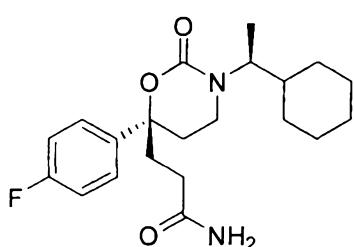
3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 所述之程序的程序，自 (R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.212$ min， $m/z = 410.9$ ； ^1H NMR (CDCl_3) 1.48 (d, 3H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 5H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.18 (m, 2H)。

實施例 317

3-((R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

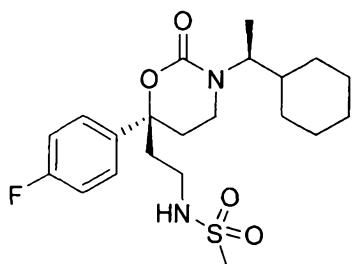


遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自

(R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.304 \text{ min}$, $m/z = 398.9$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.13 (d, 6H), 1.20 (s, 2H), 1.37-1.71 (m, 6H), 1.83-1.95 (m, 1H), 2.04-2.20 (m, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.01 (t, 2H), 7.22 (m, 2H)。

實施例 318

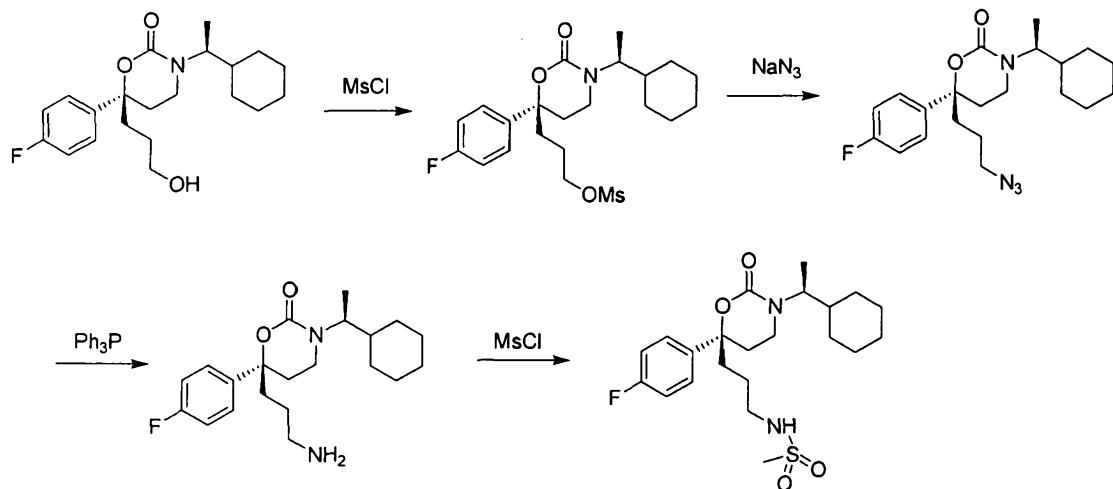
N-(2-((S)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 99 中所述之程序的程序，自(R)-6-(2-氨基乙基)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.373 \text{ min}$, $m/z = 427$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.04 (d, 6H), 1.20 (s, 1H), 1.38-1.54 (m, 3H), 1.55-1.68 (m, 4H), 2.02-2.21 (m, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.91-3.02 (m, 2H), 3.05-3.18 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 7.04 (t, 2H), 7.23 (m, 2H)。

實施例 319

N-(3-((R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺



步驟 1

在 0°C 下將 Et₃N(290 mg, 2.87 mmol) 及 MsCl(196 mg, 1.72 mmol) 添加至 (R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (200 mg, 0.55 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之溶液中。將反應溶液在室溫下攪拌 2 小時。將反應物用 H₂O 中止反應且用 CH₂Cl₂ 萃取。濃縮有機相以得到甲烷磺酸 3-((R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酯 (240 mg, 92%)。

步驟 2

將 Na₃N (112 mg, 1.72 mmol) 添加至 甲烷磺酸 3-((R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酯 (240 mg, 0.54 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中。在 100°C 下攪拌 3 小時後，用 H₂O 中止反應，

且用 EtOAc 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌且濃縮以得到 (R)-6-(3-疊氮基丙基)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (180 mg, 88%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.04 (m, 6H), 1.21 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.8 (m, 7H), 2.12 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.3 (m, 2H)。

步驟 3

將 Ph₃P (420 mg, 1.60 mmol) 添加至 (R)-6-(3-疊氮基丙基)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (210 mg, 0.54 mmol) 於 THF (5 mL) 及 H₂O (0.25 mL) 中之溶液中。回流 3 小時後，濃縮混合物以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (R)-6-(3-胺基丙基)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (50 mg, 25%)。

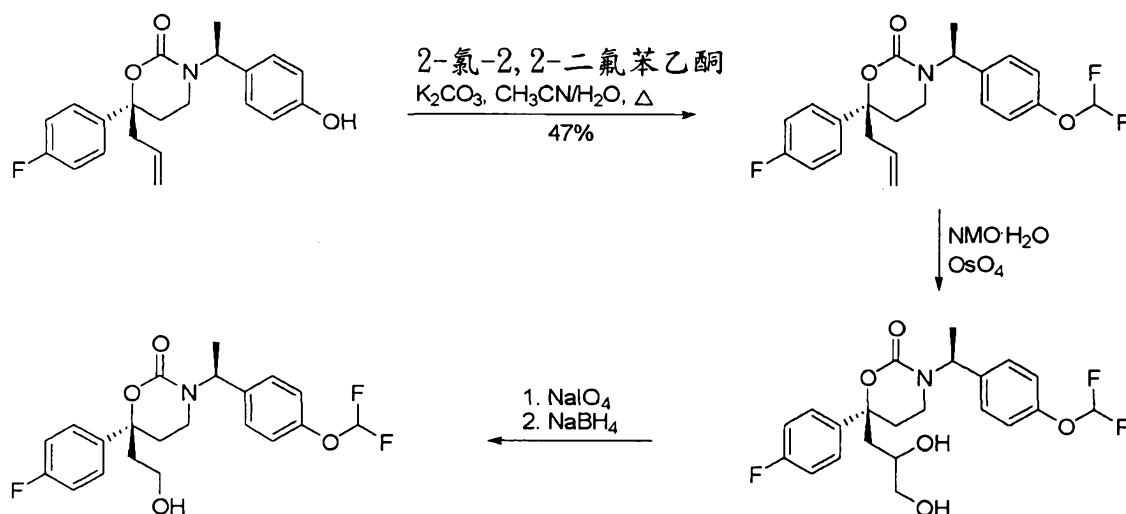
步驟 4

在 0°C 下將 Et₃N (40 mg, 0.4 mmol) 及 MsCl (30 mg, 0.24 mmol) 添加至 (R)-6-(3-胺基丙基)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮溶液 (30 mg, 0.10 mmol) 中。將反應溶液在室溫下攪拌 2 小時。用 H₂O 中止反應且用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。濃縮有機相以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 N-(3-((R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺 (11.5 mg, 33%)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.397

min, $m/z = 440.9$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.04 (d, 6H), 1.13-1.34 (m, 2H), 1.43-1.68 (m, 6H), 1.73-1.98 (m, 3H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.29 (d, 1H), 2.52 (tt, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.92-3.08 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 4.33 (t, 1H), 7.01 (t, 2H), 7.22 (m, 2H)。

實施例 320

(S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1

在室溫下將 2-氯-2,2-二氟苯乙酮 (1.6500 g, 8.66 mmol) 添加至 (*R*)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((*S*)-1-(4-羟苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (0.5227 g, 1.47 mmol)、 K_2CO_3 (7.7665 g, 56.2 mmol)、 CH_3CN (6 mL) 及 H_2O (6 mL) 之混合物中。將反應燒瓶密封，且將混合物在 80°C 下加熱且攪拌 4 小時。接著將混合物用 CH_2Cl_2 稀釋，用 6 N HCl (17.5 mL) 中止，用 CH_2Cl_2 萃取且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發

溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10%→90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH 及接著經 2 min 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.2780 g (47%) (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.90$ min， m/z 406 (MH⁺)，171；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.65 (t, $J = 74.1$ Hz, 1H), 5.66-5.56 (m, 1H), 5.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.99-4.92 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)；¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -83.96 (d, $J = 73.7$ Hz), -117.39 (m)。

步驟 2

將 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (0.0320 g, 0.0789 mmol, 1.0 當量)、NMO·H₂O (0.0587 g, 0.434 mmol, 5.5 當量) 及 OsO₄ (於 *t*-BuOH 中之 2.5 wt.%, 0.0450 g, 0.0044 mmol, 0.056 當量) 於 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 17 小時。將混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋，用 1 N HCl 水溶液洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10%→90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH 及接著經 2 min

90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.0340 g (98%) (6S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS $t_R = 1.46$ min(於 3 min 層析中)， m/z 440 (MH⁺)，396, 270, 226, 171。

步驟 3

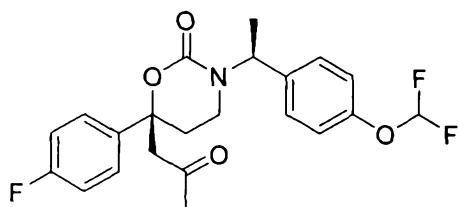
將 NaIO₄ (0.0545 g, 0.255 mmol, 3.3 當量) 添加至 (6S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (0.0340 g, 0.0773 mmol, 1.0 當量) 於丙酮 (2 mL) 及 H₂O (0.5 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 2 小時且接著用 EtOAc 稀釋，經 Na₂SO₄ 乾燥。LC-MS $t_R = 1.67$ min(於 3 min 層析中)， m/z 408 (MH⁺)，238, 171。

蒸發溶劑後，將粗醛溶解於 MeOH 中。將 NaBH₄ (0.100 g) 添加至此溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌 20 分鐘且接著用丙酮中止反應且攪拌隔夜。蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10% → 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH 及接著經 2 min 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.0165 g (52%) (S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.53$ min， m/z 410 (MH⁺)，171；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.24 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.92-6.86 (m,

4H), 6.43 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.63 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 5H), 1.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -81.50 (d, $J = 73.7$ Hz), -114.70 (m)。

實施例 321

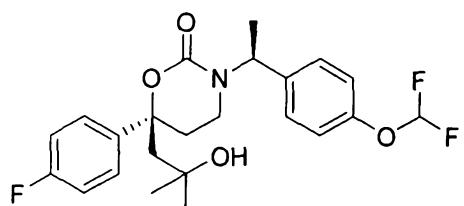
(S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氧基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 328 步驟 1 中所述之程序的程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.69$ min, $m/z = 444$ ($M+23$); ^1H NMR (CDCl_3) 7.34-7.30 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87-6.82 (m, 4H), 6.43 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.60 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 322

(S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

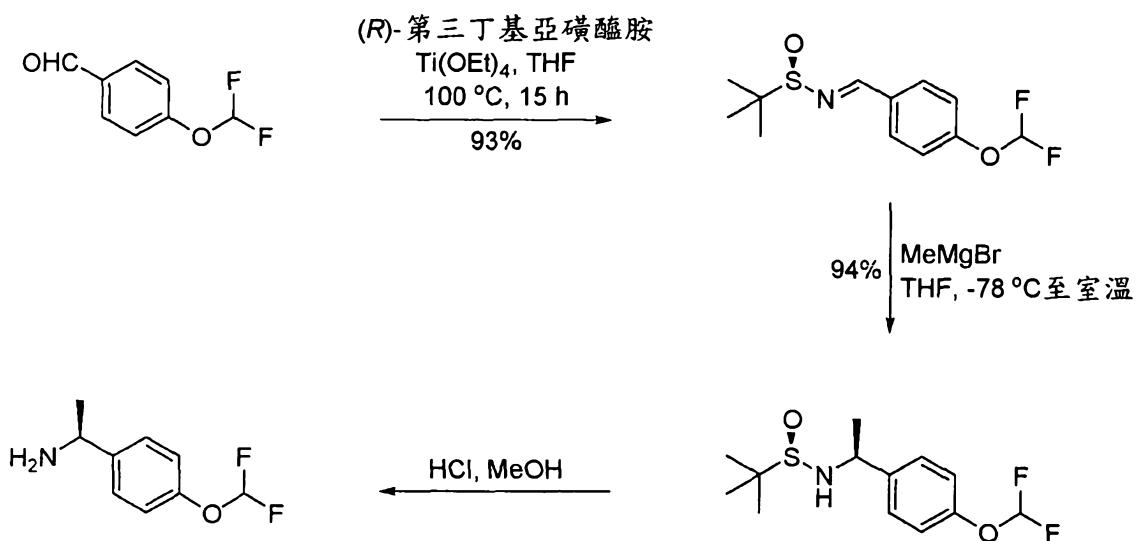


遵循類似於實施例 328 步驟 2 中所述之程序的程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.66 \text{ min}$, $m/z = 460$ ($M+23$) ; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.25-7.21 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.64 (t, $J = 73.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.45 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.43 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

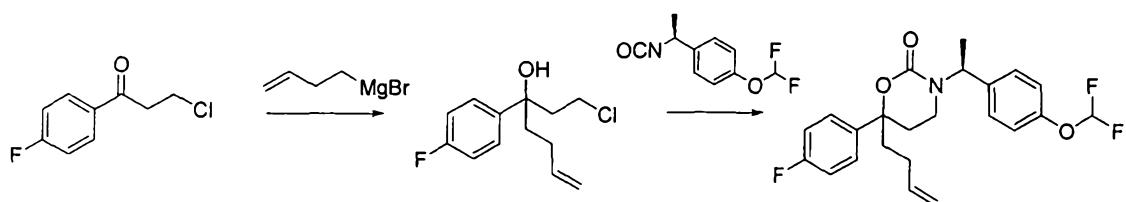
實施例 323

(S)-6-(丁-3-烯基)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

A)



B)



步驟 1

將 4-(二氟甲氧基)苯甲醛 (3.1060 g, 18.04 mmol, 1.08 當量)、(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞礦醯胺 (2.0210 g, 16.67 mmol, 1.0 當量) 及 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8.080 g, 35.4 mmol, 2.1 當量) 於 THF (25 mL) 中之溶液在 100°C 下加熱 15 小時。冷卻後，在劇烈攪拌下用飽和鹽水 (7 mL) 中止反應混合物之反應。將混合物用 CH_2Cl_2 稀釋且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由用己烷/乙酸乙酯溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 4.2666 g (93%) 呈固體狀之 $[\text{N}(E), \text{S}(R)]-\text{N}-(4\text{-}(\text{二氟甲氧基})\text{亞苄基})\text{-}2\text{-甲基丙烷}-2\text{-亞礦醯胺}$ 。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.78 \text{ min}$, $m/z 276 (\text{MH}^+)$, 220; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.59 (t, $J = 73.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.26 (s, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -82.04 (d, $J = 72.4 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 161.32, 154.08 (t, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 131.18, 131.12, 119.44, 115.36 (t, $J = 261.5 \text{ Hz}$), 57.83, 22.57。

步驟 2

在 -78°C 於 N_2 下將溴化甲基鎂 (於甲苯/THF 中之 1.4 M 溶液, 120 mL, 168 mmol, 11 當量) 逐滴添加至 $[\text{N}(E), \text{S}(R)]-\text{N}-(4\text{-}(\text{二氟甲氧基})\text{亞苄基})\text{-}2\text{-甲基丙烷}-2\text{-亞礦醯胺}$ (4.2263 g, 15.35 mmol, 1.0 當量) 於 THF (30 mL) 中之溶液中。將反應混合物在 -78°C 下攪拌且經 24 小時逐漸溫至 18°C。在劇烈攪拌下，將反應混合物冷卻至 -78°C 且用飽和

NH_4Cl (30 mL) 中止反應。將混合物用 CH_2Cl_2 萃取且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由用己烷/乙酸乙酯溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 4.2086 g (94%) 呈固體狀之 $[\text{S}(\text{R})]-\text{N}-((1\text{S})-\text{1-}(4-(\text{二氟甲氧基})\text{苯基})\text{乙基})-\text{2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺}$ 。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.57 \text{ min}$, $m/z 292 (\text{MH}^+)$, 218, 171; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.51 (t, $J = 73.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 1.20 (s, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -81.14 (d, $J = 73.7 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.57, 128.37, 119.53, 115.89 (t, $J = 260 \text{ Hz}$), 55.57, 53.87, 25.15, 22.53。

步驟 3

將 $[\text{S}(\text{R})]-\text{N}-((1\text{S})-\text{1-}(4-(\text{二氟甲氧基})\text{苯基})\text{乙基})-\text{2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺}$ (2.1356 g, 7.33 mmol) 於 4 M HCl 於二噁烷 (15 mL) 及 MeOH (15 mL) 中之混合物中之溶液在室溫下攪拌 24 小時。於真空中移除溶劑後，將殘餘物用 3 N NaOH (15 mL) 處理，用 CH_2Cl_2 萃取，經 K_2CO_3 乾燥。蒸發溶劑後，粗產物未經進一步純化而直接用於下一步驟。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 0.83 \text{ min}$, $m/z 171 (\text{M}^+-\text{NH}_2)$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.48 (t, $J = 73.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.13 (q, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.36 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 1.18 (s, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -80.99 (d, $J = 73.7 \text{ Hz}$)。

步驟 4

自 (S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙胺製備(S)-1-(二氟甲氧基)-4-(1-異氰酸酯基乙基)苯。

步驟 5

遵循類似於實施例 110 步驟 1 中所述之程序的程序，自 3-氯-1-(4-氯苯基)丙-1-酮及溴化 3-丁烯基鎂來製備 1-氯-3-(4-氯苯基)庚-6-烯-3-醇。

步驟 6

遵循類似於實施例 110 步驟 2 中所述之程序的程序，自 1-氯-3-(4-氯苯基)庚-6-烯-3-醇及 (S)-1-(二氟甲氧基)-4-(1-異氰酸酯基乙基)苯來製備 6-(丁-3-烯基)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氯苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。分離兩種異構物。

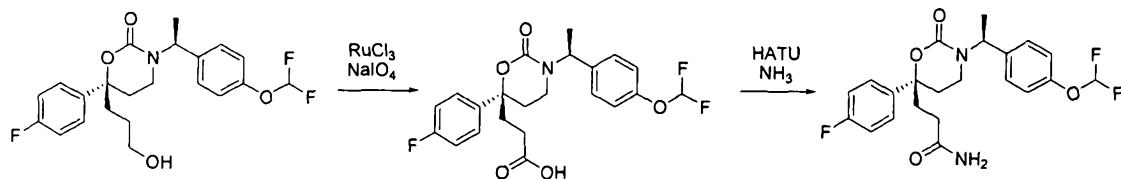
異構物 1：LC-MS 方法 1， $t_R = 2.02 \text{ min}$ ， $m/z = 420$ ($M+1$)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.29-7.24 (m, 4H), 7.08-7.03 (m, 4H), 6.49 (t, $J = 73.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.75-5.61 (m, 2H), 4.93-4.86 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.06-1.71 (m, 4H), 1.24 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

異構物 2：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.96 \text{ min}$ ， $m/z = 420$ ($M+1$)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.25-7.20 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 4H), 6.42 (t, $J = 73.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.73-5.61 (m, 2H), 4.95-4.87 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 3H), 1.49 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 324

3-((R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氯苯

基)-2-側 氧 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)丙 鹼 肽



步 驟 1

將 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (0.1608 g, 0.38 mmol, 1.0 當量)、 $\text{RuCl}_3 \cdot \text{xH}_2\text{O}$ (0.0490 g, 0.24 mmol, 0.6 當量) 及 NaIO_4 (0.5990 g, 2.8 mmol, 7.4 當量) 於 14 mL 溶劑 (1:1:1.5 $\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$) 中之混合物在 0°C 下攪拌 3 小時。接著將反應混合物用 1 N HCl (1 mL) 中止反應，用 CH_2Cl_2 萃取且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10% → 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.0920 g (55%) 3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側 氧 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)丙 酸。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.59 \text{ min}$, $m/z = 460 (\text{MNa}^+)$, 438 (MH^+), 171; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (br s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.43 (t, $J = 73.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.61 (q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.30-2.07 (m, 6H),

1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -81.54 (d, $J = 73.7$ Hz), -114.53 (m)。

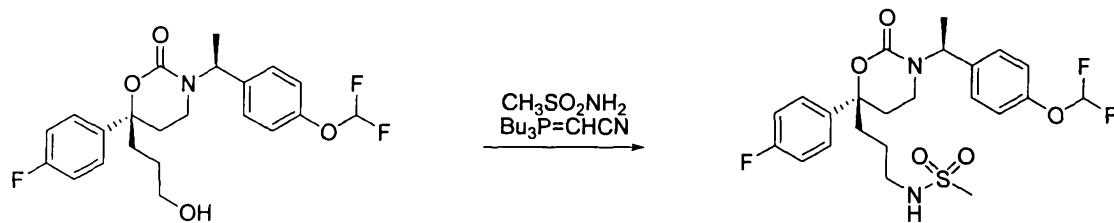
步驟 2

將 HATU (0.2603 g, 0.68 mmol)、DIPEA (0.5 mL) 及於 THF (3 mL) 中之 0.8 M NH_3 添加至 3-((R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙酸 (0.0485 g, 0.11 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 22 小時。於真空中移除溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 \times 50 mm 管柱，經 8 min 10% \rightarrow 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.0235 g (49%) 3-((R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.48$ min, m/z 459 (MNa^+), 393; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.20 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.43 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.83-5.78 (m, 2H), 5.62 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 5H), 1.98 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -81.51 (d, $J = 73.7$ Hz), -114.66 (m)。

實施例 325

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟

苯基)-2-側 氧 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 -6- 基)丙 基)甲 磺 鹼 胺

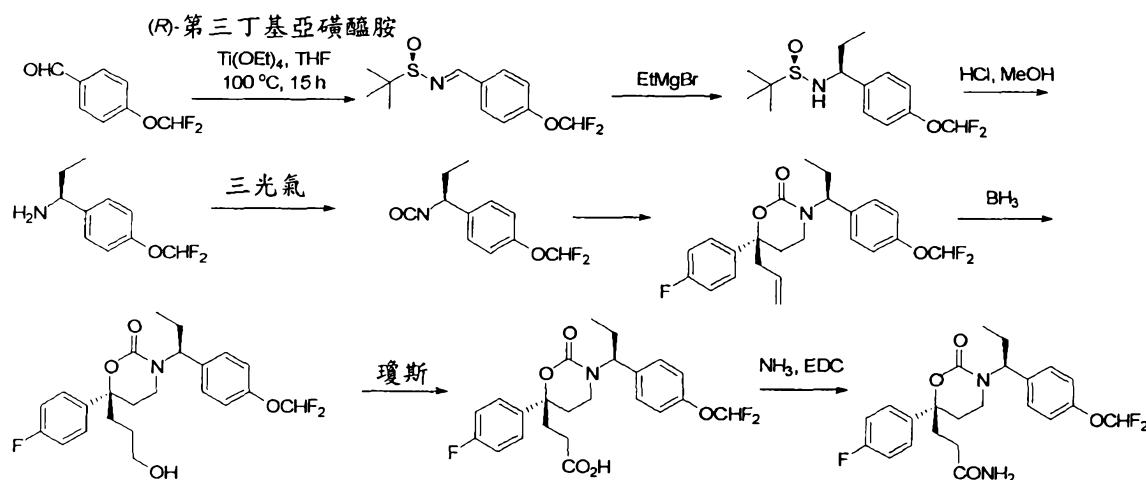


在室溫下於 N_2 下將(氟基亞甲基)三丁基磷烷 (CMBP, 0.1720 g, 0.713 mmol) 添加至 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (0.0332 g, 0.0784 mmol) 及甲磺醯胺 (0.0549 g, 0.577 mmol) 於無水甲苯 (2 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 19 小時。於真空中移除溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μ m 19 \times 50 mm 管柱，經 8 min 10% \rightarrow 90% CH_3CN/H_2O 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% CH_3CN/H_2O 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.0137 g (35%) *N*-(3-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側 氧 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 -6- 基)丙 基)甲 磺 鹼 胺。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.64\text{ min}$, $m/z = 523$ (MNa^+), 501 (MH^+), 171; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.24-7.21 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 6.65 (t, $J = 73.8\text{ Hz}$, 1H), 5.45 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H),

1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26-1.18 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -83.93 (d, $J = 75.0$ Hz), -117.33 (m)。

實施例 326

3-((R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺

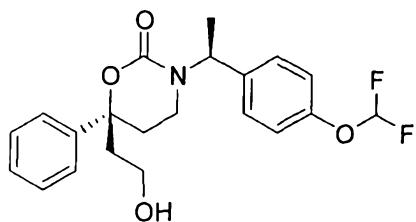


遵循類似於實施例 323 步驟 1 至 4 中所述之條件的條件，在步驟 2 中使用 EtMgBr 來製備 (S)-1-(二氟甲氧基)-4-(1-異氰酸酯基丙基)苯。遵循類似於實施例 110 步驟 2 中所述之程序的程序，使用 (S)-1-(二氟甲氧基)-4-(1-異氰酸酯基丙基)苯及 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇來製備 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。層析分離 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序來製備 (R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。遵循類似於實施

例 234 中所述之程序的程序來製備 3-((R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.251 \text{ min}$, $m/z = 451.4$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.92 (t, 3H), 1.78-1.92 (m, 3H), 2.10-2.23 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.34 (t, 1H), 5.40-5.63 (d, 2H), 6.18-6.56 (m, 1H), 6.89 (m, 4H), 6.99 (d, 2H), 7.11 (m, 2H)。

實施例 327

(S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

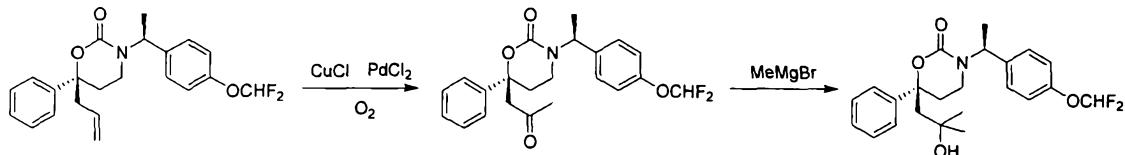


遵循類似於實施例 320 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.248 \text{ min}$, $m/z = 319.16$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.48 (d, 3H), 2.02-2.33 (m, 5H), 2.82 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.16-6.54 (m, 1H), 6.76 (m, 4H), 7.18-7.31 (m, 5H)。

實施例 328

(S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-

甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0°C 於 O₂ 下將 CuCl (227 mg, 2.3 mmol) 及 PdCl₂ (53 mg, 0.3 mmol) 添加至 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (379 mg, 1 mmol) 於 DMF 中之溶液中，且將混合物在 30°C 下攪拌隔夜。將混合物用水洗滌且用 EtOAc 萃取。將有機層分離且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(2-側氧基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (180 mg, 50%)。

步驟 2

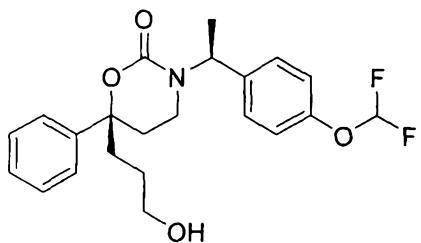
在 -78°C 於氮氣下將溴化甲基鎂 (1 M, 2.5 mL) 添加至 (S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(2-側氧基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (150 mg, 0.39 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物直至反應結束為止。用飽和 NH₄Cl 水溶液中止反應。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (S)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (15 mg, 10%)。

¹H NMR (CDCl₃): 1.05 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.45 (s, 3H),

2.10 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.33 (m, 1H),
2.76 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.16-6.58 (m, 1H), 6.78 (m, 2H),
6.86 (m, 2H), 7.26 (m, 5H)。

實 施 例 329

(R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

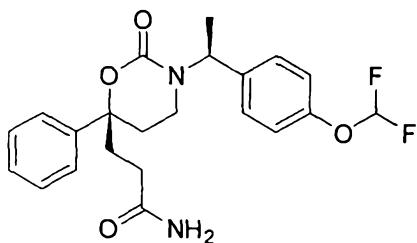


遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，以(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮起始來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.868 \text{ min}$, $m/z = 428.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.35 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 6.16-6.54 (t, 1H), 6.77 (dd, 4H), 7.25 (m, 4H)。

實 施 例 330

3-((R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

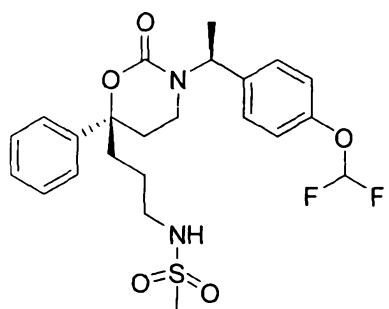
200911796



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，以 (R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮起始來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.769 \text{ min}$, $m/z = 464.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.49 (d, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.11-2.30 (m, 5H), 2.45 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.16-6.54 (t, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 5H)。

實施例 331

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

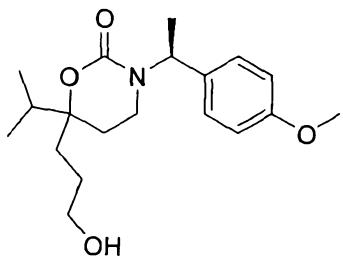


遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，以 (R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮起始來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.3 \text{ min}$, $m/z = 483$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$

1.34 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.10-2.34 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.20-6.62 (m, 1H), 6.90 (dd, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.34 (m, 3H)。

實施例 332

6-(3-羥丙基)-6-異丙基-3-((1S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



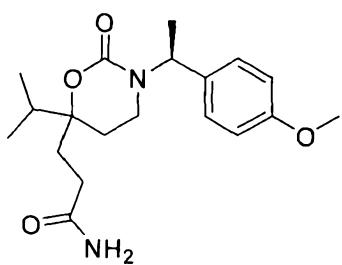
遵循類似於實施例 207 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 (S)-1-(4-甲氧苯基)乙胺來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 3， $t_R = 0.91\text{ min}$ ， $m/z = 693.3$ ；
¹H NMR (CDCl_3) 1.26 (m, 6H), 1.25 (s, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.58-1.66 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.66 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.18 (m, 2H)。

異構物 2：

實施例 333

3-(6-異丙基-3-((1S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺



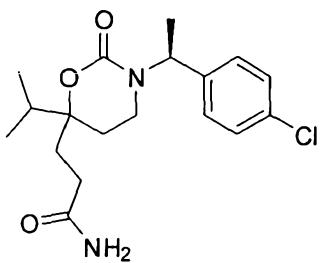
遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，以 6-(3-羥丙基)-6-異丙基-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮起始來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 2， $t_R = 1.133\text{ min}$ ， $m/z = 349.1$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.84 (m, 6H), 1.43 (d, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.31 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.18 (m, 2H)。

異構物 2：LC-MS 方法 2， $t_R = 1.169\text{ min}$ ， $m/z = 371$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.89 (d, 6H), 1.42 (d, 3H), 1.50-1.69 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.66 (m, 1H), 5.78-5.89 (s, 1H), 5.90-6.02 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.18 (d, 2H)。

實施例 334

3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-異丙基-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基丙醯胺



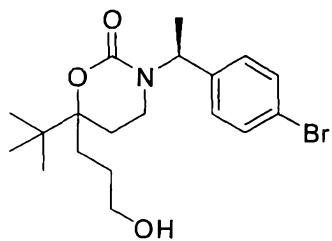
遵循類似於實施例 187 步驟 1 及 2 中所述之程序的程序，接著遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-異丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮異構物 1 來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 3， $t_R = 1.409\text{ min}$ ， $m/z = 353$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.87 (m, 6H), 1.19 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.14-7.45 (m, 4H)。

異構物 2：LC-MS 方法 2， $t_R = 0.917\text{ min}$ ， $m/z = 353$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.89 (m, 6H), 1.47 (d, 3H), 1.51-1.62 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 5.28-5.41 (s, 1H), 5.56-5.65 (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.28 (d, 2H)。

實施例 335

3-((1S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-第三丁基-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



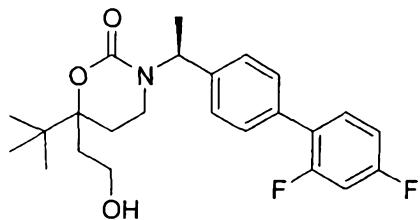
遵循類似於實施例 207 步驟 1 至 8 中所述之程序的程序，自 4,4-二甲基-3-側氧基戊酸乙酯來製備 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-第三丁基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。自 6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-第三丁基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.349 \text{ min}$, $m/z = 397.13$;
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.94 (s, 9H), 1.44 (d, 3H), 1.54 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (d, 2H)。

LC-MS 方法 2, $t_R = 1.383 \text{ min}$, $m/z = 397.13$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.93 (s, 9H), 1.44 (d, 3H), 1.58-1.68 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.40 (d, 2H)。

實施例 336

6-第三丁基-3-((1S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



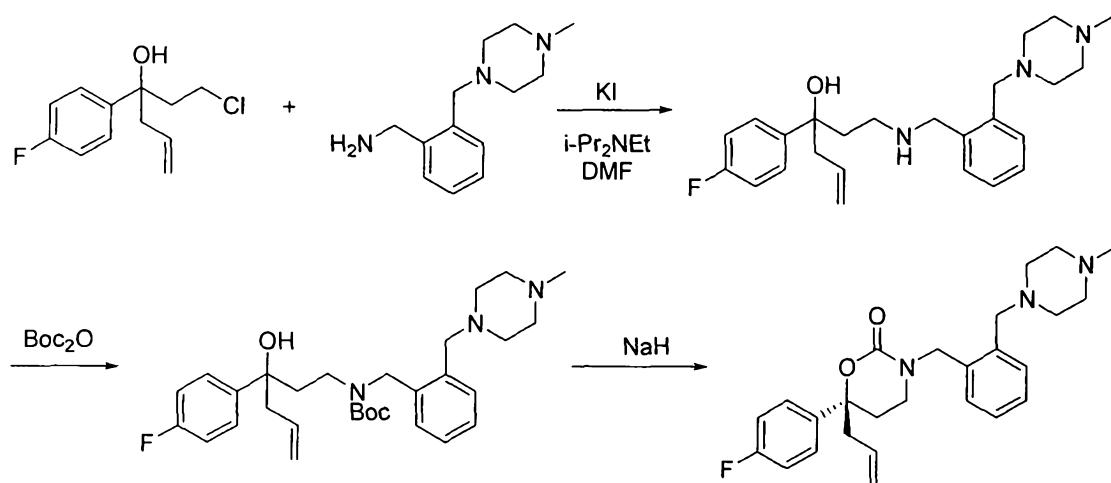
遵循類似於實施例 207 中所述之程序的程序，自 4,4-二甲基-3-側氧基戊酸乙酯來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1: LC-MS 方法 3, $t_R = 1.207 \text{ min}$, $m/z = 431.23$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 1.01 \text{ (s, 9H)}, 1.50 \text{ (m, 2H)}, 1.57 \text{ (d, 3H)}, 1.59-1.90 \text{ (m, 4H)}, 2.14 \text{ (m, 1H)}, 2.84 \text{ (m, 1H)}, 3.17 \text{ (m, 1H)}, 3.44 \text{ (m, 2H)}, 5.66 \text{ (m, 1H)}, 7.04 \text{ (m, 2H)}, 7.43-7.53 \text{ (m, 5H)}$ 。

異構物 2: LC-MS 方法 3, $t_R = 1.219 \text{ min}$, $m/z = 431.23$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 1.02 \text{ (s, 9H)}, 1.59 \text{ (d, 3H)}, 1.63 \text{ (m, 2H)}, 1.81-1.94 \text{ (m, 4H)}, 2.98 \text{ (m, 1H)}, 3.31 \text{ (m, 1H)}, 3.56 \text{ (m, 2H)}, 5.68 \text{ (m, 1H)}, 7.04 \text{ (m, 2H)}, 7.42-7.53 \text{ (m, 5H)}$ 。

實施例 337

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苄基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1 及 2

厚壁玻璃管裝有 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇 (250 mg, 1.1 mmol)、(2-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)甲胺 (239 mg, 1.1 mmol)、KI (200 mg, 1.2 mmol)、i-Pr₂NEt (0.22 mL, 1.2 mmol) 及 DMF (2 mL)。將混合物密封，加熱且在 80°C 下攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，用 EtOAc (80 mL) 稀釋且用水 (2 × 25 mL) 萃取。用 THF (50 mL) 稀釋經組合之水層且添加固體 K₂CO₃ (5 g)，接著添加 Boc₂O (357 mg, 1.64 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 3 小時，用鹽水 (50 mL) 稀釋且用 EtOAc (2 × 75 mL) 萃取。將此等 EtOAc 萃取物組合，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗 3-(4-氟苯基)-3-羥基己-5-烯基(2-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苄基)胺甲酸第三丁酯 (323 mg, 72%)，其未經進一步純化而使用。LC-MS 方法 1, t_R = 0.95 min, m/z = 412。

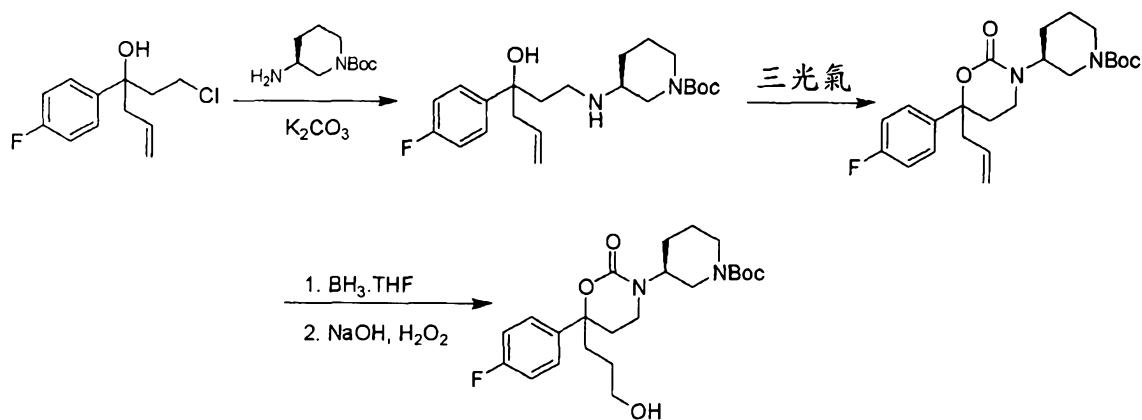
步驟 2

將 3-(4-氟苯基)-3-羥基己-5-烯基(2-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苄基)胺甲酸第三丁酯 (17 mg, 34 μmol) 溶解於無水

THF (1 mL) 中且添加於油中之 60% NaH (7 mg, 0.17 mmol)。將混合物加熱且在 50°C 下攪拌 24 小時。添加水 (0.5 mL)，接著添加己烷 (1 mL) 及 MeOH (1.5 mL)。使 MeOH 水層分離且經受製備型 HPLC 以得到呈其 TFA 鹽形式之 6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苄基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (1.1 mg, 8%)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.35 \text{ min}$, $m/z = 438$ 。

實施例 338

(S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯



步驟 1

將 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇 (760 mg, 3.3 mmol)、(*S*)-3-氨基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.0 g, 5 mmol)、KI (1.1 g, 6.7 mmol) 及 K_2CO_3 (920 mg, 6.7 mmol) 於乙腈 (33 mL) 中之混合物加熱至回流隔夜。過濾反應混合物。濃縮濾液以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (*3S*)-3-((4-氟苯基)-3-羥基己-5-烯基氨基)哌啶-1-羧

酸第三丁酯(500 mg, 38%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.23 (m, 1H), 1.38 (d, 9H), 1.57 (m, 1H), 1.75 (寬, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.80 (寬, 3H), 3.49 (寬, 1H), 3.71 (寬, 3H), 4.95 (d, 2H), 5.56 (m, 1H), 6.95 (t, 2H), 7.32 (m, 2H)。

步驟 2

在 0°C 下將三光氣 (126 mg, 0.42 mmol) 添加至 $(3S)$ - $(3\text{-}(4\text{-氟苯基})\text{-}3\text{-羟基己}-5\text{-烯基胺基})\text{-哌啶-1-羧酸第三丁酯}$ (500 mg, 1.27 mmol) 及三乙胺 (515 mg, 5.1 mmol) 於無水二氯甲烷 (13 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物直至反應結束為止。添加水，且使各層分離。用二氯甲烷萃取水層。將經組合之有機層用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由矽膠管柱層析來純化該粗產物以得到 $(3S)$ - $3\text{-}(6\text{-烯丙基}-6\text{-}(4\text{-氟苯基})\text{-}2\text{-側氧基}-1,3\text{-氧化雜環己烷-3-基})\text{-哌啶-1-羧酸第三丁酯}$ (70 mg, 13%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.37 (d, 9H), 1.43 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.64 (m, 5H), 3.11 (m, 1H), 3.91 (寬, 3H), 5.00 (q, 2H), 5.65 (m, 1H), 6.99 (t, 3H), 7.20 (m, 2H)。

步驟 3

遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自 $(3S)$ - $3\text{-}(6\text{-烯丙基}-6\text{-}(4\text{-氟苯基})\text{-}2\text{-側氧基}-1,3\text{-氧化雜環己烷-3-基})\text{-哌啶-1-羧酸第三丁酯}$ 來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 2， $t_R = 1.308 \text{ min}$ ， $m/z = 459$ ；

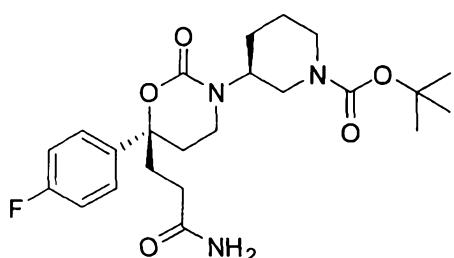
¹H NMR (CDCl₃) 1.24 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 1.80-1.97 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.34-2.48 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.55-4.06 (m, 3H), 6.98 (t, 2H), 7.18 (m, 2H)。

異構物 2 : LC-MS 方法 2, t_R = 1.313 min, m/z = 337;

¹H NMR (CDCl₃) 1.27 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.41-1.52 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.59-1.61 (m, 1H), 1.83-2.00 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.39-2.57 (m, 1H), 2.69-2.83 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.70-3.88 (s, 1H), 3.89-4.00 (m, 2H), 6.94-7.03 (t, 2H), 7.18-7.29 (m, 2H)。

實施例 339

(S)-3-((R)-6-(3-胺基-3-側氨基丙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

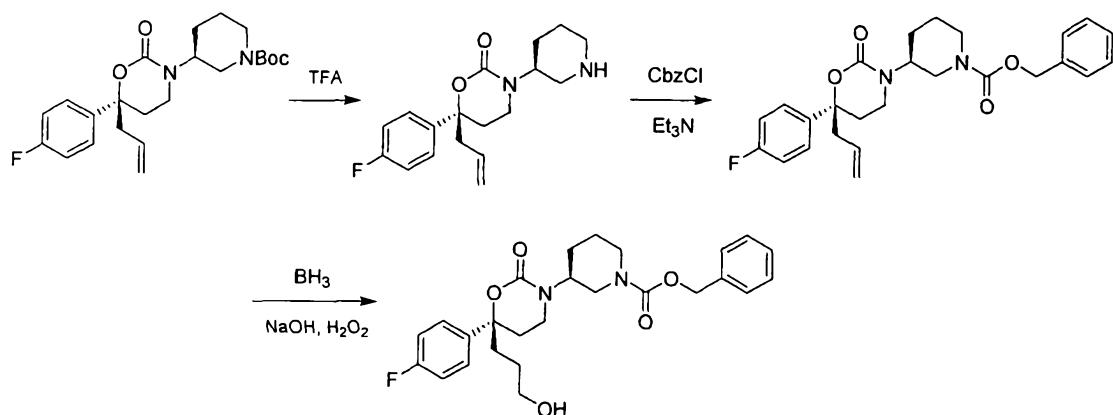


遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，使用 PDC 替代瓊斯試劑來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, t_R = 1.207 min, m/z = 350.4; ¹H NMR (CDCl₃) 1.36 (s, 9H), 1.46 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.66 (m, 2H),

3.12 (m, 1H), 3.70-3.98 (d, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.43 (s, 1H),
7.01 (t, 2H), 7.18 (m, 2H)。

實施例 340

(S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-羧酸苄酯



步驟 1

將 (S)-3-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (150 mg, 0.359 mmol) 於 20% TFA/CH₂Cl₂ (5 mL) 中之溶液在 0°C 下攪拌 2 小時。濃縮混合物以得到 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-哌啶-3-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (112 mg, 粗)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

步驟 2

在 0°C 下將 CbzCl (71 mg, 0.7 mmol) 添加至 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-哌啶-3-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (112 mg, 0.35 mmol) 及 Et₃N (71 mg, 0.70 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之溶液中。接著在室溫下攪拌混合物直

至反應結束為止。用 H_2O 中止反應。用 EtOAc 萃取混合物，且將有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (S)-3-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)哌啶-1-羧酸苄酯 (78 mg, 49%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.63 (m, 3H), 2.07-2.26 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.93-5.09 (m, 4H), 5.09-5.18 (m, 1H), 6.87-7.03 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.31 (m, 6H)。

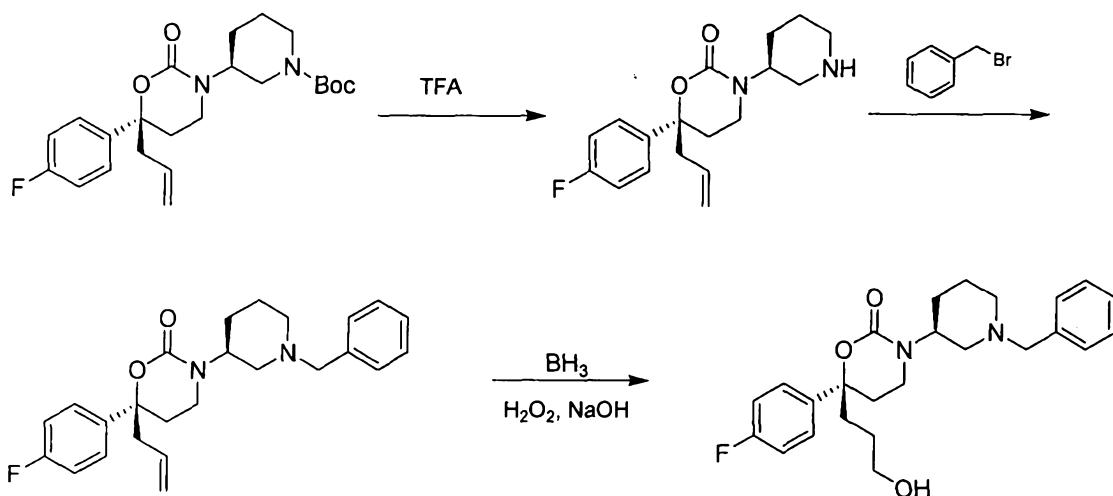
步驟 3

在 0°C 於氮氣氣氛下將 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (0.5 mL, 1 mol/L) 添加至 (S)-3-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)哌啶-1-羧酸苄酯 (78 mg, 0.17 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 2 小時。用水中止反應。接著將 NaOH 水溶液 (3 mol/L, 0.2 mL) 及 H_2O_2 (30%, 0.4 mL) 添加至上述混合物中。將所得混合物攪拌 1.5 小時。用 EtOAc 萃取混合物，且濃縮經組合之有機相以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)哌啶-1-羧酸苄酯 (15 mg, 20%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.299 \text{ min}$, $m/z = 493.1$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.12-1.35 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.57-1.28 (m, 4H), 1.82-1.98 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.46-2.73 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.86-4.03 (m, 1H), 5.06 (m,

2H), 6.89-7.01 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 4H)。

實施例 341

(R)-3-((S)-1-苄基哌啶-3-基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0°C 下將 TFA (3.2 mL) 添加至 (S)-3-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯 (700 mg, 1.67 mmol) 於 CH₂Cl₂ (16 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。接著添加 NaHCO₃ 水溶液，且用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-哌啶-3-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (530 mg, 100%)。

步驟 2

將苄基溴 (573 mg, 3.35 mmol) 及 K₂CO₃ (924 mg, 6.7 mmol) 添加至 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-哌啶-3-

基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (530 mg, 1.67 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中，且將混合物加熱至 80°C 歷時 5 小時。用 H₂O 中止反應。使各層分離，且用 CH₂Cl₂ 萃取水相。將經組合之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-苄基哌啶-3-基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (90 mg, 13%)。

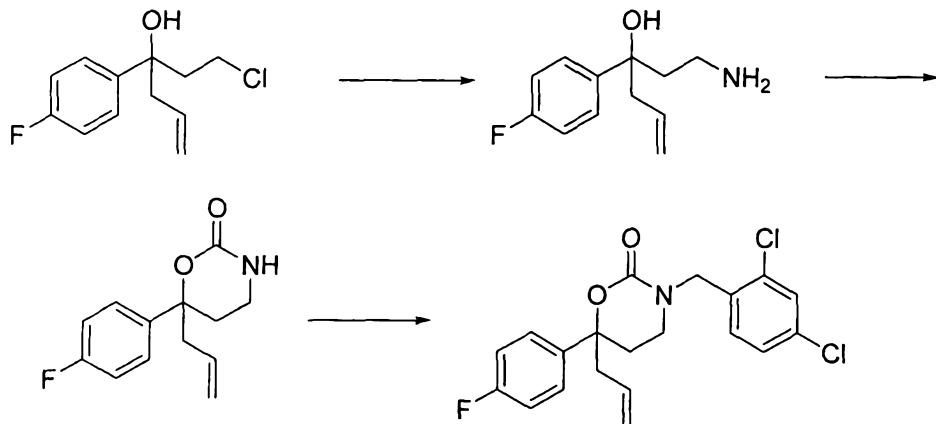
步驟 3

在 0°C 下將 BH₃/THF (1 M, 0.44 mL) 添加至 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-苄基哌啶-3-基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (90 mg, 0.22 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。接著在 0°C 下冷卻混合物，且添加 H₂O (0.2 ml)、NaOH (3 M, 0.15 mL)、30% H₂O₂ (0.4 mL)。將溶液在室溫下再攪拌 2 小時後，添加 1 N HCl 水溶液，且用 EtOAc 萃取混合物。將經組合之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 (R)-3-((S)-1-苄基哌啶-3-基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (30 mg, 30%)。LC-MS 方法 2, t_R = 0.976 min, m/z = 427.7; ¹H NMR (CDCl₃): 1.28 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.58-1.67 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.15 (m, 5H), 7.22 (m, 2H)。

實施例 342

6-烯丙基-3-(2,4-二氯苄基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環

己 烷 -2- 酮



步 駟 1

在微波中將 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇 (100 mg)、EtOH (4 mL) 及濃 NH₄OH (2 mL) 之混合物在 120°C 下加熱 30 分鐘。濃縮混合物且將殘餘物在 5% HCl 水溶液 (2 × 40 mL) 與乙醚 (70 mL) 之間分溶。藉由添加固體 K₂CO₃ 使經組合之 HCl 水層鹼化且用 CH₂Cl₂ (2 × 45 mL) 萃取。將經組合之 CH₂Cl₂ 萃取物用鹽水 (10 mL) 洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。移除溶劑留下呈油狀之 1-氨基-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇 (53 mg)。LC-MS 方法 1, t_R = 0.90 min, m/z = 210, 192。

步 駟 2

在冰浴中冷卻 1-氨基-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇 (53 mg, 0.25 mmol) 及 i-Pr₂NEt (0.091 mL, 0.50 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之攪拌溶液且添加固體三光氣 (25 mg, 0.08 mmol)。使冰浴融化且將混合物在室溫下攪拌 6 小時。將混合物用乙醚 (80 mL) 稀釋，用 5% HCl 水溶液 (20 mL)

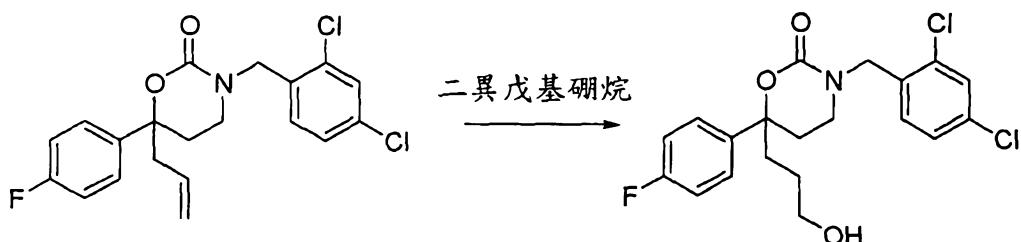
及飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 洗滌且經 MgSO_4 乾燥。移除溶劑得到呈油狀之 6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (50 mg, 84%)，其未經進一步純化而使用。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.32 \text{ min}$, $m/z = 236$ 。

步驟 3

在 N_2 下將於油中之 60% NaH 以小份添加至 6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (15 mg, 0.064 mmol) 及 2,4-二氯苄基氯 (25 mg, 0.13 mmol) 於無水 DMF (0.5 mL) 中之攪拌溶液中直至氣體析出停止為止。將混合物在室溫下攪拌隔夜且用水 (0.5 mL) 中止反應。將混合物施加於 10-mL Chem-Elut 筒且用乙醚 (50 mL) 溶離。將溶離液蒸發至乾燥且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 6-烯丙基-3-(2,4-二氯苄基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (5.5 mg, 22%)。LC-MS 方法 1, $t_R = 2.1 \text{ min}$, $m/z = 394$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 2.30 (2H), 2.60 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.75 (1H), 5.06 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.08 (3H), 7.30 (3H)。

實施例 343

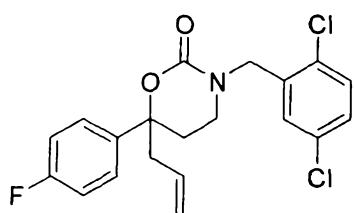
3-(2,4-二氯苄基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



在冰浴中冷卻 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.7 mL, 7.0 mmol) 於無水 THF (7 mL) 中之攪拌溶液中且經 3 分鐘逐滴添加於 THF 中之 2 M 2-甲基丁烯 (7 mL, 14 mmol)。將混合物在冰浴中攪拌 1.5 小時。將此溶液之等分試樣 (0.25 mL, 0.12 mmol) 添加至 6-烯丙基-3-(2,4-二氯苄基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (3.2 mg, 8.0 μmol) 於無水 THF (0.5 mL) 中之冰冷溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水 (2 mL) 且將混合物攪拌 3 小時。添加固體 $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 mg)。將混合物攪拌隔夜，施加於 10-mL ChemElut 筒且用 CH_2Cl_2 (20 mL) 溶離。濃縮溶離液且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 3-(2,4-二氯苄基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (1.3 mg, 39%)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.78 \text{ min}$, $m/z = 368$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.37 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 6.90-7.35 (7H)。

實施例 344

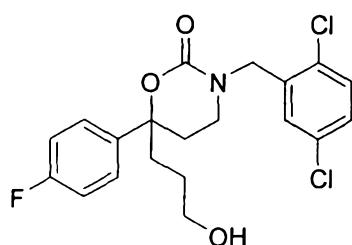
6-烯丙基-3-(2,5-二氯苄基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 342 中所述之程序的程序使用 2,5-二氯苄基溴來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 2.07$ min, $m/z = 394$; 1H NMR ($CDCl_3$) 2.32 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 5.06 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.05-7.40 (6H)。

實施例 345

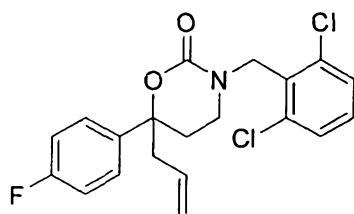
3-(2,5-二氯苄基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 343 中所述之程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.72$ min, $m/z = 368$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.39 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.59 (t, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.05-7.35 (6H)。

實施例 346

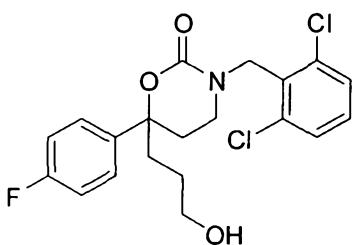
6-烯丙基-3-(2,6-二氯苄基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 342 中所述之程序的程序使用 2,6-二氯苄基溴來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.98$ min, $m/z = 418, 416, 396, 394$; 1H NMR ($CDCl_3$) 2.19 (m, 2H), 2.57 (3H), 2.95 (m, 2H), 4.79 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 6.02 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.20 (4H)。

實施例 347

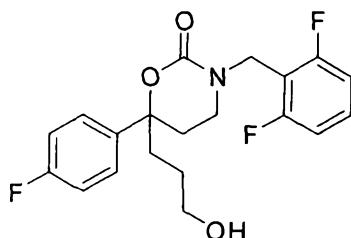
3-(2,6-二氯苄基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 343 中所述之程序，自 6-烯丙基-3-(2,6-二氯苄基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.65$ min, $m/z = 368$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.26 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 6.90-7.20 (7H)。

實施例 348

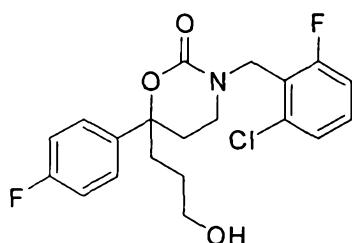
3-(2,6-二氟苄基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧化氮
雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 342 中所述之程序的程序使用 2,6-二氟苄基溴，接著遵循類似於實施例 343 中所述之程序的程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.5 \text{ min}$, $m/z = 336$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.34 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 4.48 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.81 (t, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (3H)。

實施例 349

3-(2-氯-6-氟苄基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧化氮
雜環己烷-2-酮

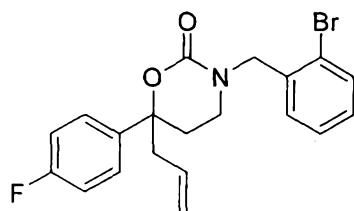


遵循類似於實施例 342 中所述之程序的程序使用 2-氯

-6-氟苄基溴，接著遵循類似於實施例 343 中所述之程序的程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.58 \text{ min}$, $m/z = 352$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.33 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 6.90-7.30 (7H)。

實施例 350

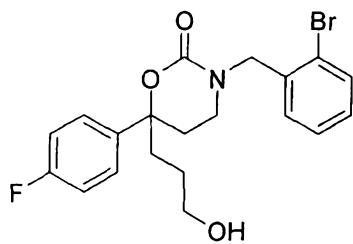
6-烯丙基-3-(2-溴苄基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 342 中所述之程序的程序使用 2-溴苄基溴來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.94 \text{ min}$, $m/z = 406, 404$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 2.30 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 5.08 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.10 (4H), 7.37 (m, 2H), 7.46 (m, 1H)。

實施例 351

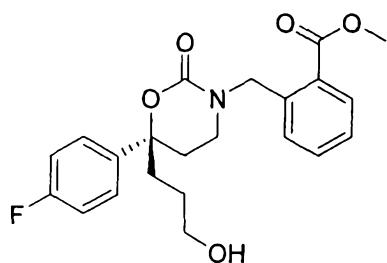
3-(2-溴苄基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 343 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基 -3-(2-溴苄基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.67 \text{ min}$, $m/z = 380, 378$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.38 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.90 (1H), 1.98 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 5.56 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.05-7.20 (4H), 7.34 (m, 2H), 7.48 (d, 1H)。

實施例 352

(R)-2-((6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)甲基)苯甲酸甲酯

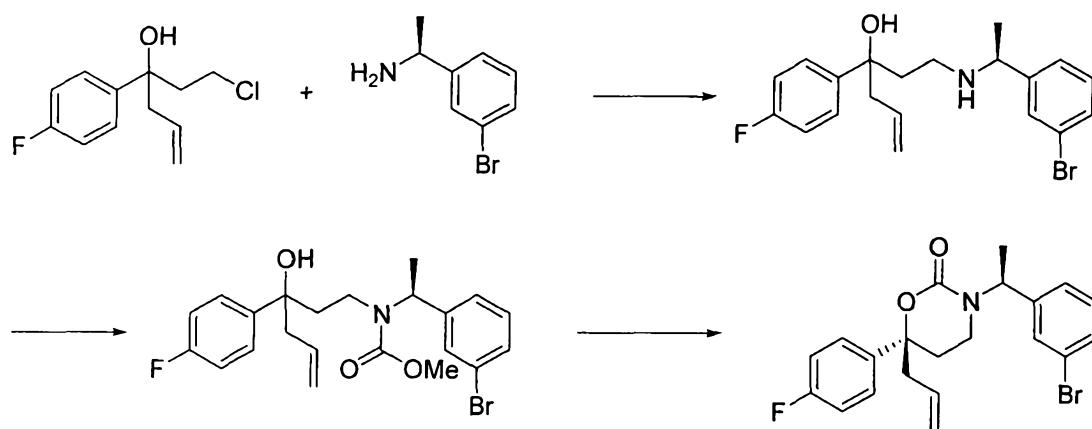


遵循類似於實施例 124 中所述之程序的程序，接著遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基 -3-(2-溴苄基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.48 \text{ min}$, $m/z = 424 (\text{M}+\text{Na})$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.90 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.10

(q, 2H), 7.00 (t, 1H), 4.92 (d, 2H), 4.26 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 3H)。

實施例 353

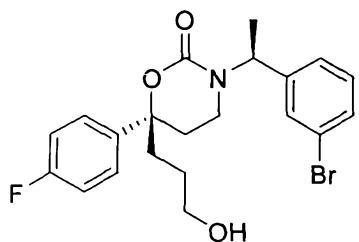
(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



除在步驟 2 中使用氯甲酸甲酯替代 Boc_2O 以外，遵循類似於實施例 337 中所述之程序的程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.99 \text{ min}$, $m/z = 418 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.25 (m, 3H), 7.06-6.94 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 5.76-5.59 (m, 2H), 5.10-5.00 (dd, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.34-2.14 (m, 3H), 1.49 (d, 3H)。

實施例 354

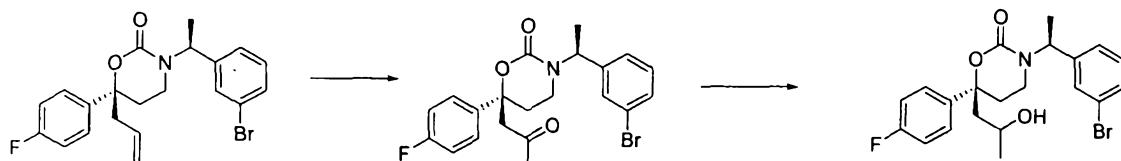
(R)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 343 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.67$ min, $m/z = 458$ ($M+Na$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.26 (m, 3H), 7.10-6.97 (m, 4H), 6.84 (t, 1H), 5.64 (q, 1H), 4.26 (t, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.32 (t, 2H)。

實施例 355

(6S)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(55 mg, 0.13 mmol)、 $PdCl_2$ (6 mg, 0.3 當量)及 $CuCl$ (26 mg, 2.3 當量)與DMF(2 mL)及水(約250 μ L)混合。將氧氣球連接至燒瓶且將混合物劇烈攪拌隔夜。LC-MS 發現反應完成。將混合物用飽

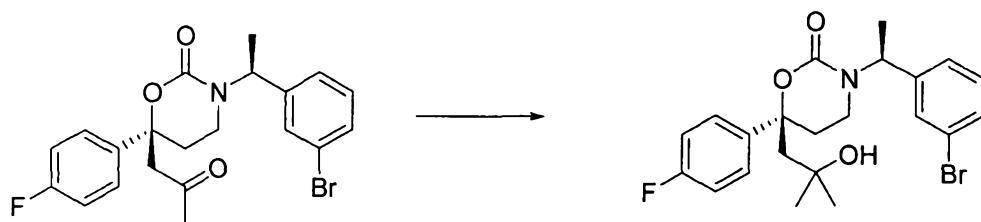
和 NH_4Cl 水溶液 (2 mL) 中止反應，用 EtOAc (20 mL) 稀釋，用鹽水 (7 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。過濾及濃縮後，藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 (S)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氧基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (49 mg, 86% 產率)。LC-MS (3 min) $t_R = 1.76 \text{ min}$, $m/z = 434, 436 (\text{M}+1)$ 。

步驟 2

將 (S)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氧基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (12 mg, 0.028 mmol) 於 3:1 THF/MeOH (4 mL) 中之溶液冷卻至 0°C。添加 NaBH_4 (2.1 mg, 2 當量)。15 分鐘後，將混合物緩慢溫至室溫。攪拌 1.5 小時後，LC-MS 發現反應完成。將混合物用水 (2 mL) 中止反應，濃縮且藉由製備型 HPLC 純化以得到 (6S)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (4.4 mg, 36%)。LC-MS (3 min) $t_R = 1.68 \text{ min}$, $m/z = 458, 460 (\text{M}+\text{Na})$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.36-7.21 (m, 3H), 7.12-6.96 (m, 4H), 6.83 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.17 (d, 3H)。

實施例 356

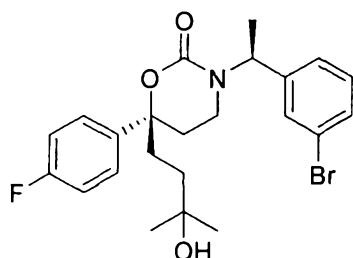
(S)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



將 (S)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側
氧基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (18.5 mg, 0.043 mmol)
於無水甲苯 (3 mL) 中之溶液冷卻至 0°C。添加 MeMgBr
溶液 (於 THF 中之 3.0 M, 45 μL, 3 當量)。15 分鐘後，
將混合物緩慢溫至室溫且攪拌 2 小時。LC-MS 發現反應完
成。將反應物用飽和 NH₄Cl 水溶液 (2 mL) 中止反應，用
EtOAc (10 mL) 稀釋，用 1% HCl 水溶液 (3 mL)、鹽水
(3 mL) 洗滌，且經 Na₂SO₄ 乾燥。過濾及濃縮後，藉由製
備型 HPLC 純化殘餘物以得到 (S)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙
基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷
-2-酮 (8.0 mg, 42%)。LC-MS (3 min) $t_R = 1.75 \text{ min}$, m/z
 $= 472, 474 (\text{M}+\text{Na})$; ¹H NMR (CDCl_3) 7.32-7.21 (m, 3H),
7.12-6.98 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 5.65 (q, 1H), 2.89 (m, 1H),
1.50 (d, 3H), 1.15 (d, 6H)。

實施例 357

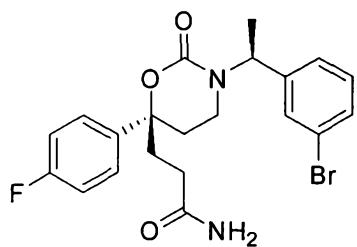
(R)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥基
-3-甲基丁基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 117 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酸甲酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.79 \text{ min}$, $m/z = 464, 466 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.30 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.10-6.99 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 6.65 (q, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 3H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.63 (td, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.15 (d, 6H)。

實施例 358

3-((R)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

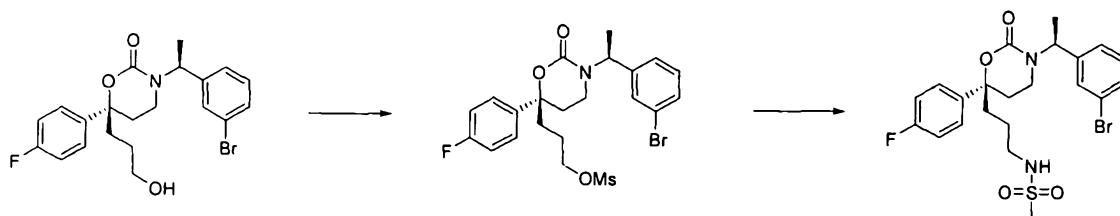


遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.55 \text{ min}$, $m/z = 449, 451 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

7.32 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 6.33 (br s, 1H), 5.62 (q, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.34-2.17 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.52 (d, 3H)。

實施例 359

N-(3-((R)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺



步驟 1

在 0°C 下將 Et₃N (13 μL, 2 當量) 及 MsCl (6 μL, 1.55 當量) 添加至 (R)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (20 mg, 0.046 mmol) 於 CH₂Cl₂ (2 mL) 中之溶液中。5 分鐘後，將混合物溫至室溫且攪拌 1 小時。將混合物濃縮，用 5% HCl 水溶液酸化至 pH 值約為 6 且藉由製備型 HPLC 純化以得到甲烷
磺酸 3-((R)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酯 (6.8 mg, 29%)。LC-MS (3 min) t_R = 1.83 min, m/z 514, 516 (M+1)。

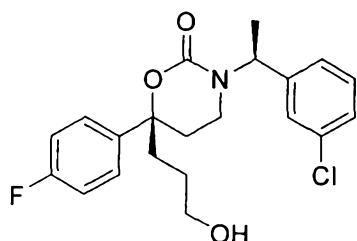
步驟 2

用乙腈 (2 mL) 稀釋甲烷磺酸 3-((R)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙

酯 (6.8 mg, 0.013 mmol), 添加 K_2CO_3 (10 mg, 過量) 及甲礦醯胺 (2.5 mg, 2 當量)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾及濃縮後，藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 N-(3-((R)-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)甲礦醯胺 (2.5 mg, 37%)。LC-MS (3 min) $t_R = 1.87$ min, $m/z = 514, 516$ ($M+1$)。 ^1H NMR (CDCl_3) 7.31 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.02 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.33-2.11 (m, 3H), 1.52 (d, 3H)。

實施例 360

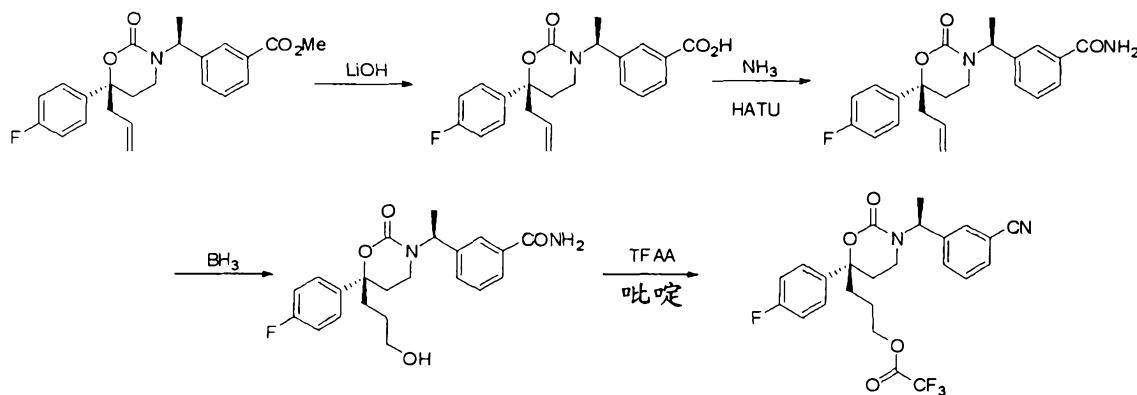
(R)-3-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 187 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.66$ min, $m/z = 392$ ($M+1$)； ^1H NMR (CDCl_3) 7.34-7.20 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)。

實施例 361

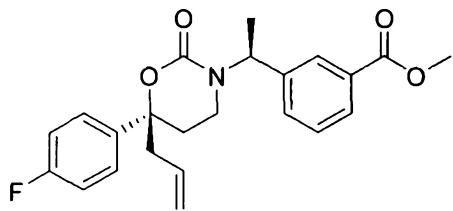
2,2,2-三氟乙酸 3-((R)-3-((S)-1-(3-氟基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙酯



藉由用於 THF 水溶液中之 LiOH 處理，繼之以類似於實施例 153 中所述之程序的程序，繼之以類似於實施例 78 中所述之程序的程序，繼之以類似於實施例 172 中所述之程序的程序，自 3-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.9 \text{ min}$, $m/z = 479 (\text{M}+1)$; ^1H NMR (CDCl_3) 8.89 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 5.68 (m, 1H), 4.27 (t, 1H), 1.53 (d, 3H)。

實施例 362

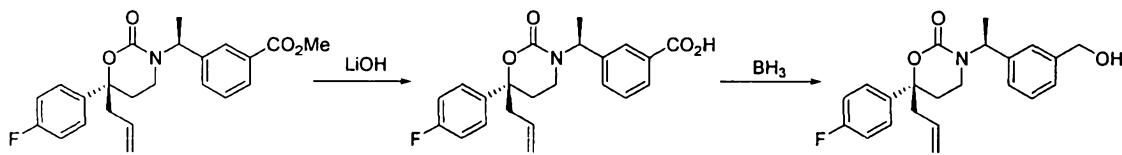
3-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯



遵循類似於實施例 124 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(3-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.82$ min， $m/z = 420$ ($M+Na$)； 1H NMR ($CDCl_3$) 7.82 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.99 (m, 3H), 5.67 (m, 2H), 5.05 (dd, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 1.55 (d, 3H)。

實施例 363

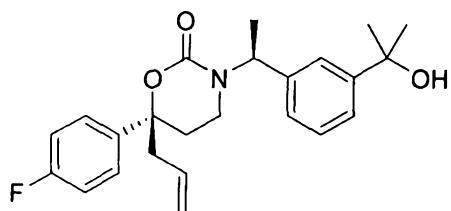
(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-(羥甲基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



LC-MS 方法 1， $t_R = 1.24$ min， $m/z = 410$ ($M+Na$)； 1H NMR ($CDCl_3$) 7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.04 (q, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.57 (t, 1H), 1.52 (d, 3H)。

實施例 364

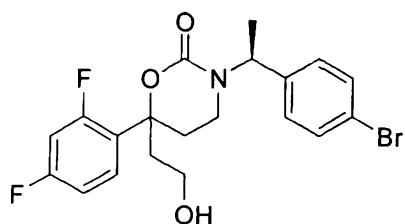
(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 238 步驟 3 中所述之程序的程序，自 3-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.68 \text{ min}$, $m/z = 420 (\text{M}+\text{Na})$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.26 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 7.01 (t, 2H), 6.81 (d, 1H), 5.65 (m, 2H), 5.15 (dd, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.54 (d, 3H), 1.42 (d, 6H)。

實施例 365

3-((1S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,4-二氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



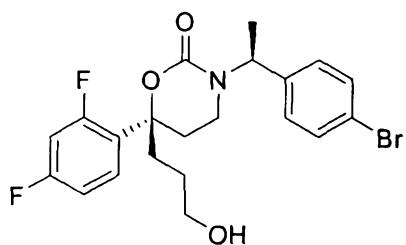
使用類似於實施例 110 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 97 中所述之程序的程序，自 3-氯-1-(2,4-二氟苯基)丙-1-酮來製備標題化合物。藉由用 3-氯丙醯氯及 AlCl_3 處理 1,3-二氟苯來製備 3-氯-1-(2,4-二氟苯基)丙-1-酮。分離兩種異構物。

異構物 1 : (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,4-二氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 LC-MS 方法 1, $t_R = 1.71 \text{ min}$, $m/z = 442, 440 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.28-7.21 (m, 3H), 6.94-6.84 (m, 4H), 5.44 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

異構物 2 : (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,4-二氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 LC-MS 方法 1, $t_R = 1.75 \text{ min}$, $m/z = 442, 440 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.43-7.14 (m, 5H), 6.99-6.93 (m, 2H), 5.45 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.22-2.01 (m, 3H), 1.25 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

實施例 366

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,4-二氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

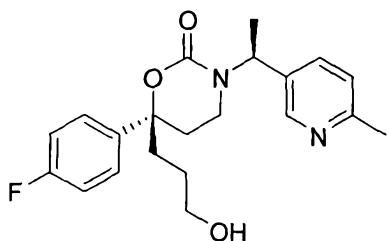


遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,4-二氟苯基)-1,3-氧

氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.76 \text{ min}$, $m/z = 456, 454 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.30-7.24 (m, 3H), 6.95-6.85 (m, 4H), 5.44 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.22-1.13 (m, 1H)。

實施例 367

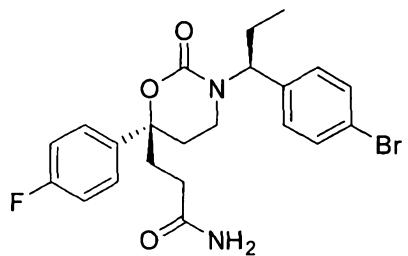
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 283 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 (S)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.198 \text{ min}$, $m/z = 372.18$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.18 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.37-2.42 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 5.48 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 8.40 (s, 1H)。

實施例 368

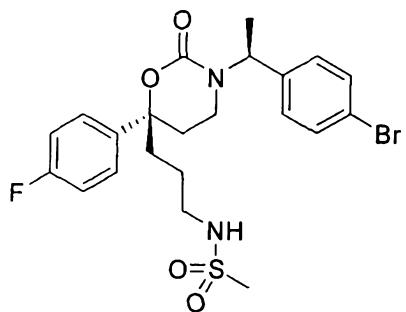
3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧化基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-((4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.092 \text{ min}$, $m/z = 464.9$; ^1H NMR (CDCl_3) 0.91 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 5H), 2.23-2.39 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.41-5.59 (m, 2H), 6.86-6.95 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 7.21 (m, 2H)。

實施例 369

N-(3-((R)-3-((S)-1-((4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

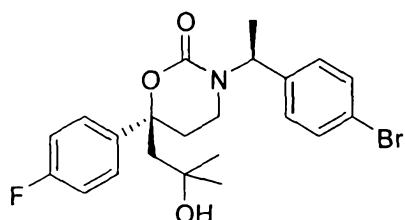


遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-((4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法

3, $t_R = 1.168 \text{ min}$, $m/z = 512.08$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.28 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.99 (t, 2H), 7.12-7.22 (m, 4H)。

實施例 370

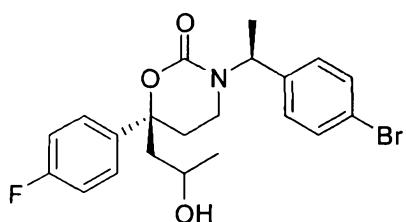
(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 356 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.168 \text{ min}$, $m/z = 472$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.06 (d, 6H), 1.18 (s, 1H), 1.43 (d, 3H), 2.10 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.22 (m, 2H)。

實施例 371

(6S)-3-((1S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



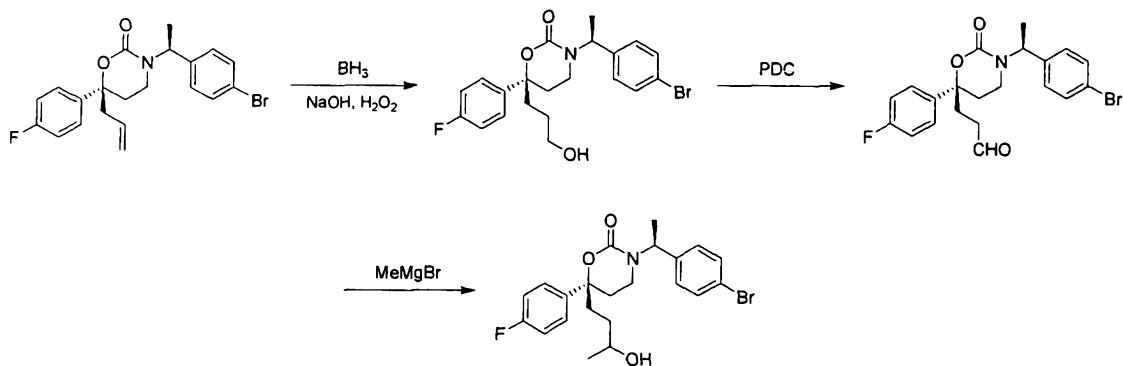
遵循類似於實施例 355 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氨基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 2, $t_R = 1.368 \text{ min}$, $m/z = 460.1$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.20 (d, 3H), 1.42 (d, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.35-2.54 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.78-3.90 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.94-7.03 (m, 2H), 7.17-7.45 (m, 4H)。

異構物 2：LC-MS 方法 2, $t_R = 1.399 \text{ min}$, $m/z = 459.9$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.01 (d, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.85 (d, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.01 (t, 2H), 7.19 (m, 5H)。

實施例 372

(6R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丁基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0°C 於 氮氣氣氛下 將 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (5.7 mL, 1 mol/L) 添 加 至 (R) -6- 烯丙基 -3-((S)-1-(4- 溴苯基)乙基)-6-(4- 氟苯基)-1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮 (2.0 g, 4.8 mmol) 於 THF (48 ml) 中 之 溶液 中 , 且 將 所得 溶液 在 室溫 下攪拌 2 小時 。用 水 中 止 反應 。接 著 將 NaOH 水 溶液 (2.0 mL, 3 mol/L) 及 H_2O_2 (2 mL, 30%) 添 加 至 混合 物 中 。將 所得 混合 物 在 室溫 下攪拌 2 小時 。用 EtOAc 稀 釋 混合 物 , 且 用 1 M HCl 水 溶液 將 pH 值 調整 至 6-7 。用 EtOAc 萃 取 水 相 , 且 將 經 組合 之 有機 相 用 飽和 NaHCO_3 水 溶液 及 鹽水 洗滌 , 經 Na_2SO_4 乾燥 且 濃縮 以 得到 粗 產物 , 在 砂 膠 上 純化 該 粗 產物 以 得到 (R) -3-((S)-1-(4- 溴苯基)乙基)-6-(4- 氟苯基)-6-(3- 羥丙基)-1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮 (1.13 g, 54%) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.32 (m, 1H), 1.43 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.21 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.54 (q, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.18 (m, 4H) 。

步驟 2

將 (R) -3-((S)-1-(4- 溴苯基)乙基)-6-(4- 氟苯基)-6-(3- 羥丙基)-1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮 (500 mg, 1.15 mmol) 、 PDC

(870 mg, 2.30 mmol) 及 3 Å 分子篩 (1.3 g) 於二氯甲烷中之混合物在室溫下攪拌 3 小時。在矽膠上直接對反應混合物進行層析以得到 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醛 (300 mg, 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.43 (d, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.19 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.00 (t, 2H), 7.17 (m, 4H), 9.60 (s, 1H)。

步驟 3

在 -78°C 下將 MeMgBr (0.7 mL, 3 mol/L) 逐滴添加至 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醛 (300 mg, 0.69 mmol) 於 THF (4 ml) 中之溶液中。將混合物攪拌 2 小時且在此階段使溫度溫至室溫。用 NH₄Cl 水溶液中止反應。分離有機層，且用 EtOAc 萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由 HPLC 及手性 HPLC 純化該粗產物以得到兩種異構物。

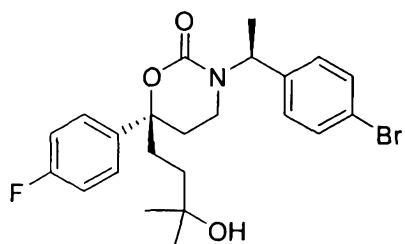
異構物 1: (30.76 mg, 10%)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.389 min, m/z = 474; ¹H NMR (CDCl₃) 1.05 (d, 4H), 1.42 (d, 4H), 1.49-1.50 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.19-2.36 (m, 2H), 2.79-2.91 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.17 (m, 4H)。

異構物 2: LC-MS 方法 2, t_R = 1.417 min, m/z = 473.8; ¹H NMR (CDCl₃) 1.07 (d, 3H), 1.18-1.30 (m, 1H), 1.44 (d,

4H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 1H), 2.11-2.29 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.96-6.99 (t, 2H), 7.16-7.19 (m, 5H)。

實施例 373

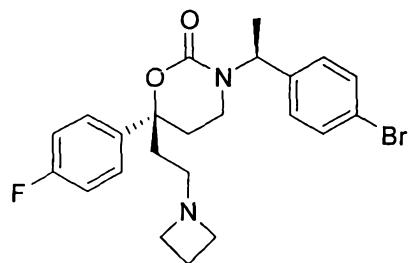
(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟基-3-甲基丁基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 117 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.434 \text{ min}$, $m/z = 487.8$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.07 (d, 6H), 1.12-1.20 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.80-2.01 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.15-7.20 (m, 4H)。

實施例 374

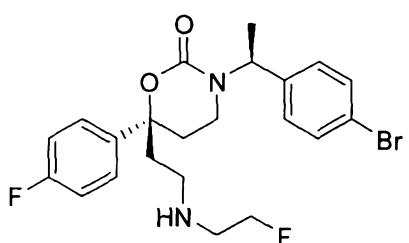
(R)-6-(2-(四氫吖喲-1-基)乙基)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及四氫吖喫來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.15 \text{ min}$, $m/z = 463$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.43 (d, 4H), 2.05-2.27 (m, 7H), 2.56-2.74 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.17-4.39 (d, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.13-7.24 (m, 4H)。

實施例 375

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-(2-氟乙基胺基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

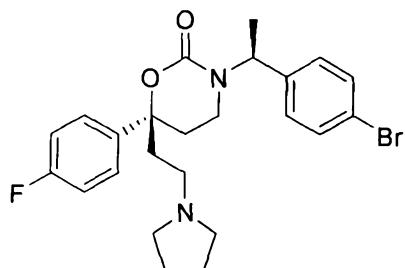


遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及2-氟乙基胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.1 \text{ min}$, $m/z = 489$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$

1.50 (d, 3H), 1.97-2.38 (m, 7H), 2.41-2.56 (m, 1H),
 2.79-2.98 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 5.61 (m, 1H),
 6.80 (d, 2H), 7.03-7.14 (t, 2H), 7.21-7.31 (m, 6H)。

實施例 376

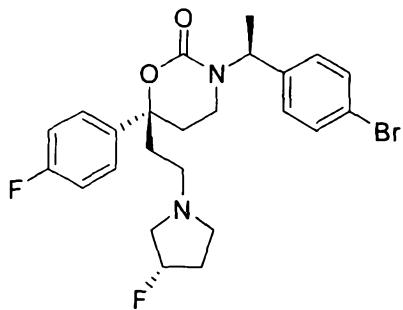
(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及吡咯啶來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.167 \text{ min}$, $m/z = 475.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.48 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.24 (m, 2H)。

實施例 377

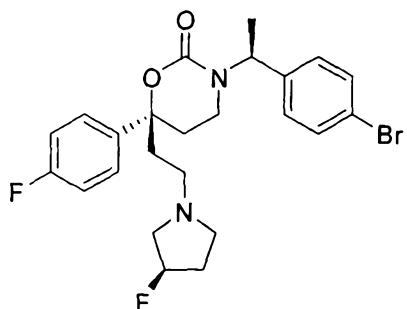
(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-((S)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及(S)-3-氟吡咯啶來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.984 \text{ min}$, $m/z = 517$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.43 (d, 3H), 1.84-2.09 (m, 4H), 2.11-2.29 (m, 5H), 2.61 (m, 1H), 2.71-2.87 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.20 (m, 1H)。

實施例 378

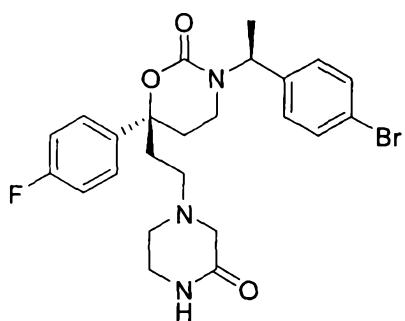
(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及(R)-3-氟吡咯啶來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.682 \text{ min}$, $m/z = 516.9$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.42 (d, 3H), 1.82-2.30 (m, 9H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.67-2.88 (m, 3H), 4.93-5.13 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.19 (m, 1H)。

實施例 379

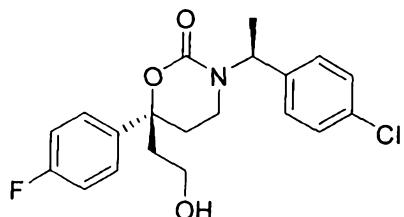
(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(3-側
氧基哌啶-1-基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及哌啶-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.117 \text{ min}$, $m/z = 506$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.42 (d, 3H), 2.16-2.35 (m, 5H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.17-3.40 (m, 3H), 3.56-3.80 (m, 4H), 5.45 (m, 1H), 5.61-6.52 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.01-7.24 (m, 6H)。

實施例 380

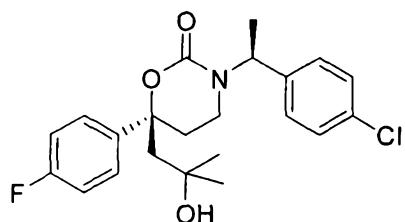
(S)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 187 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法
 $t_R = 1.077 \text{ min}$, $m/z = 377.12$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.19 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.97-2.25 (m, 5H), 2.84 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.02 (m, 4H), 7.21 (m, 2H)。

實施例 381

(S)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

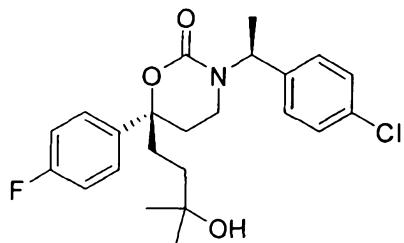


遵循類似於實施例 187 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。

LC-MS 方法 3, $t_R = 1.106 \text{ min}$, $m/z = 428$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$
 1.08 (d, 6H), 1.19 (s, 1H), 1.43 (d, 3H), 2.04-2.22 (m, 4H),
 2.28-2.40 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.83 (d, 2H),
 6.95 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.22 (m, 2H)。

實施例 382

(R)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟基
 -3-甲基丁基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮

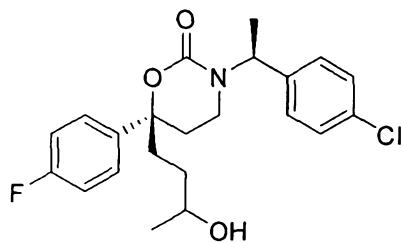


遵循類似於實施例 187 步驟 1 中所述之程序的程序，
 自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟基-3-
 甲基丁基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮來製備標題化合物。

LC-MS 方法 2, $t_R = 1.391 \text{ min}$, $m/z = 442$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$
 1.02-1.19 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.81-1.99 (m,
 2H), 2.08-2.23 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 5.55 (m,
 1H), 6.77 (d, 2H), 6.96-7.05 (m, 4H), 7.17 (m, 2H)。

實施例 383

(6R)-3-((1S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟
 丁基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮



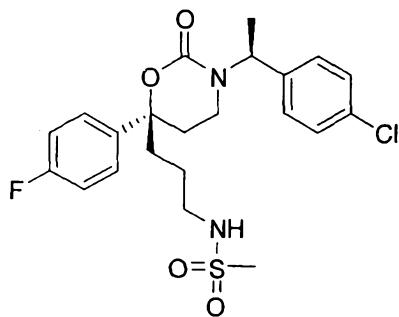
遵循類似於實施例 187 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (6R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氯苯基)-6-(3-羥丁基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.203 \text{ min}$, $m/z = 362.25$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.05 (m, 4H), 1.42 (d, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.05-2.26 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.17 (m, 2H)。

異構物 2: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.353 \text{ min}$, $m/z = 405.15$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.05 (d, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.76 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.10-2.28 (m, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.95-7.08 (m, 4H), 7.15 (m, 2H)。

實施例 384

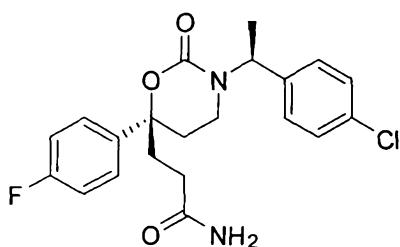
N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氯苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)甲礦醯胺



遵循類似於實施例 187 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 2.026 \text{ min}$ ， $m/z = 468.13$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.28 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.16 (m, 2H)。

實施例 385

3-((R)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氯苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

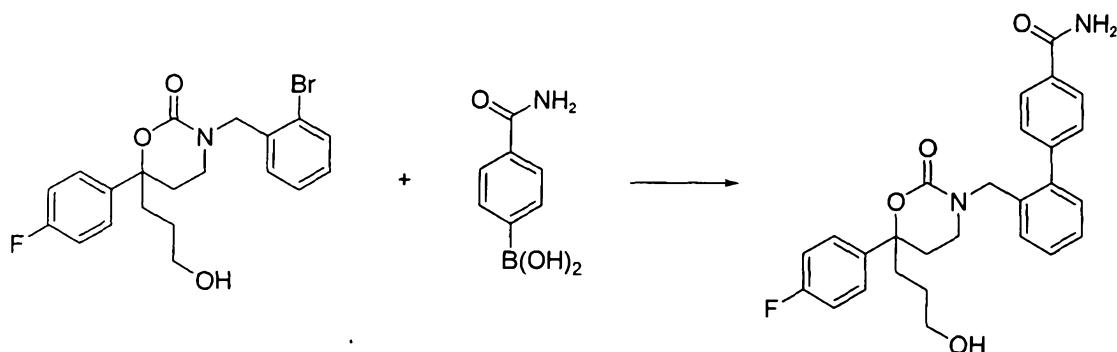


遵循類似於實施例 187 步驟 1 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺來製備標題化合物。LC-MS

方法 3, $t_R = 1.491$ min, $m/z = 427.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.50 (d, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.90 (m, 1H), 5.63 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.4 (m, 2H)。

實施例 386

2'-((6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)甲基)聯苯-4-甲醯胺

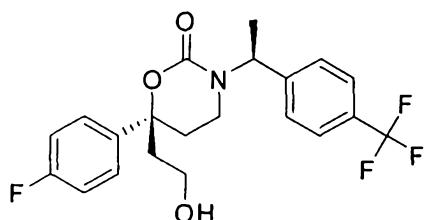


厚壁瓶裝有 3-(2-溴乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(9.1 mg, 22 μmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mg, 5 μmol)、 Cs_2CO_3 (56 mg, 0.17 mmol)、 H_2O (0.5 mL)及二噁烷(2 mL)。將瓶封蓋且使 N_2 鼓泡通過混合物歷時 15 分鐘。在微波中將混合物在 120°C 下加熱 30 分鐘。將混合物施加於用水預潤濕之 10-mL ChemElut 筒且用 CH_2Cl_2 (50 mL) 溶離。濃縮溶離液且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到呈油狀之 2'-((6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)甲基)聯苯-4-甲醯胺(2.8 mg, 28%)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.37$ min, $m/z = 419$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.35 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.90 (m, 2H),

2.10 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.78 (m, 1H),
 3.57 (t, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 7.00-7.40 (10H),
 7.83 (d, 2H)。

實 施 例 387

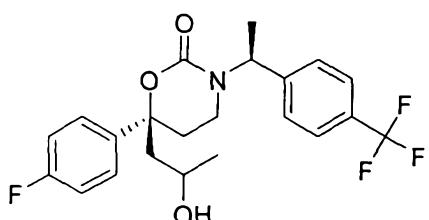
(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 65 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法
 2, $t_R = 1.082 \text{ min}$, $m/z = 475$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.47 (d, 3H),
 2.01-2.17 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.49 (m, 1H),
 3.70 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 7.21 (m, 2H),
 7.30 (m, 2H)。

實 施 例 388

(6S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟丙基)-3-((1S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮



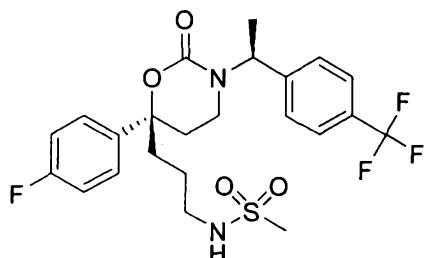
遵循類似於實施例 355 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.362 \text{ min}$, $m/z = 425.16$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.04 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.85 (d, 1H),
 2.01 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.89
 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.94 (m, 4H), 7.18 (m,
 3H), 7.43 (d, 2H)。

異構物 2 : LC-MS 方法 2, $t_R = 1.344 \text{ min}$, $m/z = 448$;
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.09 (d, 3H), 1.46 (d, 2H), 1.86 (d, 1H),
 2.01 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.92 (m, 1H),
 3.79 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.99 (t, 2H),
 7.24-7.35 (m, 4H)。

實施例 389

N-(3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

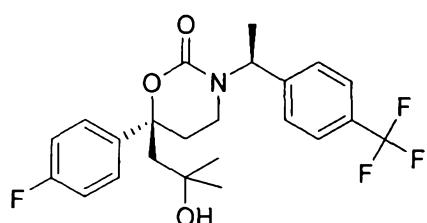


遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，自

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3 , $t_R = 1.143 \text{ min}$, $m/z = 502.15$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.48 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 2.11-2.33 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (m, 2H)。

實施例 390

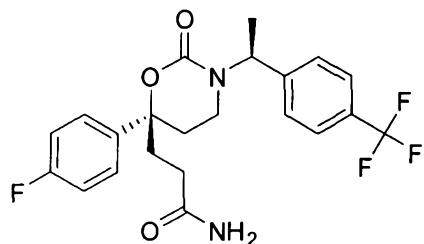
(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 280 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2 , $t_R = 1.374 \text{ min}$, $m/z = 439.18$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.06 (d, 6H), 1.48 (d, 3H), 2.10-2.25 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.35 (d, 2H)。

實施例 391

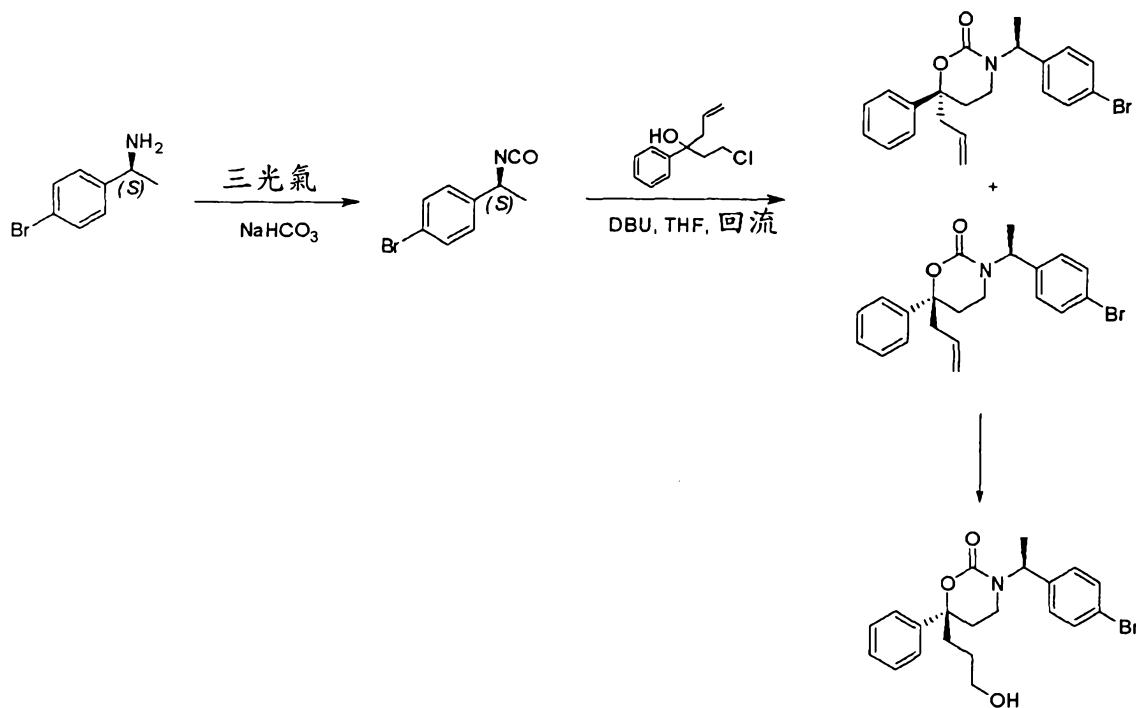
3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.051 \text{ min}$, $m/z = 461.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.50 (d, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.36 (d, 2H)。

實施例 392

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0°C 下將三光氣 (27 g, 0.025 mol) 添加至 (S)-1-(4-溴苯基)乙胺 (40 g, 0.2 mol) 於二氯甲烷 (600 mL) 及飽和 NaHCO₃ 水溶液 (600 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌 15 分鐘。將有機相分離，乾燥且濃縮以得到 1-溴-4-(1-異氰酸酯基乙基)苯 (35 g, 粗)。

步驟 2

將 1-氯-3-苯基-己-5-烯-3-醇 (27.5 g, 130 mmol)、異氰酸 (S)-(-)-1-(4-溴苯基)乙酯 (35 g, 160 mmol) 及 DBU (80 g, 325 mmol) 於 THF (400 mL) 中之混合物加熱至回流歷時 25 小時。將混合物用 EtOAc 稀釋且用 1 N HCl 水溶液洗滌。用 EtOAc (3 ×) 萃取水相。經 Na₂SO₄ 乾燥經組合之有機相。蒸發溶劑後，藉由管柱層析純化粗產物以得到 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷。

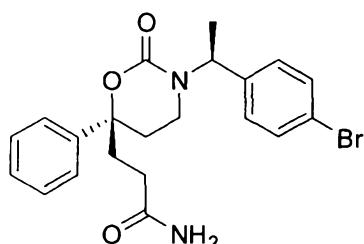
-2-酮（30 g，產率45%）。

步驟 3

遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.36 \text{ min}$, $m/z = 440.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.26-1.39 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.11-2.45 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.12-7.31 (m, 7H)。

實施例 393

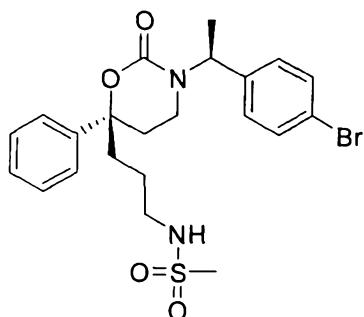
3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.288 \text{ min}$, $m/z = 431.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.48 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.08-2.3 (m, 5H), 2.45 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 5.32-5.51 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 7.02 (m, 4H), 7.32 (m, 3H)。

實施例 394

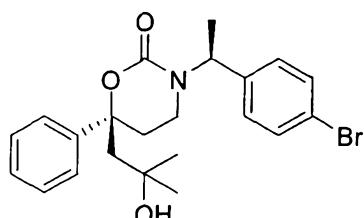
N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.458 \text{ min}$, $m/z = 494.09$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.48 (d, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.89-2.09 (m, 3H), 2.12-2.31 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 4.14 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.74 (d, 6H), 7.22 (m, 4H), 7.34 (m, 3H)。

實施例 395

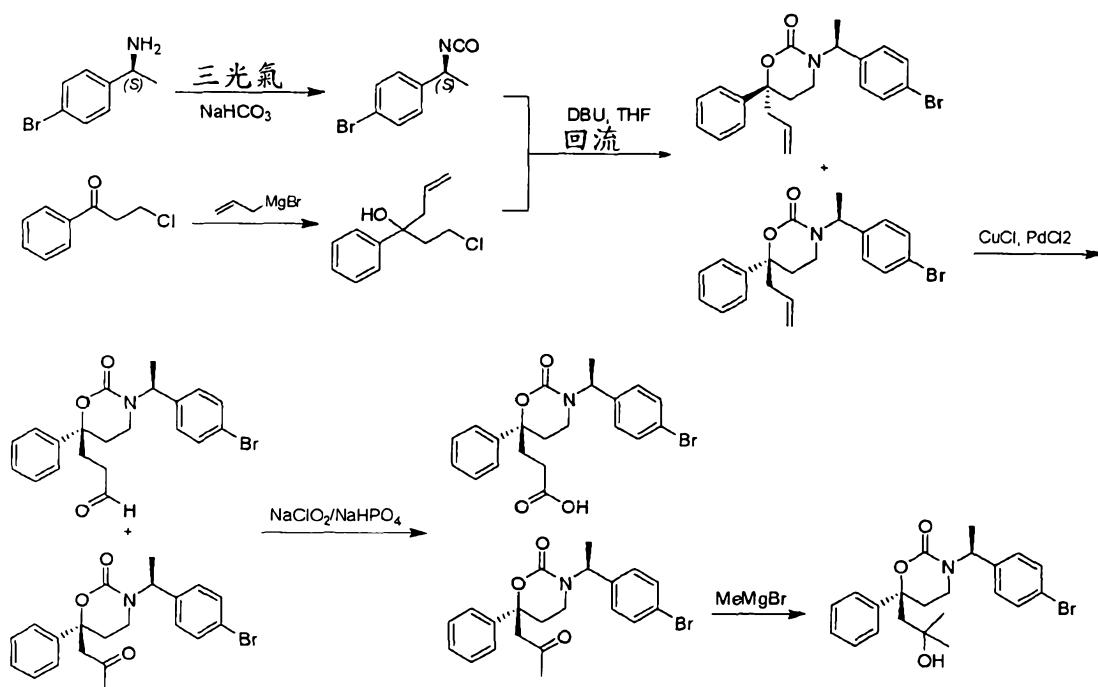
(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



方法 1

遵循類似於實施例 280 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.387 \text{ min}$ ， $m/z = 455.8$ ； ^1H NMR (CDCl_3) 1.10 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.32 (m, 5H)。

方法 2



步驟 1：(S)-1-溴-4-(1-異氰酸酯基乙基)苯

在 0°C 下將三光氣 (118 g, 0.396 mol) 添加至 (S)-1-(4-溴苯基)乙胺 (240 g, 1.2 mol) 於二氯甲烷 (3 L) 及飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 L) 中之溶液中。將混合物攪拌 15 分鐘。

將有機相分離，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到 1-溴-4-(1-異氰酸酯基乙基)苯 (170 g, 63%)。

步驟 2：1-氯-3-苯基己-5-烯-3-醇

在 -78°C 於氮氣下將溴化烯丙基鎂 (1.2 L, 1 mol/L) 添加至 3-氯-1-苯基丙-1-酮 (170 g, 1.01 mol) 於無水 THF (1200 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。用 NaHCO_3 水溶液中止反應。將有機相分離，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由管柱層析 (石油醚/EtOAc = 100:1) 純化該粗產物以得到 1-氯-3-苯基己-5-烯-3-醇 (180 g, 86%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.27 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.39 (m, 4H)。

步驟 3：(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

將 1-氯-3-苯基-己-5-烯-3-醇 (105 g, 0.050 mmol)、異氰酸 (*S*)-(--)1-(-溴苯基)乙酯 (170 g, 0.752 mol) 及 DBU (228 g, 1.5 mol) 於 THF (1700 mL) 中之混合物加熱至回流隔夜。將混合物用 EtOAc 稀釋且用 1 N HCl 水溶液洗滌。用 EtOAc (3 ×) 萃取水相。經 Na_2SO_4 乾燥經組合之有機相。蒸發溶劑後，藉由管柱層析 (石油醚/EtOAc = 20:1 至 5:1) 純化粗產物以得到 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (100 g, 34%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.39 (d, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.48-2.61 (m, 3H), 2.82 (m, 2H), 5.01 (m, 2H), 5.52 (q, 1H),

5.73 (m, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

步驟 4：(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-側氧基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醛

在室溫下將 H₂O (50 mL) 及 PdCl₂ (4.10 g, 23 mmol) 添加至 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (31 g, 78 mmol) 及 CuCl (19.3 g, 195 mmol) 於無水 DMF (150 mL) 中之溶液中。添加後，將混合物在氧氣下攪拌隔夜。TLC 顯示起始物質已消失後，濾除固體。添加水 (200 mL) 及 EtOAc (200 mL)，分離有機層且用 EtOAc (3 × 40 mL) 萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由管柱層析 (石油醚/EtOAc = 5:1 至 1:1) 純化該殘餘物以得到 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-側氧基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醛之混合物 (26 g, 81%)。

步驟 5：(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-側氧基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

在 0°C 下將 NaClO₂ (19.3 g, 0.213 mol) 及 NaH₂PO₄ (28 g, 0.179 mol) 於 H₂O (300 mL) 中之溶液添加至 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-側氧基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醛 (20 g, 48.2

mmol) 於 t-BuOH (250 mL) 及 2-甲基-2-丁烯 (50 mL) 中之混合物中。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。將混合物用水 (100 mL) 處理且用 CH₂Cl₂ 萃取。將經組合之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以留下殘餘物，藉由管柱層析 (石油醚/EtOAc = 5:1 至 2.5:1) 純化該殘餘物以得到 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-側氧基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (10.0 g, 83%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.49 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.86-3.08 (m, 3H), 5.57 (q, 1H), 6.66 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 5H)。

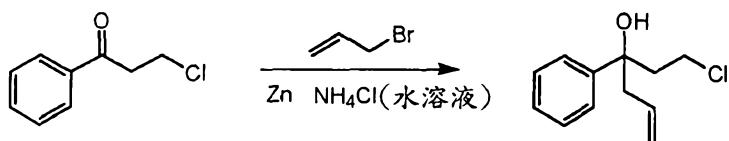
步驟 6: (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

在 -78°C 於氮氣下將溴化甲基鎂 (31 mL, 144 mmol) 逐滴添加至 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-側氧基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (20 g, 46.4 mmol) 於無水 THF (200 mL) 中之溶液中。接著將混合物在室溫下攪拌 1 小時。在冰水浴下用 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 中止反應混合物之反應。分離有機層。用 EtOAc (150 mL) 萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且於真空中濃縮以得到粗產物，管柱層析 (石油醚/EtOAc = 5:1 至 2:1) 純化該粗產物以得到 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (13 g, 65%)。自 EtOH 再結晶後，獲得 4 g 純化合物。

¹H NMR (CDCl₃): 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.44 (d, 3H),

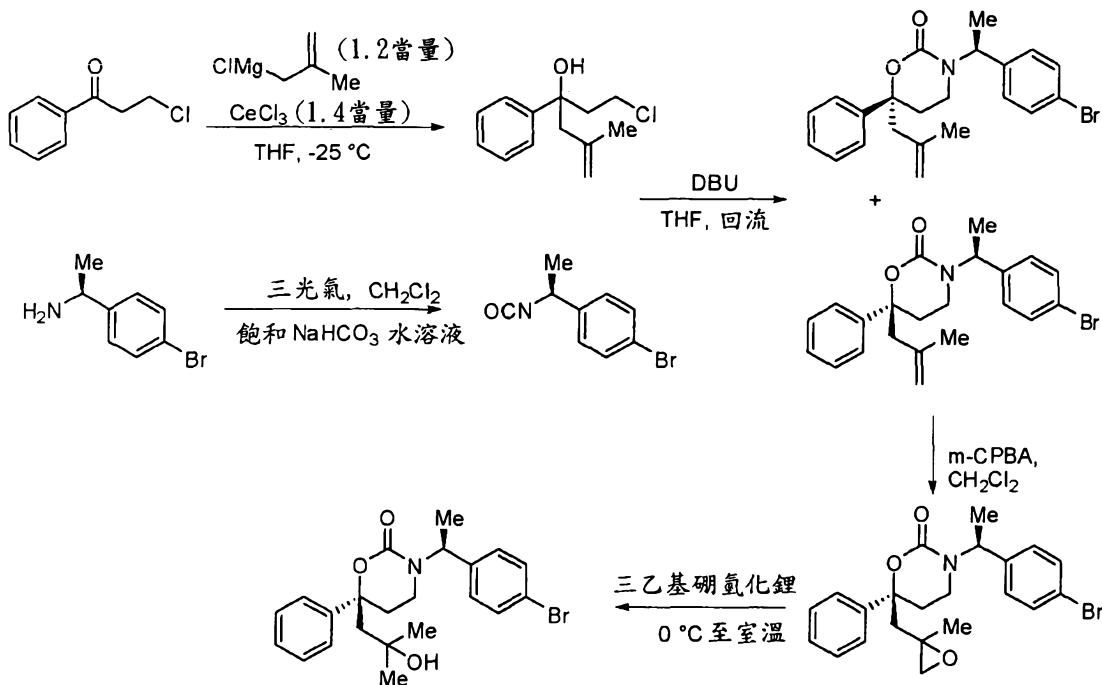
2.14 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.76 (m, 1H),
5.54 (q, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.28 (m, 5H)。

方法 2 步驟 2 之替代程序



將 3-氯-1-苯基丙-1-酮 (100 g, 0.595 mol) 於 THF (280 ml) 中之溶液逐滴添加至鋅粉 (無需活化) (40g, 1.231 mol)、飽和 NH_4Cl 水溶液 (1500 ml) 及 THF (400 ml) 之充分攪拌混合物中。將溶解於 THF (200 ml) 中之烯丙基溴 (143 g, 1.19 mol) 緩慢添加至反應混合物中。發應適度放熱，且混合物開始自發地回流。回流已停止後，將混合物攪拌 1 小時。將混合物用 EtOAc 萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到 1-氯-3-苯基己-5-烯-3-醇 (122 g, 97%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.24$ (s, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 5.51 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 3H)。

方法 3



步驟 1. 1-氯-5-甲基-3-苯基-己-5-烯-3-醇

在室溫下於氮氣下將於己烷中之 53.0 mL 1 M DIBAL-H 裝入鎂切屑 (46.7 g , 1.94 mol) 於 1500 mL THF (基於卡耳費雪滴定 (Karl Fischer titration), $\text{H}_2\text{O} < 100 \text{ ppm}$) 中之攪拌懸浮液中。接著引入 3-氯-2-甲基丙-1-烯 (160 g , 1.77 mol)，同時將內部溫度維持於 30°C 以下。將所得溶液在室溫下攪動 2 小時。在 $1.1'$ -聯吡啶存在下滴定溶液以指示 0.8 M 相應格林納試劑 (Grignard reagent)。在室溫下於氮氣下將 1556.8 mL 格林納試劑 (0.8 M , 1.25 mol) 添加至含有 307.0 g 無水 CeCl_3 (1.25 mol) 之乾燥燒瓶中。將所得漿料冷卻至 -10°C 且攪動 0.5 小時。將於 200 mL THF 中之 200 g 3-氯-1-苯基丙-1-酮 (1.19 mol) 添加至漿料中，同時將內部溫度維持於 0°C 以下。將混合物攪拌 0.5 小時後，添加 1200 mL 之 1 M HCl 水溶液以獲得澄清溶液，同

時將內部溫度維持於 30°C 以下。相切割後，用 EtOAc (500 mL) 萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。於真空下移除溶劑產生粗 1-氯-5-甲基-3-苯基-己-5-烯-3-醇，其用 THF 追加以達成基於卡耳費雪滴定，H₂O < 500 ppm。粗產物 (306 g, 83 wt%, 95% 產率) 直接用於步驟 3。
¹H-NMR 光譜 (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.57 (ddd, J = 5.6, 10.7 及 10.7, 1H), 3.13 (ddd, J = 4.7, 10.7 及 10.7 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.36 (ddd, J = 5.4, 10.6 及 13.9 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 5.6, 11.3 及 13.3 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H)。
¹³C-NMR 光譜 (125 MHz, CDCl₃) δ 144.3, 141.4, 128.0, 126.6, 124.8, 116.1, 74.2, 51.2, 46.0, 39.9, 23.9。

步驟 2. 1-溴-4-((S)-1-異氰酸酯基乙基)苯

將 241 g 碳酸氫鈉 (2.87 mol, 2.30 當量) 及 5 L 去離子水裝入 10 L 夾套反應器中。將所得溶液攪動 10-20 分鐘直至固體溶解 (均質) 為止。將 250 g (1.25 mol, 1.00 當量) (S)-(-)-1-(4-溴苯基)乙基胺以於 1.00 L 二氯甲烷中之溶液形式裝入澄清溶液中。將額外 4 L 二氯甲烷裝入反應器中。將兩相溶液攪動且冷卻至 T_{int} = 2-3°C。間隔約 6 分鐘以約兩等份將三光氣 (126 g, 424 mmol, 0.340 當量) 裝入反應器中。應注意，添加三光氣後即注意到稍放熱。將所得暗溶液在 T_{int} = 2-5°C 下攪動 30 分鐘，屆時 HPLC 分析指

示 >99 A% 轉化 (220 nm)。將二氯甲烷層切割且用無水硫酸鹽乾燥。使所得溶液穿過矽藻土栓塞且濃縮至約 1.5 L，屆時顯現白色固體之精細粒子。將溶液過濾且經由減壓濃縮成稠油狀物以產生 239 g 1-溴-4-((S)-1-異氰酸酯基乙基)苯 (93.7 wt%，79.4% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.53 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.80 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。物質未經進一步純化而用於步驟 3。

步驟 3. (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-甲基烯丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

在氮氣氣氛下將 1-氯-5-甲基-3-苯基-己-5-烯-3-醇 (167 g, 81.7 wt%, 610 mmol, 1.00 當量)、1-溴-4-((S)-1-異氰酸酯基乙基)苯 (219 g, 93.7 wt%, 911 mmol, 1.50 當量)、無水四氫呋喃 (3.00 L) 及接著 1,8-二氮二環[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU, 409 mL, 2.73 mol, 4.50 當量) 裝入乾燥 10 L 夾套反應器中。將所得溶液攪動且回流 ($T_{\text{int}} = 67-69^\circ\text{C}$, $T_{\text{ext}} = 75^\circ\text{C}$) 歷時 19 小時，屆時 HPLC 分析指示約 1 A% (220 nm) 之 1-氯-5-甲基-3-苯基-己-5-烯-3-醇殘留。將暗色溶液冷卻至 $T_{\text{int}} = 20-25^\circ\text{C}$ 。藉由於減壓下蒸餾移除兩公升四氫呋喃。用 4.0 L 乙酸乙酯及 1.0 L 己烷稀釋剩餘暗色溶液。用 4.0 L 之 1.0 M 氯化氫水溶液洗滌所得溶液 (注意：洗滌稍放熱)。切割水溶液且將剩餘有機溶液用無水硫酸鈉乾燥，過濾且接著經由減壓濃縮成油狀物。使所得物質經受急驟二氧化矽層析 (5-30% 乙酸乙酯/己烷, 1.74 kg 二氧化

矽) 以產生 137.8 g 物質 (59 wt%，3.1:1 非鏡像異構物比率，偏向於所要非鏡像異構物 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-甲基烯丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮，32.3% 產率)。物質未經進一步純化而用於步驟 4。

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-甲基烯丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮之分析數據： $^1\text{H-NMR}$ 光譜 (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.42-7.35 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2), 5.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.37-5.36 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.8$ 及 26.4 Hz, 2H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜 (125 MHz, CD_2Cl_2) δ 152.5, 141.5, 140.1, 138.3, 130.6, 128.1, 128.0, 126.9, 124.4, 120.2, 115.3, 82.4, 52.1, 50.1, 35.6, 29.8, 23.4, 14.5。

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-甲基烯丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮之分析數據： $^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.60 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 13.9$ 及 19.4 Hz, 2H), 2.28 (dt, $J = 3.3$ 及 13.7 Hz, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜 (100 MHz, CD_2Cl_2) δ 153.4, 142.5, 141.0, 140.1, 131.8, 129.3, 128.9, 127.8, 125.3, 121.5, 116.3, 83.9, 53.2, 51.0, 36.6, 31.3, 24.3, 15.4。

步驟 4. (6S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((2-甲基氧呌-2-基)甲基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

將 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-甲基烯丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (135.8 g, 59 wt%, 3.1:1 dr, 193 mmol, 1.00 當量)、二氯甲烷 (700 mL) 及接著 3-氯過苯甲酸 (m-CPBA, 70%, 95.3 g, 386 mmol, 2.0 當量) 裝入 1.0 L 2 頸 RBF 中。將所得溶液在室溫 ($T_{int} = 20-25^{\circ}\text{C}$) 下攪動 1 小時，屆時 HPLC 分析指示 $>99\text{ A\%}$ (220 nm) 轉化。將所得溶液用 700 mL 甲基第三丁基醚 (MTBE) 稀釋且用 $1 \times 500\text{ mL}$ 之 30 wt% 硫代硫酸鈉溶液及 $1 \times 500\text{ mL}$ 之飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。重複洗滌順序直至對應於 m-CPBA 之 HPLC 樣本峰之有機溶液之 HPLC 迹線上之峰為 $<2.5\text{ A\%}$ (220 nm) 為止，在此實施例中，將洗滌順序重複 3 次。將所得有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾且接著經由減壓濃縮成油狀物。將所得物質用 200 mL 無水四氫呋喃稀釋且接著經由減壓濃縮成稠油狀物以得到 (6S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((2-甲基氧呌-2-基)甲基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮，其直接用於步驟 5。

步驟 5. (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

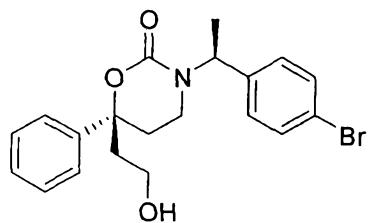
將粗 (6S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((2-甲基氧呌-2-基)甲基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 750 mL 無水 THF 裝入 2.0 L 3 頸烘箱乾燥 RBF 中。將所得溶液攪動且冷卻至 $T_{int} = 2-3^{\circ}\text{C}$ 。將於四氫呋喃中之 1.0 M 三乙基硼氫化

鋰 (Super Hydride, 348 mL, 348 mmol, 1.8 當量) 裝入攪動之澄清溶液中。添加為放熱的且控制添加以維持 $T_{int} \square 8^{\circ}\text{C}$ 。將所得溶液在 $T_{int} = 2\text{-}3^{\circ}\text{C}$ 下攪動 1.5 小時且接著經 2.5 小時溫至 $T_{int} = 10\text{-}13^{\circ}\text{C}$ ，屆時 HPLC 分析指示約 94 A% (220 nm) 轉化。將過氧化氫溶液 (用 400 mL 水稀釋之 95.7 mL 35 wt% 水溶液, 1.08 mol, 5.60 當量) 裝入攪動溶液中。添加為高度放熱的且控制添加以維持 $T_{int} \square 25^{\circ}\text{C}$ 。將所得溶液用 1.00 L 甲基第三丁基醚 (MTBE) 稀釋且用 1.00 L 水、接著 500 mL 之約 30 wt% 硫代硫酸鈉溶液洗滌。將有機溶液用無水硫酸鈉乾燥，過濾且接著經由減壓濃縮。使所得物質經受急驟二氧化矽層析 (10-60% 乙酸乙酯, 600 g 二氧化矽) 以產生 68 g 由兩種非鏡像異構物 (1.98:1 dr) 組成之物質及 41 g 所要非鏡像異構物 (>99:1 dr)。使由混合溶離份組成之物質自 250 mL 乙酸異丙酯 (IPAC) 及 200 mL 庚烷 (反溶劑) 再結晶以於過濾後即產生 31.3 g 產物 (在 220 nm 下 95.7 A%, 74:1 dr)。將兩種樣本組合以產生 72.3 g (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (對於兩步操作而言, 83.6% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ 光譜 (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 2H), 5.61 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.83 (ddd, $J = 2.5, 5.4$ 及 11.6 Hz, 1H), 2.39 (ddd, $J = 5.7, 12.0$ 及 14.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J = 2.6, 4.8$ 及 14.0 Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜 (100 MHz,

CDCl_3) δ 153.2, 142.6, 138.5, 131.6, 129.13, 129.10, 128.0, 125.3, 121.6, 84.2, 71.4, 54.1, 53.3, 36.4, 33.6, 32.1, 30.8, 15.6。

實施例 396

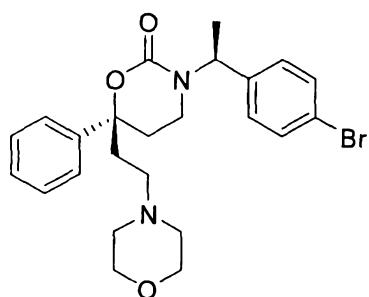
(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.332 \text{ min}$, $m/z = 425.9$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.42 (d, 3H), 2.04-2.33 (m, 5H), 2.81 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 5H)。

實施例 397

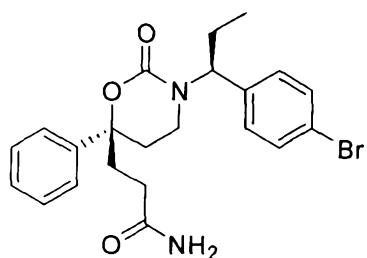
(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-嗎福林基乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.645 \text{ min}$, $m/z = 472.14$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.52 (d, 3H), 1.65 (s, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.20-2.42 (m, 7H), 2.58 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 5.64 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.37 (m, 3H)。

實施例 398

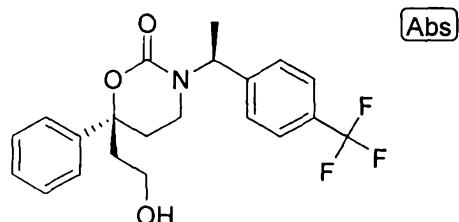
3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.328 \text{ min}$, $m/z = 469$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.91 (t, 3H), 1.75-1.93 (m, 3H), 2.11-2.26 (m, 5H), 2.37-2.47 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.35 (m, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.12-7.25 (m, 7H)。

實施例 399

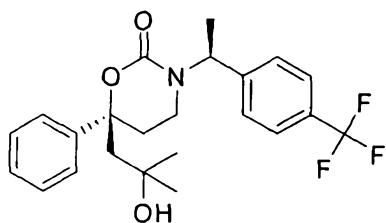
(S)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-苯基-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.074$ min, $m/z = 394$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.47 (d, 3H), 2.03-2.19 (m, 2H), 2.20-2.37 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.20-7.34 (m, 7H)。

實施例 400

(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

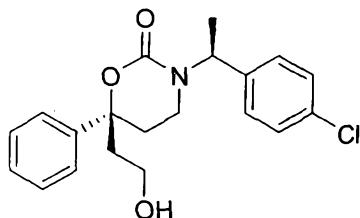


遵循類似於實施例 280 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-苯基-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.17$

min, $m/z = 444$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.06 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 2.09-2.17 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.21-7.73 (m, 7H)。

實施例 401

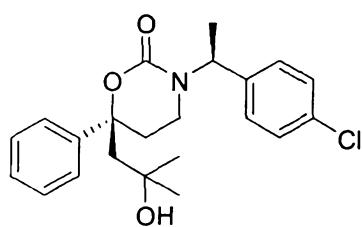
(S)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 187 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.95 \text{ min}$, $m/z = 359.9$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.49 (d, 3H), 2.09-2.40 (m, 5H), 2.89 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (m, 3H)。

實施例 402

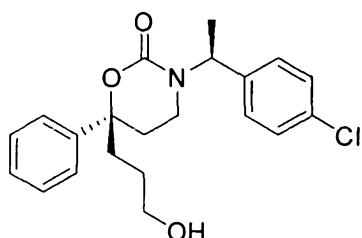
(S)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 328 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.35\text{ min}$, $m/z = 409.95$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.08 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.23-7.31 (m, 5H)。

實施例 403

(R)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

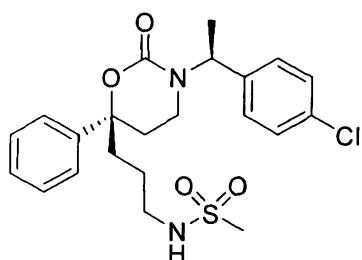


遵循類似於實施例 187 步驟 1 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.334\text{ min}$, $m/z = 396$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.40 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.73 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.12-2.35 (m, 3H), 2.86

(m, 1H), 3.59 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (m, 3H)。

實施例 404

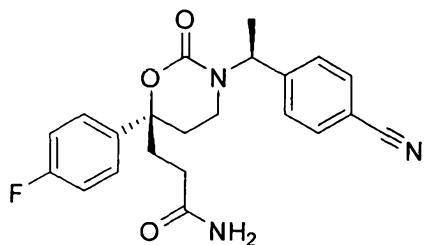
N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 187 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.449 \text{ min}$, $m/z = 452.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.41(d, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 3H), 2.08-2.26 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 4.07 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.26 (m, 3H)。

實施例 405

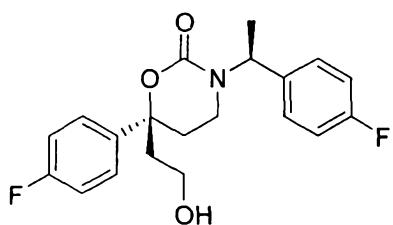
3-((R)-3-((S)-1-(4-氟基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



藉由用 $Zn(CN)_2$ 處理 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮，繼之以類似於實施例 78 中所述之程序的程序，繼之以類似於實施例 243 中所述之程序的程序來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 0.697\text{ min}$, $m/z = 418$; $^1H\text{ NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.55 (d, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.23-2.34 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 5.44 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.48 (d, 2H)。

實施例 406

(S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

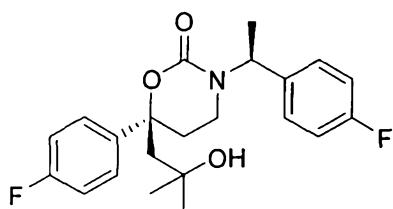


遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.251\text{ min}$, $m/z = 361.38$; $^1H\text{ NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$ 1.51 (m, 3H), 2.11 (t,

2H), 2.25 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.231 (m, 3H)。

實施例 407

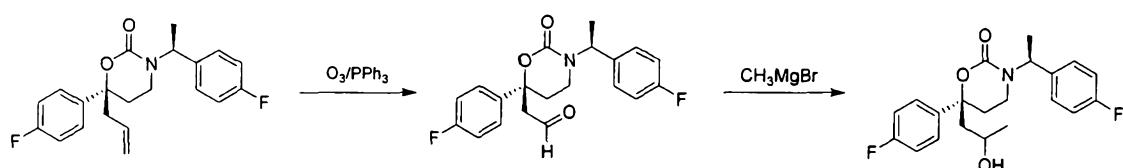
(S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 328 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.939$ min, $m/z = 412$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.15 (d, 6H), 1.48 (d, 3H), 2.09-2.26 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.80 (t, 2H), 6.90 (t, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.27 (m, 2H)。

實施例 408

(6S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(2-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

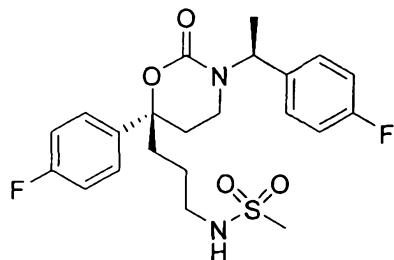
在 -78 °C 下使臭氧通入 (R)-6- 烯丙基 -6-(4- 氟苯基)-3-((S)-1-(4- 氟苯基)乙基)-1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮 (500 mg, 1.40 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之溶液中直至藍色出現為止。接著在 -78 °C 下添加 Ph_3P (920 mg, 3.5 mmol)。將所形成之混合物攪拌隔夜。濃縮混合物以得到粗 2-((S)-6-(4- 氟苯基)-3-((S)-1-(4- 氟苯基)乙基)-2-側氧基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -6- 基)乙醛，其未經純化而用於下一步驟。

步驟 2

在 -78 °C 於氮氣下將 CH_3MgBr (5 mL, 3 mol/L) 添加至 2-((S)-6-(4- 氟苯基)-3-((S)-1-(4- 氟苯基)乙基)-2-側氧基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -6- 基)乙醛 (500 mg, 1.40 mmol) 於無水 THF (100 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物在 -78 °C 下攪拌 3 小時。用水中止反應。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由 TLC 及手性製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (6S)-6-(4- 氟苯基)-3-((S)-1-(4- 氟苯基)乙基)-6-(2- 羥丙基)-1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮 (19 mg, 4%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.92 \text{ min}$, $m/z = 398$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.84 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.21 (m, 1H)。

實施例 409

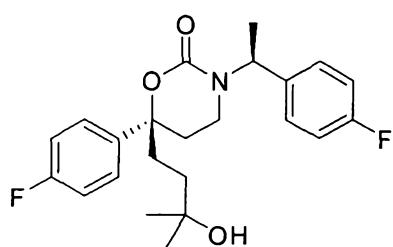
N-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.071 \text{ min}$, $m/z = 452.16$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.27 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.54-1.67 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 3H), 2.78 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 4.39 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.15 (m, 2H)。

實施例 410

(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羥基
-3-甲基丁基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

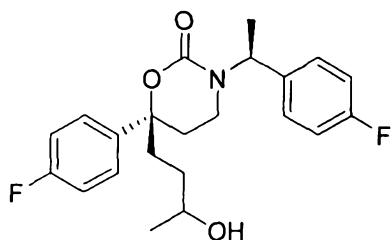


遵循類似於實施例 117 中所述之程序的程序，自

(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.331 \text{ min}$, $m/z = 426$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.08-1.19 (m, 7H), 1.49 (d, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.87-2.06 (m, 2H), 2.21 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.10 (m, 2H)。

實施例 411

(R)-6-(4-氟苯基)-3-((1S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羟丁基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 372 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。分離兩種異構物。

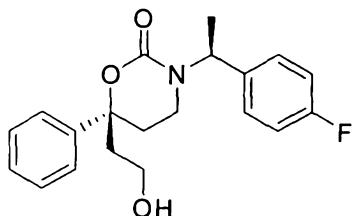
異構物 1: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.296 \text{ min}$, $m/z = 412$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.04 (d, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.79-2.00 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.75 (t, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.96 (t, 2H), 7.18 (m, 2H)。

異構物 2: LC-MS 方法 2, $t_R = 1.307 \text{ min}$, $m/z = 389.18$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.01 (d, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.48 (d, 3H),

1.50 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.11 (m, 3H),
 2.78 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 6.66-6.80 (m, 4H),
 6.91 (m, 2H), 7.14 (m, 2H)。

實施例 412

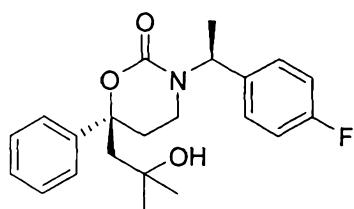
(S)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基
 -1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 0.921\text{ min}$, $m/z = 343.9$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.19 (m, 1H), 1.43 (d, 3H), 2.03-2.34 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.18 - 7.32 (m, 4H)。

實施例 413

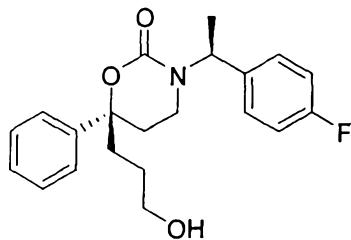
(S)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 280 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3， $t_R = 1.059\text{ min}$ ， $m/z = 394$ ； $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.05 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 5H)。

實施例 414

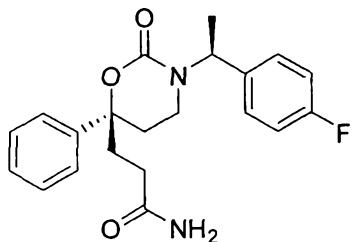
(R)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.105\text{ min}$ ， $m/z = 314.1$ ； $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.26-1.39 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.59-1.72 (m, 1H), 1.79-2.09 (m, 2H), 2.09-2.29 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 7.28 (m, 4H)。

實施例 415

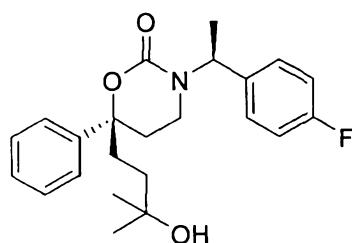
3-((R)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-
氫氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自
 (R)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氫
 氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R =$
 1.037 min, $m/z = 371.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.42 (m, 3H),
 1.88-2.02 (m, 1H), 2.04-2.28 (m, 5H), 2.38-2.51 (m, 1H),
 2.82 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.06 (m, 1H),
 6.71 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.20-7.34 (m,
 3H)。

實施例 416

(R)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-苯基-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮

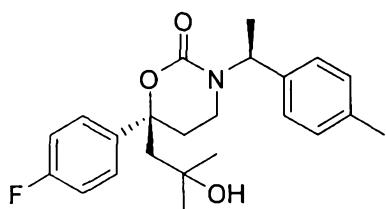


遵循類似於實施例 117 中所述之程序的程序，自

(R)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.073 \text{ min}$, $m/z = 408.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.05-1.17 (m, 7H), 1.46 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.15-7.31 (m, 5H)。

實施例 417

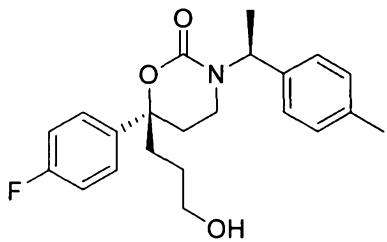
(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 280 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.71$, $m/z = 386 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 7.29-7.25 (m, 2H), 7.02 (t, 2H, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 6.95 (d, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.85 (d, 2H, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 5.63 (q, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 4H), 1.49 (d, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。

實施例 418

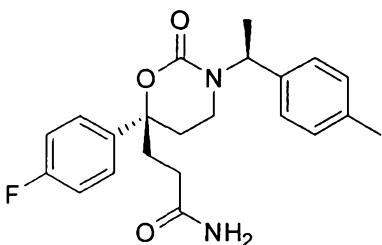
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 343 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。

實施例 419

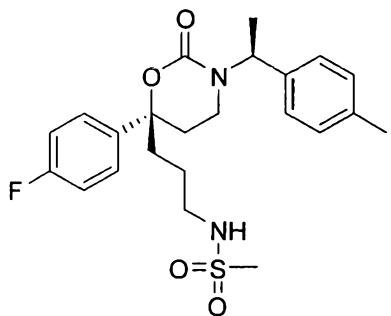
3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。

實施例 420

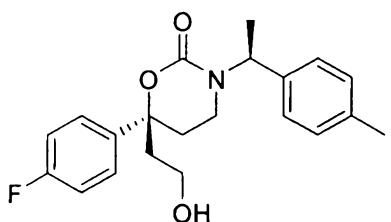
N-(3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。

實施例 421

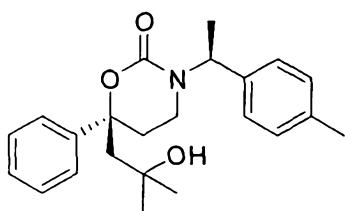
(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 74 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。

實施例 422

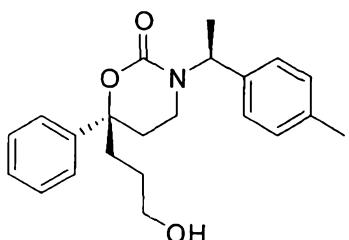
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 328 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-苯基-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.7\text{ min}$, $m/z = 368\text{ (M+1)}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.32 (m, 5H), 6.88 (dd, 4H), 5.62 (q, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.14 (d, 6H)。

實施例 423

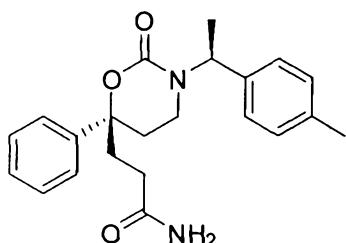
(R)-6-((3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 343 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-苯基-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.62\text{ min}$, $m/z = 354\text{ (M+1)}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.40-7.18 (m, 5H), 6.91 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.59 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.51 (d, 3H)。

實施例 424

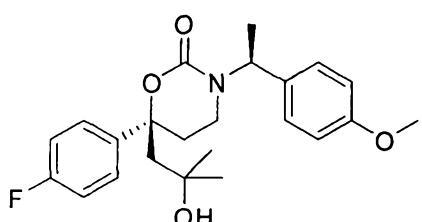
3-((R)-2-側 氧 基 -6- 苯 基 -3-((S)-1- 對 甲 苯 基 乙 基)-1,3-
氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)丙 鹼 胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自 (R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.50 (d, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.10-2.30 (8H), 2.52 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.03 (2H), 6.80 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.20-7.40 (4H)。

實施例 425

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

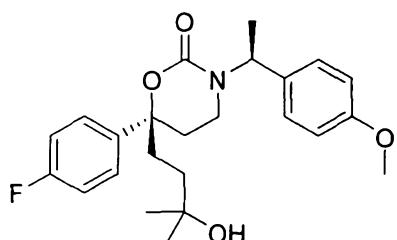


遵循類似於實施例 328 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧氮

雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.129$ min, $m/z = 447.3$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.05 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.55 (m, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.96 (t, 2H), 7.21 (d, 2H)。

實施例 426

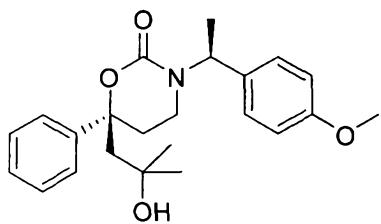
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟基-3-甲基丁基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 117 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.306$ min, $m/z = 438.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.06 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 3H), 2.06-2.19 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.59 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.94 (t, 2H), 7.16 (m, 2H)。

實施例 427

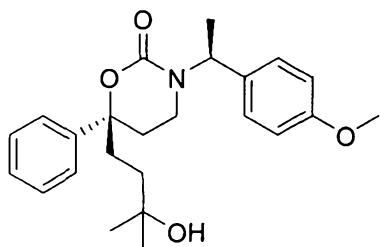
(S)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 328 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.498 \text{ min}$, $m/z = 789.3$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.77 (s, 2H), 2.04-2.50 (m, 5H), 2.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.60 (m, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.25-7.52 (m, 5H)。

實施例 428

(R)-6-(3-羥基-3-甲基丁基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

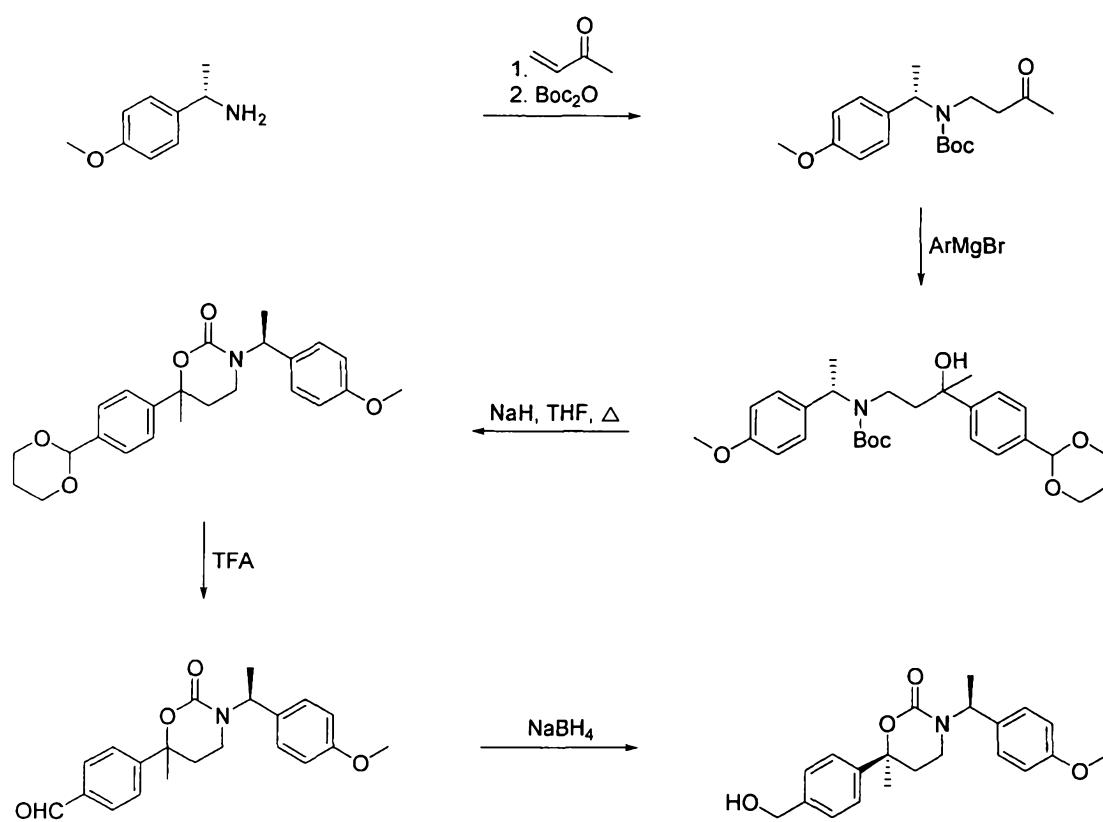


遵循類似於實施例 117 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.291 \text{ min}$, $m/z = 420.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.12 (m, 6H), 1.25

(m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.89-2.05 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.62 (m, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.21-7.38 (m, 5H)。

實施例 429

6-(4-(羥甲基)苯基)-3-((1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 (S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺 (1.1570 g, 7.65 mmol, 1.0 當量) 及甲基乙烯基酮 (0.5900 g, 8.42 mmol, 1.1 當量) 於 THF (18 mL) 中之溶液在冰箱 (約 3.3°C) 中靜置 3 天。在室溫下將 Boc_2O (2.6800 g, 12.28 mmol, 1.6 當量) 添加至混合物中。攪拌 2 小時後，於減壓下移除溶劑。藉由用

己烷/乙酸乙酯溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 2.2074 g (90%，以兩步) 呈油狀之(S)-1-(4-甲氧苯基)乙基(3-側氧基丁基)胺甲酸第三丁酯。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.82 \text{ min}$ ， $m/z 344 (\text{MNa}^+)$ 。

步驟 2

在 0°C 於 N_2 下將溴化(4-(1,3-二噁烷-2-基)苯基)鎂溶液(於 THF 中之 $0.25 M$ ， 34 mL ， 8.5 mmol) 逐滴添加至(S)-1-(4-甲氧苯基)乙基(3-側氧基丁基)胺甲酸第三丁酯(0.4222 g ， 1.31 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌 24 小時後，將混合物用 1 mL 飽和 NH_4Cl 水溶液中止反應且用 CH_2Cl_2 稀釋，經 K_2CO_3 乾燥。蒸發溶劑後，粗產物未經進一步純化而直接用於下一步驟。LC-MS 方法 1， $t_R = 2.02 \text{ min}$ ， $m/z = 508 (\text{MNa}^+)$, 412 。

步驟 3

將如上文所述而獲得之 3-(4-(1,3-二噁烷-2-基)苯基)-3-羥丁基((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)胺甲酸第三丁酯及 1.340 g 於 THF (10 mL) 中之 60% NaH 之混合物加熱至回流歷時 24 小時。接著將反應物用 1.5 mL H_2O 中止反應，用 CH_2Cl_2 稀釋，經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑得到粗 6 -(4-(1,3-二噁烷-2-基)苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-甲基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.65, 1.69 \text{ min}$ ， $m/z = 412 (\text{MH}^+)$ 。

藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM $5 \mu\text{m}$ $19 \times 50 \text{ mm}$ 管柱)，經 8 min $10\% \rightarrow 90\%$ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、 0.1%

CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化粗產物以得到 4-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-甲基-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)苯甲醛之兩種異構物。

異構物 1: 0.0145 g, LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.53 \text{ min}$, $m/z = 354 (\text{MH}^+)$ 。

異構物 2: 0.0163 g, LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.59 \text{ min}$, $m/z = 354 (\text{MH}^+)$ 。

步驟 4

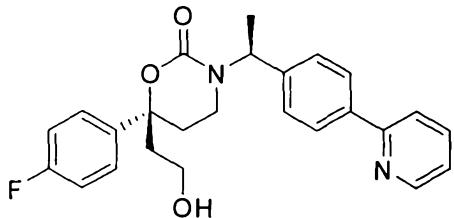
將 0.0163 g 如上文所述而獲得之 4-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-甲基-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)苯甲醛異構物 2 及 0.100 g 於 MeOH (3 mL) 中之 NaBH_4 之混合物在室溫下攪拌 24 小時。蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC ($\text{SunFire}^{\text{TM}}$ Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10% → 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 (S)-6-(4-(羥甲基)苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.43 \text{ min}$, $m/z 356 (\text{MH}^+)$; ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.25 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 5.50 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

在類似於上文對於異構物 2 所述之條件的條件下，

4-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-甲基-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)苯甲醛異構物 1 與 NaBH_4 反應得到 (R)-6-(4-(羥甲基)苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-6-甲基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.39 \text{ min}$, $m/z = 356 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 7.27 (\text{d}, J = 8.5 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.21 (\text{d}, J = 8.5 \text{ Hz}, 2\text{H}), 6.78 (\text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 6.59 (\text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 5.41 (\text{q}, J = 7.0 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.53 (\text{s}, 2\text{H}), 3.62 (\text{s}, 3\text{H}), 2.96-2.91 (\text{m}, 1\text{H}), 2.37-2.32 (\text{m}, 1\text{H}), 2.22-2.15 (\text{m}, 1\text{H}), 2.10-2.02 (\text{m}, 1\text{H}), 1.51 (\text{s}, 3\text{H}), 1.41 (\text{d}, J = 7.0 \text{ Hz}, 3\text{H})$ 。

實施例 430

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

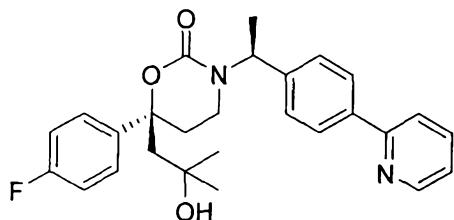


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮及吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_{\text{R}} = 1.462 \text{ min}$, $m/z = 420.18$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3) 1.48 (\text{d}, 3\text{H}), 2.03-2.30 (\text{m}, 5\text{H}), 2.85 (\text{m}, 1\text{H}), 3.50 (\text{m}, 1\text{H}), 3.72 (\text{m}, 1\text{H}), 5.65 (\text{m}, 1\text{H}), 6.98 (\text{m}, 4\text{H}), 7.24 (\text{m},$

2H), 7.60 (m, 1H), 7.74 (m, 3H), 8.62 (m, 1H)。

實施例 431

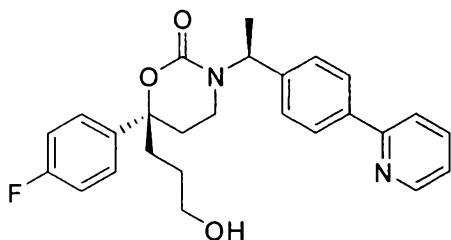
(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.049 \text{ min}$, $m/z = 391$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.06-1.19 (d, 6H), 1.50 (s, 3H), 2.11-2.38 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.73 (m, 3H), 8.60 (d, 1H)。

實施例 432

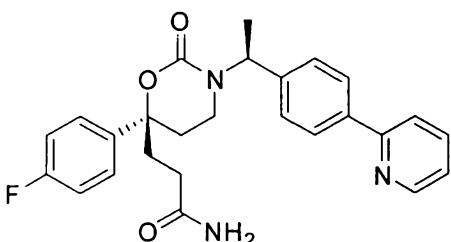
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 0.905\text{ min}$ ， $m/z = 435.2$ ；¹H NMR (CDCl_3) 1.22-1.37 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.80-1.97 (m, 2H), 2.07-2.31 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 7.20 (m, 3H), 7.57-7.70 (m, 4H), 8.60 (m, 1H)。

實施例 433

3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-3-((S)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

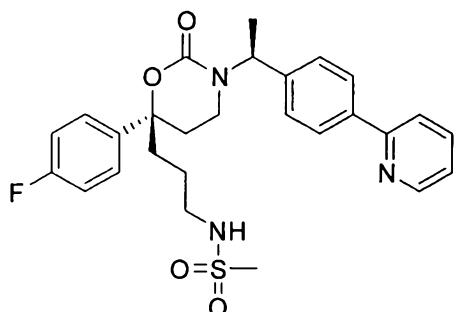


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺及吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 0.976\text{ min}$ ， $m/z = 448$ ；¹H NMR

(CDCl₃) 1.50 (d, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.00 (m, 4H), 7.18 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.69 (m, 3H), 8.58 (d, 1H)。

實施例 434

N-(3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-((S)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

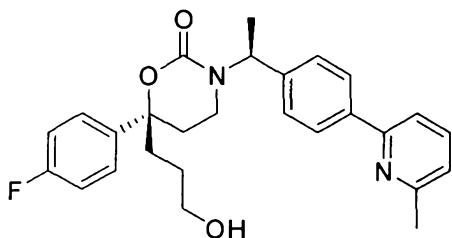


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺及吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, t_R = 1.036 min, m/z = 512.1; ¹H NMR (CDCl₃) 1.49 (d, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 7.16 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 8.60 (m, 1H)。

實施例 435

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲基吡

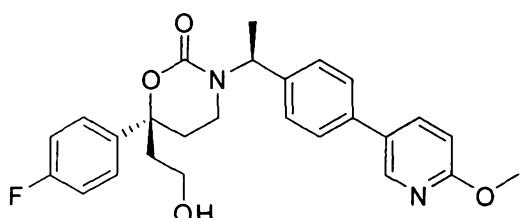
啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 6-甲基吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.868 \text{ min}$, $m/z = 449.2$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.28 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 7.06 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.73 (m, 3H)。

實施例 436

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

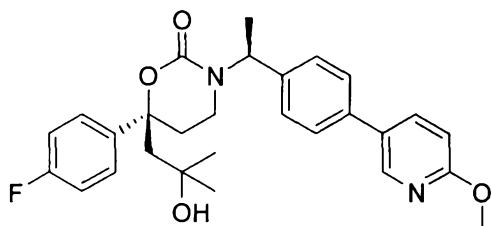


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及6-甲氧基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法2, $t_R = 1.887\text{ min}$, $m/z = 450.2$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.54 (d, 3H), 2.07-2.29 (m, 2H), 2.34 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.06 (d, 3H), 5.64 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.95-7.11 (m, 2H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.38 (m, 1H)。

實施例 437

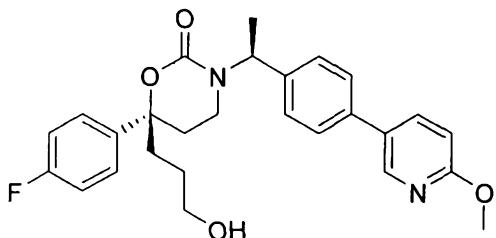
(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及6-甲氧基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法3, $t_R = 1.111\text{ min}$, $m/z = 478.23$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.15 (d, 6H), 1.55 (d, 3H), 2.17-2.29 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.30 (m, 4H), 7.71 (m, 1H), 8.30 (s, 1H)。

實施例 438

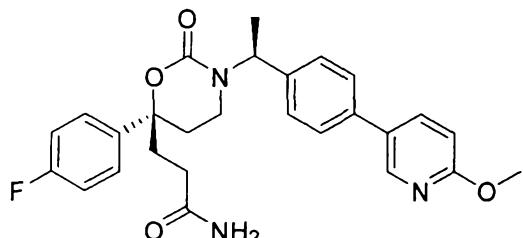
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮及 6-甲氧基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.3 \text{ min}$ ， $m/z = 487.1$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.25-1.37 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.58 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.07 (m, 4H), 7.35 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H)。

實施例 439

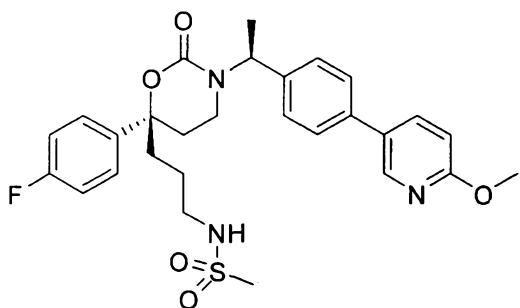
3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧氮杂環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氫氮雜環己烷-6-基)丙醯胺及 6-甲氧基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.254 \text{ min}$, $m/z = 477.21$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.55 (d, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.15-2.34 (m, 5H), 2.46 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 5.66 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H)。

實施例 440

$\text{N}-(3-((\text{R})-6-(4-\text{氟苯基})-3-((\text{S})-1-(4-(6-\text{甲氧基吡啶}-3-\text{基})\text{苯基})\text{乙基})-2-\text{側氧基}-1,3-\text{氫氮雜環己烷}-6-\text{基})\text{丙基})\text{甲磺酰胺}$

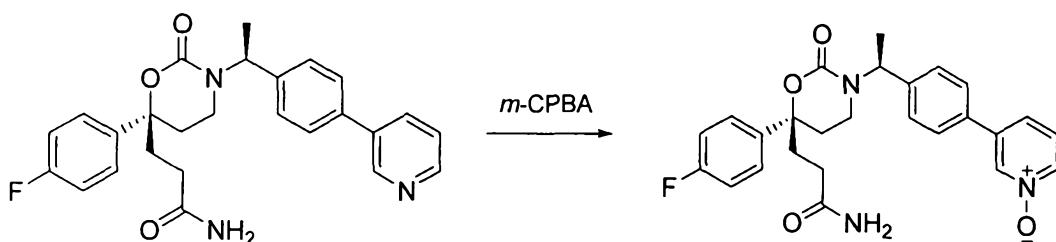


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 $\text{N}-(3-((\text{R})-3-((\text{S})-1-(4-\text{溴苯基})\text{乙基})-6-(4-\text{氟苯基})-2-\text{側氧基}-1,3-\text{氫氮雜環己烷}-6-\text{基})\text{丙基})\text{甲磺酰胺}$ 及 6-甲氧基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.327 \text{ min}$, $m/z = 542.1$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.33 (m, 1H), 1.58 (d, 3H),

1.66 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.20-2.39 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.60 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.36 (m, 4H), 7.87 (d, 1H), 8.29 (s, 1H)。

實施例 441

3-((S)-1-((R)-6-(3-胺基-3-側氨基丙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)吡啶-1-氧化物

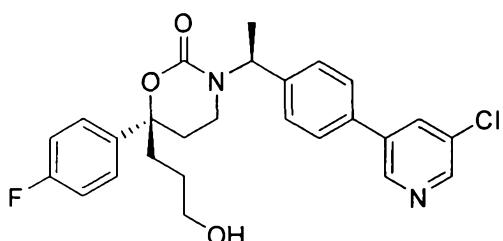


將 *m*-CPBA (135 mg, 0.79 mmol) 添加至 3-((*R*)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-3-((*S*)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺 (70 mg, 0.16 mmol) 於 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之溶液中且將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。於減壓下移除溶劑後，藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 3-((*R*)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-3-((*S*)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酸 (10 mg, 15%)。LC-MS 方法 2, t_R = 0.987 min, m/z = 464.17; ¹H NMR (CDCl₃): 1.51 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.15 (m, 1H),

7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.24 (m, 1H),
8.35 (m, 1H), 8.65 (m, 1H)。

實施例 442

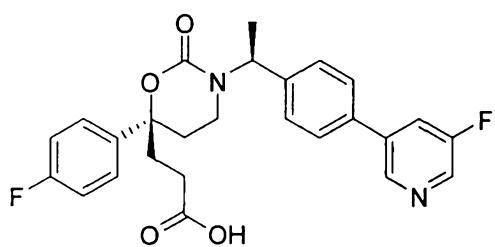
(R)-3-((S)-1-(4-(5-氯吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 5-氯吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。

實施例 443

3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酸

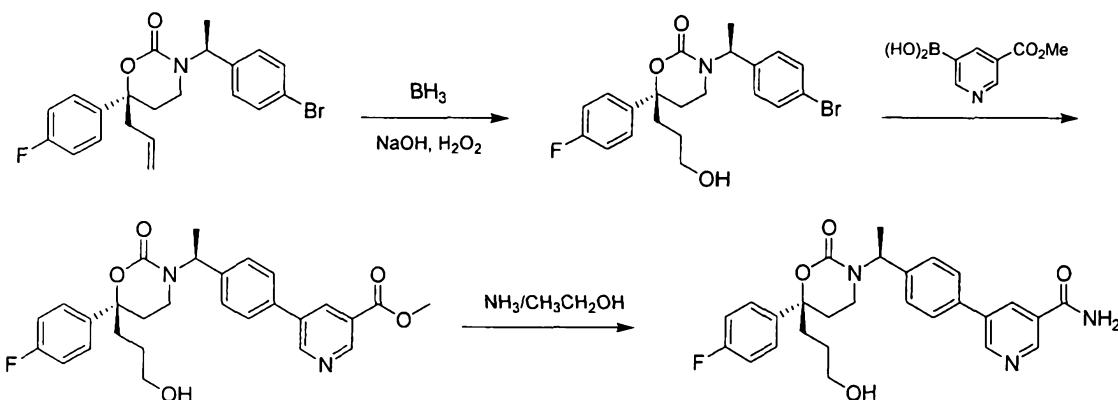


遵循類似於實施例 234 步驟 1 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙

基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。

實施例 444

5-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼醯胺



步驟 1

在 0°C 下將 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (5 mL, 1 M) 逐滴添加至 (R) -6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (1 g, 2.4 mmol) 於無水 THF (15 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌 2 小時後，將反應混合物冷卻至 0 °C 且相繼添加水 (1 mL)、 NaOH 水溶液 (0.5 mL, 3 M) 及 H_2O_2 (0.5 mL, 30%)。將混合物在室溫下攪拌 2-3 小時且用水 (8 mL) 稀釋。用 0.5 N HCl 將 pH 值調整至 6-7。使各層分離，且用 EtOAc (3×10 mL) 萃取水相。將經組合之有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且於真空中濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (R) -3-((S)-1-(4-溴苯基)乙

基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮(400 mg, 38%)。

步驟 2

於 N_2 下將 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮(250 mg, 0.6 mmol)、5-(甲氧羰基)吡啶-3-基硼酸(163 mg, 0.9 mmol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (50 mg, 20%)及 Cs_2CO_3 水溶液(2 M, 2 mL)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物在100°C下加熱至回流隔夜。過濾混合物，且將濾液用EtOAc萃取3次。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮成粗產物，藉由製備型HPLC純化該粗產物以得到5-((*S*)-1-((*R*)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼酸甲酯(220 mg, 粗)。

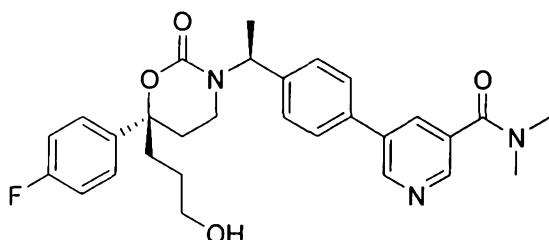
步驟 3

將5-((*S*)-1-((*R*)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼酸甲酯(30 mg, 0.1 mmol)溶解於於EtOH(5 mL)中之無水 NH_3 中。接著將混合物在室溫下攪拌隔夜。於真空中移除溶劑以得到粗產物，藉由製備型HPLC純化該粗產物以得到5-((*S*)-1-((*R*)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼醯胺(10 mg, 34%)。LC-MS方法2, $t_R = 1.022\text{ min}$, $m/z = 478$; $^1H\text{ NMR} (CD_3OD)$: 1.31 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.14 (m, 1H),

3.44 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 7.04-7.17 (m, 4H), 7.29 (m, 2H),
7.49 (m, 2H), 8.41 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.97 (m, 1H)。

實施例 445

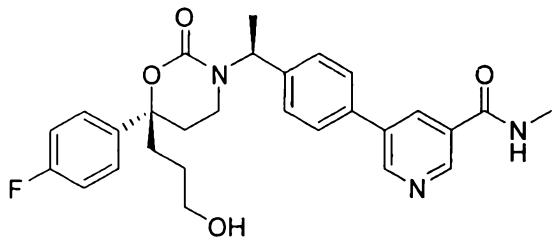
5-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-2-侧氨基
-1,3-氧化氮杂环己烷-3-基)乙基)苯基)-N,N-二甲基菸鹼醯胺



遵循類似於實施例 444 步驟 3 中所述之程序的程序，
使用二甲胺替代氨，自 5-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-
羟丙基)-2-侧氨基-1,3-氧化氮杂环己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼
酸甲酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.086\text{ min}$,
 $m/z = 506.3$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.87 (m, 1H), 1.21-1.37 (m,
4H), 1.64 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.35 (m, 1H),
2.54 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 3.15 (m, 4H),
3.45 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 7.03-7.18 (m, 4H), 7.34 (m, 2H),
7.49 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.81 (m, 1H)。

實施例 446

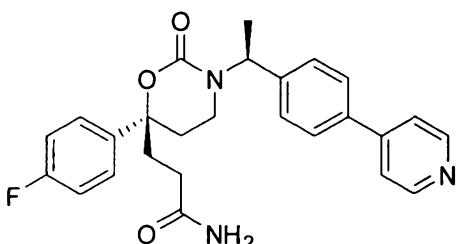
5-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-2-侧氨基
-1,3-氧化氮杂环己烷-3-基)乙基)苯基)-N-甲基菸鹼醯胺



遵循類似於實施例 444 步驟 3 中所述之程序的程序，使用甲胺替代氨，自 5-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼酸甲酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.055\text{ min}$ ， $m/z = 491.12$ ； $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 1.18\text{ (m, 1H)}, 1.48\text{ (d, 3H)}, 1.51\text{ (m, 1H)}, 1.85\text{ (m, 2H)}, 2.13\text{ (m, 1H)}, 2.25\text{ (m, 1H)}, 2.48\text{ (m, 1H)}, 2.88\text{ (s, 3H)}, 3.09\text{ (m, 1H)}, 3.38\text{ (m, 2H)}, 5.51\text{ (m, 1H)}, 6.98\text{--}7.07\text{ (m, 4H)}, 7.22\text{ (m, 2H)}, 7.42\text{ (m, 2H)}, 8.28\text{ (m, 1H)}, 8.75\text{ (s, 1H)}, 8.82\text{ (s, 1H)}。$

實施例 447

3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-((S)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

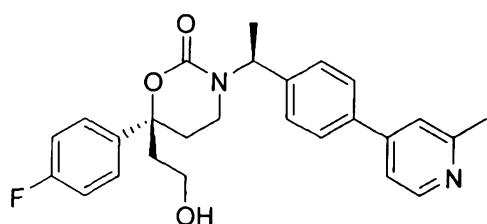


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺及吡啶-4-硼酸來製備標題

化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.906 \text{ min}$, $m/z = 448.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.59 (d, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.84 (d, 2H)。

實施例 448

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

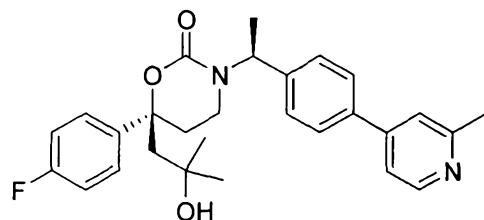


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.945 \text{ min}$, $m/z = 435.5$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.56 (d, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.56 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 8.39 (s, 2H)。

實施例 449

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環

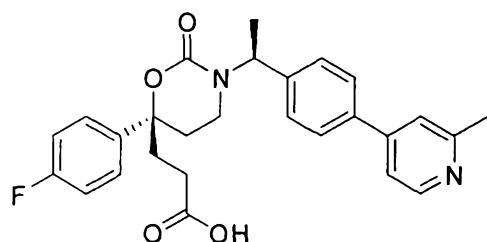
己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.976 \text{ min}$, $m/z = 463.8$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.09 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.16 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.56 (d, 3H), 2.85 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 4H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 8.47 (d, 1H)。

實施例 450

3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酸

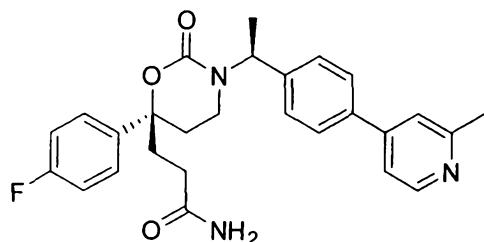


遵循類似於實施例 234 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶

-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。

實施例 451

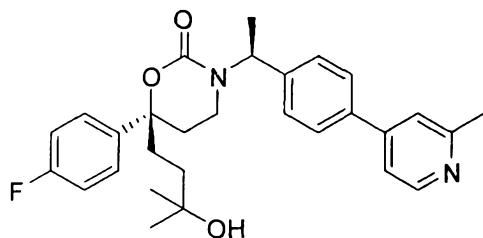
3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 步驟 2 中所述之程序，自 3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.793 \text{ min}$, $m/z = 462.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.51 (d, 3H), 2.12-2.38 (m, 6H), 2.43 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 5.10-5.34 (d, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 8.46 (d, 1H)。

實施例 452

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥基-3-甲基丁基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

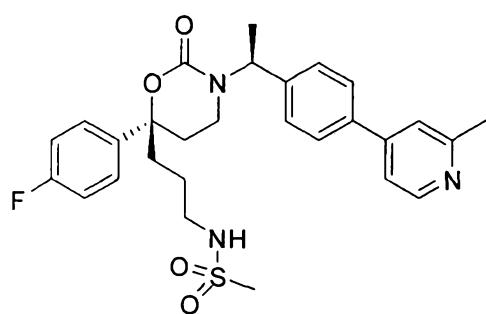


遵循類似於實施例 117 中所述之程序的程序，自 (R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。

LC-MS 方法 2, $t_R = 0.992 \text{ min}$, $m/z = 477.5$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.08 (d, 6H), 1.15 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.84-2.01 (m, 2H), 2.15-2.34 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.96 (t, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.75 (s, 1H)。

實施例 453

N-(3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

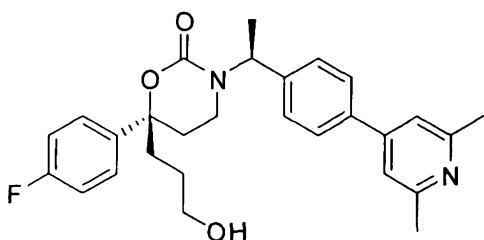


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基

-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺及2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法2, $t_R = 0.964\text{ min}$, $m/z = 525.21$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.31-1.43 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.07-2.09 (m, 2H), 2.13-2.47 (m, 3H), 2.83 (d, 6H), 3.01 (m, 3H), 4.35 (s, 1H), 5.66 (m, 1H) 7.07 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.78 (d, 1H)。

實施例 454

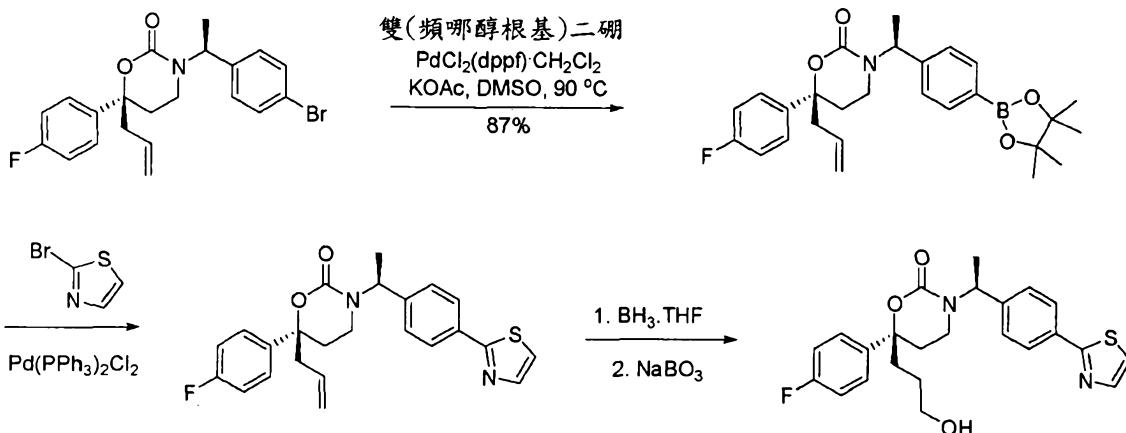
(R)-3-((S)-1-(4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例455步驟1及2中所述之程序的程序，在步驟2中使用4-溴-2,6-二甲基吡啶-N-氧化物，接著遵循類似於實施例343中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS方法1, $t_R = 1.1\text{ min}$, $m/z = 463\text{ (M+1)}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.50 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.17-6.99 (m, 4H), 5.73 (q, 1H), 4.28 (t, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.31 (m, 3H), 1.91 (m, 3H), 1.58 (d, 3H)。

實施例 455

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(噻唑-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



步驟 1

將 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (0.4910 g, 1.17 mmol, 1.0 當量)、雙(頻哪醇根基)二硼 (0.3925 g, 1.55 mmol, 1.3 當量)、KOAc (0.3696 g, 3.76 mmol, 3.2 當量) 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.0316 g, 0.0386 mmol, 0.033 當量) 於 DMSO (6 mL) 中之混合物在 90°C 於 N_2 下加熱 20 小時。冷卻後，將反應混合物在 EtOAc 與水之間分溶。將有機相用鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由用己烷/乙酸乙酯溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到 0.4776 g (87%) 呈白色固體狀之 (*R*)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫環戊烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。

步驟 2

將 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮 (20 mg, 0.043 mmol)、2-溴噻唑 (14 mg, 2 當量)、2 M Na₂SO₄ 水溶液 (0.5 mL) 及 Pd(PPh₃)₂Cl₂ 與 THF (0.6 mL) 混合且在 140°C 下於微波爐中加熱 2 小時。LC-MS 發現反應完成。將混合物用 EtOAc (8 mL) 稀釋，用水 (2 mL)、1% HCl 水溶液 (2 mL) 及鹽水 (1.5 mL) 洗滌。濃縮後，藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(噻唑-2-基)苯基)乙基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮 (6.0 mg, 33%)。LC-MS (3 min) $t_R = 1.86$ min, m/z = 423 (M+1)。

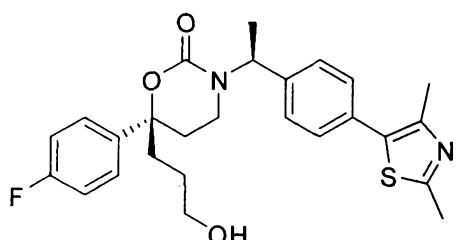
步驟 3

將 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(噻唑-2-基)苯基)乙基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮 (6.0 mg, 0.014 mmol) 溶解於無水 THF (2 mL) 中且冷卻至 0°C。緩慢添加 BH₃-THF (1.0 M, 100 μL, 過量)。10 分鐘後，將混合物溫至室溫且攪拌 3 小時。LC-MS 發現反應完成。用水 (1 mL) 中止混合物之反應。添加 NaBO₃ (約 4 mg)。將混合物攪拌 40 分鐘，過濾，濃縮且藉由製備型 HPLC 純化以得到 (R)-3-((S)-1-(4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮 (3.4 mg, 54%)，LC-MS (3 min) $t_R = 1.86$ min, m/z = 423 (M+1)。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.86$ min, m/z = 423 (M+1); ¹H NMR (CDCl₃) 7.71 (m, 2H), 7.40-7.22 (m, 4H), 7.16-7.03 (m, 3H),

6.96 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.54 (d, 3H)。

實施例 456

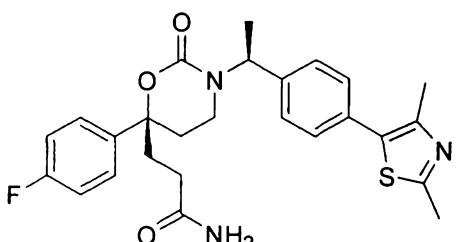
(R)-3-((S)-1-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 111 中所述之程序的程序，接著遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 2,4-二甲基噻唑-5-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.49 \text{ min}$, $m/z = 469$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.03 (q, 4H), 5.68 (q, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.55 (d, 3H)。

實施例 457

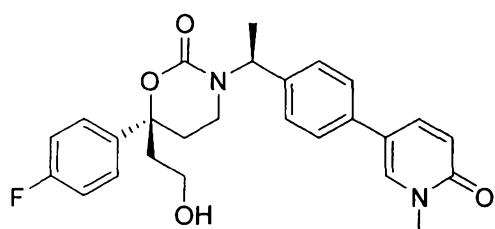
3-((R)-3-((S)-1-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.38 \text{ min}$, $m/z = 482 (\text{M}+1)$; ^1H NMR (CDCl_3) 7.32 (m, 5H), 7.18 (d, 2H), 7.04 (m, 4H), 5.69 (q, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。

實施例 458

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



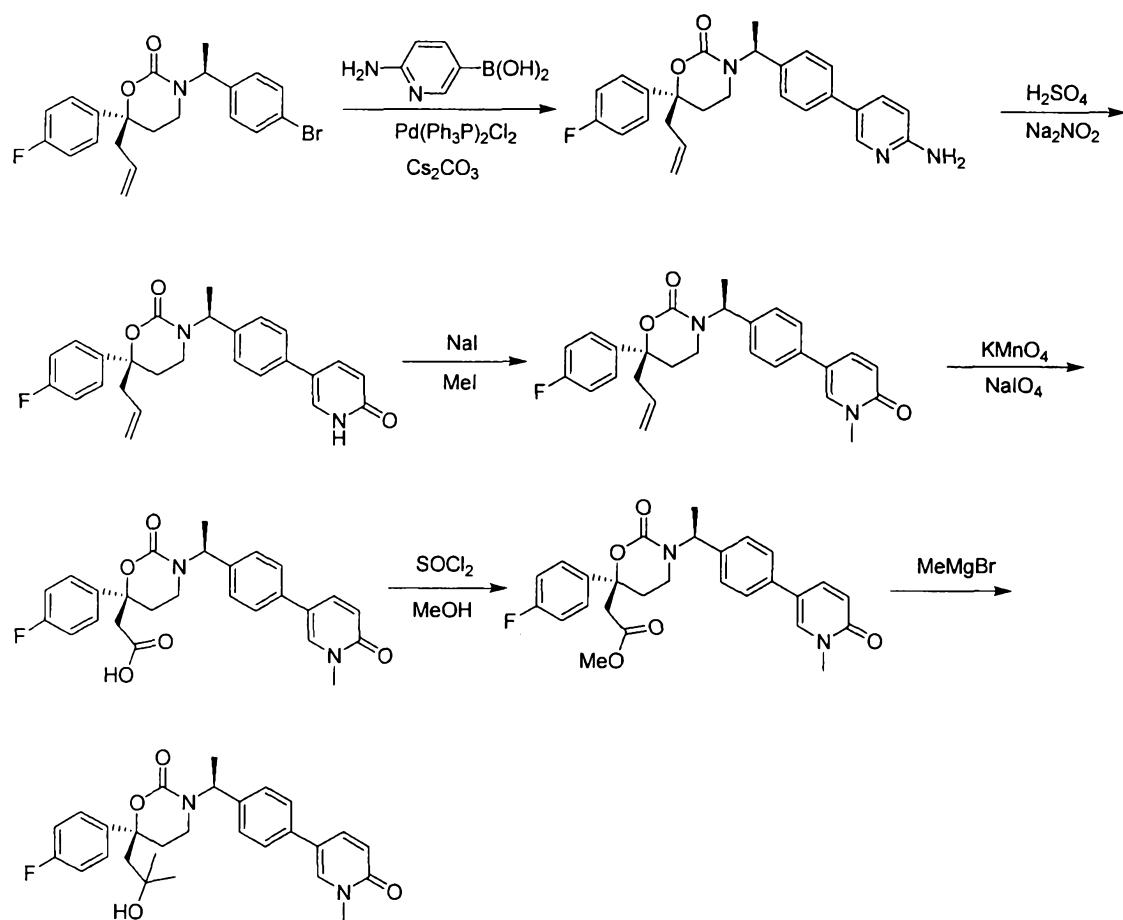
遵循類似於實施例 455 步驟 1 及 2 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用 5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮，接著遵循類似於實施例 97 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.21 \text{ min}$, $m/z = 451 (\text{M}+1)$; ^1H NMR (CD_3OD) 7.80 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.22-7.19 (m, 4H), 7.00-6.92 (m, 4H), 6.52 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.45 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H),

3.52 (s, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H),
 2.39-2.35 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 7.3$ Hz,
 2H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 459

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-((4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

方法 1



步驟 1

將 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-((4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯

基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.6 g, 3.84 mmol) 及 6-胺基吡啶-3-基硼酸 (1.0 g, 4.61 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (150 mg) 及 Cs_2CO_3 水溶液 (3.84 mL, 2 M) 於 1,4-二噁烷 (150 mL) 中之混合物攪拌且加熱至回流歷時 2 小時。過濾混合物且用 EtOAc 萃取濾液。將經組合之有機相用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.5 g, 90%)，其未經純化而用於下一步驟。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.51$ (d, 3H), 2.17-2.31 (m, 3H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.99-5.09 (m, 2H), 5.65-5.71 (m, 2H), 6.54 (m, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 8.22 (d, 1H)。

步驟 2

在 0°C 下將 2 M NaNO_2 (15 mL) 添加至 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.5 g, 3.47 mmol) 於 3.5 M H_2SO_4 (25 mL) 中之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。用 NaOH 水溶液 (8%) 處理反應物，且用 CH_2Cl_2 萃取混合物。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (*R*)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((*S*)-1-(4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (891 mg, 59%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.52$ (d, 3H), 2.15-2.38 (m, 3H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.94 (m, 1H),

4.99-5.11 (m, 2H), 5.65-5.74 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.00 (t, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.20-7.27 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.77 (m, 1H)。

步驟 3

在 0°C 下將 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (891 mg, 0.174 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液添加至 NaH (330 mg, 8.24 mmol) 於 THF (20 mL) 中之懸浮液中，且將所得混合物攪拌 1 小時。添加 CH₃I (2 ml) 且將混合物攪拌隔夜。用 NH₄Cl 水溶液中止反應。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (634 mg, 69%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.52 (d, 3H), 2.16-2.35 (m, 3H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.00-5.11 (m, 2H), 5.66-5.74 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.11-7.14 (d, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (m, 1H)。

步驟 4

將 KMnO₄ 及 NaIO₄ 水溶液 (15 mL) 添加至 (R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (320 mg, 0.717 mmol) 於丙酮 (20 mL) 中之溶液中。接著將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。過濾混合物，且用 1 N HCl 水溶

液將濾液調整至 pH = 5-6。用 EtOAc 萃取混合物，且將經組合之有機相用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到 2-((S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸。

步驟 5

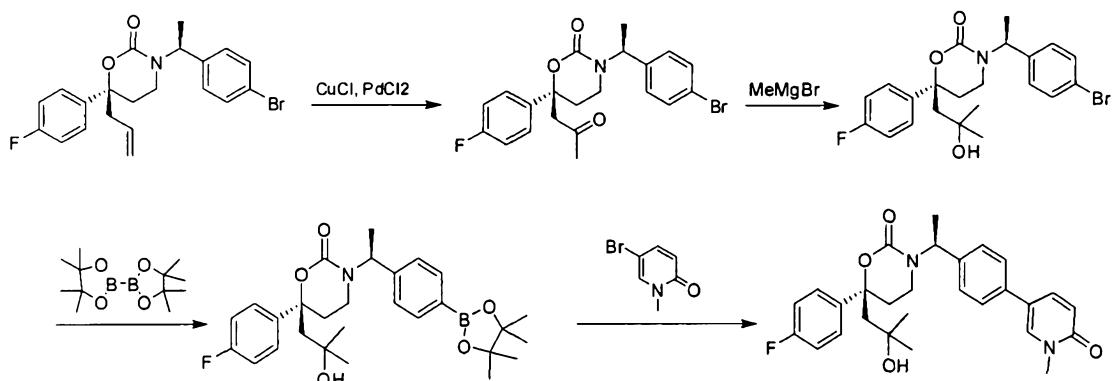
在 0°C 下將 SOCl₂ (2 mL) 添加至 2-((S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸 (290 mg, 0.625 mol) 於 MeOH (20 mL) 中之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。濃縮反應混合物以得到殘餘物，藉由製備型 TLC 純化該殘餘物以得到 2-((S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸甲酯 (130 mg, 43.5%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.52 (d, 3H), 2.36-2.55 (m, 3H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.90-3.04 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.66 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 7.13-7.15 (d, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.56 (m, 1H)。

步驟 6

在 -78°C 下將 MeMgBr (2 mL) 添加至 2-((S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸甲酯 (130 mg, 0.22 mmol) 於無水 THF (20 mL) 中之溶液中，且將

混合物在室溫下於 N_2 下攪拌隔夜。用水中止反應，且用 EtOAc 萃取混合物。將經組合之有機相經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 (*S*)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((*S*)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (24 mg, 30%)。LC-MS 方法 2, $t_{\text{R}} = 1.116 \text{ min}$, $m/z = 479.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$: 1.1 (m, 6H), 1.18 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.21 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.18 (m, 4H)。

方法 2



步驟 1

在室溫下將 H_2O (20 mL) 及 PdCl_2 (950 mg, 3.2 mmol) 添加至 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (5 g, 12 mmol) 及 CuCl (2.75 g, 27.8 mmol) 於無水 DMF (50 mL) 中之溶液中。將混合物在氧氣球下劇烈攪拌 24 小時。TLC 顯示起始物質已消失

後，濾除固體。添加水（200 mL）及 EtOAc（50 mL），使各層分離且用 EtOAc（3 × 40 mL）萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到 (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氧基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮（5.25 g，92%），藉由管柱層析純化其。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.47 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.10-2.36 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.19-7.33 (m, 4H)。

步驟 2

在 -78°C 於氮氣下將溴化甲基鎂（20 mL，60 mmol）逐滴添加至 (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氧基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮（5.25 g，12.1 mmol）於無水 THF（100 mL）中之溶液中。接著將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物在冰浴中冷卻且用 NH_4Cl 水溶液中止反應。使各層分離。將水層用 EtOAc（15 mL）萃取，用鹽水（30 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且於真空中濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 及手性 HPLC 純化該粗產物以得到 (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮（2.5 mg，46%）。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.08 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.15-7.28 (m, 5H)。

步驟 3

將 (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (640 mg, 1.42 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜環戊硼烷) (470 mg, 1.85 mmol)、PdCl₂dppf (40 mg, 0.047 mmol)、KOAc (490 mg, 4.97 mmol) 於 DMSO (8 mL) 中之混合物在 90°C 下加熱 20 小時。將混合物用 EtOAc 稀釋且用水洗滌。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (*S*)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (700 mg, 99%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.51 (t, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.16 (m, 5H), 2.33 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.61 (m, 2H)。

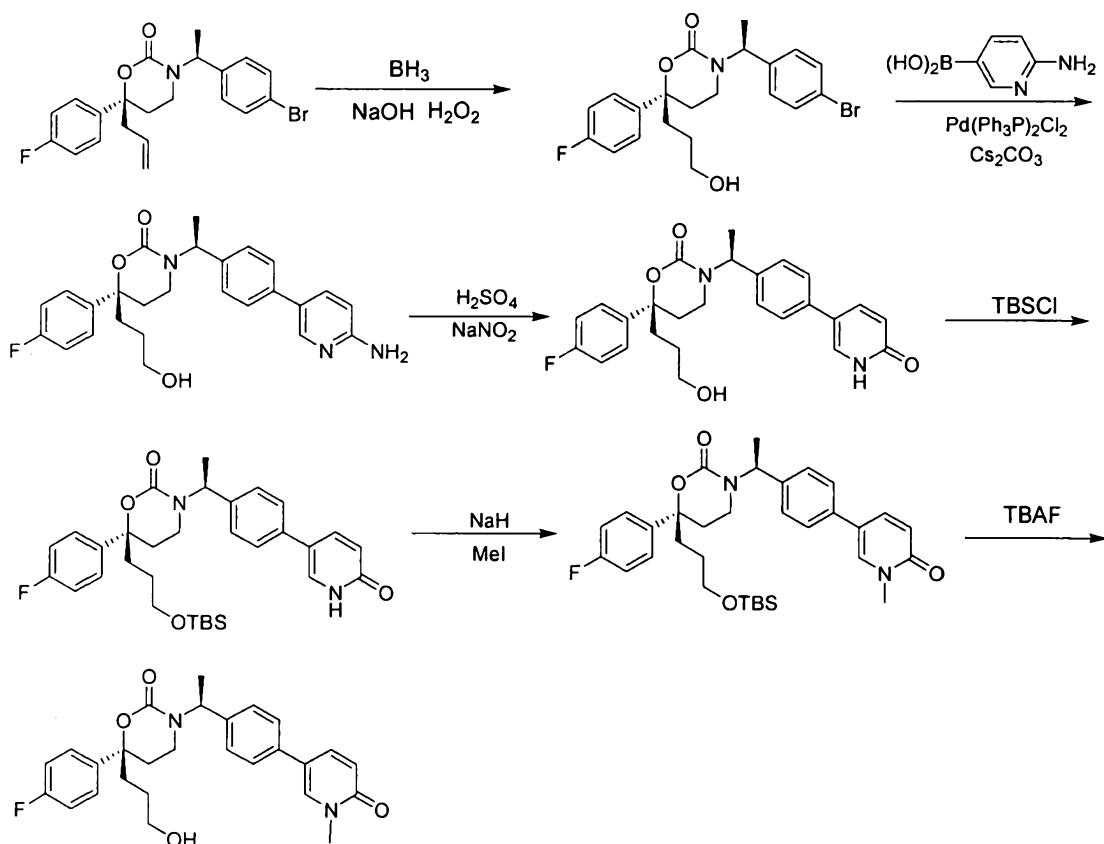
步驟 4

將 (*S*)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (700 mg, 1.41 mmol)、5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (398 mg, 2.12 mmol)、PdCl₂(Ph₃P)₂ (70 mg)、Cs₂CO₃ (1.5 mL, 3.0 mmol) 於 1,4-二噁烷 (15 mL) 中之混合物在回流下加熱 2 小時。將混合物用 EtOAc 稀釋且用水洗滌。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (*S*)-6-(4-

氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(150 mg, 22%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.12 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.51 (t, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.69 (q, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.18 (m, 2H) δ 7.27 (m, 2H) δ 7.42 (m, 1H), 7.52 (m, 1H)。

實施例 460

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 0°C 於氮氣氣氛下將 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (8.5 mL, 1 mol/L, 8.5 mmol) 添加至 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (1.19 g, 2.8 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 2 小時。用水中止反應。接著將 NaOH (1 mol/L, 6 mL) 及 H_2O_2 (5 mL) 添加至上述混合物中。當反應結束時，用 EtOAc 萃取混合物。濃縮經組合之有機相以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (1.13 g, 92%)。

步驟 2

將 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (520 mg, 1.2 mmol) 及 6-氨基吡啶-3-基硼酸 (280 mg, 1.44 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (100 mg) 及 Cs_2CO_3 水溶液 (3 mL, 2 M) 於 1,4-二噁烷 (20 mL) 中之混合物攪拌且加熱至回流歷時 2 小時。將有機相分離且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (400 mg, 74%)。

步驟 3

將 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (400 mg, 0.88 mmol) 溶解於 3.5 M H_2SO_4 (10 mL) 中，且在 0°C 下添加 2 M NaNO_2 (6 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌 20 分鐘。

接著將反應混合物用 NaOH 水溶液 (8%) 處理且用 CH_2Cl_2 萃取。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (350 mg, 0.78 mmol)。 ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1.10-1.25$ (m, 8H), 1.37 (m, 1H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 2H), 2.10-2.38 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.31-3.97 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 5.53-5.63 (m, 1H), 6.85-7.15 (m, 3H), 7.35-7.55 (m, 1H), 7.75-7.89 (m, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H)。

步驟 4

將 (R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.78 mmol)、咪唑 (142.8 mg, 2.1 mmol) 及第三丁基氯二甲基矽烷 (350 mg, 2.34 mmol) 於 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之混合物攪拌隔夜。將混合物用水洗滌且用 EtOAc 萃取。將經組合之有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到粗 (R)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (120 mg)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

步驟 5

在 0 °C 下將 (R)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙

基)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(100 mg, 0.18 mmol)於THF(10 mL)中之溶液添加至NaH(18 mg, 0.72 mmol)於THF(0.5 mL)中之懸浮液中。將所得混合物攪拌1小時。接著添加CH₃I(613 mg, 43.2 mmol)，且將混合物攪拌3小時。用NH₄Cl水溶液中止反應。將有機相分離且濃縮以得到(R)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(104 mg, 100%)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

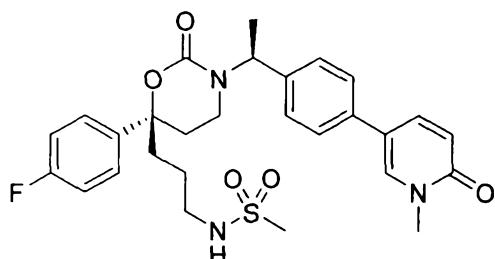
步驟 6

將(R)-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(200 mg, 0.35 mmol)及TBAF(182 mg, 0.7 mmol)於CH₃CN中之混合物攪拌且加熱至回流歷時15分鐘。當反應結束時，將混合物用水洗滌且用EtOAc萃取。將經組合之有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物，藉由製備型HPLC純化該粗產物以得到(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(5.01 mg, 4%)。LC-MS方法2, t_R = 1.065 min, m/z = 464.21; ¹H NMR(CDCl₃): δ = 1.38 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 5.63 (m, 1H),

6.67 (m, 1H), 6.87-6.98 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.27 (m, 1H),
7.29 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.55 (m, 1H)。

實施例 461

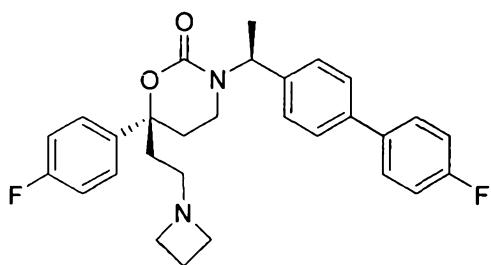
N-(3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氳吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氳吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.02 \text{ min}$, $m/z = 542.3$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.35 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.17-2.33 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.63 (d, 1H)。

實施例 462

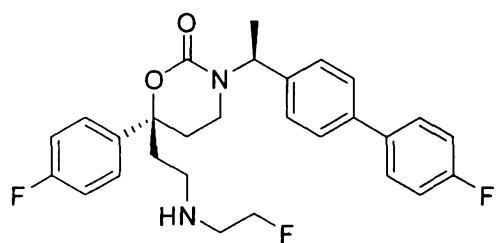
(R)-6-(2-(四氳呴唉-1-基)乙基)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用四氫咁唉，自(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.193\text{ min}$, $m/z = 477.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 1.57\text{ (d, 3H)}, 2.16\text{ (m, 2H)}, 2.26\text{ (m, 2H)}, 2.48\text{ (m, 1H)}, 2.50\text{ (m, 2H)}, 3.01\text{ (m, 1H)}, 3.11\text{ (m, 1H)}, 3.25\text{ (m, 1H)}, 3.40\text{ (m, 2H)}, 4.20\text{ (m, 2H)}, 5.59\text{ (m, 1H)}, 7.08\text{ (d, 2H)}, 7.14\text{ (m, 4H)}, 7.33\text{ (m, 2H)}, 7.37\text{ (m, 2H)}, 7.54\text{ (m, 2H)}.$

實施例 463

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-(2-氟乙基胺基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

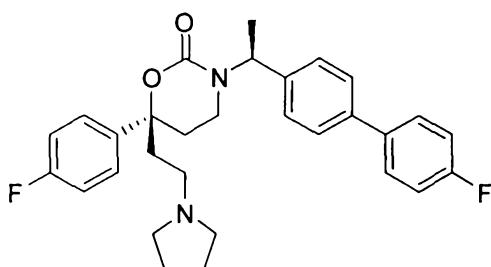


遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用 2-氟乙基胺，自(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製

備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.183 \text{ min}$, $m/z = 505.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.48 (d, 3H), 1.94-2.32 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.67-2.85 (m, 3H), 2.86 (m, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.88-7.19 (m, 6H), 7.20 (m, 4H), 7.40 (m, 2H)。

實施例 464

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

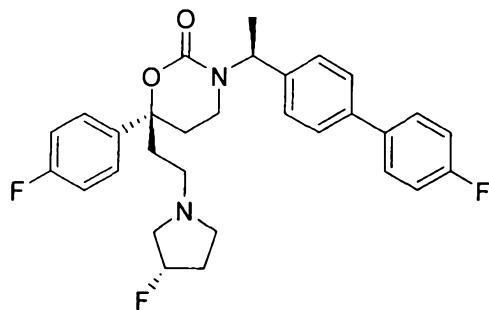


遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用吡咯啶，自(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.225 \text{ min}$, $m/z = 491.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$ 1.62 (d, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.92-3.13 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.43 (m, 4H), 7.57 (m, 2H)。

實施例 465

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-((S)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-

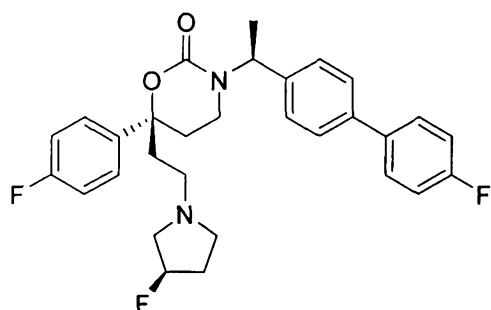
酮



遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用 (S)-3-氟吡咯啶，自 (S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 0.962 \text{ min}$, $m/z = 531.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.80-0.92 (m, 1H), 1.46-1.57 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 2.16-2.40 (m, 6H), 2.75-3.09 (m, 3H), 5.10-5.38 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 7.01-7.13 (m, 6H), 7.30-7.49 (m, 4H), 7.46 (m, 2H)。

實施例 466

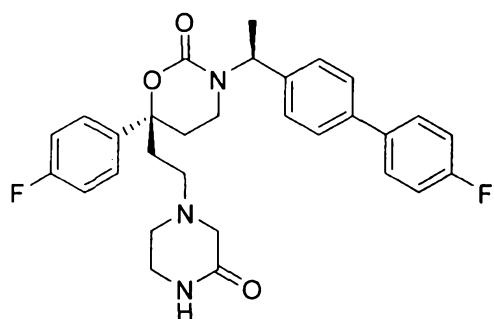
(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用 (R)-3-氟吡咯啶，自 (S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.2 \text{ min}$, $m/z = 509.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.67-0.86 (m, 1H), 1.47 (d, 6H), 1.87-2.34 (m, 7H), 2.70-2.91 (m, 3H), 5.00-5.23 (d, 2H), 5.63 (m, 1H), 6.92-7.06 (m, 6H), 7.25 (m, 4H), 7.39 (m, 2H)。

實施例 467

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(3-側氧基哌啶-1-基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

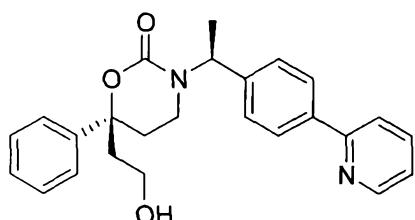


遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用 哌啶-2-酮，自 (S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.213 \text{ min}$, $m/z = 519.23$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.46 (d, 3H), 2.13-2.27 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.20-3.39 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 5.54 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 6H),

7.14 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.85 (m, 1H)。

實施例 468

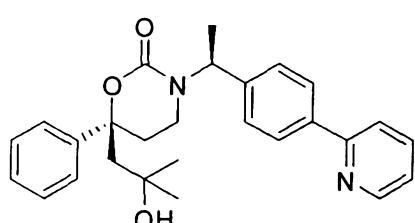
(S)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.976 \text{ min}$, $m/z = 805.3$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.50 (d, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.26 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.67 (m, 3H), 8.59 (d, 1H)。

實施例 469

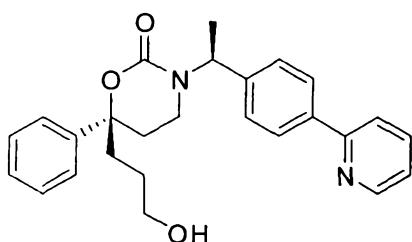
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.542 \text{ min}$, $m/z = 430.23$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.02-1.15 (d, 6H), 1.50 (d, 3H), 2.09-2.21 (m, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.60 (d, 1H)。

實施例 470

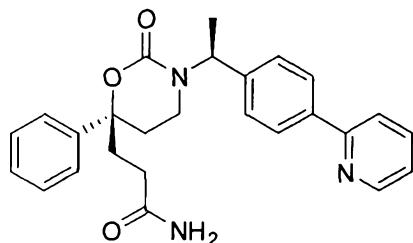
(R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.01 \text{ min}$, $m/z = 416.21$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.30 (m, 1H), 1.55 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.29-7.40 (m, 6H), 7.67 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.55 (d, 1H)。

實施例 471

3-((R)-2-側 氧 基 -6- 苯 基 -3-((S)-1-(4-(吡 啶 -2- 基)苯 基)乙 基)-1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)丙 鹼 肽

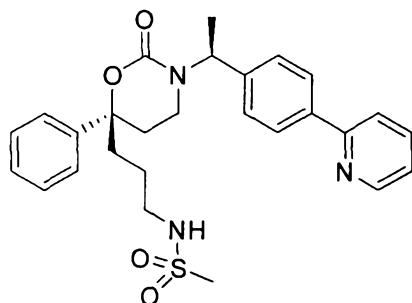


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自
3-((R)-3-((S)-1-(4-溴 苟 基)乙 基)-2-側 氧 基 -6- 苟 基 -1,3- 氧 氮
雜 環 己 烷 -6- 基)丙 鹼 肽 及 吡 啶 -2- 硼 酸 來 製 備 標 題 化 合 物 。

LC-MS 方 法 2, $t_R = 0.932 \text{ min}$, $m/z = 430.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)
1.52 (d, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.45
(m, 1H), 2.82 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.65 (m,
1H), 6.98 (d, 2H), 7.13-7.32 (m, 6H), 7.56 (m, 1H), 7.65 (m,
3H), 8.57 (d, 1H)。

實 施 例 472

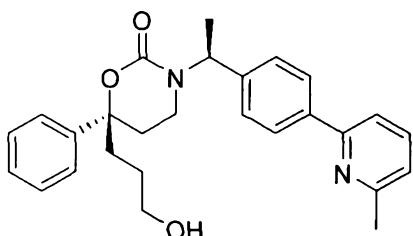
N-((3-((R)-2-側 氧 基 -6- 苟 基 -3-((S)-1-(4-(吡 啶 -2- 基) 苟 基)乙 基)-1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)丙 基)甲 磺 鹼 肽



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺及吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.017 \text{ min}$, $m/z = 494.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.37-1.48 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.82-1.99 (m, 2H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.14-7.29 (m, 6H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 8.58 (d, 1H)。

實施例 473

(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲基吡啶-2-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

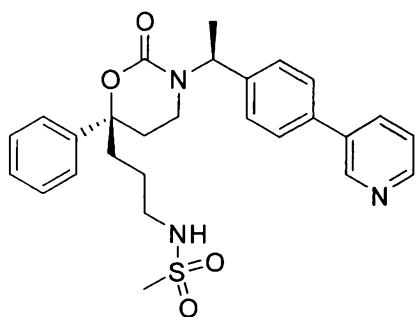


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及 6-甲基吡啶-2-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.986 \text{ min}$, $m/z = 431.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.33 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.22-7.37 (m, 6H),

7.55 (t, 1H), 7.64 (d, 2H)。

實施例 474

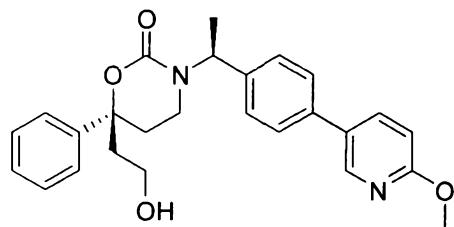
N-(3-((R)-2-側 氧 基 -6- 芬 基 -3-((S)-1-(4-(吡 啶 -3- 基) 芬 基) 乙 基)-1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)丙 基) 甲 磺 鹼 肽



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴 芬 基) 乙 基)-2-側 氧 基 -6- 芬 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)丙 基) 甲 磺 鹼 肽 及 吡 啶 -3- 硼 酸 來 製 備 標 題 化 合 物 。 LC-MS 方 法 2 , $t_R = 1.466 \text{ min}$, $m/z = 497.3$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.33 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 7.77 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.93 (s, 1H)。

實施例 475

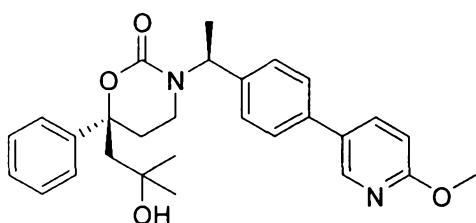
(S)-6-(2-羥 乙 基)-3-((S)-1-(4-(6- 甲 氧 基 吡 啶 -3- 基) 芬 基) 乙 基)-6- 芬 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 6-甲氧基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.269\text{ min}$ ， $m/z = 432.2$ ；¹H NMR (CDCl_3) 1.50 (d, 3H), 2.05-2.35 (m, 5H), 2.90 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.17-7.35 (m, 6H), 7.81 (d, 1H), 8.32 (s, 1H)。

實施例 476

(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

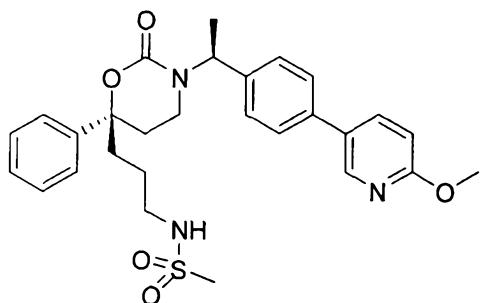


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 6-甲氧基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.989\text{ min}$ ， $m/z = 403.1$ ；

¹H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.52 (d, 3H), 2.13-2.28 (m, 6H), 2.47 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.21-7.38 (m, 6H), 7.58 (d, 1H), 8.27 (d, 1H)。

實施例 477

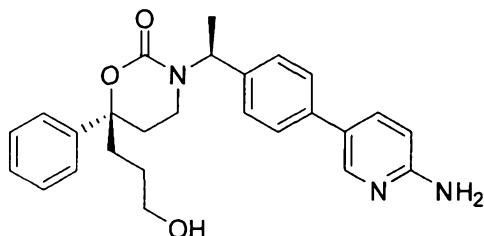
N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺及 6-甲氧基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, t_R = 1.316 min, m/z = 524.1; ¹H NMR (CDCl₃) 1.28-1.38 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.18-7.32 (m, 7H), 7.62 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H)。

實施例 478

(R)-3-((S)-1-(4-(6-胺基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

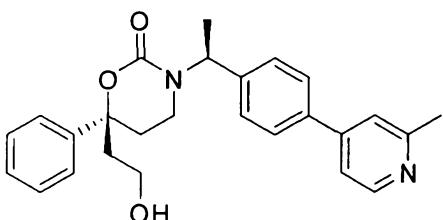


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 6-胺基吡啶-3-硼酸來製備標題化合物。

LC-MS 方法 2, $t_R = 0.963 \text{ min}$, $m/z = 431.8$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.36 (d, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.20-7.39 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)。

實施例 479

(S)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



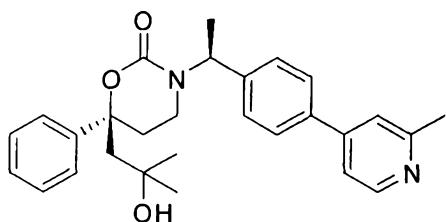
遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。

LC-MS方法2, $t_R = 0.928\text{ min}$, $m/z = 444.4$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.50 (d, 3H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 6H), 2.82 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.24-7.38 (m, 7H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.75 (d, 1H)。

實施例 480

(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

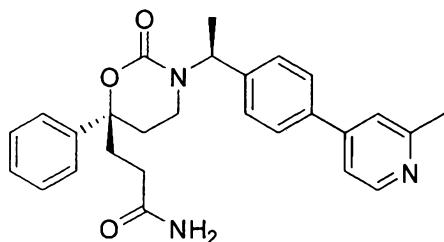


遵循類似於實施例75步驟1中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法2, $t_R = 0.866\text{ min}$, $m/z = 444.2$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.04-1.16 (d, 6H), 1.50 (d, 3H), 2.14-2.25 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.20-7.33 (m, 9H), 8.45 (d, 1H)。

實施例 481

3-((R)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側

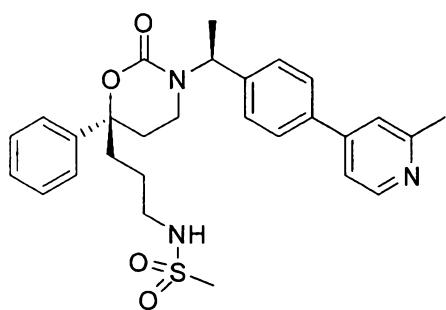
氣基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氣基-6-苯基-1,3-氣氮雜環己烷-6-基)丙醯胺及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.917 \text{ min}$, $m/z = 444.4$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.51 (d, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.13-2.32 (m, 5H), 2.44 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 5.50-5.68 (m, 3H), 7.06 (d, 2H), 7.19-7.35 (m, 5H), 7.39 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.74 (d, 1H)。

實施例 482

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氣基-6-苯基-1,3-氣氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

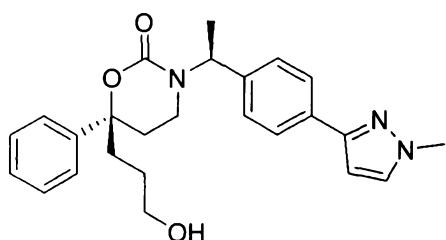


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲礦醯胺及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.988 \text{ min}$, $m/z = 508.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.36 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.26 (d, 2H), 7.29 (m, 4H), 8.47 (d, 1H)。

實施例 483

(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

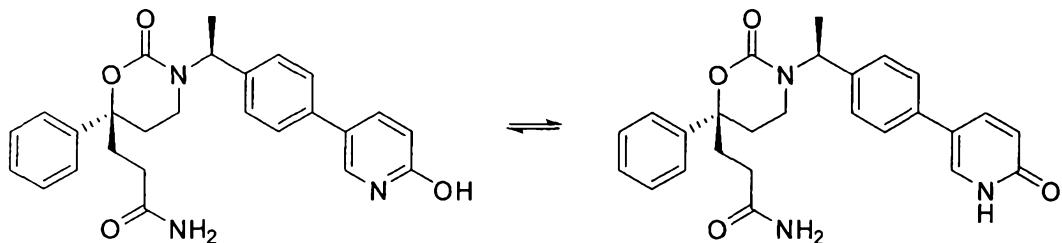


遵循類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 199 步驟 2 中所述之程序的程序用 NaH 及 MeI 處理且使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序硼氫化，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及吡唑-3-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.18 \text{ min}$, $m/z = 442.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.29 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.83-2.03 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.18-2.37 (m, 3H), 2.75-2.96 (m, 1H), 3.52 (m, 2H),

3.78 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19-7.37 (m, 7H), 7.43 (d, 2H)。

實施例 484

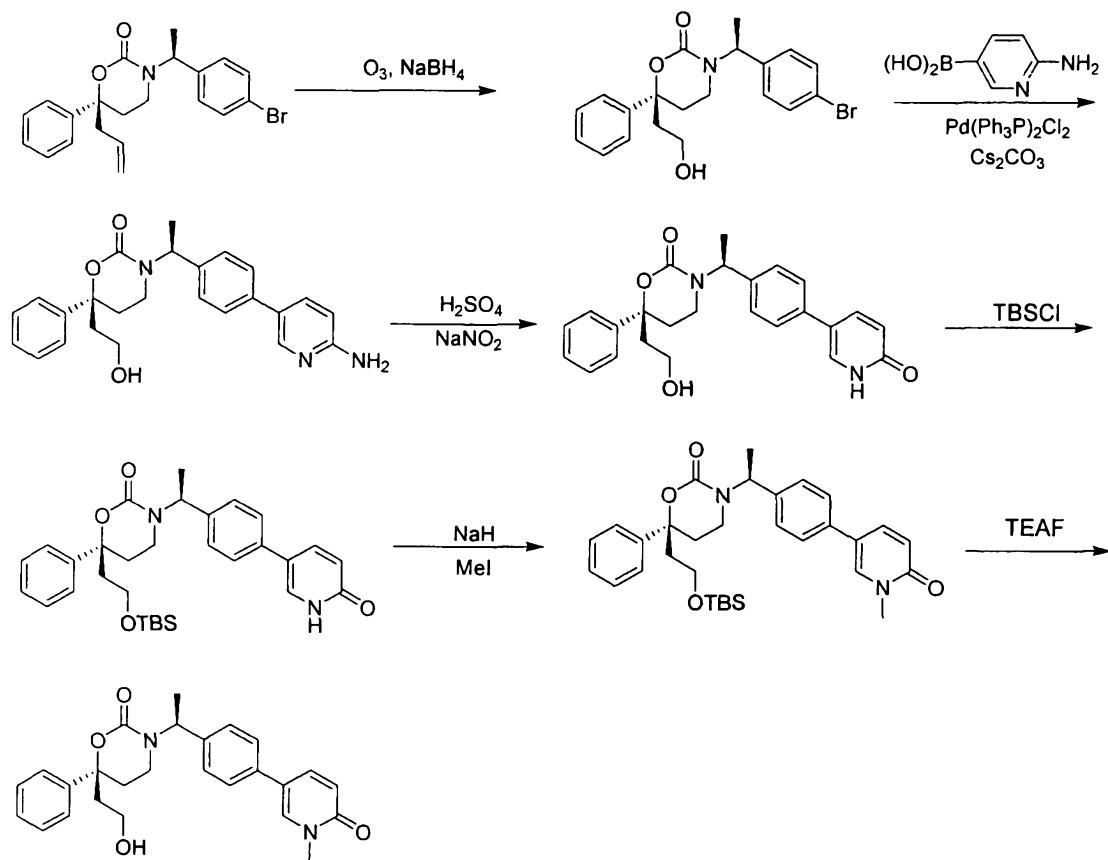
3-((R)-2-側 氧 基 -3-((S)-1-(4-(6-側 氧 基 -1,6-二 氢 吡 呤
-3-基)苯 基)乙 基)-6-苯 基 -1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -6-基)丙 鹼 肽



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自 (R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-側 氧 基 -1,6-二 氢 吡 呤-3-基)苯 基)乙 基)-6-苯 基 -1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.999 \text{ min}$, $m/z = 446.1$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.53 (d, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.18-2.34 (m, 4H), 2.35-2.51 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.24-7.44 (m, 7H), 7.59 (m, 1H), 7.87 (m, 1H)。

實施例 485

(S)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側 氧 基 -1,6-二
氫 吡 呤-3-基)苯 基)乙 基)-6-苯 基 -1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -2-酮

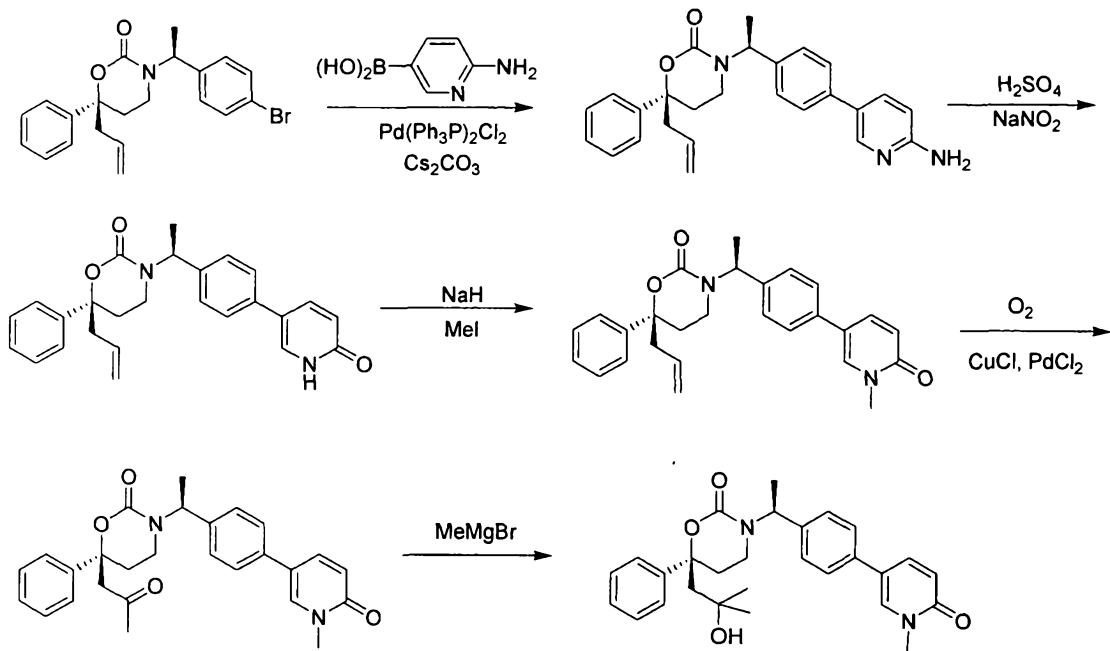


使用類似於實施例 74 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 458 步驟 2 至 6 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基 -3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.038 \text{ min}$ ， $m/z = 433.1$ ； $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.48 (d, 3H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.11-2.31 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.32 (m, 3H), 7.47 (d, 1H)。

實施例 486

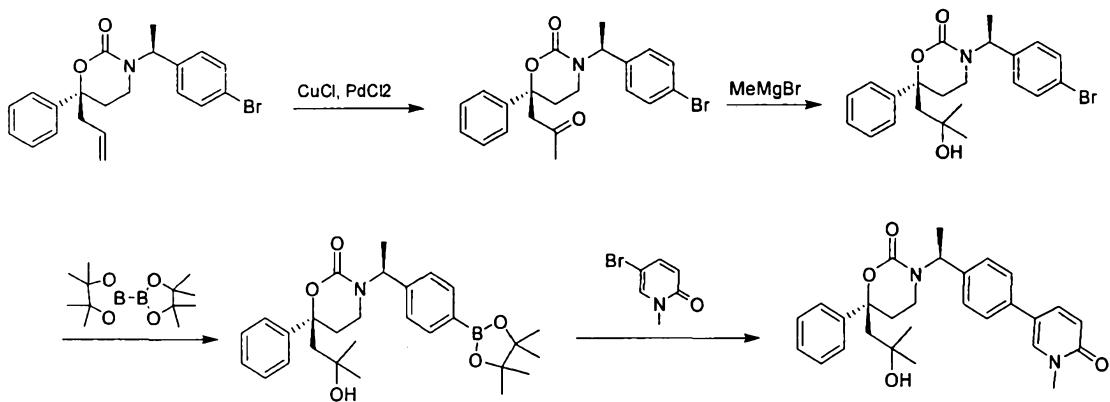
(S)-6-(2-羥基 -2- 甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基 -6- 側氧基 -1,6- 二氫吡啶 -3- 基)苯基)乙基)-6-苯基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮

方法 1



使用類似於實施例 458 步驟 2、3 及 5 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 328 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.116$ min, $m/z = 461.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.04 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 5.61 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.96 (d, 3H), 7.09 (m, 3H), 7.26 (m, 5H), 7.32 (m, 1H), 7.47 (d, 1H)。

方法 2



步驟 1

在 0°C 至 -5°C 下將 H₂O (12 mL) 及 PdCl₂ (2.66 g, 15 mmol) 添加至 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (20 g, 50 mmol) 及 CuCl (12.4 g, 125 mmol) 於無水 DMF (50 mL) 中之溶液中。添加後，在 O₂ 下將混合物逐漸溫至室溫歷時 48 小時。TLC 顯示起始物質已消失後，濾除固體。添加水 (200 mL) 及 EtOAc (50 mL)。使各層分離且用 EtOAc (3 × 40 mL) 萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由管柱層析純化該殘餘物以得到 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-側氧基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (12 g, 58%)。

步驟 2

在 -78°C 於氮氣下將溴化甲基鎂 (48 mL, 144 mmol) 逐滴添加至 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-側氧基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (12 g, 28.8 mmol) 於無水 THF (100 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 1 小時。在冰水浴中用 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) 中止反應混合

物之反應。使各層分離且用 EtOAc (150 mL) 萃取水層。將經組合之有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且於真空中濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 及手性 HPLC 純化該粗產物以得到 (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (6.6 g, 53%)。

步驟 3

將 KOAc (4.8 g, 48.6 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (372 mg, 0.46 mmol) 添加至 (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (6.6 g, 15.2 mmol) 及 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜環戊硼烷) (6.1 g, 24.3 mmol) 於無水 DMSO (20 mL) 中之溶液中。添加後，將混合物溫至 100°C 歷時 20 小時。TLC 顯示起始物質已消失後，濾除固體。添加水 (60 mL) 及 EtOAc (20 mL)。使各層分離且用 EtOAc (3 × 15 mL) 萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由管柱層析純化該殘餘物以得到 (*S*)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (4.4 g, 60%)。

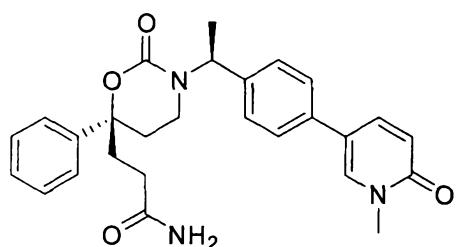
步驟 4

將 CsCO_3 水溶液 (10 mL, 10 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (967 mg, 1.38 mmol) 添加至 (*S*)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-

基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (2.2 g, 4.58 mmol) 及 5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (1.37 g, 7.33 mmol) 於無水 1,4-二噁烷 (4 mL) 中之溶液中。添加後，於微波中將混合物在 110°C 下加熱 30 分鐘。TLC 顯示起始物質已消失後，濾除固體。添加水 (20 mL) 及 EtOAc (10 mL)。使各層分離且用 EtOAc (3 × 10 mL) 萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (730 mg, 35%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.09 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.51 (m, 3H), 2.05-2.20 (4H), 2.40 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.64 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.48 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), (m, 3H), 7.26 (m, 5H), 7.32 (m, 1H), 7.47 (d, 1H)。

實施例 487

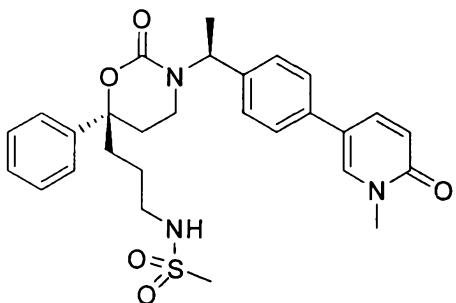
3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.028 \text{ min}$, $m/z = 460.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.53 (d, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.11-2.42 (m, 5H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.95-7.03 (d, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.24-7.41 (m, 5H), 7.52 (m, 1H)。

實施例 488

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

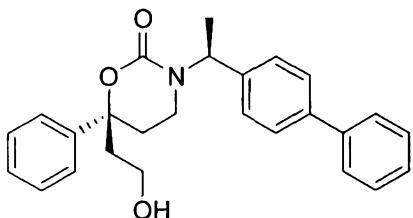


遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.095 \text{ min}$, $m/z = 524.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.30-1.41 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.71 (m,

1H), 1.87-2.07 (m, 3H), 2.09-2.20 (m, 3H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.32 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H)。

實施例 489

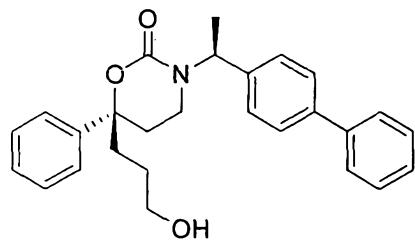
(S)-3-((S)-1-(聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 65 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.412$ min, $m/z = 825.3$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.55 (d, 3H), 2.11-2.39 (m, 5H), 2.92 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.21-7.48 (m, 10H), 7.48 (m, 2H)。

實施例 490

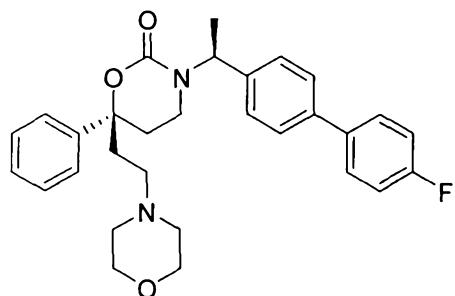
(R)-3-((S)-1-(聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



使用類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.408$ min， $m/z = 415.52$ ；¹H NMR (CD_3OD) 1.25-1.36 (m, 2H), 1.53 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.44 (t, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.28-7.40 (m, 10H), 7.48 (m, 2H)。

實施例 491

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-嗎福林基乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

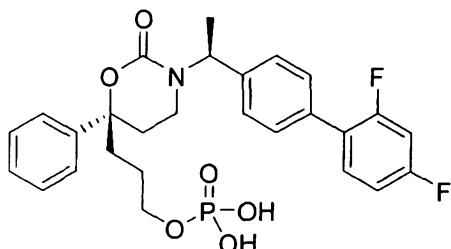


遵循類似於實施例 178 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及嗎福林來製備標題化合物。

LC-MS 方法 2, $t_R = 1.19 \text{ min}$, $m/z = 511.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.49 (t, 3H), 2.05-2.11 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.23-2.41 (m, 5H), 2.51 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 5.61 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.31 (m, 5H), 7.43 (m, 2H)。

實施例 492

二氫磷酸 3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酯

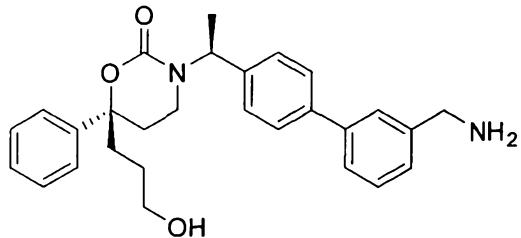


遵循類似於實施例 151 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.64 \text{ min}$, $m/z = 532$ ($M+1$); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.21-7.03 (m, 8H), 6.83-6.78 (m, 4H), 5.38 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.71 (q, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.31-1.22 (m, 1H)。

實施例 493

(R)-3-((S)-1-(3'-(胺基甲基)聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙

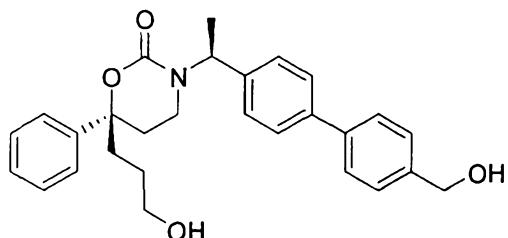
基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 64 中所述之程序的程序，接著遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 3-(胺基甲基)苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.008\text{ min}$, $m/z = 889.5$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.25 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 1.62 (d, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.61 (m, 2H)。

實施例 494

(R)-3-((S)-1-(4'-(羥甲基)聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

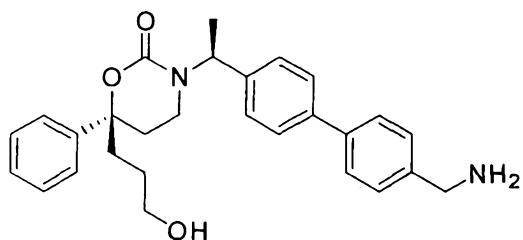


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.983 \text{ min}$, $m/z = 444.57$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 1.35 \text{ (m, 1H)}$, 1.52 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.54 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.28-7.41 (m, 9H), 7.50 (m, 2H)。

實施例 495

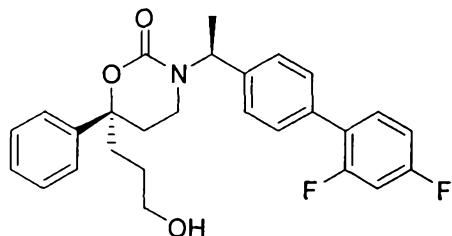
(R)-3-((S)-1-(4'-(胺基甲基)聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 131 中所述之程序的程序，接著遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及 4-胺甲醯基苯基硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.008 \text{ min}$, $m/z = 424.18$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 1.28 \text{ (m, 1H)}$, 1.56 (d, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.63 (m, 2H)。

實施例 496

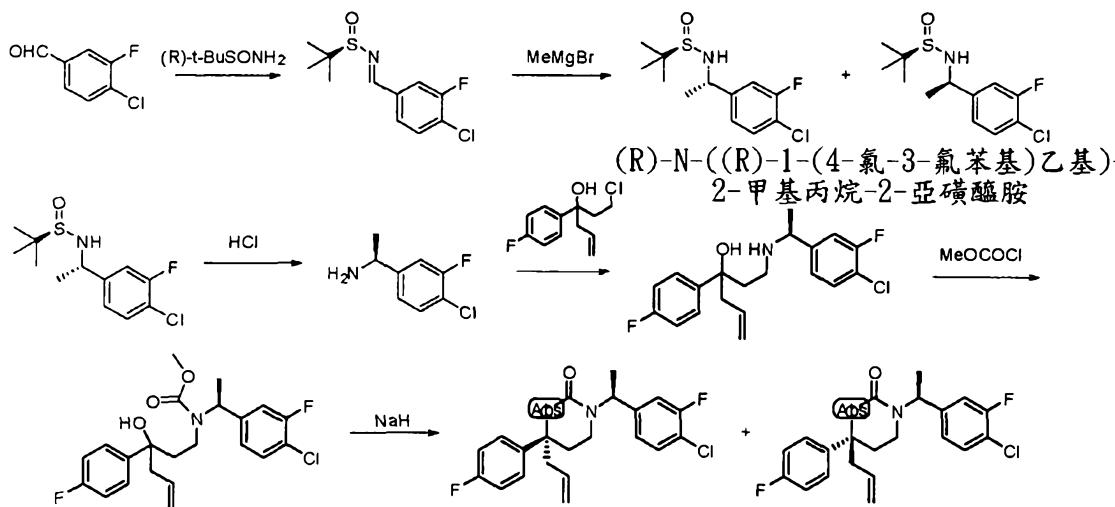
(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.273 \text{ min}$, $m/z = 474.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.29 (d, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.36 (m, 5H), 7.43 (m, 2H)。

實施例 497

6-烯丙基-3-(1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 326 步驟 1 及 2 中所述之程序的程序來製備 (R)-N-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞礦醯胺及 (R)-N-((R)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞礦醯胺之混合物。藉由矽膠層析來分離兩種非鏡像異構物。藉由用 HCL 處理自 (R)-N-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞礦醯胺移除第三丁基亞礦醯基且遵循類似於實施例 353 中所述之程序的程序使所得 (S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙胺與 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇反應以得到標題化合物之異構物 1 及 2。

異構物 1：(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 LC-MS 方法 1, $t_R = 2.03$, $m/z = 392$ ($M+1$) ; ^1H NMR (CDCl_3) 7.36-7.24 (m, 3H), 7.11-7.00 (m, 4H), 5.76-5.65 (m, 2H), 5.10-4.98 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.23 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz)。

異構物 2：(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 LC-MS 方法 1, t_R

= 1.99, m/z = 392 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3) 7.28-7.23 (m, 2H), 7.13-7.09 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.60-6.55 (m, 2H), 5.75-5.64 (m, 1H), 5.62-5.71 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 5.1-5.0 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 3H), 1.47 (d, 3H, J = 7 Hz)。

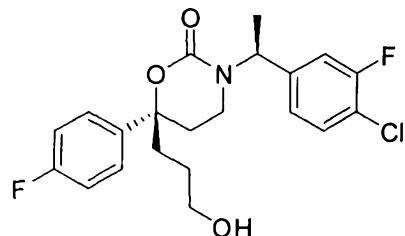
藉由用 HCL 處理自 (R)-N-((R)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞礦醯胺移除第三丁基亞礦醯基且遵循類似於實施例 353 中所述之程序的程序使所得 (R)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙胺與 1-氯-3-(4-氟苯基)己-5-烯-3-醇反應以得到標題化合物之異構物 3 及 4。

異構物 3 : (S)-6-烯丙基-3-((R)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 LC-MS 方法 1, t_R = 2.03, m/z = 392 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3) 7.36-7.26 (m, 3H), 7.10-7.01 (m, 4H), 5.76-5.64 (m, 2H), 5.10-4.99 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.23 (d, 3H, J = 7.0 Hz)。

異構物 4 : (R)-6-烯丙基-3-((R)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 LC-MS 方法 1, t_R = 1.99, m/z = 392 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3) 7.28-7.24 (m, 2H), 7.13-7.09 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.60-6.55 (m, 2H), 5.75-5.64 (m, 1H), 5.63-5.57 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 5.10-5.00 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.38-2.17 (m, 3H), 1.47 (d, 3H, J = 7 Hz)。

實施例 498

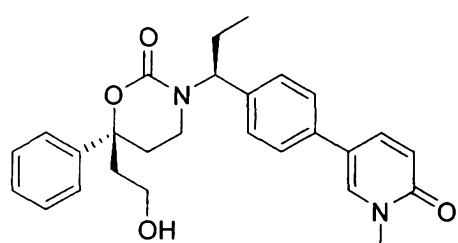
(R)-3-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 343 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.67$, $m/z = 410$ ($M+1$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.25-7.22 (m, 2H), 7.15 (t, 1H, 8 Hz), 7.06 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.70-6.63 (m, 2H), 5.62 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.59 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.54-2.17 (m, 4H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.49 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1.42-1.32 (m, 2H)。

實施例 499

(S)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

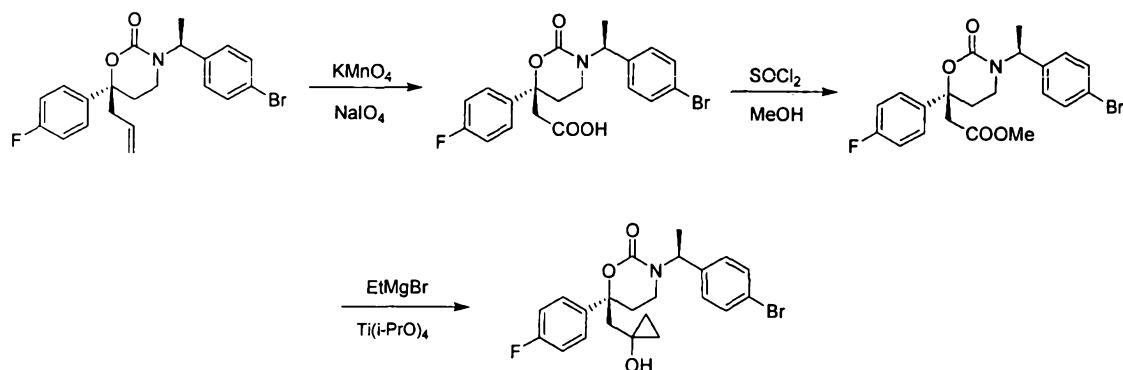


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程

序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮遵循類似於實施例74中所述之程序的程序來製備(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及(S)-1-溴-4-(1-異氰酸酯基丙基)苯遵循類似於實施例95中所述之程序的程序來製備(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。自藉由用1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啶-2,4-二酮及TFAA使(S)-1-苯基丙-1-胺溴化而製備之(S)-1-(4-溴苯基)丙-1-胺來製備(S)-1-溴-4-(1-異氰酸酯基丙基)苯。LC-MS方法2, $t_R = 1.627$, $m/z = 447.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.06 (m, 3H), 1.87-2.06 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 2H), 2.33 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.56 (m, 1H)。

實施例500

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-((1-羥基環丙基)甲基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 KMnO_4 (190 mg, 1.2 mmol) 及 NaIO_4 (1.5 g, 7.2 mmol) 於水 (10 mL) 中之溶液添加至 (*R*)-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (450 mg, 1.01 mmol) 於丙酮 (10 mL) 中之溶液中。將混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。過濾混合物且用 1 N HCl 水溶液將濾液調整至 pH 5-6。用 EtOAc 萃取混合物。將有機相用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酸 (540 mg, 粗)，其未經純化而用於下一步驟。

步驟 2

在 0°C 下將 SOCl_2 (5 mL) 添加至 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酸 (540 mg, 1.24 mol) 於 MeOH (20 mL) 中之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。濃縮反應混合物且藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 2-((*S*)-6-(4-氟苯基)-3-((*S*)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)

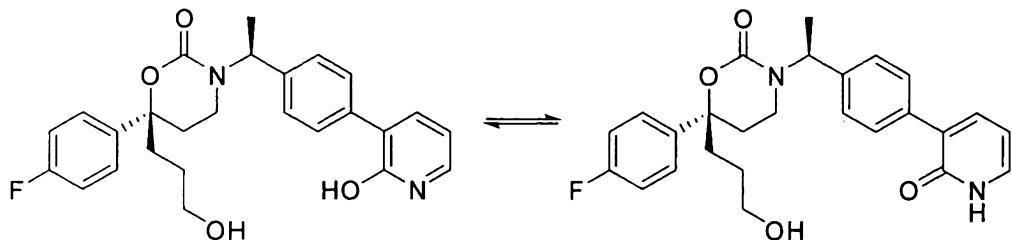
乙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸甲酯 (150 mg, 27%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.49 (d, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.77-3.08 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 5.52 (m, 2H), 6.62 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.28 (m, 2H)。

步驟 3

在室溫下於氮氣下將 3.0 M 溴化乙基鎂 (4 mL, 12 mmol) 添加至 2-((S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸甲酯 (150 mg, 0.33 mmol) 及四異丙基鉑 (189 mg, 0.66 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液中。接著將混合物攪拌 2 小時。用 NH₄Cl 水溶液中止反應，且過濾混合物。用 EtOAc 萃取濾液。將經組合之有機相用鹽水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-((1-羥基環丙基)甲基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (2.51 mg, 2%)。¹H NMR (CDCl₃): 0.03 (m, 1H), 0.18 (m, 1H), 0.49 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 1.43 (m, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 2H)。

實施例 501

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

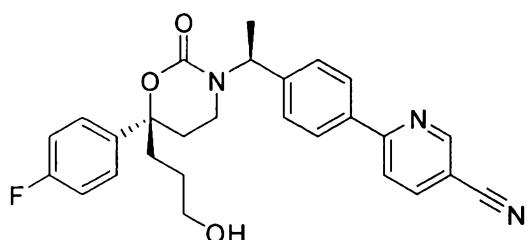


遵循類似於實施例 313 步驟 4 中所述之程序的程序使用 3- 溴 吡 呪 -2(1H)- 酮 ，自 (R)-6- 烯 丙 基 -6-(4- 氟 苯 基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5- 四 甲 基 -1,3,2- 二 氧 雜 環 戊 硼 烷 -2- 基) 苯 基) 乙 基)-1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 來 製 備 標 題 化 合 物 。

LC-MS 方法 1, $t_R = 1.24$, $m/z = 452$ ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3) 7.76 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 4H), 6.75 (t, 1H), 5.70 (m, 1H), 3.58 (t, 1H), 2.94 (m, 1H), 1.54 (d, 3H) 。

實 施 例 502

6-(4-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-2-側 氧 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -3- 基) 乙 基) 苯 基) 菸 鹼 脂

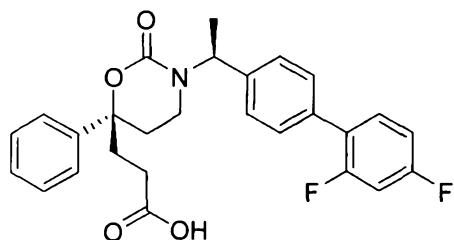


遵循類似於實施例 313 步驟 4 中所述之程序的程序使用 2- 溴 -5- 氟 基 吡 呪 ，自 (R)-6- 烯 丙 基 -6-(4- 氟 苯 基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5- 四 甲 基 -1,3,2- 二 氧 雜 環 戊 硼 烷 -2- 基) 苯 基) 乙 基)-1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 來 製 備 標 題 化 合 物 。

LC-MS 方法 1, $t_R = 1.58$, $m/z = 482$ ($M+Na$); 1H NMR ($CDCl_3$) 8.93 (d, 1H), 8.01 (dt, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (m, 5H), 5.74 (q, 1H), 4.28 (t, 1H), 3.59 (t, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.53 (m, 1H)。

實施例 503

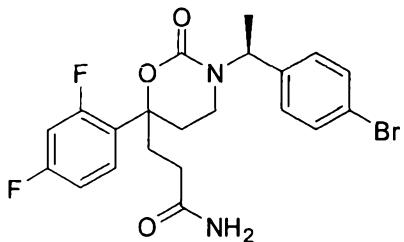
3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酸



如實施例 234 步驟 1 中所述，自 (R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.421$, $m/z = 466$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.52 (d, 3H), 2.08-2.21 (m, 3H), 2.23-2.38 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.23-7.38 (m, 5H)。

實施例 504

3-(3-((1S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,4-二氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自 3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,4-二氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺來製備標題化合物。分離兩種異構物。

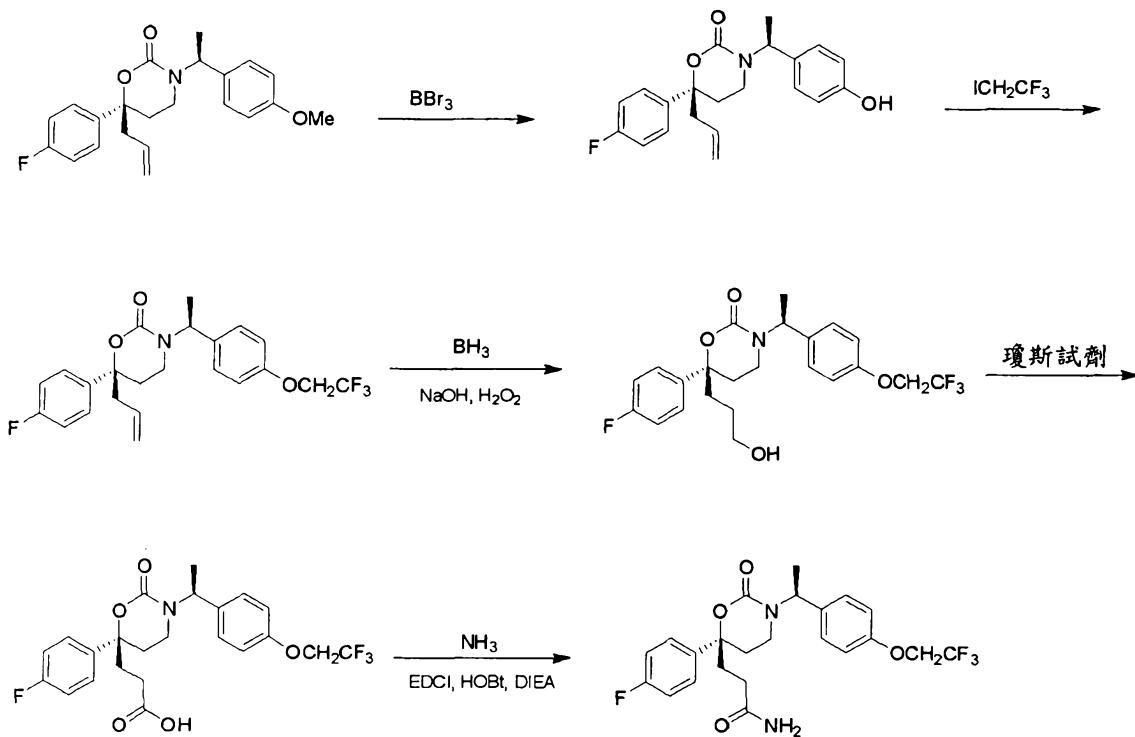
異構物 1：3-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,4-二氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺 LC-MS 方法 1， $t_R = 1.66$ ， $m/z = 467, 469$ ($M+1$)； 1H NMR (CD_3OD) 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

異構物 2：3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,4-二氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺 LC-MS 方法 1， $t_R = 1.62$ ， $m/z = 467, 469$ ($M+1$)； 1H NMR (CD_3OD) 7.29-7.23 (m, 3H), 6.95-6.86 (m, 4H), 5.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.33-2.10 (m, 5H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 505

3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-((S)-1-(4-(2,2,2-三氟

乙 氧 基) 芬 基) 乙 基) -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基) 丙 醤 肼



步 驟 1

在 -78°C 下將 BBr_3 (3 g, 12.2 mmol) 添加至 (R)-6-烯丙基 -6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.5 g, 4.07 mmol) 於 CH_2Cl_2 (40 mL) 中之溶液中。將混合物在此溫度下攪拌 2 小時。將溶液用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌且用 CH_2Cl_2 萃取水層。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到 (R)-6-烯丙基 -6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-羥苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.2 g, 83%)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

步 驟 2

將 (R)-6-烯丙基 -6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-羥苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (700 mg, 1.97 mmol)、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$

(621 mg, 2.96 mmol) 及 CsF (360 mg, 2.37 mmol) 於 DMSO (10 mL) 中之混合物在 120°C 下加熱隔夜。將混合物傾於水中且用 EtOAc 萃取。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (500 mg, 58%)。

步驟 3

在 0°C 下將 BH₃/THF (1 M, 3.2 mL) 添加至(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (500 mg, 1.6 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。在 0°C 下用 H₂O (2.5 mL) 中止混合物之反應，接著添加 NaOH (3 M, 1.1 mL) 及 30% H₂O₂ (2.5 mL)。在室溫下再攪拌 2 小時後，將 1 N HCl 添加至混合物中。用 EtOAc 萃取混合物。將經組合之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (320 mg, 62%)。

步驟 4

在 0°C 下將瓊斯試劑 (2.5 M, 1.05 mL) 添加至(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (320 mg, 0.7 mmol) 於丙酮 (7 mL) 中之溶液中。將混合物在此溫度下攪拌 30 分鐘。過濾所形成之混合物且濃縮濾液。用 H₂O (10 mL) 及 CH₂Cl₂

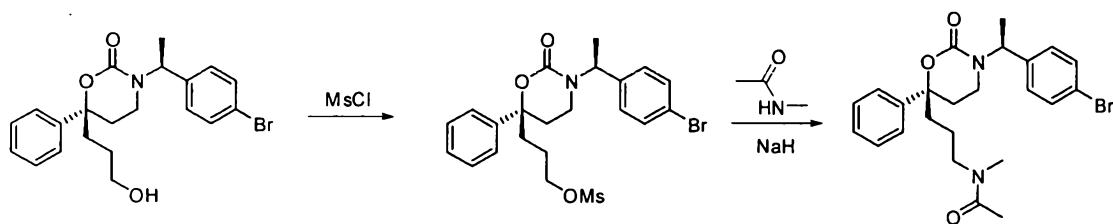
(10 mL) 處理殘餘物。分離混合物，且將有機層用鹽水洗滌且濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-((S)-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙酸 (290 mg, 88%)。

步驟 5

在 0°C 於 NH₃ 下將 HOBr (167 mg, 1.24 mmol)、EDCI (243 mg, 1.24 mmol) 及 DIEA (194 mg, 1.55 mmol) 添加至 3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-((S)-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙酸 (145 mg, 1.37 mmol) 於 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 1 N HCl 且用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。將有機層乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 HPLC 純化該殘餘物以得到 3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-((S)-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺 (21 mg, 15%)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.16 min, m/z = 491, 469, 425。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.43 (d, 3H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.17 (m, 2H)。

實施例 506

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙基)-N-甲基乙醯胺



步驟 1

在 0°C 下將 Et_3N (240 mg, 2.4 mmol) 及甲磺醯氯 (164 mg, 1.4 mmol) 添加至 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (200 mg, 0.48 mmol) 於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液中。將反應溶液在室溫下攪拌 1 小時。用 H_2O 中止反應且用 CH_2Cl_2 萃取混合物。濃縮有機相以得到甲烷磺酸 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酯 (234 mg, 98%)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

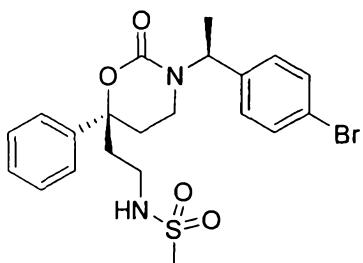
步驟 2

在 0°C 下將 NaH (82 mg, 3.4 mmol) 添加至甲烷磺酸 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酯 (234 mg, 0.24 mmol) 於 CH_2Cl_2 (3 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。接著將 N -甲基乙醯胺 (204 mg, 2.8 mmol) 添加至上述混合物中。將所形成之混合物在 80°C 下攪拌 5 小時。反應結束後，用水中止反應且用 EtOAc 萃取混合物。濃縮經組合之有機相以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 N -(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)- N -甲基乙醯胺 (150 mg, 68%)。

LC-MS 方法 2, $t_R = 1.50$ min, $m/z = 497, 495, 475, 473$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (m, 1H), 1.48 (t, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.01 (m, 3H), 2.1-2.3 (m, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.37 (m, 3H)。

實施例 507

N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺

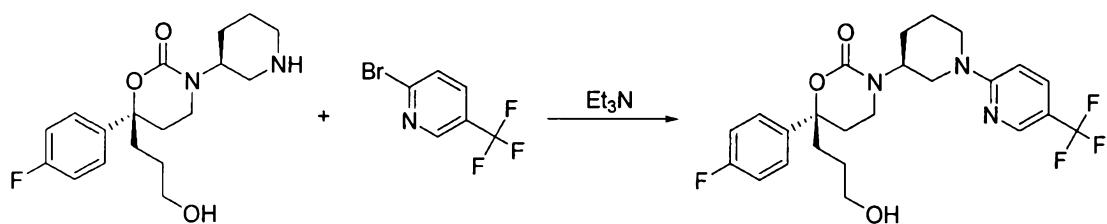


遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.336$, $m/z = 482.7$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.48 (d, 3H), 2.11-2.23 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.39 (m, 3H)。

實施例 508

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(5-(三氟甲基)

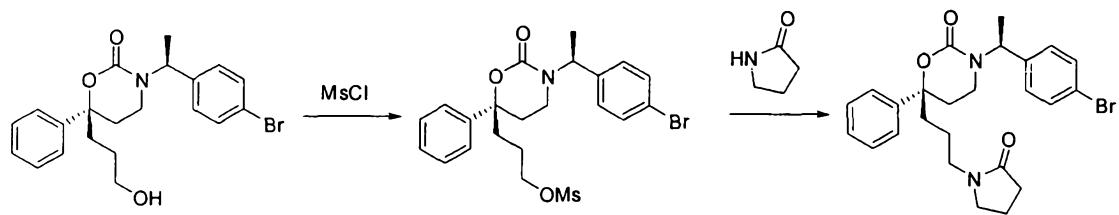
吡啶-2-基)哌啶-3-基)-1,3-氧化氮杂环己烷-2-酮



將 (*R*)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((*S*)-哌啶-3-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.30 mmol)、2-溴-5-(三氟甲基)吡啶 (67 mg, 0.36 mmol) 及三乙胺 (91 mg, 0.90 mmol) 於乙腈中之混合物加熱至回流歷時 3 小時。濃縮反應混合物。藉由製備型 TLC 及製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 (*R*)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((*S*)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-3-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (10.09 mg, 7%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.34 \text{ min}$, $m/z = 482$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.28 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.77 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 3.83 (寬, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.03 (t, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.29 (s, 1H)。

實施例 509

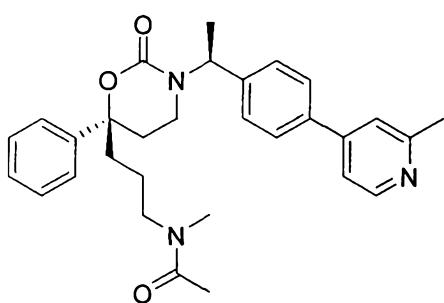
(*R*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-(2-側氨基吡咯啶-1-基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 506 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.26$, $m/z = 486.9$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.26 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.63-1.96 (m, 5H), 2.05-2.24 (m, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.11 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.68 (d, 2H), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.23-7.34 (m, 3H)。

實施例 510

N-甲基-N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)乙醯胺

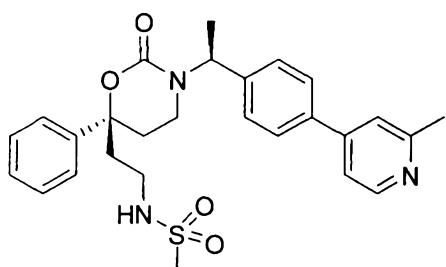


遵循類似於實施例 459 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)-N-甲基乙醯胺及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.98$, $m/z =$

486.2 ; ^1H NMR (CDCl_3) 1.21-1.38 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.61-1.90 (m, 3H), 2.05 (d, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.11-3.33 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.72 (d, 1H)。

實施例 511

N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺

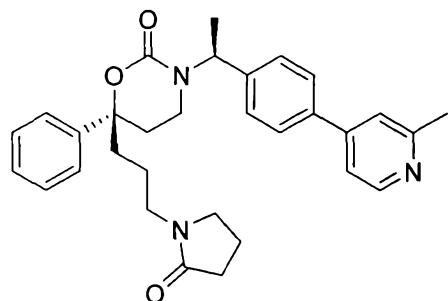


遵循類似於實施例 459 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_{\text{R}} = 1.12$, $m/z = 494$;
 ^1H NMR (CDCl_3) 1.48 (d, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.20-2.41 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.56 (d, 1H)。

實施例 512

(R)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-(3-(2-

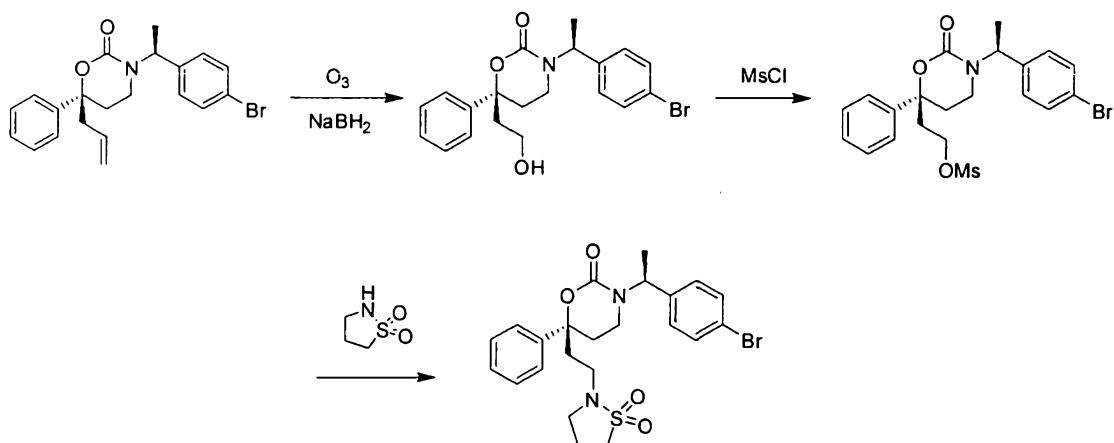
側 氧 基 吡 咯 呪 -1- 基)丙 基)-6- 苯 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮



遵循類似於實施例 459 步驟 1 中所述之程序，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.992$, $m/z = 498.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.21 (m, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.61-1.95 (m, 5H), 2.12 (m, 1H), 2.26 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.11 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 8.41 (d, 1H)。

實施例 513

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-(1,1-二側氧基-異四氫噻唑-2-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

在 -78°C 下用 O_3 處理 (R) -6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (3 g, 7.5 mmol) 於 CH_2Cl_2 (50 mL) 中之溶液直至混合物變成藍色為止。接著在 0°C 下將 NaBH_4 (285 mg, 75 mmol) 添加至溶液中，且將反應溶液在室溫下攪拌 3 小時。用 H_2O 中止反應，且用 EtOAc 萃取混合物。濃縮經組合之有機相以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (S) -3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (2.5 g, 84%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.48 (t, 3H), 2.05-2.41 (m, 4H), 2.71-2.92 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.23-7.45 (m, 6H)。

步驟 2

在 0°C 下將 Et_3N (390 mg, 3.75 mmol) 及甲磺醯氯 (256 mg, 2.25 mmol) 添加至 (S) -3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (300 mg, 0.75 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中。將反應溶液在室溫下攪拌 1 小時。用 H_2O 中止反應且用二氯甲烷萃取混合

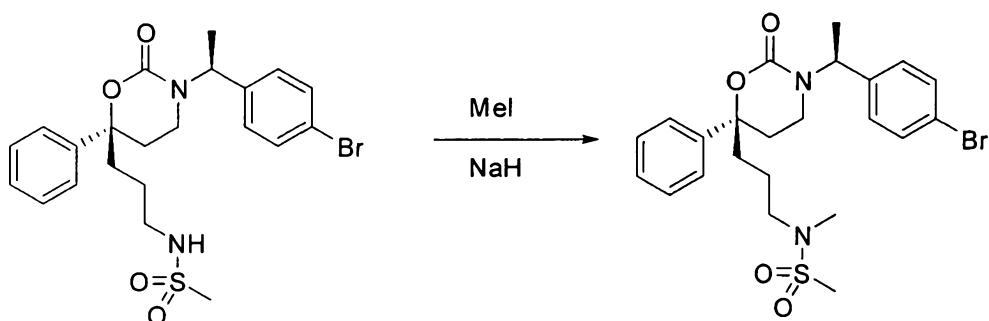
物。濃縮有機相以得到甲烷磺酸 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯 (352.8 mg, 98%)，其未經進一步純化而用於下一步驟。

步驟 3

將異四氫噻唑 1,1-二氧化物 (121 mg, 4.6 mmol) 添加至甲烷磺酸 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯 (360 mg, 0.75 mmol) 及 K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol) 於乙腈 (10 mL) 中之溶液中，且將混合物回流隔夜。過濾混合物且濃縮濾液以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到化合物 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-(1,1-二側氧基-異四氫噻唑-2-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (2.43 mg, 1%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.37\text{ min}$, $m/z = 509, 507$ 。 $^1H\text{ NMR}$ ($CDCl_3$): 1.48 (t, 3H), 2.05-2.41 (m, 7H), 2.71-2.92 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.35 (m, 3H)。

實施例 514

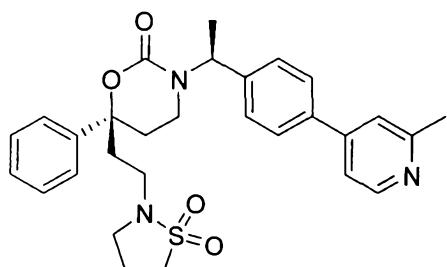
N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)-N-甲基甲磺醯胺



在 0°C 下將 NaH (14.6 mg, 0.36 mmol) 添加至甲烷礦酸 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙酯 (180 mg, 0.36 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。接著將碘甲烷 (153 mg, 1.1 mmol) 添加至上述混合物中。將所形成之混合物在 40°C 下攪拌 3 小時。反應結束後，用 NH₄Cl 溶液中止反應且用 EtOAc 萃取混合物。濃縮經組合之有機相以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)-N-甲基甲礦醯胺 (100 mg, 55%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.41 \text{ min}$, $m/z = 511, 509$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.45$ (m, 1H), 1.48 (t, 3H), 1.83-1.97 (m, 3H), 2.1-2.2 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 5.5 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.37 (m, 3H)。

實施例 515

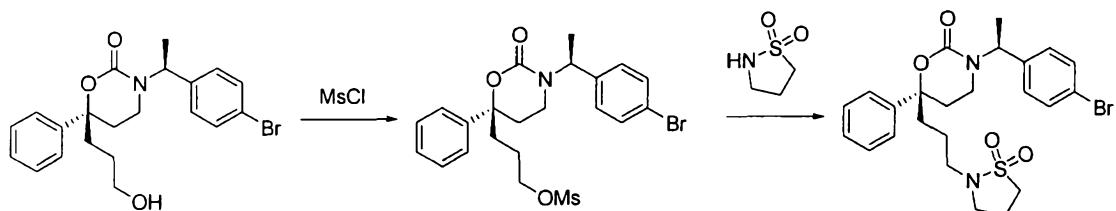
(S)-6-(2-(1,1-二側氧基-異四氫噻唑-2-基)乙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 步驟 1 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-(1,1-二側氧基-異四氫噻唑-2-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮及2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.984$, $m/z = 520.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.52 (d, 3H), 2.11-2.29 (m, 5H), 2.32 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.83-2.96 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 3H), 3.11-3.22 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.38 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.73 (d, 1H)。

實施例 516

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-(1,1-二側氧基-異四氫噻唑-2-基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

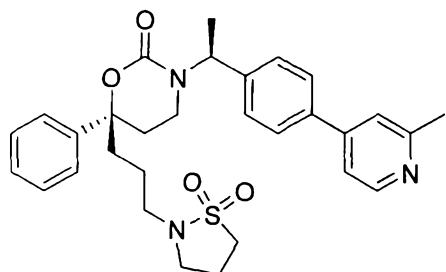


遵循類似於實施例 513 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.277$, $m/z = 524.5$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.31 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.93-3.14 (m, 5H), 3.36 (m, 1H),

5.56 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.33 (m, 3H)。

實施例 517

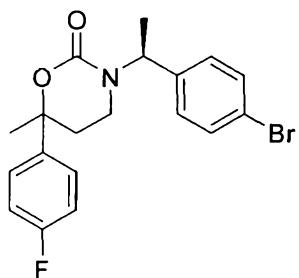
(R)-6-(3-(1,1-二側氧基-異四氫噻唑-2-基)丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-(1,1-二側氧基-異四氫噻唑-2-基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.001$, $m/z = 534.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.22-1.33 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.83-2.03 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 5H), 2.83-2.91 (m, 5H), 2.93-3.13 (m, 5H), 5.68 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.36 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H)。

實施例 518

3-((1S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



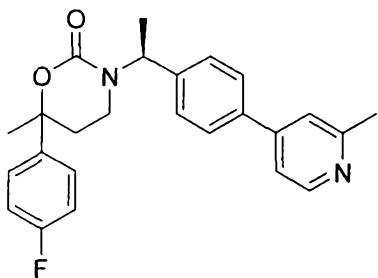
遵循類似於實施例 353 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 4-氯-2-苯基丁-2-醇來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 LC-MS 方法 1, $t_R = 1.93$, $m/z = 392$ (M^+) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.47 (ap d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.07 (ap t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.74 (q, 1H, $J = 7.3$ Hz), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.27-2.22 (dt, 1H, $J = 13.8$ Hz, 4 Hz), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, $J = 7$ Hz)。

異構物 2：(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 LC-MS 方法 1, $t_R = 1.89$, $m/z = 392$ (M^+) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.31-7.27 (m, 4H), 7.04 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 5.64 (q, 1H, $J = 5.7$ Hz), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.50 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz)。

實施例 519

(S)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



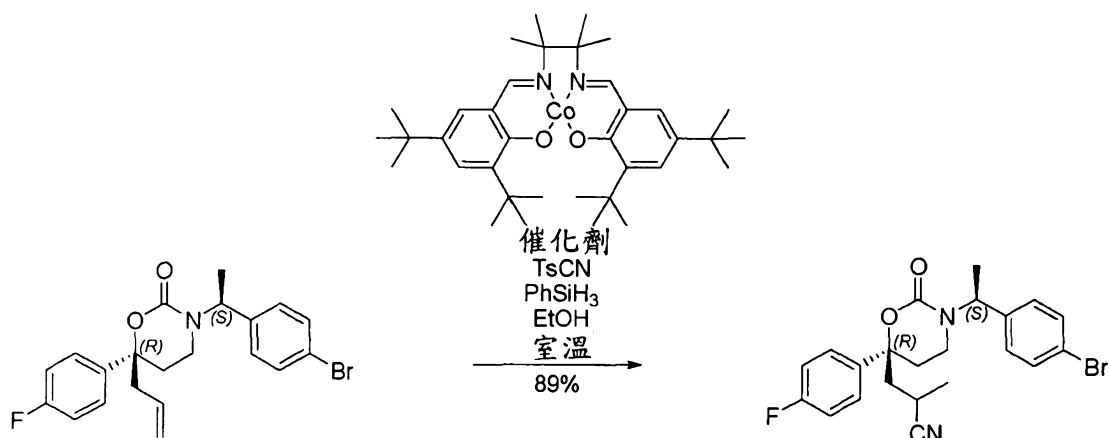
遵循類似於實施例 64 中所述之程序的程序，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物之異構物 1，(S)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.28$ ， $m/z = 405$ ($M+1$)； 1H NMR ($CDCl_3$) 8.84 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 8.20$ Hz), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.09 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 5.81 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 2.89 (s, 3H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.31 (dt, 1H, $J = 13.9, 3.7$ Hz), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.38 (d, 3H, $J = 7$ Hz)。

遵循類似於實施例 64 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物之異構物 2，(R)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.18$ ， $m/z = 405$ ($M+1$)； 1H NMR ($CDCl_3$) 8.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.32 (br m, 2H), 7.16 (d, 2H, $J = 6.7$), 7.04 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 5.77 (q, 1H, $J = 6.7$ Hz), 3.05 (br m, 1H), 2.89 (s, 3H, 2.42-2.32

(m, 2H), 2.23 (br m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz)。

實施例 520

3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2-甲基丙腈



步驟 1

向 50 mL 燒瓶中裝入 N,N' -雙(3,5-二-第三丁基亞柳基)-1,1,2,2-四甲基乙二胺(0.4302 g, 0.78 mmol, 1.0 當量)、EtOH(17 mL) 及 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (0.1385 g, 0.78 mmol, 1.0 當量)。將混合物脫氣且接著在氮氣下加熱至回流歷時 3 小時，冷卻至室溫。過濾沈澱物且將紫色固體用 EtOH(10 mL) 洗滌且於高真空下乾燥以得到 0.3533 g(75%) 鈷(II)錯合物。

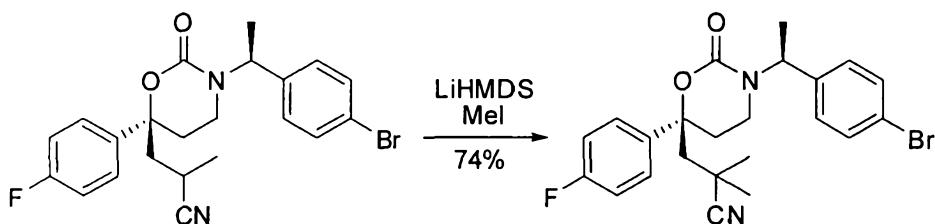
步驟 2

將 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮(1.0668 g, 2.55 mmol, 1.0 當量)

量)、鈷(II)催化劑(0.0160 g, 0.0264 mmol, 0.010 當量)、TsCN(0.5546 g, 3.06 mmol, 1.2 當量)及 PhSiH₃(0.2944 g, 2.72 mmol, 1.07 當量)於 EtOH(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌4小時。於減壓下移除溶劑後，藉由用己烷/乙酸乙酯溶離之矽膠層析來純化殘餘物以得到1.0130 g(89%)呈固體狀之3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2-甲基丙腈。LC-MS $t_R = 1.83, 1.86$ min(於3 min層析中)， m/z 445, 447(MH⁺)；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.22 (m, 4H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 2H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.00-1.94 (m, 7H), 1.51-1.49 (m, 3H), 1.35-1.32 (m, 1.5H), 1.27-1.24 (m, 1.5H)；¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -113.08 (m), -113.69 (m)。

實施例 521

3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈

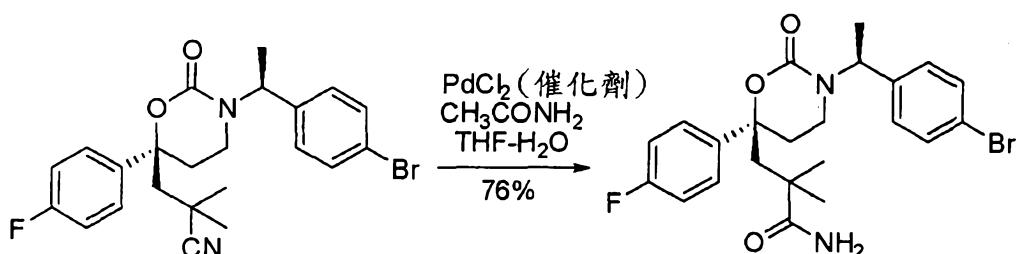


在-78°C下將2.4 mL(2.4 mmol, 3.2當量)於THF中之1.0 M LiHMDS溶液添加至3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2-甲基

丙腈 (0.3322 g, 0.746 mmol) 及 MeI (1.40 g, 13 當量) 於 THF (12 mL) 中之溶液中。在使溫度緩慢升至周圍溫度下，將所得混合物攪拌隔夜。將反應混合物用鹽水 (1 mL) 中止反應，用 CH_2Cl_2 稀釋且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 \times 50 mm 管柱，經 8 min 10% \rightarrow 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.2547 g (74%) 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.89$ min, m/z 459, 461 (MH^+) ; ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 4H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -116.50 (m)。

實施例 522

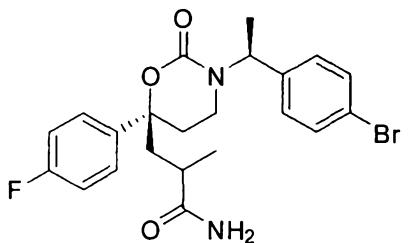
3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙醯胺



將 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈 (0.1232 g,
2.68 mmol, 1.0 當量)、乙醯胺 (0.5723 g, 9.7 mmol, 36
當量) 及 PdCl_2 (0.0273 g, 0.154 mmol, 0.57 當量) 於 $\text{THF-H}_2\text{O}$
(3:1, 6 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 24 小時。藉由逆相
HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 \times 50 mm 管柱,
經 8 min 10% \rightarrow 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 及接著經
2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH , 流動速率 20
 mL/min) 純化反應混合物以得到 0.1250 g 產物，藉由用
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶離之矽膠層析來進一步純化該產物以得到
0.0972 g (76%) 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙醯胺。
LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.64 \text{ min}$, m/z 477, 479 (MH^+); ¹H NMR
(400 MHz, CD_3OD) δ 7.25-7.20 (m, 4H), 6.98 (t, $J = 8.8 \text{ Hz}$,
2H), 6.83 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.42 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H),
3.01-2.97 (m, 1H), 2.33 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H), 2.27-2.10 (m,
3H), 2.05 (d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.10
(s, 3H), 1.07 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -117.39
(m)。

實施例 523

3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2-甲基丙醯胺



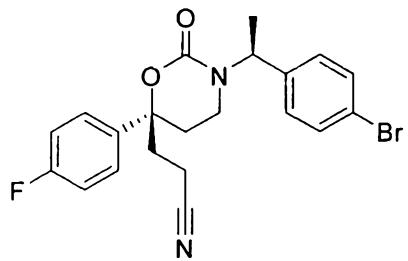
遵循類似於實施例 522 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)-2-甲基丙腈來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.56$ ， $m/z = 463, 465$ ($M+1$)；¹H NMR (CD₃OD) 7.18-7.14 (m, 4H), 6.96-6.91 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

異構物 2：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.63$ ， $m/z = 463, 465$ ($M+1$)；¹H NMR (CD₃OD) 7.27-7.18 (m, 4H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 3H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

實施例 524

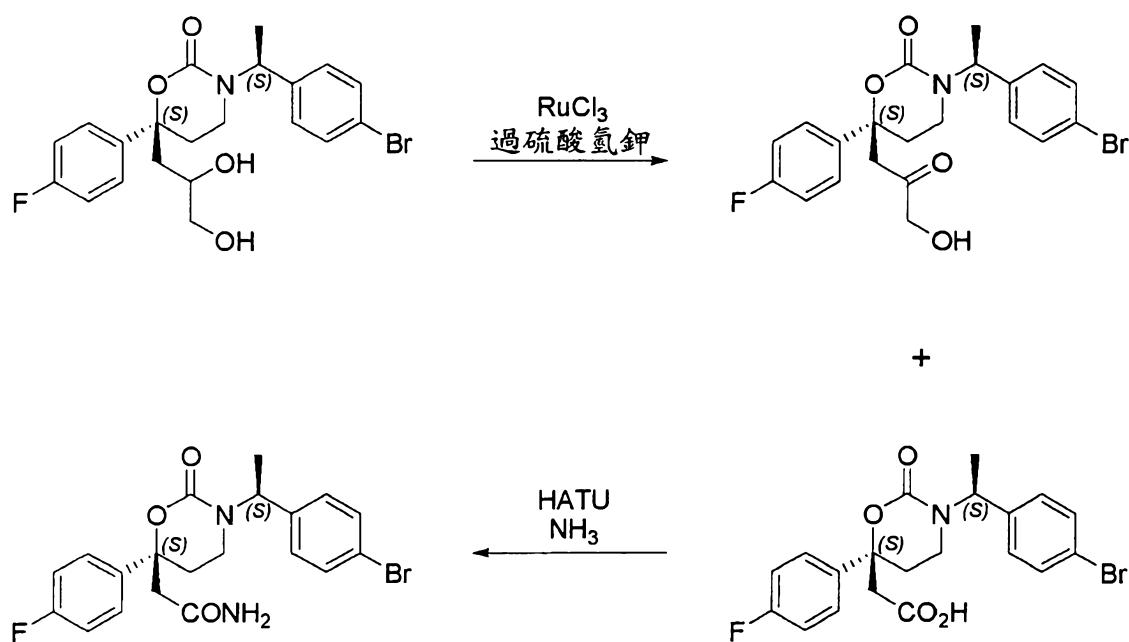
3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)-2-丙腈



遵循類似於實施例 172 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.79$, $m/z = 431, 433$ ($M+1$); 1H NMR (CD_3OD) 7.22-7.15 (m, 4H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 5H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實施例 525

2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙醯胺



步驟 1

將 20 μL (2 μmol) 於 H_2O 中之 0.1 M $\text{RuCl}_3 \cdot \text{xH}_2\text{O}$ 溶液及 0.6804 g (1.1 mmol) Oxone® 添加至 NaHCO_3 (0.0475 g, 0.56 mmol) 於 H_2O (0.2 mL) / CH_3CN (1.5 mL) / EtOAc (1.5 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物以得到亮黃色後，以一份添加 (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (0.1000 g, 0.22 mmol)。1 小時後，將反應混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 mL) 及飽和 Na_2SO_3 (3 mL) 中止反應，用 CH_2Cl_2 稀釋且經 Na_2SO_4 乾燥。蒸發溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10% → 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 及接著經 2 min 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH ，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.0030 g (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥基-2-側氧基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮：LC-MS 方法 1， $t_{\text{R}} = 1.62$ min， m/z 450, 452 (MH^+)；¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)；¹⁹F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -116.60 (m)；及 0.0260 g 2-((*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥基-2-側氧基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。

基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸：

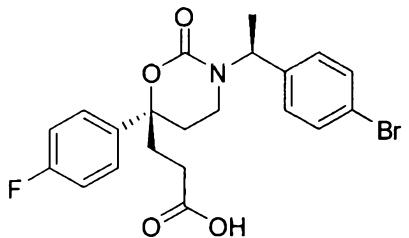
LC-MS 方法 1， $t_R = 1.66 \text{ min}$ ， $m/z 436, 438 (\text{MH}^+)$ 。

步驟 2

將 HATU (0.2298 g, 0.60 mmol)、DIPEA (0.5 mL) 及於 THF (4 mL) 中之 0.8 M NH₃ 添加至 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸 (0.0259 g, 0.059 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 2 天。於真空中移除溶劑後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10% → 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH 及接著經 2 min 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH，流動速率 20 mL/min) 純化殘餘物以得到 0.0146 g (57%) 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙醯胺。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.55 \text{ min}$ ， $m/z 435, 437 (\text{MH}^+)$ ，391, 393；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.39 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 3H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)；¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -116.70 (m)。

實施例 526

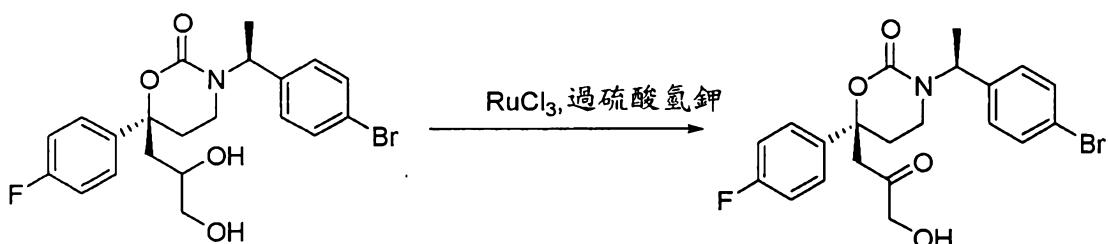
3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙酸



遵循類似於實施例 324 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.487$, $m/z = 449.9$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.52 (d, 3H), 2.11-2.22 (m, 3H), 2.23-2.35 (m, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.08 (t, 2H), 7.11-7.32 (m, 4H)。

實施例 527

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥基-2-側氨基丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

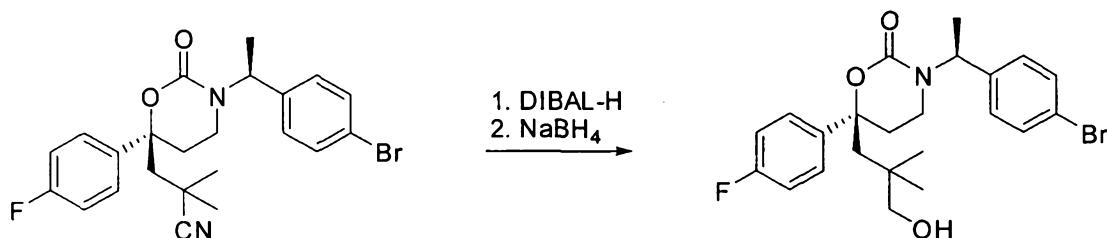


自實施例 525 步驟 1 中所述用 RuCl_3 /過硫酸氫鉀 (oxone) 氧化 (6S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮而以次要產物形式分離標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.62$, $m/z = 450, 452$ ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD) 7.30-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, $J =$

8.8 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實施例 528

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

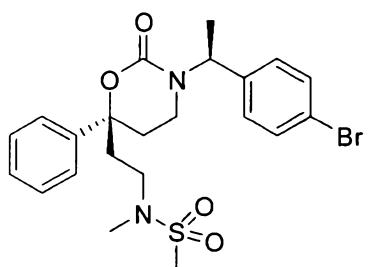
在 -78°C 於氮氣氣氛下將 DIBAL-H/庚烷 (1.0 M, 0.6 mL, 0.6 mmol) 添加至 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈 (0.0640 g, 0.14 mmol) 於 CH₂Cl₂ (4 mL) 中之攪拌溶液中。2 小時後，將反應混合物用 0.1 M L-酒石酸水溶液 (2 mL) 中止反應且溫至室溫。將混合物用 CH₂Cl₂ 稀釋，經 Na₂SO₄ 乾燥。於真空中移除溶劑後，粗醛未經進一步純化而用於下一步驟。LC-MS 方法 1, t_R = 1.93 min, m/z 462, 464 (MH⁺)。

步驟 2

在 0°C 下將 NaBH₄ (0.170 g, 4.5 mmol) 添加至如上文所述而獲得之醛於 MeOH (5 mL) 中之攪拌溶液中。1.5 小時後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10% → 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH 及接著經 2 min 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH，流動速率 20 mL/min) 純化反應混合物以得到 0.0125 g (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.85$ min, m/z 464, 466 (MH⁺), 420, 422; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.26-7.21 (m, 4H), 6.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.27-2.04 (m, 3H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.59 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -117.52 (m)。

實施例 529

N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)-N-甲基甲磺醯胺

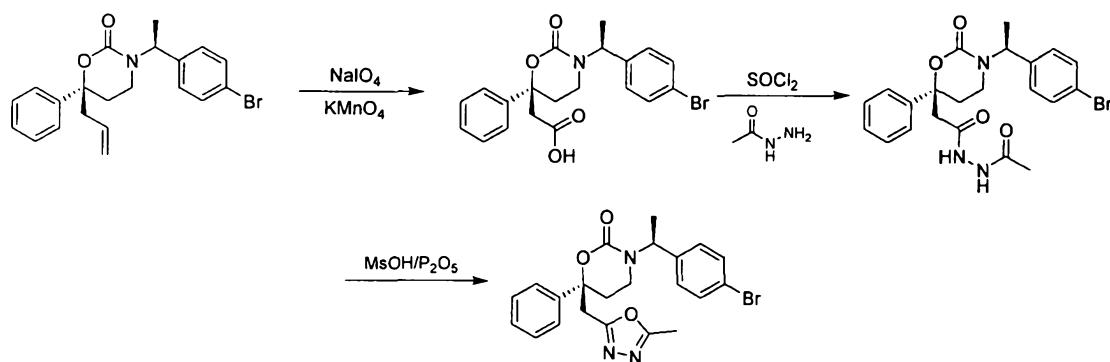


遵循類似於實施例 514 中所述之程序的程序，自甲烷磺酸 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-

氣氮雜環己烷-6-基)乙酯來製備標題化合物。LC-MS 方法
 3 , $t_R = 1.281$, $m/z = 494.9$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.48 (d, 3H),
 2.15 - 2.33 (m, 5H), 2.68 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.81 - 2.96 (m,
2H), 3.35 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.21 (m, 4H),
 7.38 (m, 3H)。

實施例 530

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 NaIO_4 (10.6 g, 0.048 mol) 及 KMnO_4 (1.26 g, 8 mmol) 於水 (50 mL) 中之溶液添加至 (R) -6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (4.0 g, 0.01 mol) 於丙酮 (50 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 1 小時。過濾混合物，且濃縮濾液以得到殘餘物，用 1 N HCl 水溶液使該殘餘物酸化至 $\text{pH} < 7$ 。用 EtOAc 萃取混合物，且濃縮有機相以得到粗 2 -((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酸 (3.5 g, 84%)，其未經純化而用於下一步驟。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3): $\delta = 1.61$ (d, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 5.52 (q, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.46 (m, 5H)。

步驟 2

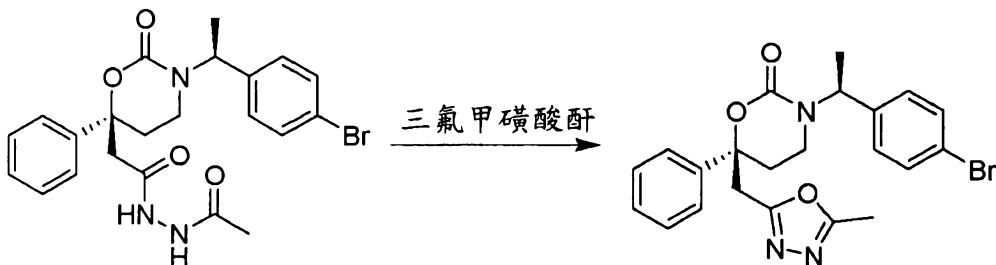
在室溫下將 SOCl_2 (290 mg, 2.39 mmol) 添加至 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙酸 (200 mg, 0.47 mmol) 於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌 2 小時。濃縮反應物以得到殘餘物，將該殘餘物溶解於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中。將乙醯肼添加至上述溶液中。將所得混合物攪拌 10 分鐘。將混合物用 EtOAc 稀釋且用水洗滌。濃縮有機層以得到粗 N' -乙醯基-2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙醯肼 (200 mg, 88%)，其未經純化而用於下一步驟。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 5.49 (q, 1H), 6.64 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.94 (br, 1H), 8.51 (br, 1H)。

步驟 3

將 P_2O_5 (73 mg, 0.52 mmol) 及甲烷磺酸 (500 mg, 5.25 mmol) 之懸浮液在室溫下攪拌 1 小時。接著添加 N' -乙醯基-2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙醯肼 (50 mg, 0.105 mmol)。在 70-80°C 下加熱 4 小時後，用碳酸鈉水溶液中和混合物。

用 EtOAc 萃取所得混合物，且濃縮經組合之有機層以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮(2.5 mg, 5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (d, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 3H)。

步驟 3 之替代程序

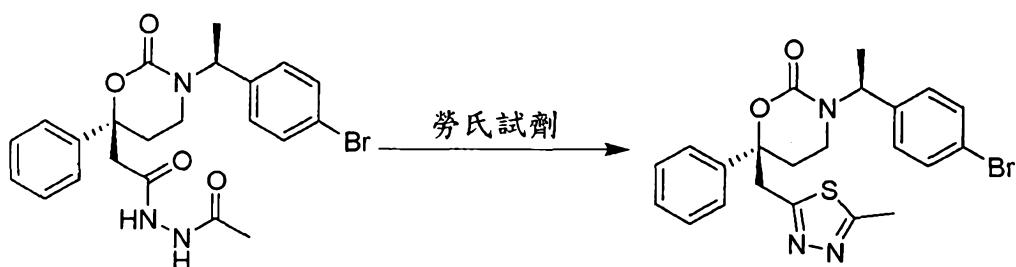


將 吡 呪 (37 mg, 0.46 mmol) 添 加 至 *N'*-乙 鹼 基 -2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側 氧 基-6-苯基-1,3-氧化 雜 環 己 烷-6-基)乙 鹼 肼 (100 mg, 0.21 mmol) 於 CH₂Cl₂ (2 mL) 中 之 溶 液 中。將 反 應 混 合 物 冷 却 至 -10°C 且 添 加 三 氟 甲 磺 酸 酚 (125 mg, 0.44 mmol)。將 反 應 混 合 物 在 -10°C 下 攪 拌 1 小 時 且 在 0°C 下 攪 拌 1 小 時。將 混 合 物 溫 至 室 溫 且 藉 由 添加 飽 和 NaHCO₃ 水 溶 液 而 中 止 反 應。用 CH₂Cl₂ 洗 滌 水 層 且 濃 縮 經 組 合 之 有 機 相 以 得 到 粗 產 物，藉 由 製 備 型 TLC 純 化 該 產 物 以 得 到 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮 (56 mg, 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (d,

3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 3H)。

實施例 531

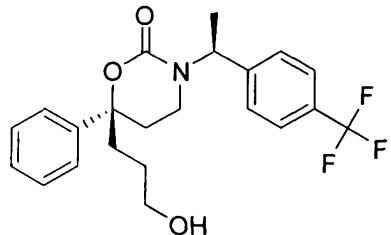
(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



在室溫下將勞氏試劑 (Lawesson's Reagent) (50 mg, 0.126 mmol) 添加至 *N'*-乙醯基-2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙醯肼 (50 mg, 0.105 mmol) 於無水 THF (2 mL) 中之溶液中。將混合物加熱至回流歷時 3 小時。濃縮混合物以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (10 mg, 20%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (d, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.52 (q, 1H), 6.66 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 3H)。

實施例 532

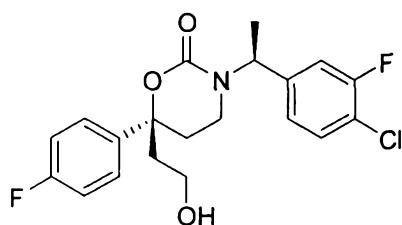
(R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 78 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-6-苯基-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 1.108$, $m/z = 408$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.32 (m, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.05-2.29 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 5H)。

實施例 533

(S)-3-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

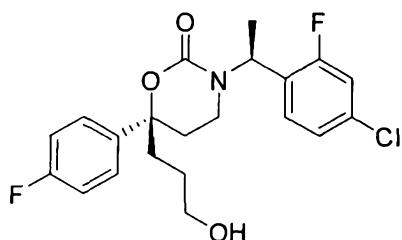


遵循類似於實施例 97 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧

氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.63$, $m/z = 396$ (M^+) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.3-7.28 (m, 2H), 7.15 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.05 (ap t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.67-6.62 (m, 2H), 5.61 (q, 1H, $J = 7$ Hz), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.49 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz)。

實施例 534

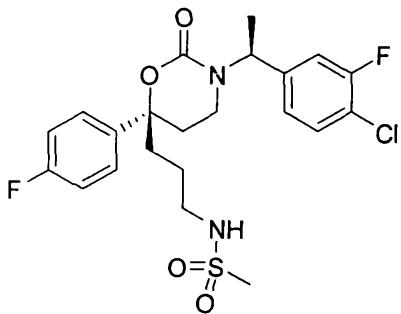
(R)-3-((S)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 343 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.64$, $m/z = 432$ ($M+Na$)。

實施例 535

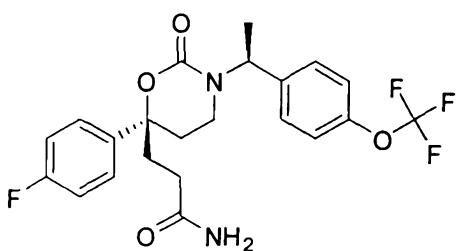
N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法
 $t_R = 1.72$, $m/z = 487$ ($M+1$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.25-7.22 (m, 2H), 7.16 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.07 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.71-6.64 (m, 2H), 5.61 (q, 1H, $J = 7$ Hz), 3.87 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.34-2.15 (m, 4 Hz), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.49 (d, 3H, $J = 7$ Hz)。

實施例 536

3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺

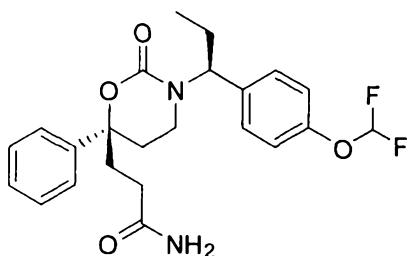


使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基

-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.299$, $m/z = 477$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.46 (d, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 5H), 2.48 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.61 (m, 1H), 6.91-7.01 (m, 6H), 7.18 (m, 2H)。

實施例 537

3-((R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

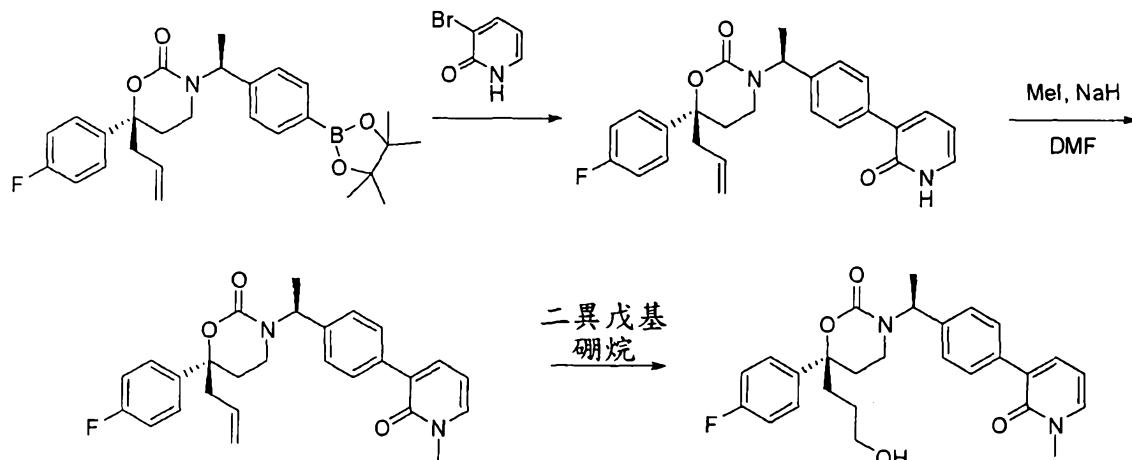


使用類似於實施例 78 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 234 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 3, $t_R = 0.975$, $m/z = 433.4$; 1H NMR ($CDCl_3$) 0.98 (t, 3H), 1.71-1.92 (m, 3H), 2.05-2.28 (m, 5H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.16-6.55 (t, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H)。

實施例 538

6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-{1-[4-(1-甲基-2-側氨基

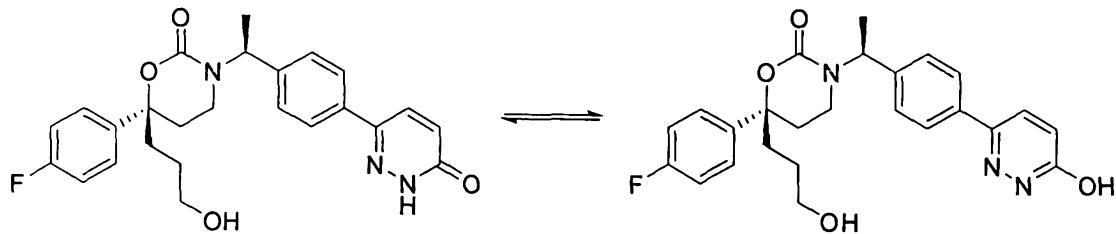
-1,2-二氫吡啶-3-基)苯基]乙基}-[1,3]氧化雜環己烷-2-酮



自(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。首先，遵循類似於實施例 313 步驟 4 中所述之程序的程序，使用 3-溴吡啶-2(1H)-酮。第二，使用類似於實施例 313 步驟 1 中所述之程序的程序。第三，使用類似於實施例 343 中所述之程序的程序。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.33$ ， $m/z = 487$ ($M+1$)； ^1H NMR (CDCl_3) 7.47 (dd, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.39 (t, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.26 (t, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 1.54 (d, 3H)。

實施例 539

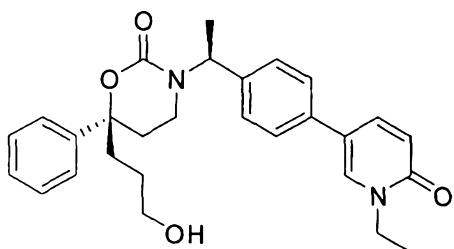
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-側氨基-1,6-二氫咜啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 6-氯 味 咪-3(2H)-酮，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氯苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.231$ ， $m/z = 490$ ； ^1H NMR (CD_3OD) 1.33 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.63 (m, 3H)。

實施例 540

(R)-3-((S)-1-(4-(1-乙基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

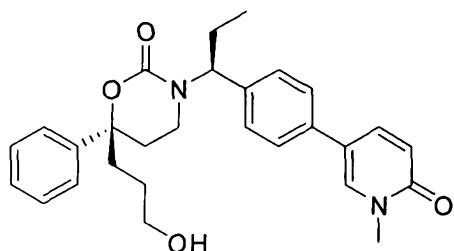


遵循類似於實施例 313 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 5-溴-1-乙基吡啶-2(1H)-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.297$ ， $m/z = 461.1$ ； ^1H NMR (CDCl_3) 1.31 (m, 1H), 1.36 (t, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.68 (m, 1H),

1.86-2.01 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.91 (m, 1H),
 3.52 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.62 (m, 1H),
 6.91 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.18-7.33 (m, 5H), 7.41 (s, 1H),
 7.61 (d, 1H)。

實施例 541

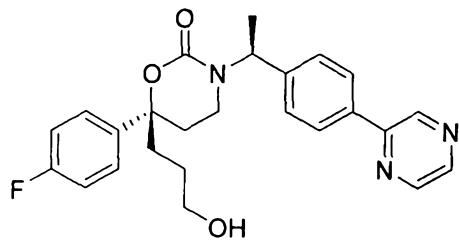
(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二
 氢吡啶-3-基)苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 中所述之程序的程序，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.113$, $m/z = 461.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 0.95 (t, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 2H), 2.11-2.32 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.47 (m, 1H)。

實施例 542

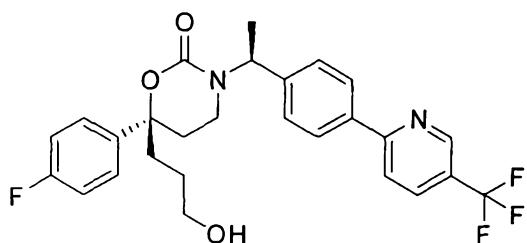
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(吡啶-2-基)
 苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 2-溴 吡啶，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.157$, $m/z = 458$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.31 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 2H), 2.09-2.32 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.68 (t, 2H), 5.69 (m, 1H), 6.91 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)。

實施例 543

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

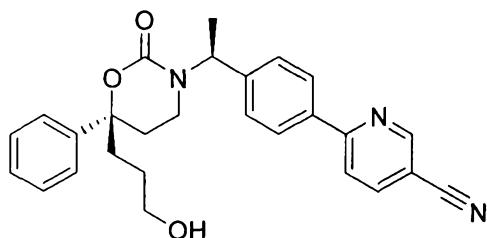


遵循類似於實施例 313 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 2-溴-5-(三氟甲基)吡啶，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.86$, $m/z = 503$ ($M+1$)；

¹H NMR (CDCl₃) 8.87 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.72 (t, 3H), 7.18 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 5.67 (m, 1H), 3.52 (t, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.49 (d, 3H)。

實施例 544

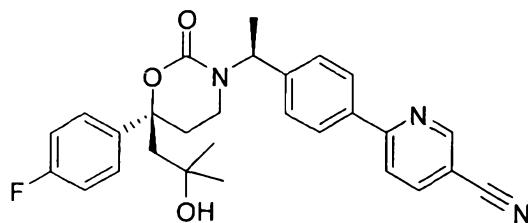
6-(4-((S)-1-((R)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼腈



遵循類似於實施例 313 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 2-溴 -5-氟基吡啶，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.159$, $m/z = 442.4$; ¹H NMR (CD₃OD) 1.21 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.82 (s, 1H)。

實施例 545

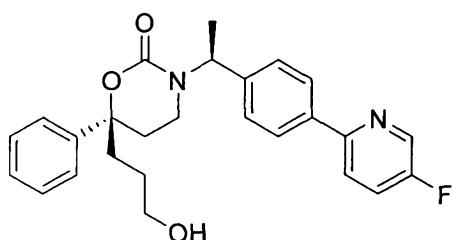
6-(4-((S)-1-((S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼腈



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 2-溴-5-氟基吡啶，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.301$, $m/z = 416$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.09 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.09-2.22 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.92-7.01 (t, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.88 (s, 1H)。

實施例 546

(R)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

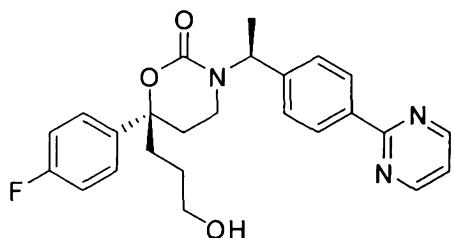


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 2-溴-5-氟吡啶，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.197$, $m/z = 435.1$;

¹H NMR (CDCl₃) 1.21-1.37 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.81-1.95 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 5.65 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 8.42 (d, 1H)。

實施例 547

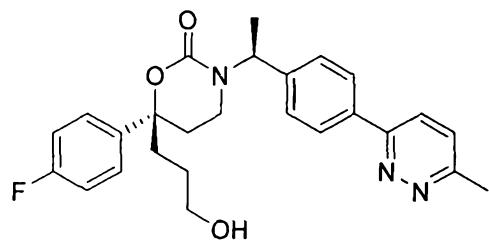
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(嘧啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 2-氯嘧啶，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, t_R = 1.401, m/z = 436.1; ¹H NMR (CDCl₃) 1.53 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.92 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.71 (d, 2H)。

實施例 548

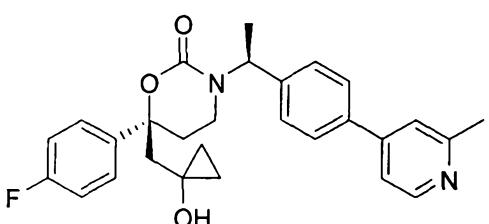
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲基嗒唎-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 3-氯-6-甲基嗒咁，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.09$ ， $m/z = 450$ ；¹H NMR (CDCl_3) 1.26-1.39 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 3H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.90-7.08 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.77 (d, 2H)。

實施例 549

(S)-6-(4-氟苯基)-6-((1-羥基環丙基)甲基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

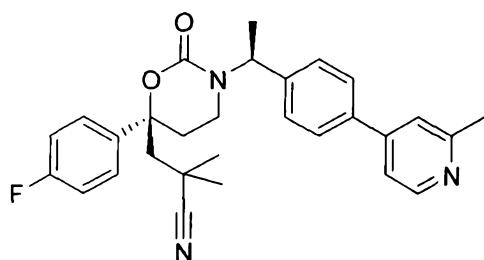


遵循類似於實施例 459 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-((1-羥基環

丙基)-甲基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮及2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法2, $t_R = 0.996$, $m/z = 461.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 0.35 (m, 1H), 0.17 (m, 3H), 0.51 (m, 1H), 0.61 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 2.11 (s, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.95 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 8.49 (d, 1H)。

實施例 550

3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氫氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈

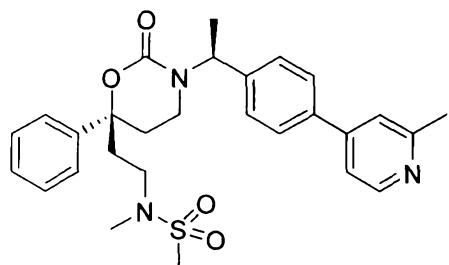


遵循類似於實施例459步驟1中所述之程序的程序，自3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氫氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈及2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法2, $t_R = 0.926$, $m/z = 472.2$; 1H NMR (CD_3OD) 1.31 (s, 3H), 1.41 (s, 1H), 1.58 (d, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.61 (d, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.19 (s,

1H), 8.68 (d, 1H)。

實施例 551

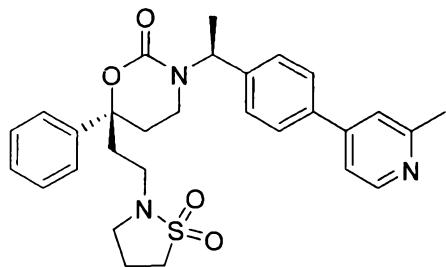
N-甲基-N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 459 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)乙基)-N-甲基甲磺醯胺及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.989$, $m/z = 508.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.53 (d, 3H), 2.17-2.32 (m, 5H), 2.63 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.72 (d, 1H)。

實施例 552

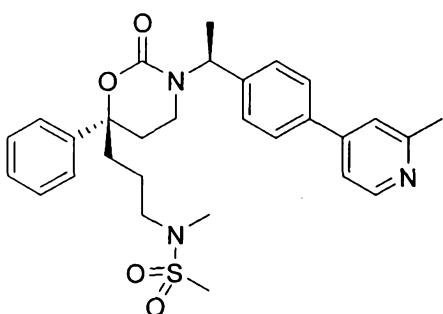
(R)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-6-(2-(1,1-二側氧基異四氫噻唑-2-基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-(1,1-二側氧基-異四氫噻唑-2-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。

實施例 553

N-甲基-N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

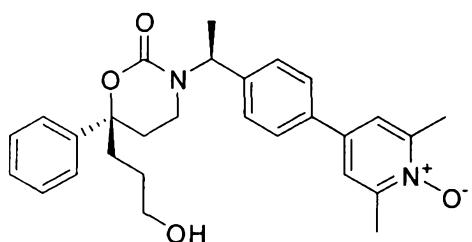


遵循類似於實施例 459 步驟 1 中所述之程序的程序，自 N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)-N-甲基甲磺醯胺及 2-甲基吡啶-4-硼酸來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1$, $m/z = 522.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.23 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.68-1.99 (m, 3H), 2.11-2.31 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.66 (s,

3H), 2.68 (s, 3H), 2.84-3.08 (m, 3H), 5.68 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.31 (m, 4H), 8.43 (d, 1H)。

實施例 554

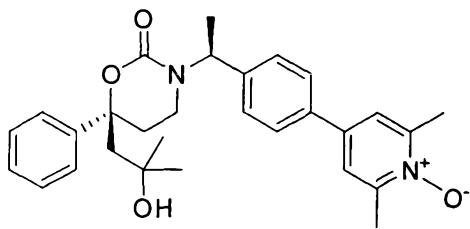
4-(4-((S)-1-((R)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)-2,6-二甲基吡啶 1-氧化物



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-2,6-二甲基吡啶-N-氧化物，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.086$, $m/z = 461.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.34 (m, 1H), 1.50 (d, 3H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.88 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.65 (m, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.29-7.38 (m, 4H)。

實施例 555

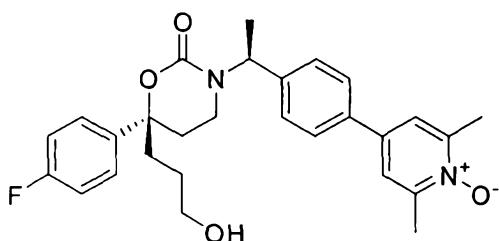
4-(4-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)-2,6-二甲基吡啶 1-氧化物



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-2,6-二甲基吡啶-N-氧化物，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.185$, $m/z = 459.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.11 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.91 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.37 (m, 4H), 7.43 (s, 2H)。

實施例 556

4-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)-2,6-二甲基吡啶 1-氧化物

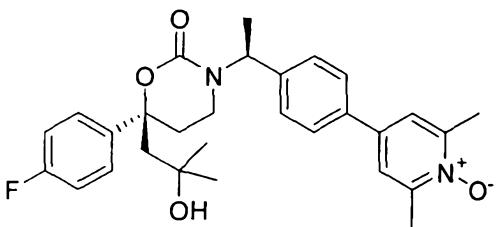


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-2,6-二甲基吡啶-N-氧化物，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙

基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.092$, $m/z = 479.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.38 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.19-2.31 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.38 (m, 2H)。

實施例 557

4-((S)-1-((S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)-2,6-二甲基吡啶 1-氧化物

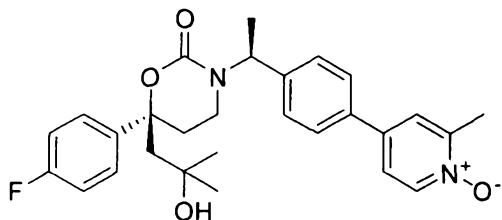


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-2,6-二甲基吡啶-N-氧化物，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.354$, $m/z = 493$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.18 (d, 6H), 1.48 (d, 3H), 2.08-2.21 (m, 5H), 2.36 (m, 1H), 2.53 (s, 6H), 2.82 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 7.28 (m, 2H)。

實施例 558

4-((S)-1-((S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙

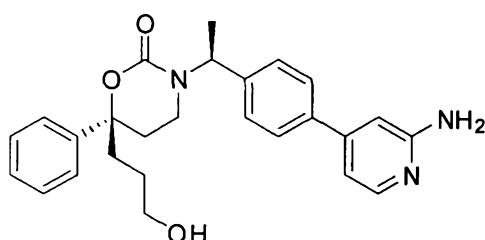
基)-2-側 氧 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -3- 基)乙 基)苯 基)-2- 甲 基 吡啶 1- 氧 化 物



遵循類似於實施例 441 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.28$, $m/z = 479$ ($M+1$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 8.52 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.56-7.27 (m, 6H), 7.11-7.00 (m, 4H), 5.70 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 4H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (s, 6H)。

實施例 559

(R)-3-((S)-1-(4-(2-胺基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

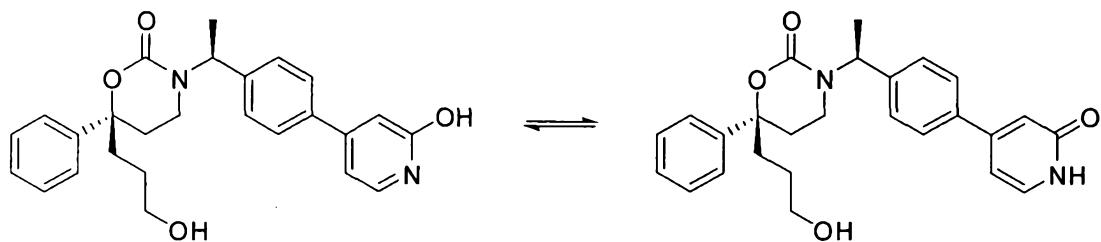


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程

序，在步驟 4 中使用 2-胺基-4-溴吡啶，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.951$, $m/z = 432$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.26-1.40 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 1H), 2.21-2.37 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.54-4.75 (s, 2H), 5.62 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.21-7.33 (m, 7H), 8.00 (m, 1H)。

實施例 560

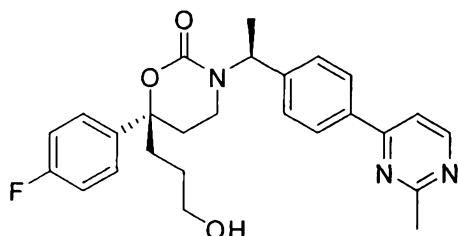
(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2-羥基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-2-羥基吡啶，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.019$, $m/z = 865.4$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.29-1.40 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.83-2.01 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.21-2.37 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.63 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.21-7.33 (m, 7H), 7.39 (d, 1H)。

實施例 561

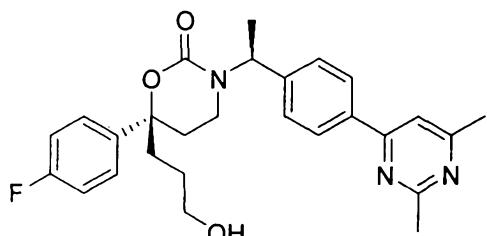
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-2-甲基嘧啶，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.159$ ， $m/z = 450$ ； 1H NMR ($CDCl_3$) 1.33 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.63 (m, 3H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.60 (m, 1H)。

實施例 562

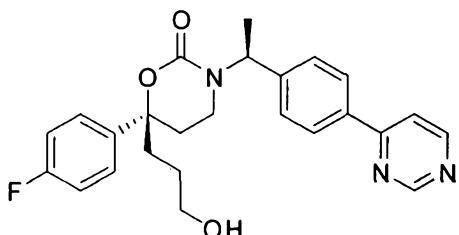
(R)-3-((S)-1-(4-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-2,6-二甲基嘧啶，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.073$, $m/z = 464.1$; 1H NMR (CD_3OD) 1.21 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.83 (d, 2H)。

實施例 563

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(嘧啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

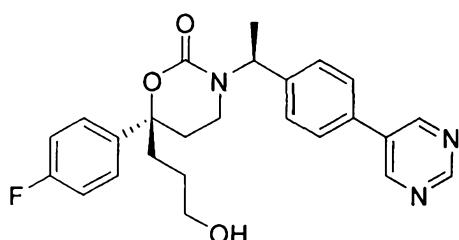


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-氯嘧啶，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.172$, $m/z = 392.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.28-1.40 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.81-1.99 (m, 2H), 2.09-2.37 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.88-7.07 (m, 3H), 7.16-7.28 (m,

3H), 7.58 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.61-8.80 (d, 1H), 9.18 (s, 1H)。

實施例 564

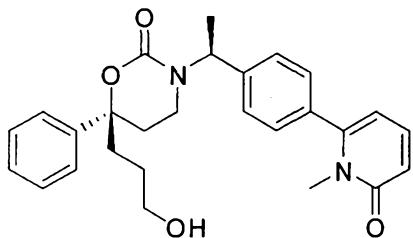
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 5-溴嘧啶，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.332$, $m/z = 436.1$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.49 (d, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.99 (t, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 8.91 (s, 2H), 9.06 (s, 1H)。

實施例 565

(R)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氢吡啶-2-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮

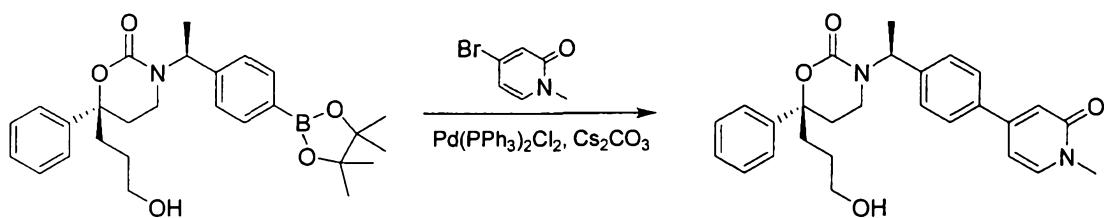
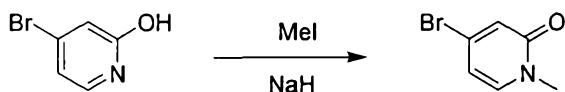


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 6-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.088$, $m/z = 447$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.38 (m, 1H), 1.56 (d, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.01-7.09 (m, 4H), 7.21-7.39 (m, 5H), 7.53 (t, 1H)。

遵循類似於實施例 313 步驟 1 中所述之程序的程序，自 6-溴吡啶-2(1H)-酮來製備 6-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮。

實施例 566

(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

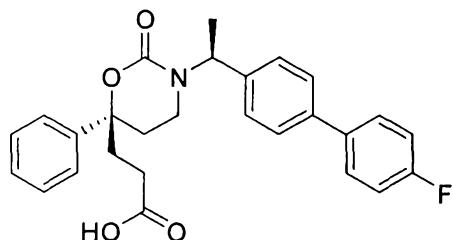
在 0°C 下將 4-溴吡啶-2-醇 (80 mg, 0.46 mmol) 添加至 NaH (80 mg, 2 mmol) 於 THF (10 mL) 中之懸浮液中。將所得混合物攪拌 1 小時。接著將 CH₃I (355 mg, 2.5 mmol) 添加至上述混合物中，且將混合物攪拌隔夜。用 NH₄Cl 水溶液中止反應。濃縮有機相以得到粗產物，藉由管柱純化該粗產物以得到 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (42.3 mg, 50%)。

步驟 2

將 (R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (50 mg, 0.11 mmol) 及 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (30 mg, 0.16 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg) 及 Cs₂CO₃ 水溶液 (4 mL, 2 M) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 中之混合物攪拌且加熱至回流歷時 2 小時。當反應結束時，將混合物用水洗滌且用 EtOAc 萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (25 mg, 51%)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.51 (m, 5H), 5.63 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 8H)。

實施例 567

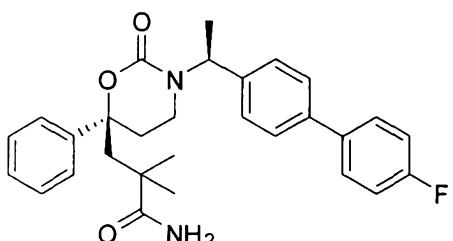
3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙酸



如實施例 234 步驟 1 中所述，自 (R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.397$, $m/z = 448$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.53 (d, 3H), 2.08-2.21 (m, 3H), 2.24-2.35 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.26 (m, 5H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (m, 2H)。

實施例 568

3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙醯胺

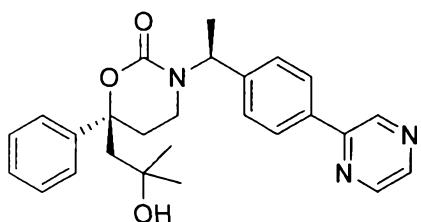


遵循類似於實施例 522 中所述之程序的程序，自

3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.79$, $m/z = 475$ ($M+1$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.45-7.42 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 7H), 7.10 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.70 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。

實施例 569

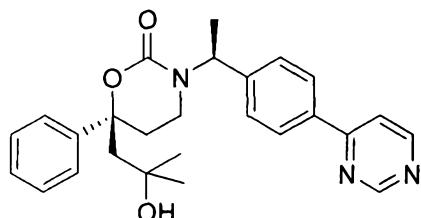
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，使用 2-溴吡啶，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.249$, $m/z = 374$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.12 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.58 (m, 3H), 2.19-2.20 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.78 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.94 (m, 1H)。

實施例 570

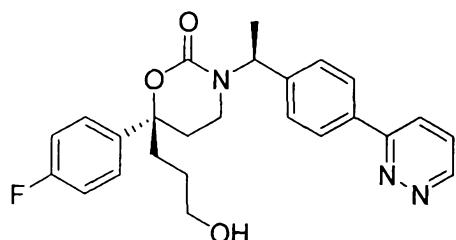
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(嘧啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-氯嘧啶，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.167$, $m/z = 374$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.06 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.11 (s, 1H), 2.17 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.54 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.68 (d, 1H), 9.16 (s, 1H)。

實施例 571

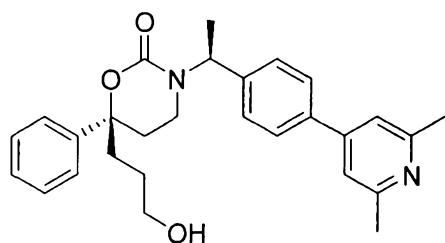
(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(噁啡-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 3-氯 味 啡，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴 苯基)乙基)-6-(4-氯 苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.067$ ， $m/z = 436.1$ ； 1H NMR ($CDCl_3$) 0.82 (m, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.51 (t, 3H), 5.68 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 9.08 (d, 1H)。

實施例 572

(R)-3-((S)-1-(4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

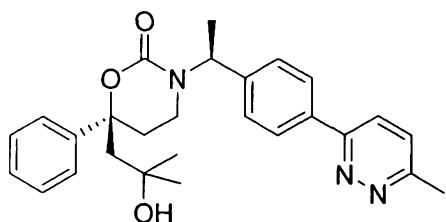


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-2,6-二甲基吡啶，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴 苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法， $t_R = 1.228$ ， $m/z = 445$ ； 1H NMR ($CDCl_3$) 1.32 (m, 1H) 1.51 (d, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.25-2.39 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.93 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.32

(m, 3H), 7.40 (m, 2H)。

實施例 573

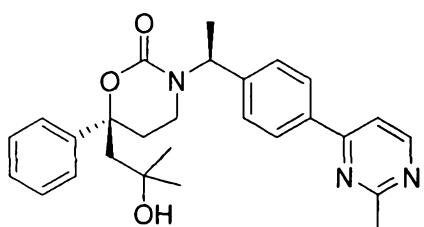
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲基嗒咁-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 3-氯-6-甲基嗒咁，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.118$, $m/z = 446$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.17 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.20-2.31 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.22-7.39 (m, 5H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。

實施例 574

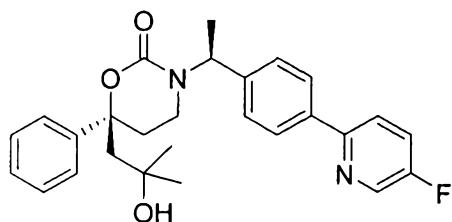
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-氯-2-甲基嘧啶，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.196$, $m/z = 446$; 1H NMR (CD_3OD) 0.92 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.58 (d, 3H), 2.12 (s, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.51-2.66 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.16-7.42 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.61 (d, 1H)。

實施例 575

(S)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-2-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

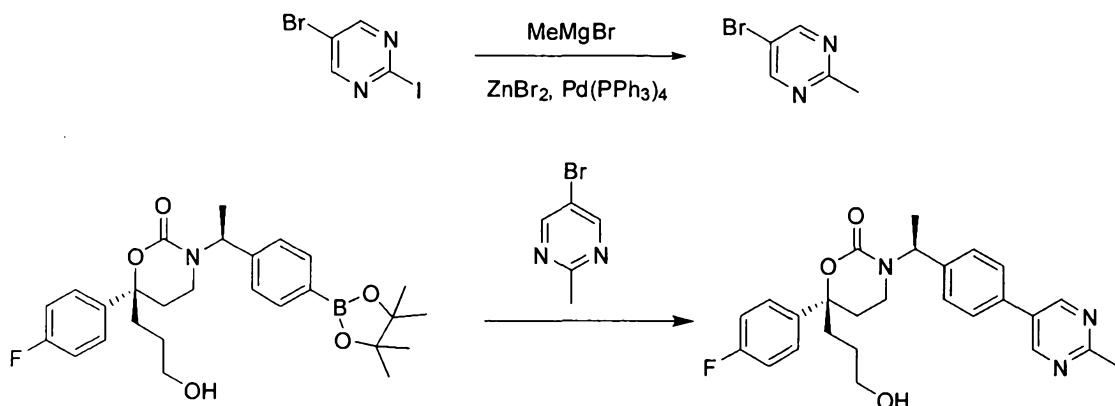


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 2-溴-5-氟吡啶，自(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.363$, $m/z = 390.9$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.11 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.16-2.30 (m, 4H), 2.32-2.43 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.44

(m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.43 (d, 1H)。

實施例 576

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

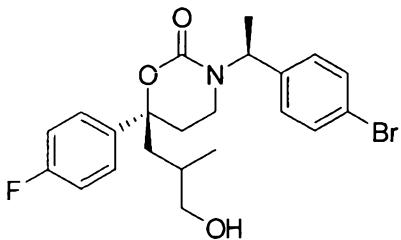
在 -78°C 於 N_2 下將 MeMgBr (0.69 g, 6 mmol) 添加至 ZnBr_2 (1.33 g, 6 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液中。將混合物攪拌 1 小時且用於下一步驟。在 0°C 於 N_2 下將 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.366 g, 0.33 mmol) 及所製備之 MeZnBr 溶液 (10 mL) 添加至 5-溴-2-碘嘧啶 (1.42 g, 5 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液中。將混合物加熱至 60°C 歷時 5 小時，在此期間添加第二份 MeZnBr 溶液 (5 mL)。冷卻至室溫後，將反應物傾於 NH_4Cl 水溶液中。用 EtOAc 萃取混合物。將有機相分離且經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮以得到 5-溴-2-甲基嘧啶 (60 mg, 7%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.63 (s, 3H), 8.82 (s, 2H)。

步驟 2

將 (*R*)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (61 mg, 0.13 mmol)、5-溴-2-甲基嘧啶 (18 mg, 0.11 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (6 mg, 10%) 及 Cs₂CO₃ 水溶液 (2 mol/L, 0.13 mL) 於 1,4-二噁烷 (1 mL) 中之溶液加熱至回流隔夜。用水中止反應。將有機層分離，乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由管柱層析純化該殘餘物以得到 (*R*)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((*S*)-1-(4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (22 mg, 39%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.42 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.71-1.99 (m, 4H), 2.11-2.41 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 6.89-7.04 (m, 4H), 7.15-7.33 (m, 4H), 8.70 (s, 2H)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.184, m/z = 450; ¹H NMR (CDCl₃) 1.20 (d, 1H), 1.27-1.40 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.59-1.70 (m, 1H), 1.71-2.07 (m, 4H), 2.11-2.33 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.46-3.61 (t, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.90-7.11 (m, 4H), 7.26 (m, 4H), 8.57-8.83 (s, 2H)。

實施例 577

(*R*)-3-((1*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-((*R*)-3-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



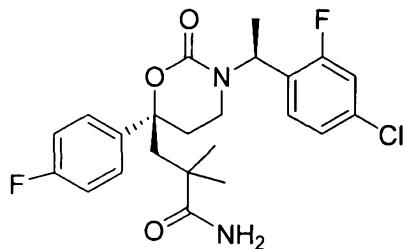
遵循類似於實施例 522 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2-甲基丙腈來製備標題化合物。藉由在手性管柱上進行層析來分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.78$ ， $m/z = 450, 452$ ($M+1$)； 1H NMR (CD_3OD) 7.24-7.17 (m, 4H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.23-1.18 (m, 1H), 0.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

異構物 2：LC-MS 方法 1， $t_R = 1.75$ ， $m/z = 450, 452$ ($M+1$)； 1H NMR (CD_3OD) 7.25-7.19 (m, 4H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.05-3.00 (m, 3H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24-1.19 (m, 1H), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

實施例 578

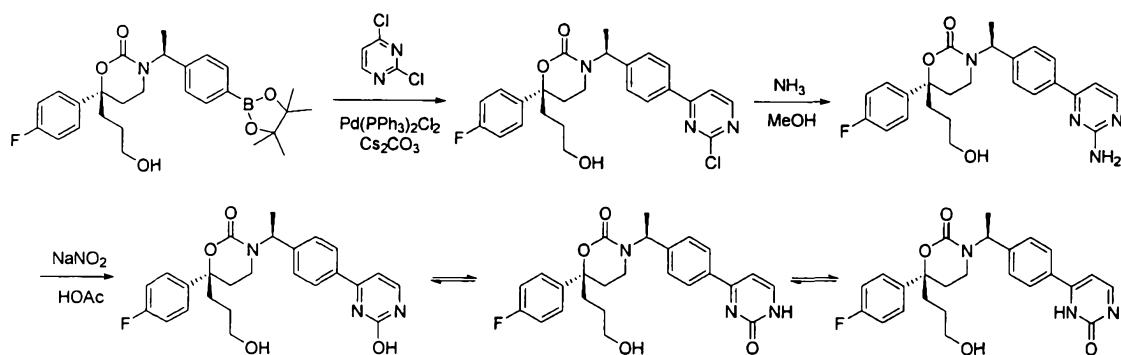
3-((R)-3-((S)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙醯胺



藉由相繼遵循類似於實施例 520、521 及 522 中所述之程序的程序，自 (R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.62$ ， $m/z = 451$ ($M+1$)。

實施例 579

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2-羥基嘧啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 (R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (500 mg, 1.03 mmol)、2,4-二氯嘧啶 (183.7 mg, 1.24 mmol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (41.2 mg, 5.9%) 及 Cs_2CO_3 水溶液 (2 mol/L, 2 mL) 於 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之混合

物加熱至回流隔夜。用水中止反應。將有機層分離，乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由管柱層析純化該殘餘物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (300 mg, 62%)。

步驟 2

將 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (300 mg, 0.6 mmol) 溶解於 MeOH/NH₃ (10 mL) 中。將所得混合物加熱至 90°C 歷時 24 小時。濃縮混合物以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(2-胺基嘧啶-4-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (270 mg, 90%)。

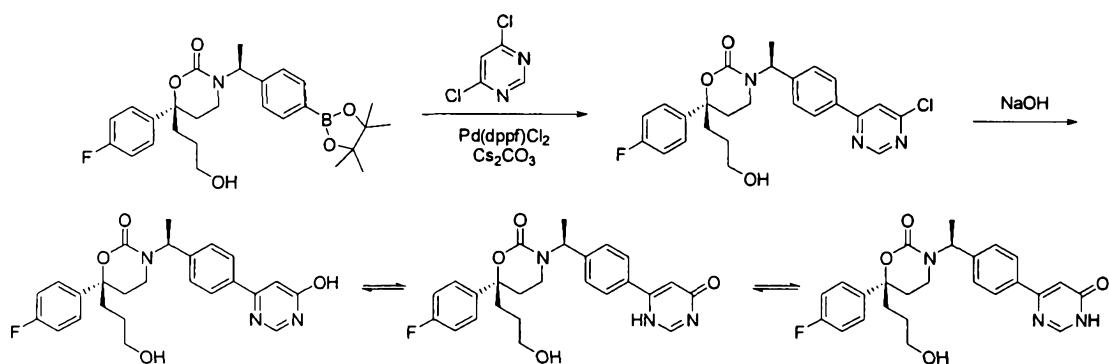
步驟 3

在 0°C 下將 NaNO₂ 水溶液 (2 mol/L, 0.5 mL) 逐滴添加至 (*R*)-3-((*S*)-1-(4-(2-胺基嘧啶-4-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (40 mg, 0.089 mmol) 於 CH₃COOH (0.3 mL) 及 H₂O (0.13 mL) 中之溶液中。將反應物在此溫度下攪拌 10 分鐘，隨後在 60°C 下加熱 3 小時。將混合物蒸發至乾燥後，用 NaHCO₃ 水溶液將混合物調整至 pH 9。用 EtOAc 萃取混合物，且將有機層乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 TLC 純化該殘餘物以得到 (*R*)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((*S*)-1-(4-(2-羥基嘧啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (3.18 mg, 8%)。LC-MS 方法 2, t_R = 0.87 min, m/z = 452。¹H NMR (CD₃OD):

1.19-1.23 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.82-1.86 (m, 2H),
 2.05-2.41 (m, 3H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.37 (t, 2H), 5.50 (q,
 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95-7.02 (m, 4H), 7.18-7.22 (m, 2H),
 7.00-7.05 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.80 (d, 2H)。

實施例 580

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂環己烷-2-酮



步驟 1

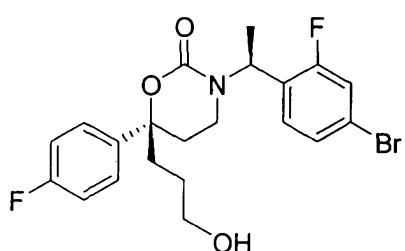
在 N_2 氣氛下將 $Pd(dppf)Cl_2$ (6 mg, 0.00621 mmol) 添加至 ((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (30 mg, 0.062 mmol)、4,6-二氯嘧啶 (12 mg, 0.081 mmol) 及 2 M Cs_2CO_3 水溶液 (1.0 mL) 於無水 THF (2 mL) 中之混合物中。將混合物加熱至回流歷時 2 小時。接著蒸發溶劑，且藉由製備型 TLC 純化殘餘物以得到 (R)-3-((S)-1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (20 mg, 產率 68%)。

步驟 2

將 *(R)*-3-((*S*)-1-(4-(6-氟嘧啶-4-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (20 mg, 0.0426 mmol) 於 15% NaOH 水溶液 (5 mL) 中之混合物加熱至 110 °C 隔夜。接著蒸發溶劑，且用 EtOAc 洗滌殘餘物。濾除固體且將濾液乾燥且於真空中濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該產物以得到 *(R)*-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((*S*)-1-(4-(6-羥基嘧啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (15 mg, 78%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.91\text{ min}$, $m/z = 452, 408$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1.31\text{ (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 8.25 (s, 1H)}$ 。

實施例 581

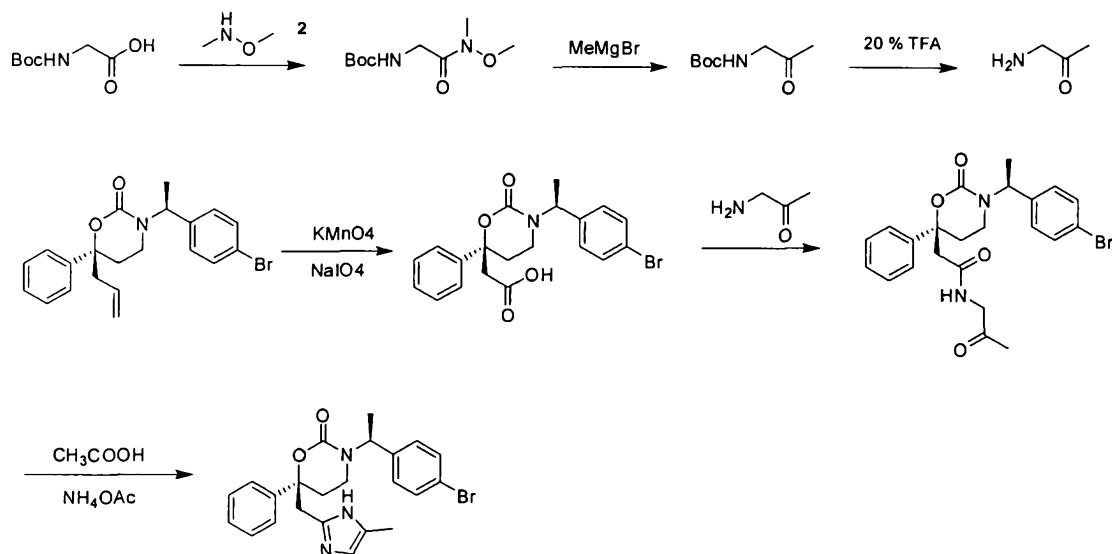
(R)-3-((*S*)-1-(4-溴-2-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 343 中所述之程序的程序，自 *(R)*-6-烯丙基-3-((*S*)-1-(4-溴-2-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。

實施例 582

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((5-甲基-1H-咪唑-2-基)
甲基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



步驟 1. 2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氨基乙基胺甲酸第三丁酯

在 0°C 下將 CDI (11.34 g, 0.07 mmol) 添加至 2-(第三
丁氧羰基胺基)乙酸 (8.75 g, 0.05 mol) 於四氫呋喃 (150 mL)
中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 1 小時。接著將 N,O-
二甲胺 (6.8 g, 0.07 mol) 及 TEA (8 mL) 添加至上述混合
物中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應結束時，濃縮
混合物。用 1 N HCl 水溶液及 NaHCO₃ 水溶液 (3 ×) 洗滌
殘餘物。濃縮經組合之有機相以得到粗產物，其未經純化
而用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s,
9H), 3.16 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 5.22 (s, 1H)。

步驟 2. 2-側氨基丙基胺甲酸第三丁酯

在 -78°C 下將 MeMgBr (40 mL, 0.08 mol) 添加至 2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-側氧基乙基胺甲酸第三丁酯 (4.36 g, 0.02 mol) 於 THF (50 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌隔夜。將混合物用 NH_4Cl 中止反應且用 EtOAc 萃取。將有機相分離，經無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由管柱層析純化以得到 2-側氧基丙基胺甲酸第三丁酯 (2.5 g, 72%)。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 5.22 (s, 1H)。

步驟 3. 1-氨基丙-2-酮

將 2-側氧基丙基胺甲酸第三丁酯 (2.5 g, 0.014 mol) 溶解於 20% (V/V) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液 (50 mL) 中。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時且於真空中濃縮以得到 1-氨基丙-2-酮 (1.03 g, 99%)，其未經純化而直接用於下一步驟。

步驟 4. 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酸

將 NaIO_4 (7.95 g, 30.8 mmol) 及 KMnO_4 (0.95 g, 4.51 mmol) 於水 (30 mL) 中之溶液添加至 (*R*)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (3.0 g, 7.52 mmol) 於丙酮 (50 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物攪拌 1 小時。過濾固體，且濃縮濾液以得到殘餘物，用 1 N HCl 水溶液使該殘餘物酸化至 $\text{pH} < 7$ 。用 EtOAc 萃取混合物，且濃縮有機相以得到粗 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酸 (2.6 g, 84%)，其未經純化而用於下

一步驟。

步驟 5. 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-N-(2-側氧基丙基)乙醯胺

在 0°C 下將 1-氨基丙-2-酮 (119 mg, 0.7 mmol)、HOt (195 mg, 1.44 mmol)、EDCI (283 mg, 1.44 mmol) 及 DIEA (620 mg, 4.8 mol) 添加至 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酸 (200 mg, 0.5 mmol) 於無水 CH₂Cl₂ (10 mL) 中之溶液中。在周圍溫度下於氮氣下將所形成之混合物攪拌隔夜。接著用 1 N HCl 水溶液及水洗滌反應混合物。將有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到殘餘物，藉由製備型 TLC 純化該殘餘物以得到 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-N-(2-側氧基丙基)乙醯胺 (118 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (d, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (m, 5H)。

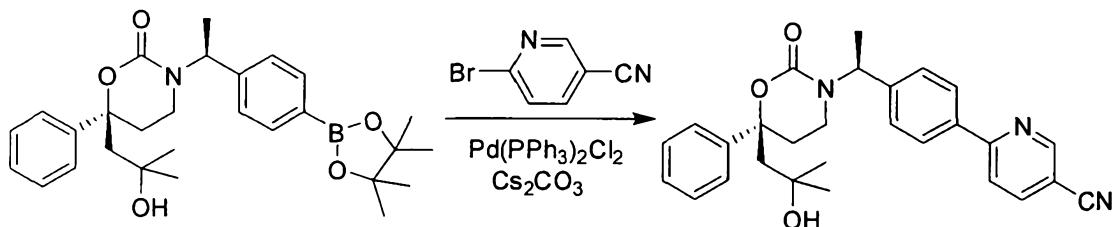
步驟 6. (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((5-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

在室溫下將 CH₃COOH (2 mL) 及 NH₄OAc (500 mg) 添加至 2-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-N-(2-側氧基丙基)乙醯胺 (50 mg, 0.11 mmol) 於甲苯 (30 mL) 中之溶液中。將所形成之混合物加熱至回流歷時 4 小時。濃縮混合物以得到粗產

物，藉由製備型 TLC 及製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (*S*)-3-((*S*)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((5-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (1.86 mg, 4%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.18 \text{ min}$, $m/z = 454$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.51$ (d, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.36 (m, 3H)。

實施例 583

6-((*S*)-1-((*S*)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)菸鹼腈

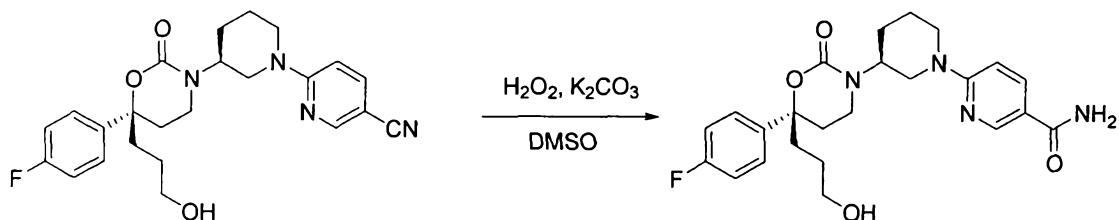


將 6-溴菸鹼腈 (123 mg, 0.67 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 0.042 mmol) 及 Cs_2CO_3 (1 mL, 2 M) 添加至 (*S*)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (200 mg, 0.42 mmol) 於 1,4-二噁烷 (1.5 mL) 中之溶液中。將容器用隔膜密封且置放於微波腔中。使用 100 W 微波照射，且溫度自室溫上升至 120°C。一旦達到此溫度，即將反應混合物在此溫度下保持 30 分鐘。將混合物冷卻至室溫後，過濾混合物。用 EtOAc (4 × 20 mL) 萃取

濾液。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 TLC 純化該粗產物以得到 6-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)菸鹼腈 (120 mg, 62%)。LC-MS 方法 2, $t_{\text{R}} = 1.33$, $m/z = 398$; ^1H NMR (CDCl_3): 1.13 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.58 (d, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.80 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.93 (s, 1H)。

實施例 584

6-((S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-基)菸鹼醯胺

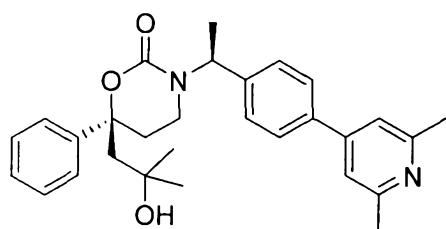


將 H_2O_2 (30%, 1 mL) 及 K_2CO_3 (82 mg, 0.59 mmol) 添加至 6-((S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-基)菸鹼腈 (520 mg, 1.19 mmol) 於 DMSO (10 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 1 天。添加水及 EtOAc 後，用 EtOAc 萃取混合物。將有機層乾燥且濃縮以得到 6-((S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-基)菸鹼

醯胺 (430 mg, 79%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.99$ min, $m/z = 457$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1.29-1.30 (m, 1H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 3H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.49-2.52 (m, 1H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.81-2.96 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.42-4.48 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 6.75-6.78 (d, 1H), 7.39-7.72 (t, 2H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.59-8.60 (s, 1H)。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.99$ min, $m/z = 457$ 。

實施例 585

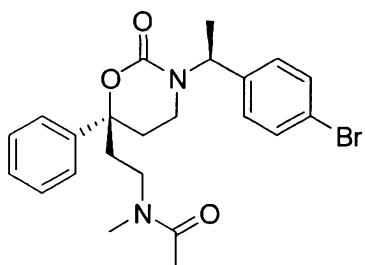
(S)-3-((S)-1-(4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-2,6-二甲基吡啶，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.049$, $m/z = 459.1$; 1H NMR (CD_3OD) 0.94 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.55 (d, 3H), 2.15 (s, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.51 (s, 6H), 3.05 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.45 (m, 1H)。

實施例 586

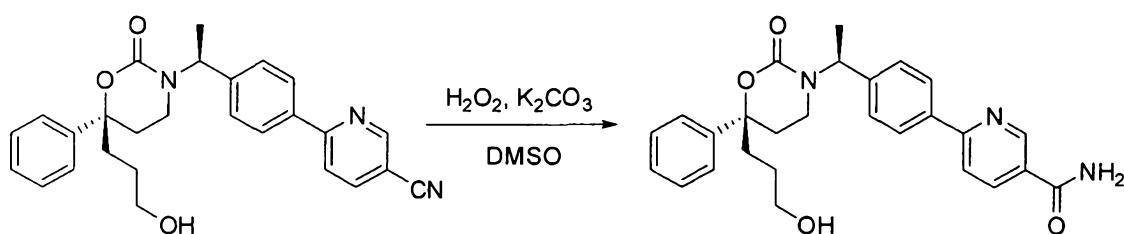
N-(2-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)-N-甲基乙醯胺



藉由相繼應用類似於實施例 75 步驟 2、3 及 4、實施例 98 及實施例 313 步驟 1 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.359$, $m/z = 460.9$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.49 (d, 3H), 1.84-1.96 (d, 3H), 2.08-2.31 (m, 4H), 2.38-2.52 (m, 1H), 2.75-2.92 (d, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.21-7.57 (m, 7H)。

實施例 587

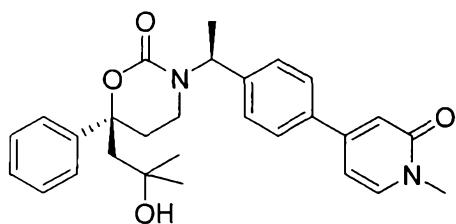
6-(4-((S)-1-((R)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼醯胺



將於 DMSO (0.39 mL) 中之 6-((S)-1-((R)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼腈 (50 mg, 0.11 mmol) 及 H₂O₂ (0.04 mL, 30%)、K₂CO₃ (6.27 mg, 0.046 mmol) 在室溫下攪拌隔夜。將水及 EtOAc 添加至反應物中。使各層分離。將有機相用鹽水洗滌且乾燥，濃縮以得到產物 (9.95 mg, 19%) LC-MS 方法 2, t_R = 1.083, m/z = 460.1; ¹H NMR (CD₃OD) 1.21 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 5.52 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.22 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.98 (s, 1H)。

實施例 588

(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



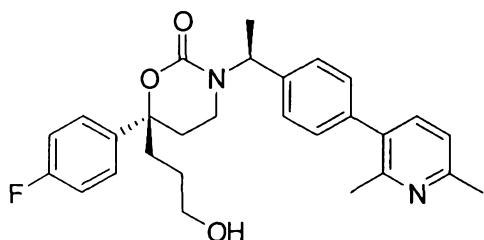
遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法

$t_R = 1.16$, $m/z = 921.5$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.11 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.22 (t, 1H), 1.52 (m, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.29-7.41 (m, 8H)。

遵循類似於實施例 313 步驟 1 中所述之程序的程序，自 4-溴-2-羥基吡啶來製備 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮。

實施例 589

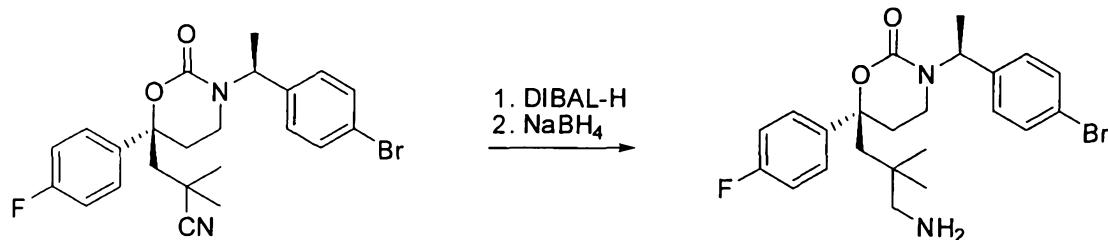
(R)-3-((S)-1-(4-(2,6-二甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 3-溴-2,6-二甲基吡啶，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 $t_R = 1.012$, $m/z = 463.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.32 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.88-7.03 (m, 7H), 7.25 (m, 3H)。

實施例 590

(R)-6-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

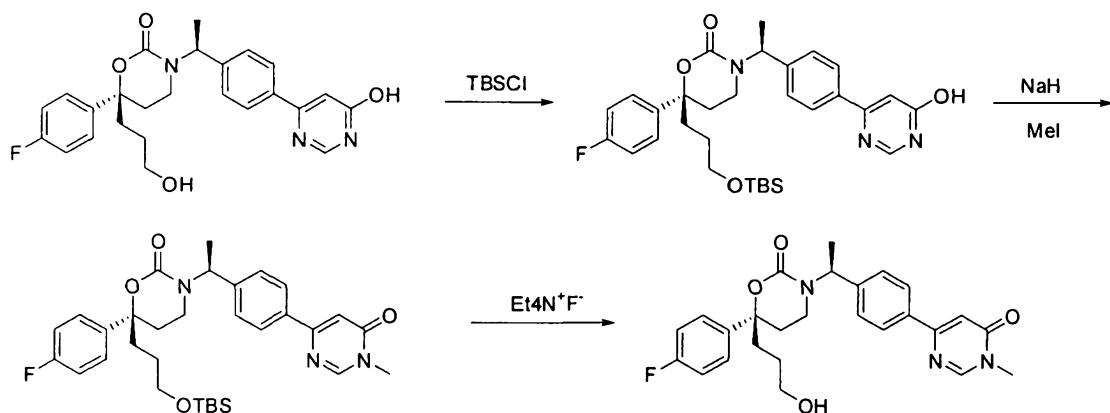


在 0°C 於 氮氣氣氛下 將 DIBAL-H/庚烷 (1.0 M, 0.9 mL, 0.9 mmol) 添加至 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈 (0.0665 g, 0.14 mmol) 於 CH₂Cl₂ (4 mL) 中之攪拌溶液中。將反應混合物緩慢溫至室溫，同時攪拌隔夜。25 小時後，於減壓下蒸發溶劑。將殘餘物溶解於 EtOH (5 mL) 中且接著添加 NaBH₄ (0.3370 g)。在 0°C 下攪拌 2 小時後，藉由逆相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 50 mm 管柱，經 8 min 10% → 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH 及接著經 2 min 90% CH₃CN/H₂O、0.1% CF₃COOH，流動速率 20 mL/min) 純化反應混合物以得到 0.0210 g (R)-6-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮之 TFA 鹽。LC-MS 方法 1, *t*_R = 1.45 min, *m/z* 463, 465 (MH⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23-7.21 (m, 4H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 5.41 (q, *J* = 6 Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 4H), 1.41 (d, *J* =

6 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.43 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -116.58 (m)。

實施例 591

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氢嘧啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

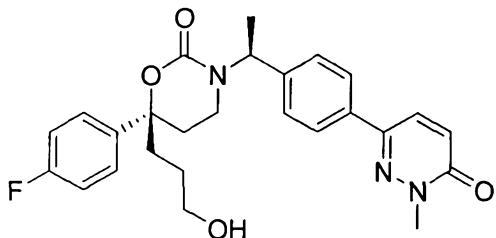


使用類似於實施例 198 步驟 2 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 199 步驟 2 及 3 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(6-羟基密啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_{\text{R}} = 0.87$, $m/z = 452.15$; ^1H NMR (CD₃OD) 1.20 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.22-2.41 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.38 (t, 2H), 5.50 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.90 (s, 1H)。

實施例 592

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-

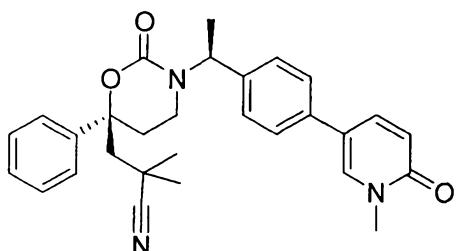
側 氧 基 -1,6- 二 氢 呋 哌 -3- 基) 苯 基) 乙 基) -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷
-2- 酮



使用類似於實施例 198 步驟 2 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 199 步驟 2 及 3 中所述之程序的程序，自 (R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-側氧基-1,6-二氫呪啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.111$ ， $m/z = 488$ ；
 ^1H NMR (CDCl_3) 1.27-1.40 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 3H), 2.10-2.33 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.68 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.52 (d, 1H)。

實施例 593

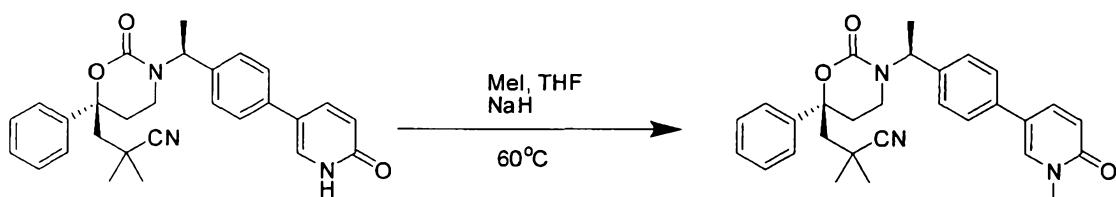
2,2-二甲基-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙腈



方法 1

遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.231$, $m/z = 470.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.28 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 5.56 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.30 (m, 6H), 7.43 (m, 1H)。

方法 2

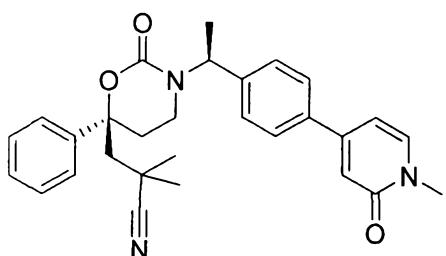


將 2,2-二甲基-3-((R)-2-側氨基-3-((S)-1-(4-(6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙腈 (202 mg, 0.444 mmol) 及 MeI (110 μL , 4 當量) 於無水 THF (5 mL) 中之溶液冷卻至 0°C。添加 NaH (於礦物油中之 60%, 36 mg, 2 當量)。10 分鐘後，將混合物緩慢溫至室溫且攪拌 3 小時。LC-MS 顯示約 50% 轉化。將混合物在 60°C 下加熱 1 小時。LC-MS 發現反應完成。冷卻至室溫後，將混合物冷卻至 0°C 且用飽和 NH_4Cl 水溶液 (3 mL) 中止反應。接著將混合物用 CH_2Cl_2 (20 mL) 稀釋，

用 1% HCl 水溶液 (5 mL) 及鹽水 (4 mL) 洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。過濾及濃縮後，藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到呈淺棕色油狀之 2,2-二甲基-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙腈 (177.4 mg, 85% 產率) 產物。

實施例 594

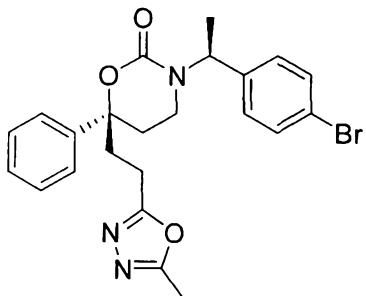
2,2-二甲基-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙腈



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.103$, $m/z = 470.4$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.26 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 6H)。

實施例 595

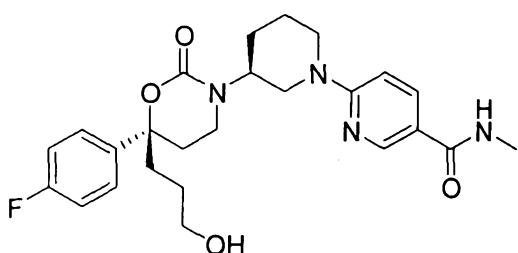
(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



藉由相繼應用類似於實施例 234 步驟 1 及實施例 530 步驟 1、2 及替代步驟 3 中所述之程序的程序，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.379$ ， $m/z = 471.9$ ； 1H NMR ($CDCl_3$) 1.43 (d, 3H), 2.11-2.39 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.71 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 3H)。

實施例 596

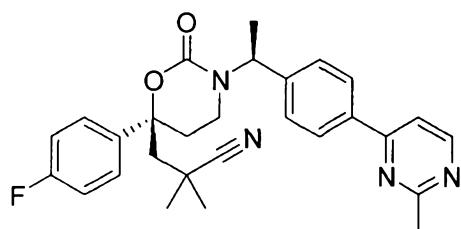
6-((S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-基)-N-甲基菸鹼醯胺



使用類似於實施例 198 步驟 2 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 199 步驟 2 及 3 中所述之程序的程序，自 6-((S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)哌啶-1-基)菸鹼醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 0.96$, $m/z = 471.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 0.83 (m, 1H), 1.20-1.33 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 3H), 1.83-2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.91 (d, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H)。

實施例 597

3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈

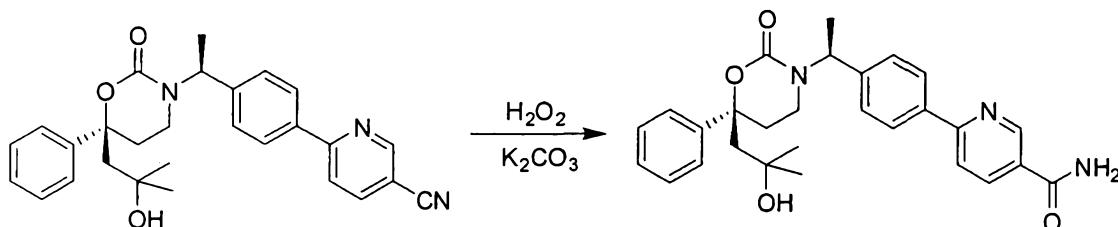


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-氯-2-甲基嘧啶，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R =$

1.55, $m/z = 473$ ($M+1$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 8.96 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.10 (m, 4H), 5.72 (d, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.51 (d, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.27 (d, 3H)。

實施例 598

6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼醯胺

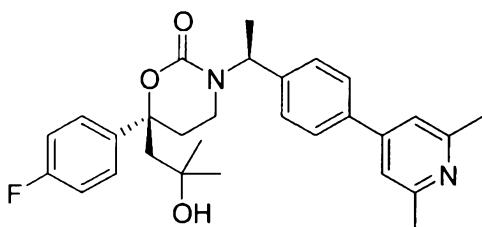


將 H_2O_2 (0.5 mL, 30%) 及 K_2CO_3 (35 mg, 0.26 mmol) 添加至 6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼腈 (120 mg, 0.26 mmol) 於 DMSO (8 mL) 中之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌 3 小時。用 H_2O (10 mL) 中止反應且用 EtOAc (4×20 mL) 萃取混合物。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼醯胺 (55.46 mg, 45%)。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.12$ min, $m/z = 474, 416$ 。
 1H NMR ($CDCl_3$): 1.03 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 2.13-2.26 (m, 5H), 2.30 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.79 (d, 1H),

5.61 (m, 1H), 6.15-6.38 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.13-7.29 (m, 5H), 7.60 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 9.05 (s, 1H)。

實施例 599

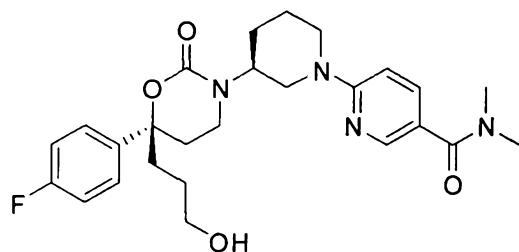
(S)-3-((S)-1-(4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-2,6-二甲基吡啶，自 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.001$, $m/z = 477.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.05-1.23 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.10-2.23 (m, 4H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.89 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.92-7.07 (m, 4H), 7.08 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (d, 2H)。

實施例 600

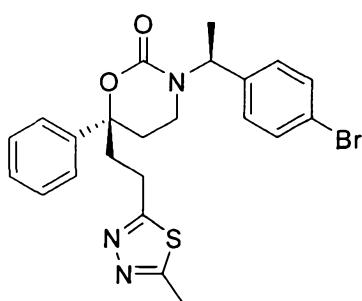
6-((S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基菸鹼醯胺



使用類似於實施例 198 步驟 2 中所述之程序的程序，接著使用類似於實施例 199 步驟 2 及 3 中所述之程序的程序，自 6-((S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)哌啶-1-基)菸鹼醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.012$ ， $m/z = 485.1$ ； 1H NMR ($CDCl_3$) 0.79 (m, 1H), 1.19 (m, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 3.20 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H)。

實施例 601

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

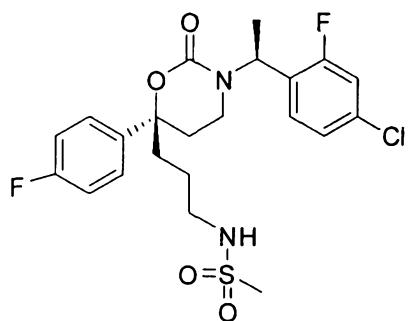


遵循類似於實施例 531 中所述之程序的程序，自 N'-乙

醯基 -3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯肼來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.403$, $m/z = 487.9$; ^1H NMR (CD_3OD) 1.49 (d, 3H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 3H)。

實施例 602

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

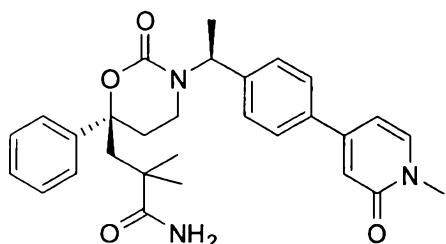


遵循類似於實施例 359 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-氯-2-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.7$, $m/z = 487$ ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3) 7.12-7.09 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.97-6.93 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.1$ Hz), 5.56 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 4.33 (br m, 1H), 2.99 (q, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.24-2.02 (m, 3H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.68-1.58 (m,

1 H), 1.44 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.31-1.19 (m, 1 H)。

實施例 603

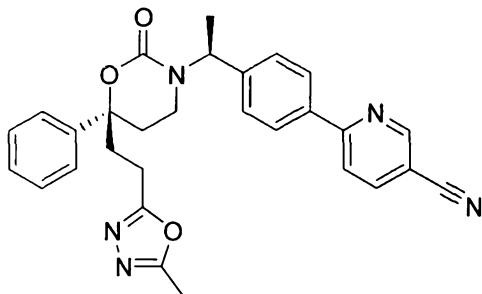
2,2-二甲基-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氳吡啶-4-基)苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺



遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.133$, $m/z = 488.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.12 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.49 (d, 3 H), 2.09-2.28 (m, 3 H), 2.32-2.58 (m, 2 H), 2.89 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 5.61 (m, 1 H), 6.54 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.97-7.10 (m, 2 H), 7.28 (m, 6 H), 7.42 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H)。

實施例 604

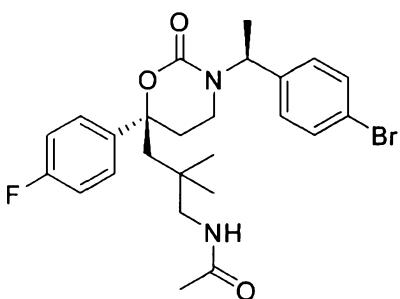
6-(4-((S)-1-((R)-6-(2-(5-甲基-1,3,4-𫫇二唑-2-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼腈



遵循類似於實施例 530 替代步驟 3 中所述之程序的程序，自 N'-乙醯基-3-((R)-3-((S)-1-(4-(5-氟基吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯肼來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.265$, $m/z = 494.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.59 (d, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.33 (m, 5H), 2.48 (s, 2H), 2.52-2.71 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.34-7.58 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.89 (s, 1H)。

實施例 605

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙基)乙醯胺

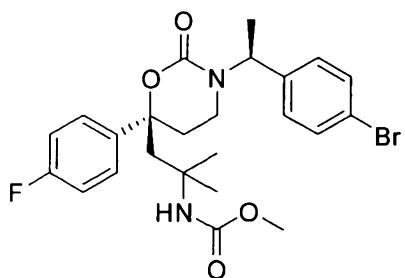


遵循類似於實施例 98 中所述之程序的程序，自 (R)-6-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合

物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.78$, $m/z = 505, 507 (M+1)$; 1H NMR (CD_3OD) 7.26-7.23 (m, 4H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.94 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

實施例 606

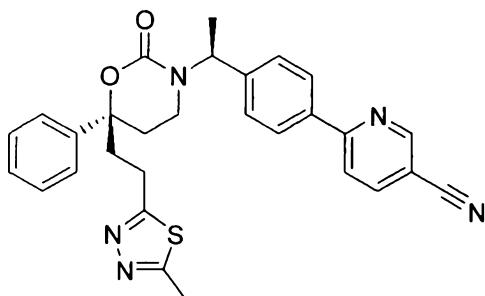
1-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2-甲基丙-2-基胺甲酸甲酯



遵循類似於實施例 180 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.87$, $m/z = 507, 509 (M+1)$; 1H NMR (CD_3OD) 7.23-7.19 (m, 4H), 6.98 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.45 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 2.28-2.16 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

實施例 607

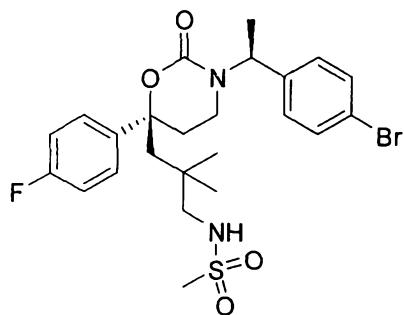
6-(4-((S)-1-((R)-6-(2-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼腈



遵循類似於實施例 531 中所述之程序的程序，自 N'-乙醯基-3-((R)-3-((S)-1-(4-(5-氟基吡啶-2-基)苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯肼來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.306$ ， $m/z = 511.1$ ； 1H NMR ($CDCl_3$) 1.59 (d, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.72-7.87 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.91 (s, 1H)。

實施例 608

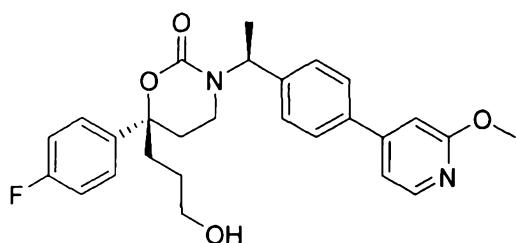
N-(3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙基)甲磺醯胺



遵循類似於實施例 99 中所述之程序的程序，自(R)-6-(3-胺基-2,2-二甲基丙基)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.89$, $m/z = 541, 543 (M+1)$; 1H NMR (CD_3OD) 7.28-7.24 (m, 4H), 7.03 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

實施例 609

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

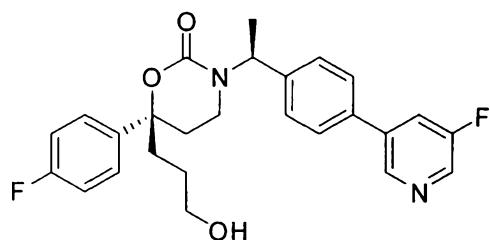


遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮及2-甲氧基吡啶-4-基硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法1, $t_R = 1.9\text{ min}$, $m/z = 447\text{ (M+1)}$; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.29 (1H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 7.34 (2H, m), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.02-6.93 (5H, m), 5.67-5.61 (1H, m), 4.05 (3H, s), 3.53 (1H, t, $J = 6.41\text{ Hz}$), 2.97-2.93 (1H, m), 2.33-2.11 (3H, m), 2.06-1.83 (3H, m), 1.67-1.57 (1H, m), 1.50 (3H, d, $J = 7.03\text{ Hz}$), 1.36-1.26 (1H, m)。

實施例 610

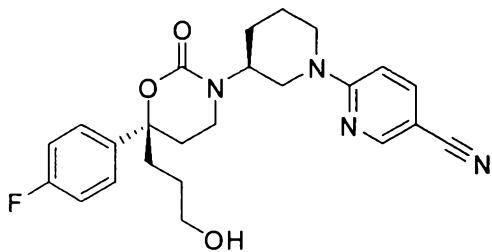
(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮



遵循類似於實施例 75 步驟 1 中所述之程序的程序，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮及5-氟吡啶-3-基硼酸來製備標題化合物。LC-MS方法1, $t_R = 1.5\text{ min}$, $m/z = 453\text{ (M+1)}$ 。

實施例 611

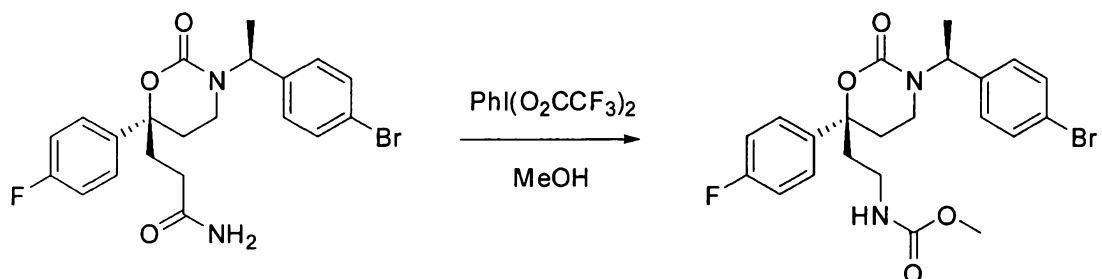
6-((S)-3-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-2-側氨基-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)哌啶-1-基)菸鹼腈



遵循類似於實施例 508 中所述之程序的程序，自 (R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-哌啶-3-基)-1,3-二氫雜環己烷-2-酮及 2-溴-5-氰基吡啶來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.218 \text{ min}$, $m/z = 439.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.21-1.36 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.67-2.86 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 6.53 (m, 1H), 7.01 (t, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 8.30 (s, 1H)。

實施例 612

2-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-二氫雜環己烷-6-基)乙基胺甲酸甲酯

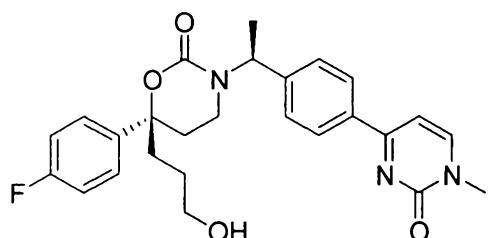


在室溫下將 $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (0.0649 g, 0.15 mmol, 5 當量) 添加至 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯

基)-2-側 氧 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)丙 醤 肼 (0.0135 g , 0.03 mmol , 1.0 當 量) 於 MeOH (10 mL) 中 之 溶 液 中 。 將 所 得 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 24 小 時 。 藉 由 逆 相 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5 μm 19 × 250 mm 管 柱 , 經 13 min 10% → 90% CH₃CN/H₂O 、 0.1% CF₃COOH 及 接 著 經 4 min 90% CH₃CN/H₂O 、 0.1% CF₃COOH , 流 動 速 率 25 mL/min) 純 化 反 應 混 合 物 以 得 到 0.0070 g (49%) 2-((R)-3-((S)-1-(4-溴 苯 基)乙 基)-6-(4-氟 苯 基)-2-側 氧 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -6- 基)乙 基 肼 甲 酸 甲 酯 。 LC-MS 方 法 1, *t*_R = 1.76 min, *m/z* = 479, 481 (MH⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27-7.21 (m, 4H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ; ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -117.06 (m) 。

實 施 例 613

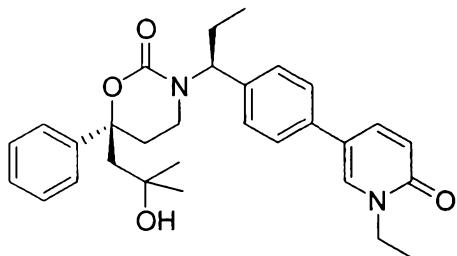
(R)-6-(4-氟 苯 基)-6-(3-羥 丙 基)-3-((S)-1-(4-(1-甲 基 -2-側 氧 基 -1,2-二 氢 嘧 呪 -4-基)苯 基)乙 基)-1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -2-酮



使用類似於實施例 460 步驟 4、5 及 6 中所述之程序的程序，自(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2-羥基噁啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.079 \text{ min}$, $m/z = 466.2$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.20 (m, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.78-1.91 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.49 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.06 (d, 1H)。

實施例 614

(S)-3-((S)-1-(4-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)丙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

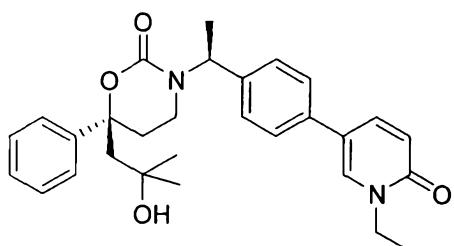


遵循類似於實施例 459 方法 2 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 5-溴-1-乙基吡啶-2(1H)-酮，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.732 \text{ min}$, $m/z = 475.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.95 (s, 3H), 1.01 (t, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 3H), 2.36 (m,

1H), 2.55 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.20-7.33 (m, 7H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (s, 1H)。

實施例 615

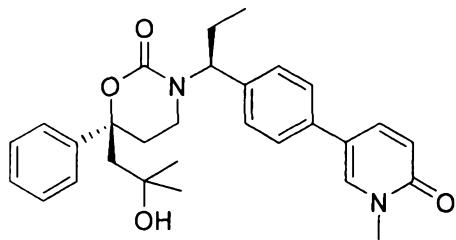
(S)-3-((S)-1-(4-(1-乙基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 方法 2 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 5-溴-1-乙基吡啶-2(1H)-酮，自(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.224\text{ min}$, $m/z = 475.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.11 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.56 (d, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.36-2.57 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.28-7.51 (m, 6H), 7.50 (d, 1H)。

實施例 616

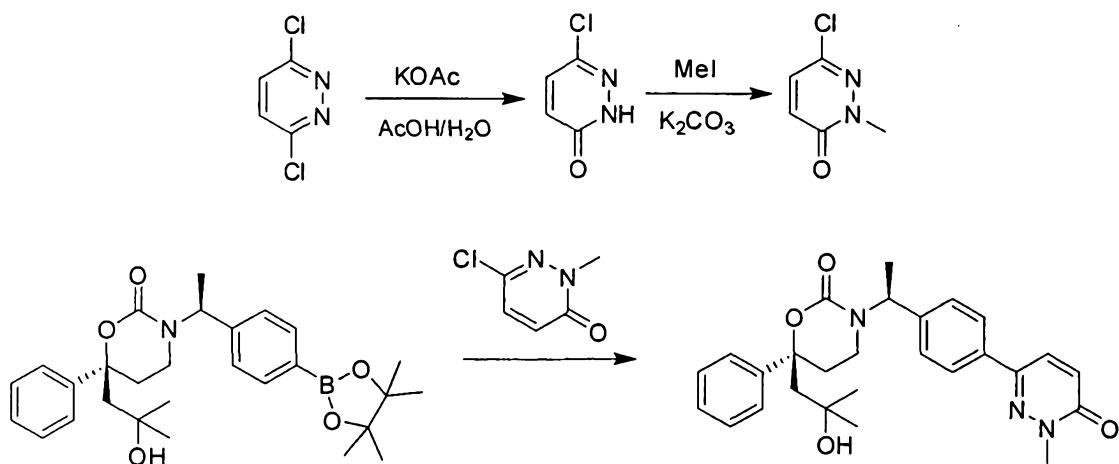
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 方法 2 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 5-溴 -1- 甲基吡啶 -2(1H)- 酮，自 (R)-6- 烯丙基 -3-((S)-1-(4- 溴苯基) 丙基)-6- 苯基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.746 \text{ min}$, $m/z = 475.2$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.04 (t, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), $1.95\text{-}2.04$ (m, 2H), $2.13\text{-}2.26$ (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.36 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), $7.10\text{-}7.33$ (m, 8H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (d, 1H)。

實施例 617

(S)-6-(2-羥基 -2- 甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1- 甲基 -6- 側氧基 -1,6 二氫 嘧啶 -3- 基)苯基)乙基)-6- 苯基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮



步驟 1. 6-氯-2H-嗒咁-3-酮

將 KOAc (0.662 g, 0.006759 mol) 添加至 3,6-二氯-嗒咁 (1 g, 0.006759 mol) 於 AcOH/H₂O (5/1) (20 mL) 中之溶液中，且在微波條件下將混合物加熱至 140°C 歷時 70 分鐘。將瓶冷卻且於真空中蒸發溶劑。添加 EtOAc 及 H₂O。使各層分離，且用 EtOAc 萃取水層。將經組合之有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到 6-氯-2H-嗒咁-3-酮 (0.813 g, 92.5%)。¹H NMR (CDCl₃): 6.96 (d, 1H), 7.25 (d, 1H)。

步驟 2. 6-氯-2-甲基嗒咁-3(2H)-酮

將於 DMF (3 mL) 中之碳酸鉀 (1.2 g, 8.46 mmol) 及 碘代甲烷 (1.2 g, 8.46 mmol) 添加至 6-氯嗒咁-3(2H)-酮溶液 (600 mg, 4.23 mmol) 中。將所得混合物在 25°C 下攪拌 4 小時。反應後，將水添加至反應溶液中，接著用 EtOAc 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且接著過濾。於減壓下濃縮濾液以得到殘餘物，藉由管柱層析純化該殘餘物以得到 6-氯-2-甲基嗒咁-3(2H)-酮 (550 mg, 91%)。¹H NMR (CDCl₃): 3.76 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.19 (d, 1H)。

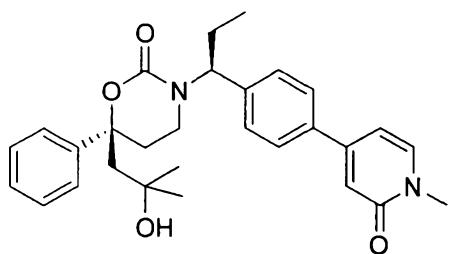
步驟 3. (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嗒咁-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

將 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基

-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (774 mg, 1.62 mmol)、6-氯-2-甲基噃啉-3(2H)-酮 (244.8 mg, 1.7 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (77.4 mg, 10%) 及 Cs₂CO₃ 水溶液 (2 mol/L, 1.6 mL) 於 1,4-二噁烷 (15 mL) 中之溶液加熱至回流隔夜。用水中止反應。將有機層分離，乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由管柱層析純化該殘餘物以得到 (R)-6-(4-氯苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基噃啶-5-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (321 mg, 43%)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.158 min, m/z = 404; ¹H NMR (CDCl₃): 1.12 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.18-2.27 (m, 4H), 2.33-2.48 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.26-7.50 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.57 (d, 1H)。

實施例 618

(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

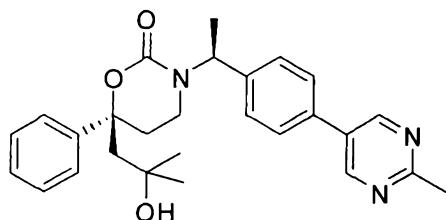


遵循類似於實施例 459 方法 2 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮，自 (R)-6-烯丙

基 -3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.203 \text{ min}$, $m/z = 971.4$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.97 (t, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.79-2.02 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 4H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 5.40 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (m, 3H)。

實施例 619

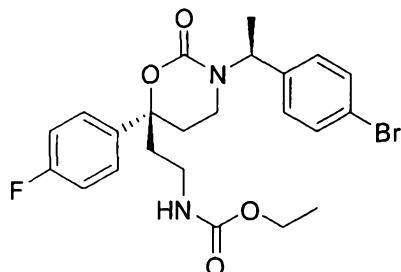
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 2-甲基-5-溴嘧啶來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.221 \text{ min}$, $m/z = 468.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.11-2.28 (m, 4H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.21-7.34 (m, 7H), 8.19 (s, 2H)。

實施例 620

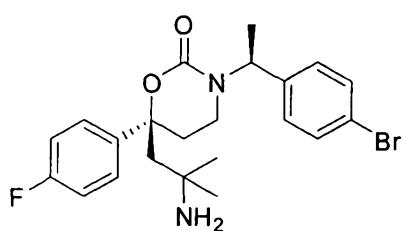
2-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基胺甲酸乙酯



遵循類似於實施例 612 中所述之程序的程序，使用乙醇作為溶劑，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.83 \text{ min}$, $m/z = 493, 495 (\text{M}+1)$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 7.25\text{-}7.20 (\text{m}, 4\text{H}), 7.03 (\text{t}, J = 8.8 \text{ Hz}, 2\text{H}), 6.81 (\text{d}, J = 8.2 \text{ Hz}, 2\text{H}), 5.41 (\text{q}, J = 7.3 \text{ Hz}, 1\text{H}), 3.91 (\text{q}, J = 7.2 \text{ Hz}, 2\text{H}), 3.10\text{-}3.00 (\text{m}, 2\text{H}), 2.90\text{-}2.85 (\text{m}, 1\text{H}), 2.38\text{-}2.34 (\text{m}, 1\text{H}), 2.22\text{-}2.14 (\text{m}, 2\text{H}), 2.01 (\text{t}, J = 7.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 1.42 (\text{d}, J = 7.3 \text{ Hz}, 3\text{H}), 1.10 (\text{t}, J = 7.2 \text{ Hz}, 3\text{H})$ 。

實施例 621

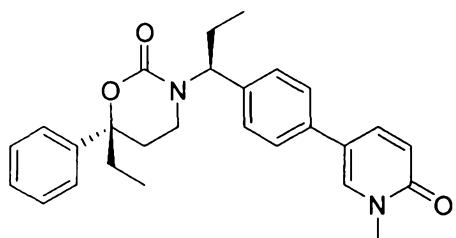
(S)-6-(2-胺基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 612 中所述之程序的程序使用第三
丁醇作為溶劑，接著在室溫下用 2 N HCl/CH₃CN 水溶液處
理，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氨基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙醯胺來製備標題化合物。
LC-MS 方法 1, $t_R = 1.41 \text{ min}$, $m/z = 449, 451 (\text{M}+1)$; ¹H NMR
(CD₃OD) 7.28-7.20 (m, 4H), 7.04 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.96
(d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 5.46 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.99-2.94 (m,
1H), 2.34-2.28 (m, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 7.0$
Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

實施例 622

(R)-6-乙基-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡
啶-3-基)苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 步驟 3 及 4 中所述之程序的程
序，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-乙基-6-苯基-1,3-氧化
氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.6$
 min , $m/z = 431 (\text{M}+1)$ 。

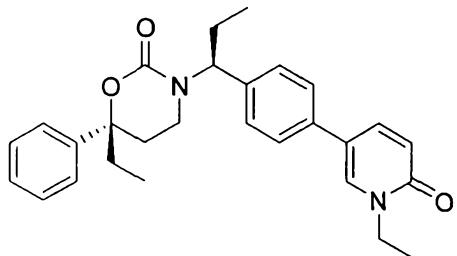
遵循類似於實施例 353 中所述之程序的程序，自 1-氯
-3-苯基戊-3-醇及 (S)-1-(4-溴苯基)丙-1-胺來製備
(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-乙基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環

己烷-2-酮。

遵循類似於實施例 110 步驟 1 中所述之程序的程序，自 3-氯-1-苯基丙-1-酮及溴化乙基鎂來製備 1-氯-3-苯基戊-3-醇。

實施例 623

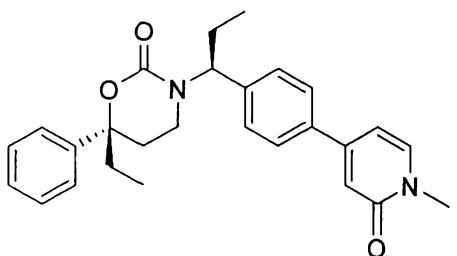
(R)-6-乙基-3-((S)-1-(4-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 5-溴-1-乙基吡啶-2(1H)-酮，自 (R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-乙基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.68$ min， $m/z = 445$ ($M+1$)。

實施例 624

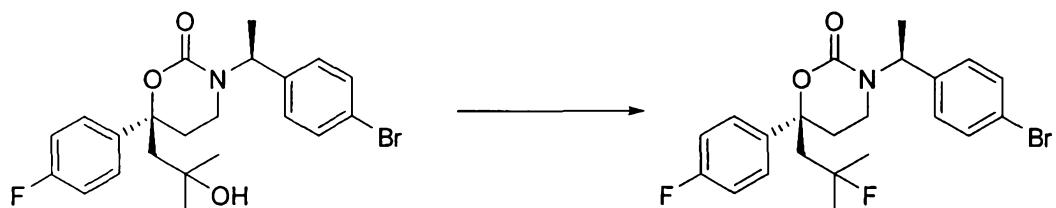
(R)-6-乙基-3-((S)-1-(4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4- 碘 -1- 甲基 吡啶 -2(1H)- 酮，自 (R)-3-((S)-1-(4- 溴苯基)丙基)-6- 乙基 -6- 苯基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.58$ min, $m/z = 431$ ($M+1$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.33 (1H, d, $J = 7.03$ Hz), 7.29 - 7.21 (7H, m), 7.01 (2H, d, $J = 8.20$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.05$), 6.39 (1H, dd, $J = 2.05, 7.03$), 5.48 (1H, ap dd, $J = 6.44, 9.66$), 3.58 (3H, s), 2.95-2.87 (1H, m), 2.37-2.14 (3H, m), 2.06-1.81 (m, 4H), 1.00 (3H, t, $J = 7.32$), 0.82 (3H, t, $J = 7.61$)。

實施例 625

(S)-3-((S)-1-(4- 溴苯基)乙基)-6-(2- 氟 -2- 甲基丙基)-6-(4- 氟苯基)-1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮

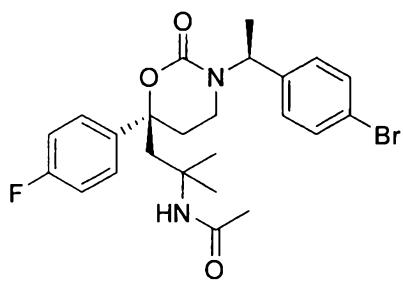


在 $-78^\circ C$ 下將 $(CH_3OCH_2CH_2)_2NSF_3$ (21 μL , 2 當量) 添加至 (S)-3-((S)-1-(4- 溴苯基)乙基)-6-(4- 氟苯基)-6-(2- 羥基 -2- 甲基丙基)-1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮 (26 mg, 0.0058 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中之溶液中。20 分鐘後，將混合物緩慢溫至室溫。在室溫下攪拌 2 小時後，LC-MS 發現反應完成。將混合物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 mL) 中止反

應，用 CH_2Cl_2 (20 mL) 稀釋。分離後，用 CH_2Cl_2 (6 mL) 萃取水層。經 Na_2SO_4 乾燥經組合之有機層。濃縮後，藉由製備型 HPLC 純化殘餘物以得到 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-氟-2-甲基丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 (9.8 mg, 26%)。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 2.02 \text{ min}$, m/z 452, 454 ($M+1$) ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 5.59 (q, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 3H), 1.50 (m, 6H), 1.19 (d, 3H) ; ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -114.5, -133.1。

實施例 626

N-(1-((S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧化基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-2-甲基丙-2-基)乙醯胺

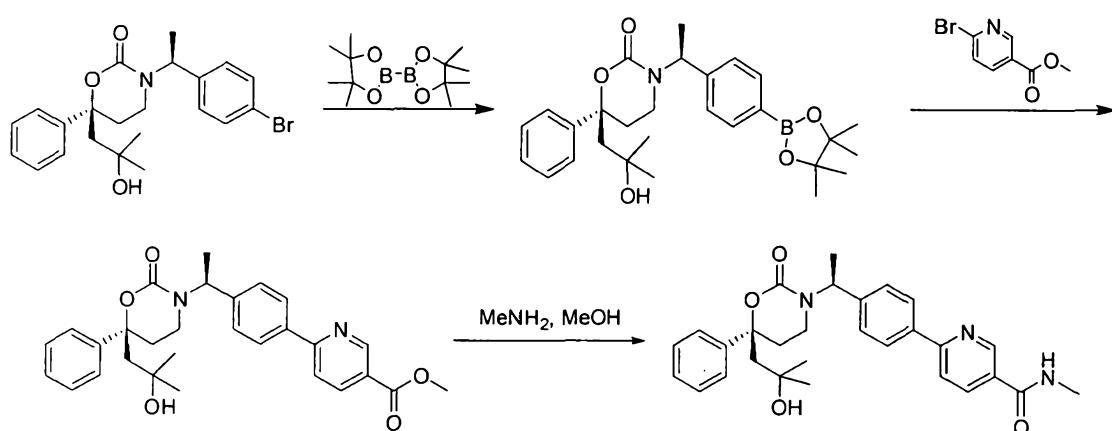


遵循類似於實施例 98 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-胺基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_{\text{R}} = 1.7 \text{ min}$, $m/z = 491, 493$ ($M+1$) ; ^1H NMR (CD_3OD) 7.25-7.21 (m, 4H), 7.01 (t, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 5.43 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.33 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 1H),

2.24-2.08 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H),
1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

實施例 627

6-(4-{1-[6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-6-苯基-[1,3]
氳氮雜環己烷-3-基]乙基}苯基)-N-甲基菸鹼醯胺



步驟 1

將 KOAc (4.8 g, 48.6 mmol) 及 Pd(dppf)Cl₂ (372 mg, 0.46 mmol) 添加至 (S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氳氮雜環己烷-2-酮 (6.6 g, 15.2 mmol) 及 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氳雜環戊硼烷) (6.1 g, 24.3 mmol) 於無水 DMSO (20 mL) 中之溶液中。添加後，將混合物溫至 100°C 歷時 20 小時。TLC 顯示起始物質已消失後，濾除固體。添加水 (60 mL) 及 EtOAc (20 mL)，使各層分離且用 EtOAc (3 × 15 mL) 萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且濃縮以得到 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氳雜環戊硼烷-2-基)苯

基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(4.4 g, 60%)，藉由管柱純化其。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.03 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.22 (s, 12H), 1.49 (d, 3H), 2.13 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 5.64 (q, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.51 (d, 2H)。

步驟 2

將 CsCO_3 (1 mL, 2 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 mg) 添加至 (*S*)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮(500 mg, 1.04 mmol) 及 6-溴菸鹼酸甲酯(292 mg, 1.35 mmol)於無水1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中。添加後，在微波下將混合物溫至110°C歷時30分鐘。TLC顯示起始物質已消失後，濾除固體。添加水(20 mL)及 EtOAc (10 mL)，使各層分離且用 EtOAc (3 × 10 mL)萃取水層。將經組合之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以得到6-((*S*)-1-((*S*)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼酸甲酯(507 mg, 89%)，藉由製備型TLC純化其。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.13 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.61 (d, 3H), 2.24 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 5.76 (q, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.29-7.47 (m, 6H), 7.78 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 9.31 (s, 1H)。

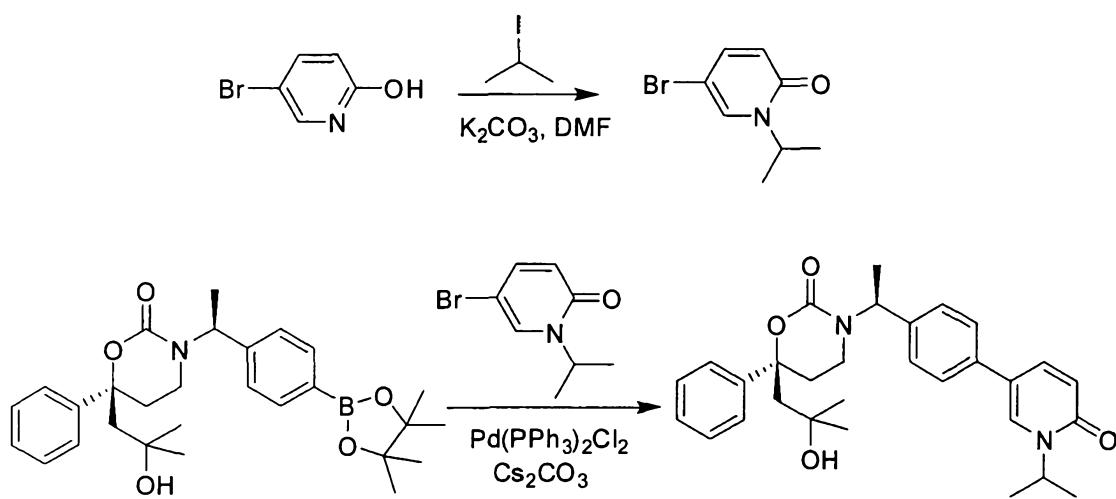
步驟 3

將6-((*S*)-1-((*S*)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼酸甲酯(150

mg, 0.307 mmol) 溶解於 NH₂Me/MeOH (10 mL) 中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。於真空中移除溶劑以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 及手性 HPLC 純化該粗產物以得到 6-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯基)-N-甲基菸鹼醯胺 (54 mg, 36%)。LC-MS 方法 2, t_R = 1.117 min, m/z = 430.1; ¹H NMR (CD₃OD) 0.93 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.59 (d, 3H), 2.16 (s, 2H), 2.22-2.37 (m, 1H), 2.41-2.60 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.80 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.03 (s, 1H)。

實施例 628

(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-((4-(1-異丙基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



步驟 1

將 2-碘丙烷 (4.9 g, 28.75 mmol) 及 K₂CO₃ (4 g, 28.75

mmol) 添加至 5-溴吡啶-2-醇 (1 g, 5.75 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用水 (20 mL) 稀釋，用 EtOAc (3×25 mL) 萃取，將經組合之有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且藉由製備型 TLC 純化以得到 5-溴-1-異丙基吡啶-2(1H)-酮 (380 mg, 31%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 1.35 (d, 6H), 5.65-5.75 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.41 (d, 1H)。

步驟 2

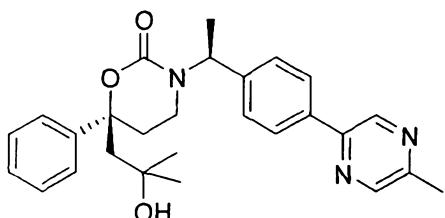
將 5-溴-1-異丙基吡啶-2(1H)-酮 (54.2 mg, 0.25 mmol) 添加至 (*S*)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (100 mg, 0.21 mmol) 於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之溶液中。接著添加催化劑 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (14 mg, 0.02 mmol)、 Cs_2CO_3 (1 mL, 2 M)。將容器用隔膜密封且置放於微波腔中。使用 100 W 微波照射，溫度自室溫上升至 120°C。一旦達到此溫度，即將反應混合物在此溫度下保持 30 分鐘。將混合物冷卻至室溫後，過濾混合物。用 EtOAc ($20 \text{ mL} \times 4$) 萃取濾液，將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以得到粗產物，藉由製備型 HPLC 純化該粗產物以得到 (*S*)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((*S*)-1-(4-(1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (22 mg, 21%)。

^1H NMR (CDCl_3): 1.13 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.18-2.30 (m, 4H),

2.40 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.70 (m, 1H),
 6.73 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.27-7.38 (m, 6H),
 7.43 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)。

實施例 629

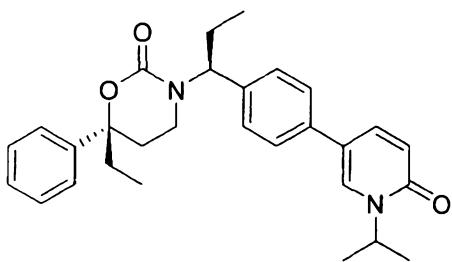
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 2-溴-5-甲基吡啶來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.257 \text{ min}$, $m/z = 388$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.07 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.01-2.13 (m, 4H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.67 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)。

實施例 630

(R)-6-乙基-3-((S)-1-(4-(1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

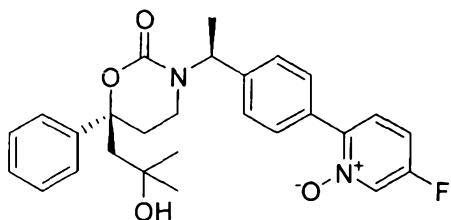


遵循類似於實施例 459 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 5-溴 -1-異丙基 吡啶 -2(1H)-酮，自 (R)-3-((S)-1-((4-溴苯基)丙基)-6-乙基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.75$ min， $m/z = 459$ ($M+1$)； 1H NMR ($CDCl_3$) 7.49, (1H, dd, $J = 2.34, 9.37$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 2.34$ Hz), 7.32-7.24 (5H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.20$), 7.04 (1H, d, $J = 8.49$), 6.66 (1H, d, $J = 9.37$), 5.49 (1H, aq q, $J = 6.44, 9.37$), 5.33 (1H, m), 2.96-2.91 (1H, m), 2.39-2.32 (1H, m), 2.29-2.17 (2H, m), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.41 (6H, dd, $J = 1.17, 6.73$), 1.01 (3H, t, $J = 7.32$ Hz), 0.832 (3H, t, $J = 7.32$ Hz)。

遵循類似於實施例 628 步驟 1 中所述之程序的程序，自 5-溴 吡啶 -2(1H)-酮 及 異丙基碘來製備 5-溴 -1-異丙基 吡啶 -2(1H)-酮。

實施例 631

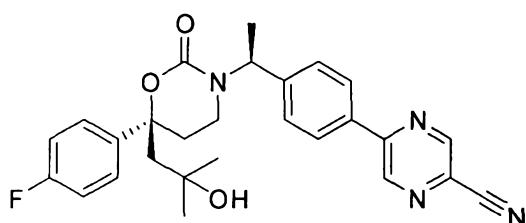
5-氟 -2-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)吡啶 1-氧化物



遵循類似於實施例 441 中所述之程序的程序，自 (S)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-2-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.29\text{ min}$ ， $m/z = 465\text{ (M+1)}$, 407；
 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 8.37\text{ (m, 1H)}, 7.50\text{-}7.37\text{ (m, 4H)}, 7.29\text{-}7.19\text{ (m, 5H)}, 6.97\text{ (d, }J = 7.9\text{ Hz, 2H}), 5.48\text{ (q, }J = 7.0\text{ Hz, 1H}), 2.99\text{-}2.94\text{ (m, 1H)}, 2.46\text{-}2.33\text{ (m, 2H)}, 2.22\text{-}2.14\text{ (m, 1H)}, 2.06\text{ (s, 2H)}, 1.46\text{ (d, }J = 7.0\text{ Hz, 3H}), 1.16\text{ (s, 3H)}, 0.85\text{ (s, 3H)}。$

實施例 632

5-((S)-1-((S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)吡咯-2-甲腈

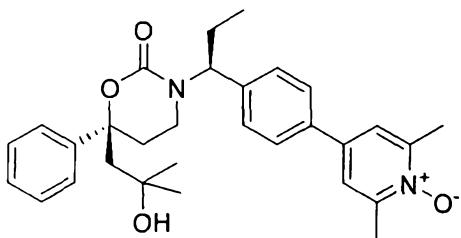


遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化環戊硼烷-2-基)

苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 5-氯吡啶-2-甲腈來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.64 \text{ min}$, $m/z = 497 (\text{M}+\text{Na})$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 8.98 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 5.72 (q, 1H), 4.40 (br s, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.13 (d, 6H)。

實施例 633

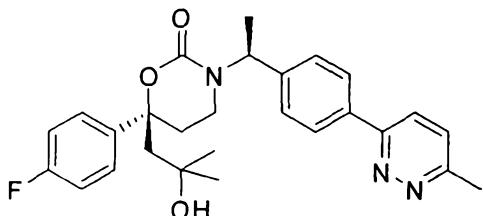
4-(4-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)丙基)苯基)-2,6-二甲基吡啶 1-氧化物



遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 4-溴-2,6-二甲基吡啶-N-氧化物來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.185 \text{ min}$, $m/z = 489.2$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.96 (t, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.81-2.00 (m, 4H), 2.11-2.22 (m, 5H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.87 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.31 (m, 2H)。

實施例 634

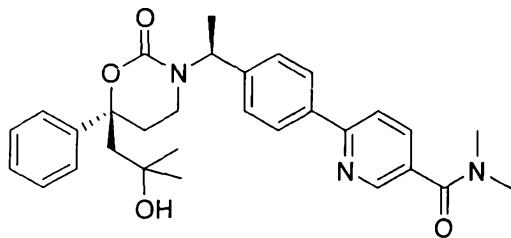
(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲基嗒唻-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 3-氯-6-甲基嗒唻來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.163 \text{ min}$, $m/z = 464$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.12 (d, 6H), 1.55 (d, 3H), 2.18 (s, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.96-7.05 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (d, 2H)。

實施例 635

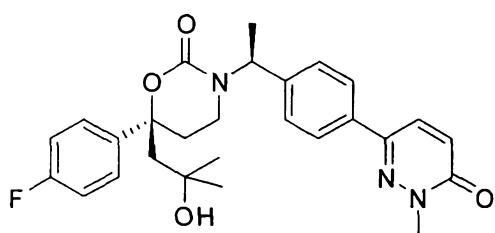
6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)-N,N-二甲基菸鹼醯胺



遵循類似於實施例 627 中所述之程序的程序，自 6-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)菸鹼酸甲酯及二甲胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 2， $t_R = 1.708 \text{ min}$ ， $m/z = 444.1$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.56 (d, 3H), 2.18-2.31 (m, 4H), 2.32-2.53 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 5.71 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.29-7.52 (m, 5H), 7.69 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.70 (s, 1H)。

實施例 636

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫咁啉-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

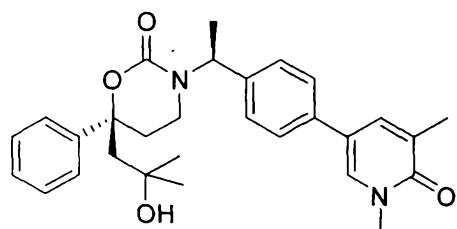


遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙

基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮及 6-氯-2-甲基噃吟-3(2H)-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.179$ min, $m/z = 422.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.08 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.90-7.03 (m, 5H), 7.23 (m, 2H), 7.46-7.59 (m, 3H)。

實施例 637

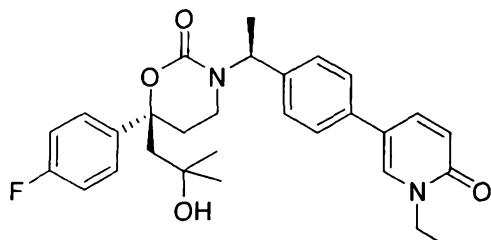
(S)-3-((S)-1-(4-(1,5-二甲基-6-側氫基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 628 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 1-5-溴-3-甲基吡啶-2(1H)-酮及碘代甲烷來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.197$ min, $m/z = 475.1$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.04 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 2.18 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.60 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.21-7.40 (m, 7H)。

實施例 638

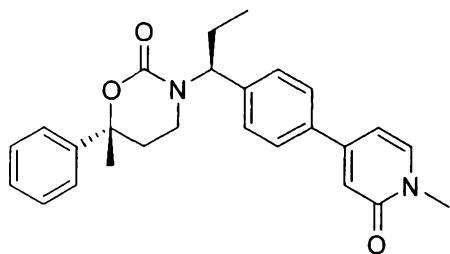
(S)-3-((S)-1-(4-(1-乙基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 628 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 5-溴吡啶-2(1H)-酮及碘乙烷且在步驟 2 中使用 (S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。
 LC-MS 方法 2, $t_R = 1.205 \text{ min}$, $m/z = 493.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)
 1.16 (d, 6H), 1.39 (t, 3H), 1.52 (d, 3H), 2.19 (s, 4H),
 2.20-2.31 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 4.04 (m,
 2H), 5.69 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.00 (m, 4H), 7.18 (d, 2H),
 7.30 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (d, 1H)。

實施例 639

(R)-6-甲基-3-((S)-1-(4-(1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 459 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，在步驟 4 中使用 4-碘-1-甲基吡啶-2(1H)-酮，自(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.55$ min, $m/z = 417$ ($M+1$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.41 (1H, d, $J = 7.03$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.20$ Hz), 7.29-7.19 (5H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.20$), 6.95 (1H, d = 1.76), 6.55 (1H, dd, $J = 2$, 7.03 Hz), 5.51 (1H, q, $J = 6.49, 9.66$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.00-2.95 (1H, m), 2.44-2.36 (1H, m), 2.33-2.15 (2H, m), 2.06-1.86 (2H, m), 1.64 (3H, s), 1.02 (3H, t, $J = 7.32$ Hz)。

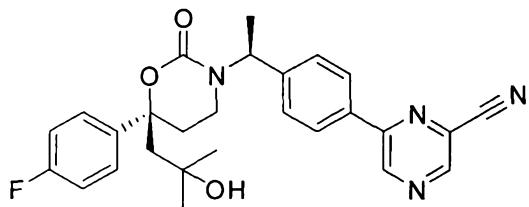
遵循類似於實施例 353 中所述之程序的程序，自 4-氯-2-苯基丁-2-醇及(S)-1-(4-溴苯基)丙-1-胺來製備(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮。

遵循類似於實施例 110 步驟 1 中所述之程序的程序，自 3-氯-1-苯基丙-1-酮及溴化甲基鎂來製備 4-氯-2-苯基丁-2-醇。

實施例 640

6-(4-((S)-1-((S)-6-(4-氯苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)吡啶-2-甲

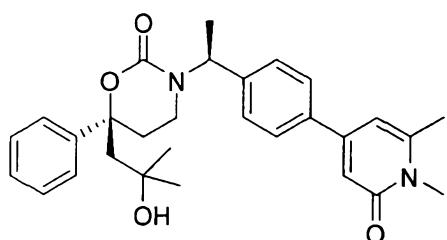
睛



遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 6-氯吡啶-2-甲腈來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.61 \text{ min}$, $m/z = 497$ ($M+Na$) ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.98 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.04 (t, 2H), 5.72 (q, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.59 (d, 3H), 1.14 (d, 6H)。

實施例 641

(S)-3-((S)-1-(4-(1,6-二甲基-2-側氨基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



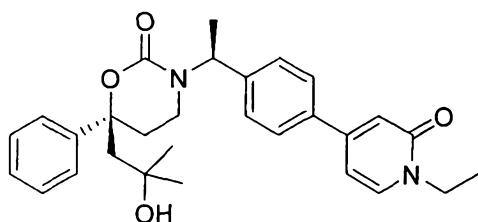
遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，

自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 4-溴-1,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.173 \text{ min}$, $m/z = 475.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.10 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 5.66 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 7H)。

遵循類似於實施例 628 步驟 1 中所述之程序的程序，藉由使用 K_2CO_3 以碘代甲烷使 4-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮甲基化來製備 4-溴-1,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮。

實施例 642

(S)-3-((S)-1-(4-(1-乙基-2-側氨基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



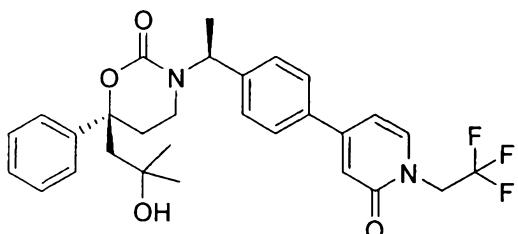
遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 1-乙基-4-碘吡啶-2(1H)-酮來製備標題化合物

物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.228 \text{ min}$, $m/z = 971.4$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.10 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.36 (m, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.32-2.48 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.27-7.38 (m, 8H)。

遵循類似於實施例 628 步驟 1 中所述之程序的程序，自 4-碘吡啶-2(1H)-酮及碘乙烷來製備 1-乙基-4-碘吡啶-2(1H)-酮。

實施例 643

(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



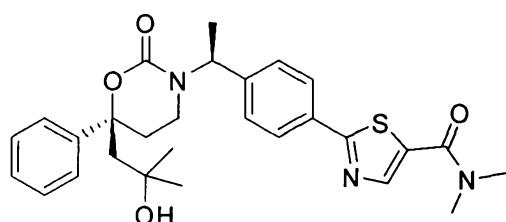
遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮及 4-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1H)-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.871 \text{ min}$, $m/z = 471.1$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.11 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.16-2.33 (m, 4H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.89 (m, 1H),

4.58-4.70 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.00 (d, 2H),
7.19-7.38 (m, 8H)。

遵循類似於實施例 628 步驟 1 中所述之程序的程序，自 4-碘 吡啶-2(1H)-酮 及 三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯來製備 4-碘-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1H)-酮。

實施例 644

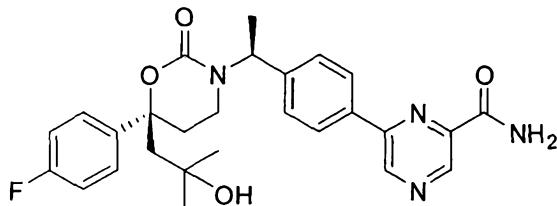
2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)-N,N-二甲基噻唑-5-甲醯胺



遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化氮雜環戊烷-2-基)苯基)丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮 及 2-溴-N,N-二甲基噻唑-5-甲醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.215 \text{ min}$, $m/z = 450.1$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 0.92 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.11 (s, 2H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.40-2.58 (m, 2H), 3.00-3.31 (m, 4H), 5.56 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.26-7.39 (m, 5H), 7.69 (d, 2H), 8.08 (s, 1H)。

實施例 645

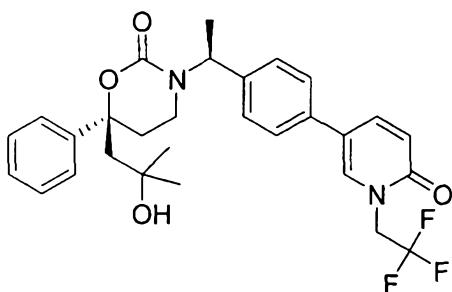
6-(4-{1-[6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-[1,3]氧化氮雜環己烷-3-基]乙基}苯基)吡啶-2-甲酸醯胺



遵循類似於實施例 584 中所述之程序的程序，自 6-((S)-1-((S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)吡啶-2-甲睛來製備標題化合物。LC-MS 方法 1， $t_R = 1.32 \text{ min}$ ， $m/z = 493$ ；
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 9.24 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 4.29 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.74 (q, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.60 (d, 3H), 1.17 (d, 6H)。

實施例 646

(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(6-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

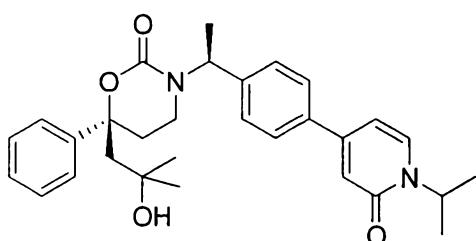


遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1H)-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.323\text{ min}$, $m/z = 471.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.13 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 2.19-2.30 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.29-7.38 (m, 6H), 7.55 (d, 1H)。

遵循類似於實施例 628 步驟 1 中所述之程序的程序，自 5-溴吡啶-2(1H)-酮及三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯來製備 5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2(1H)-酮。

實施例 647

(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



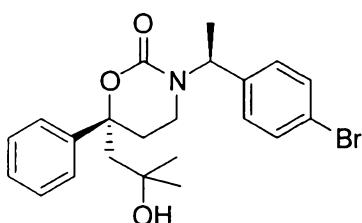
遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)丙基)-1,3-氧氮雜

環己烷-2-酮及 4-碘-1-異丙基吡啶-2(1H)-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.846 \text{ min}$, $m/z = 489.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.10 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.39 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 2.17-2.31 (m, 4H), 2.35-2.46 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.29-7.38 (m, 7H), 7.40 (d, 1H)。

遵循類似於實施例 628 步驟 1 中所述之程序的程序，自 4-碘吡啶-2(1H)-酮及異丙基碘來製備 4-碘-1-異丙基吡啶-2(1H)-酮。

實施例 648

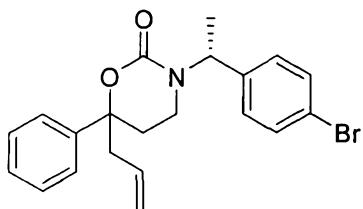
(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 280 中所述之程序的程序，自 (S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 2.119 \text{ min}$, $m/z = 375.8$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.09 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.27 (d, 3H), 2.17-2.28 (m, 4H), 2.52-2.69 (m, 2H), 5.67-5.79 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.42 (d, 2H)。

實施例 649

6-烯丙基-3-((R)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



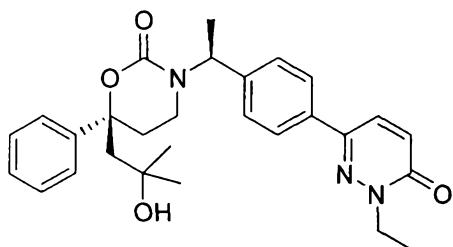
遵循類似於實施例 395 中所述之程序的程序，在步驟 1 中使用 (R)-1-(4-溴苯基)乙胺來製備標題化合物。分離兩種異構物。

異構物 1：LC-MS 方法 2， $t_R = 1.552 \text{ min}$ ， $m/z = 401.8$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 1.22 (d, 3H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.56-2.78 (m, 4H), 5.00-5.12 (m, 2H), 5.69-5.81 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.46 (m, 2H)。

異構物 2：LC-MS 方法 2， $t_R = 1.493 \text{ min}$ ， $m/z = 400$ ；
 $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$ 1.49 (d, 3H), 2.17-2.36 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 5.65-5.78 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H)。

實施例 650

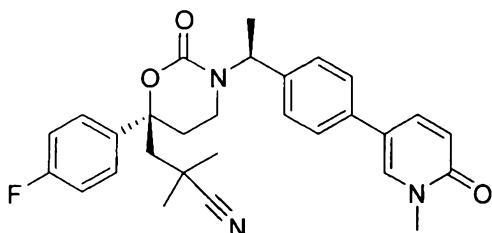
(S)-3-((S)-1-(4-(1-乙基-6-側氧基-1,6-二氫噁唑-3-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 617 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用溴乙烷來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.297$ min, $m/z = 418$; 1H NMR ($CDCl_3$) 1.12 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.56 (d, 3H), 2.20-2.31 (m, 4H), 2.37-2.48 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.56 (m, 3H)。

實施例 651

3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈

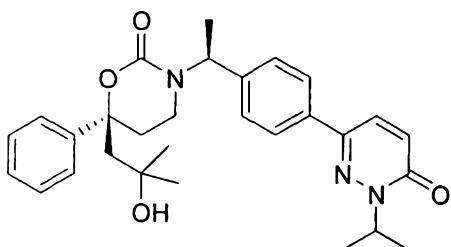


遵循類似於實施例 313 步驟 3 及 4 中所述之程序的程序，自 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.45$ min, $m/z = 488$; 1H NMR

(CDCl₃) 7.68 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32 (q, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.06 (t, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (dt, 1H), 2.48 (dd, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

實施例 652

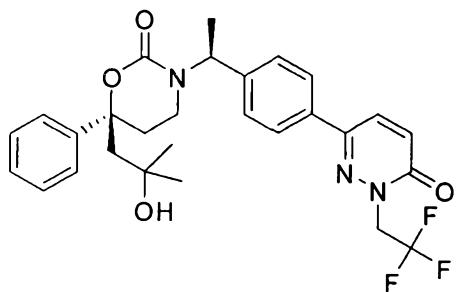
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(1-異丙基-6-側
氧基-1,6-二氫咜啉-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環
己烷-2-酮



遵循類似於實施例 617 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用異丙基碘來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, t_R = 1.885 min, m/z = 432.1; ¹H NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.39 (d, 6H), 1.53 (d, 3H), 2.18-2.29 (m, 4H), 2.31-2.47 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.27-7.38 (m, 5H), 7.52 (d, 3H)。

實施例 653

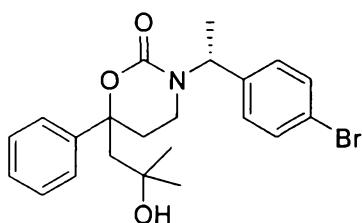
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-((S)-1-(4-(6-側
氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,6-二氫咜啉-3-基)苯基)乙基)-6-苯基
-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



遵循類似於實施例 617 中所述之程序的程序，在步驟 2 中使用三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.172 \text{ min}$, $m/z = 472.1$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 0.93 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.04 (s, 2H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.42-2.59 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 4.91-5.00 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 7.07 (d, 3H), 7.25-7.39 (m, 5H), 7.61 (d, 2H), 7.92 (d, 1H)。

實施例 654

3-((R)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



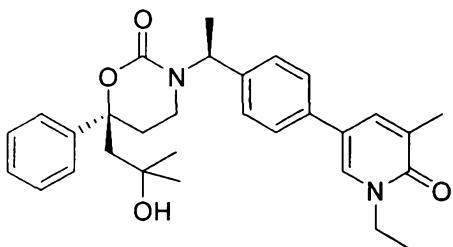
遵循類似於實施例 395 方法 2 步驟 4、5 及 6 中所述之程序的程序，自 6-烯丙基-3-((1R)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮之異構物 1 來製備標題化合物之異構物 1。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.362 \text{ min}$, $m/z = 374, 376$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.12 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.48-1.49 (d,

3H), 2.14-2.20 (m, 4H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 5.58-5.64 (m, 1H), 6.79-6.81 (d, 2H), 7.21-7.24 (d, 2H), 7.29-7.37 (m, 5H)。

遵循類似於實施例 395 方法 2 步驟 4、5 及 6 中所述之程序的程序來製備標題化合物之異構物 2。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.509 \text{ min}$, $m/z = 374$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.00 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.20 (d, 3H), 2.10-2.20 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.38 (m, 2H)。

實施例 655

(S)-3-((S)-1-(4-(1-乙基-5-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮



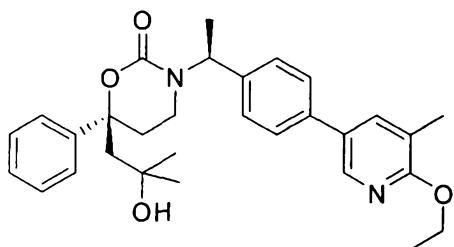
遵循類似於實施例 486 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮及 5-溴-1-乙基-3-甲基吡啶-2(1H)-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.314 \text{ min}$, $m/z = 489$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.09 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.50 (d,

3 H), 2.15-2.25 (m, 7H), 2.35 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 5.66 (q, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.25-7.36 (m, 7H)。

遵循類似於實施例 628 步驟 1 中所述之程序的程序，藉由以碘乙烷使 5-溴-3-甲基吡啶-2(1H)-酮烷基化來製備 5-溴-1-乙基-3-甲基吡啶-2(1H)-酮。

實施例 656

(S)-3-((S)-1-(4-(6-乙氧基-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-2-酮

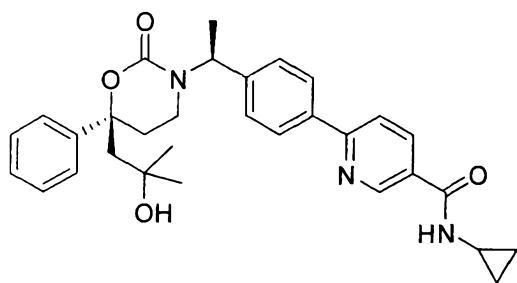


自實施例 655 之製備以副產物形式分離標題化合物。

LC-MS 方法， $t_R = 1.314 \text{ min}$ ， $m/z = 489$ ； $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$
1.04 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.47 (d, 3H),
2.13-2.24 (m, 7H), 2.32 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 4.34 (q, 2H),
5.62 (q, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.17-7.27 (m, 7H), 7.42 (s, 1H),
8.02 (s, 1H)。

實施例 657

N-環丙基-6-(4-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側
氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼醯胺

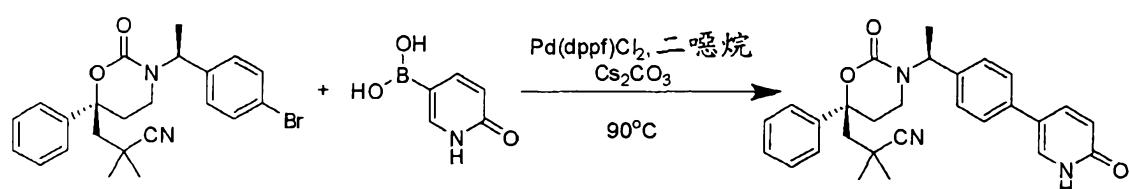


遵循類似於實施例 486 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環己烷-2-酮及 6-溴-N-環丙基菸鹼醯胺來製備標題化合物。LC-MS 方法， $t_R = 1.74 \text{ min}$, $m/z = 456.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ 0.61 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.17 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.89 (s, 1H)。

自 6-溴菸鹼醯氯及環丙胺來製備 6-溴-N-環丙基菸鹼醯胺。

實施例 658

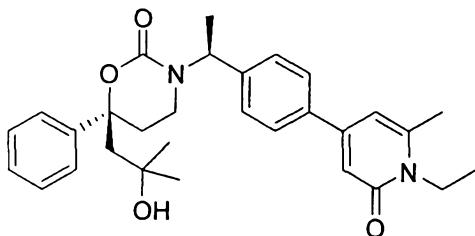
2,2-二甲基-3-((R)-2-側氨基-3-((S)-1-(4-(6-側氨基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-6-基)丙腈



將 6-側 氧 基 -1,6-二 氢 吡 啶 -3-基 硼 酸 (98 mg, 1.5 當量)、2.0 M Cs₂CO₃ 水 溶 液 (500 μL) 及 Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.06 當量) 添加至 3-((R)-3-((S)-1-(4-溴 苯 基)乙 基)-2-側 氧 基 -6-苯 基 -1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -6-基)-2,2-二 甲 基 丙 脂 (208 mg, 0.47 mmol) 於 1,4-二 喻 烷 (5 mL) 中 之 溶 液 中。將 混 合 物 脫 氣 且 用 N₂ 氣 再 填 充 3 次，隨 後 加 热 至 90°C (油 溶) 歷 時 3 小 時。LC-MS 發 現 反 應 完 成。將 混 合 物 冷 却 至 室 溫，用 EtOAc (25 mL) 稀 釋 且 用 水 (10 mL) 洗 濾。用 EtOAc (2 × 10 mL) 萃 取 水 層。將 經 組 合 之 有 機 層 用 水 (10 mL) 及 鹽 水 (8 mL) 洗 濾 且 經 Na₂SO₄ 乾 燥。過 濾 及 濃 縮 後，藉 由 層 析 (12-g 砂 膠 濾 筒，於 CH₂Cl₂ 中 之 0-10% MeOH，主 要 UV 峰) 純 化 殘 餘 物 以 得 到 呈 棕 色 油 狀 之 2,2-二 甲 基 -3-((R)-2-側 氧 基 -3-((S)-1-(4-(6-側 氧 基 -1,6-二 氢 吡 啶 -3-基)苯 基)乙 基)-6-苯 基 -1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -6-基)丙 脂 (202 mg, 94%)。LC-MS 方 法 1, t_R = 1.34 min, m/z = 456 (M+1); ¹H NMR (CDCl₃) 8.01 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (dt, 6H), 7.19 (d, 2H), 6.98 (m, 3H), 5.65 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.17 (s, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

實 施 例 659

(S)-3-((S)-1-(4-(1-乙 基 -6-甲 基 -2-側 氧 基 -1,2-二 氢 吡 啶 -4-基)苯 基)乙 基)-6-(2-羥 基 -2-甲 基 丙 基)-6-苯 基 -1,3-氧 氮 雜 環 己 烷 -2-酮

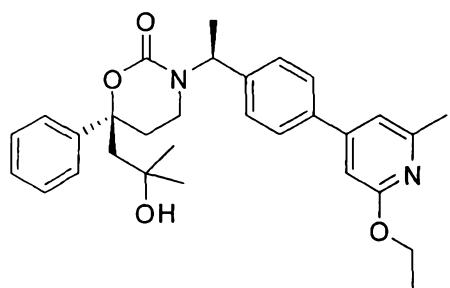


遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 4-溴-1-乙基-6-甲基吡啶-2(1H)-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.211\text{ min}$, $m/z = 489.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.10 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.57 (d, 3H), 2.22 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H), 7.68 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.90 (s, 1H)。

遵循類似於實施例 628 步驟 1 中所述之程序的程序，藉由使用 K_2CO_3 以碘乙烷使 4-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮烷基化來製備 4-溴-1-乙基-6-甲基吡啶-2(1H)-酮。

實施例 660

(S)-3-((S)-1-(4-(2-乙氧基-6-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮



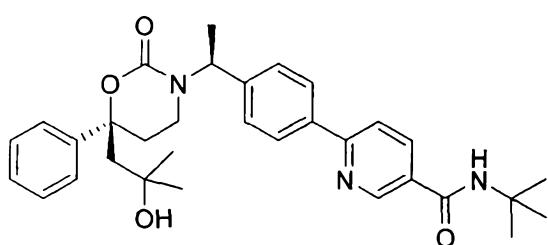
自實施例 659 之製備以副產物形式分離標題化合物。

LC-MS 方法 2, $t_R = 1.259 \text{ min}$, $m/z = 489.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)
 1.10 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.34 (m, 3H), 1.49 (m, 3H), 2.16
 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.42 (m, 3H), 2.79 (m,
 1H), 4.32 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.76 (s, 1H),
 6.98 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 7H)。

實施例 661

N-第三丁基-6-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼醯胺

胺



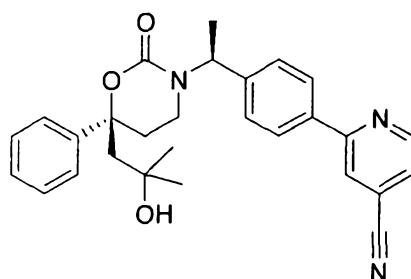
遵循類似於實施例 486 步驟 4 中所述之程序的程序，
 自(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 6-溴-N-第三丁基菸鹼醯胺來製備標題化合

物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.898 \text{ min}$, $m/z = 472.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.08 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.49 (d, 3H), 2.16 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.42 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 7H)。

自 6-溴菸鹼醯氯及第三丁基胺來製備 6-溴-N-第三丁基
菸鹼醯胺。

實施例 662

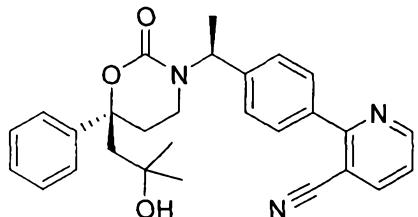
2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化雜環己烷-3-基)乙基)苯基)異菸鹼腈



遵循類似於實施例 583 中所述之程序的程序，自
(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四
甲基-1,3,2-二氧化雜環戊烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化雜環
己烷-2-酮及 2-溴異菸鹼腈來製備標題化合物。LC-MS 方法
2, $t_R = 1.419 \text{ min}$, $m/z = 478.1$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 0.93 (s,
3H), 1.26 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.25 (m, 1H),
2.41-2.58 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.08 (d, 2H),
7.25-7.40 (m, 5H), 7.59 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.10 (s, 1H),
8.29 (d, 1H)。

實施例 663

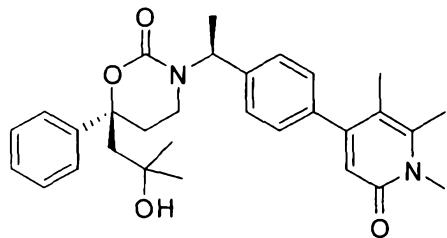
2-(4-((S)-1-((S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)菸鹼腈



遵循類似於實施例 583 中所述之程序的程序，自(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及2-溴菸鹼腈來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.23 \text{ min}$, $m/z = 398.1$; $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) 0.93 \text{ (s, 3H)}$, 1.26 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.22-7.41 (m, 5H), 7.50 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.81 (m, 1H)。

實施例 664

(S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(1,5,6-三甲基-2-側氨基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

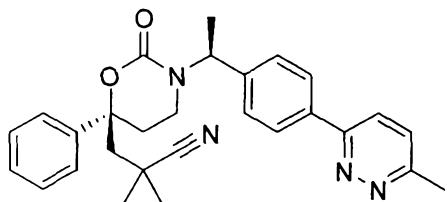


遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮及 4-溴-1,5,6-三甲基吡啶-2(1H)-酮來製備標題化合物。LC-MS 方法 2, $t_R = 1.187 \text{ min}$, $m/z = 489.2$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.10 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.32 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.72 (s, 1H), 2.18 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 7H)。

遵循類似於實施例 628 步驟 1 中所述之程序的程序，藉由使用 K_2CO_3 以碘代甲烷使 4-溴-5,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮烷基化來製備 4-溴-1,5,6-三甲基吡啶-2(1H)-酮。遵循 McElroy, W. T. 及 DeShong, P. *Org. Lett.* 2003, 5, 4779 中所述之程序來製備 4-溴-5,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮。

實施例 665

2,2-二甲基-3-((R)-3-((S)-1-(4-(6-甲基嗒唈-3-基)苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙腈



遵循類似於實施例 459 步驟 4 中所述之程序的程序，自 2,2-二甲基-3-((R)-2-側氨基-6-苯基-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基)-1,3-氫氮雜環己烷-6-基)丙腈及 3-氯-6-甲基嗒咁來製備標題化合物。LC-MS 方法 1, $t_R = 1.41\text{ min}$, $m/z = 455$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.20 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.37 (dt, 6H), 7.05 (d, 2H), 5.66 (q, 1H), 3.00 (dm, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.17 (d, 2H), 1.58 (d, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

生物測試實施例 1

基本上如先前所述來量測本發明化合物對 11β -HSD1 之微粒體製劑的抑制 (K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.J. Ding, A. Hermanowski-Vosatka, B. Strulovici 及 W. Zheng, High-Throughput Screening of $11\text{-Beta-Hydroxyseroid Dehydrogenase Type 1}$ in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384)。所有反應皆在室溫下於 96 孔透明可撓性 PET Microbeta 盤 (PerkinElmer) 中進行。藉由分配 49 μl 受質溶液 (50 mM HEPES (pH 7.4)、100 mM KCl、5 mM NaCl、2 mM MgCl₂、2 mM NADPH 及 160 nM [³H]皮質酮 (1 Ci/mmol)) 且在於先前以 0.1 mM 起始以半對

數增量（8點）稀釋之DMSO中之1 μL測試化合物中混合來開始檢定。預培育10分鐘後，添加含有自過度表現人類 11β -HSD1之CHO細胞分離之微粒體的50 μL酶溶液(10-20 μg/ml總蛋白質)，且將盤在室溫下培育90分鐘。藉由添加於Superblock緩衝液(Bio-Rad)中之含有10 μM 18β -甘草次酸、5 mg/ml經蛋白質A塗覆之YSi SPA珠粒(GE Healthcare)及3.3 μg/ml抗皮質醇抗體(East Coast Biologics)之50 μl SPA珠粒懸浮液來終止反應。將盤在室溫下震盪120分鐘，且在Microbeta盤讀取器上量測對應於[3 H]皮質醇之SPA信號。

生物測試實施例2

如下在全細胞中量測本發明化合物對 11β -HSD1之抑制。自兩種來源獲得供檢定用之細胞：來自Zen-Bio, Inc.之完全分化人類網膜脂肪細胞；及來自Lonza Group Ltd之人類網膜前脂肪細胞。來自Zen-Bio Inc.之前分化網膜脂肪細胞購置於96孔盤中且在自前驅前脂肪細胞分化後至少兩週方用於檢定中。Zen-Bio藉由用脂肪生成及脂質生成激素(人類胰島素、地塞米松(dexamethasone)、異丁基甲基黃嘌呤及PPAR- γ 促效劑)補充培養基來誘導前脂肪細胞分化。在37°C及5% CO₂下將細胞維持於全脂肪細胞培養基(DMEM/漢氏F-12(Ham's F-12)(1:1,v/v)、HEPES pH 7.4、胎牛血清、青黴素、鏈黴素及兩性黴素B，由Zen-Bio, Inc.供給)中。

自Lonza Group Ltd.購得前脂肪細胞且在37°C及5%

CO₂ 下將其置放於補充有胎牛血清、青黴素及鏈黴素（由 Lonza 供給）之前脂肪細胞生長培養基-2 中之培養物中。藉由將胰島素、地塞米松、吲哚美辛（indomethacin）及異丁基甲基黃嘌呤（由 Lonza 供給）添加至前脂肪細胞生長培養基-2 中來使前脂肪細胞分化。將細胞暴露於分化因子歷時 7 天，屆時細胞分化且準備用於檢定。進行檢定前一天，將經分化之網膜脂肪細胞轉移至無血清且無酚紅培養基中以供培育隔夜。以 200 μL 之總體積進行檢定。將細胞與含有 0.1% (v/v) DMSO 及各種濃度之測試化合物之無血清、無酚紅培養基一起預培育至少 1 小時，隨後添加於乙醇中之 [³H] 皮質酮 (50 Ci/mmol, ARC, Inc.) 以達成 100 nM 之皮質酮最終濃度。在 37°C 及 5% CO₂ 下將細胞培育 3-4 小時。陰性對照組在無放射性受質之情況下培育且在培育結束時接受相同量之 [³H] 皮質酮。藉由在閃爍親近檢定 (SPA) 中分析 25 μL 各上清液來監測 [³H] 皮質醇形成 (Solly, K.; Mundt, S. S.; Zokian, H.J.; Ding, G. J.; Hermanowski-Vosatka, A.; Strulovici, B.; Zheng, W. Assay Drug Dev. Technol. 2005, 3, 377-384)。本發明之許多化合物在此檢定中顯示顯著活性。

生物檢定結果表

化合物	生物測試實施例 1		
	IC ₅₀ 範圍 ^a	100 nM 下平均抑制%	111.1 nM下平均抑制%
實施例 1	++		62.7
實施例 1 異構物 1	++		78.7
實施例 1 異構物 2	+		32.6
實施例 2	+		28.8
實施例 3	++		74.3
實施例 4	+		56.2
實施例 5	+		34.4
實施例 6	++		78.1
實施例 7	+		37.3
實施例 8	+		6.4
實施例 9	++		93.8
實施例 10	++		90.5
實施例 11	+		28.4
實施例 12	++		86.4
實施例 13	+		19.2
實施例 14	+		21.9
實施例 15	+		38.5
實施例 16	+		35.7
實施例 17	++		58.8
實施例 18	+		7.2
實施例 19	+		24.0
實施例 20	++		54.8
實施例 21	++		76.7
實施例 22	++		88.9
實施例 23	++	94.0	88.3
實施例 24	++	93.4	86.0
實施例 25	++	91.7	84.2
實施例 26	++	88.2	87.0
實施例 27	++		67.0
實施例 28	++	93.6	82.3
實施例 28 異構物 1	++		72.3
實施例 28 異構物 2	++		96.6

實施例 29	+	29.8
實施例 30	+	23.1
實施例 31	+	27.5
實施例 32	+	46.0
實施例 33	+	37.1
實施例 34	++	72.0
實施例 35	+	26.7
實施例 36	++	63.3
實施例 37	++	81.0
實施例 38	+	17.8
實施例 39	+	24.8
實施例 40	+	28.8
實施例 41	+	19.9
實施例 42	+	36.7
實施例 43	++	77.7
實施例 44	+	35.0
實施例 45	+	31.2
實施例 46	+	46.4
實施例 47	+	36.3
實施例 48	+	37.0
實施例 49	+	15.4
實施例 50	++	96.3
實施例 51 異構物 1	++	93.7
實施例 51 異構物 2	+	38.6
實施例 52	++	98.6
實施例 52 異構物 1	++	92.8
實施例 52 異構物 2	++	90.8
實施例 53	++	57.1
實施例 54	+	15.5
實施例 55	+	3.7
實施例 56	+	5.6
實施例 57	+	10.4
實施例 58	+	34.8
實施例 59	+	18.0
實施例 60	+	51.3
實施例 61	+	17.7
實施例 62	+	20.5
實施例 63	++	59.0
實施例 64	++	94.0

實施例 65	++	95.9	98.4
實施例 65 異構物 1	++	94.8	97.6
實施例 65 異構物 2	++	48.8	57.1
實施例 66	++	90.8	93.0
實施例 67	++	93.1	96.6
實施例 68	++	92.0	92.9
實施例 69	++	94.7	94.8
實施例 70	+		9.3
實施例 71	+		
實施例 72	++		77.5
實施例 73	+		48.4
實施例 74	++		70.0
實施例 75	++		57.8
實施例 76	++	81.0	
實施例 77	++	88.7	89.2
實施例 78	++		93.8
實施例 79	++		75.3
實施例 80	++		77.8
實施例 81	++		72.2
實施例 82 異構物 1	++		87.6
實施例 82 異構物 2	++		89.2
實施例 83 異構物 1	+		50.3
實施例 83 異構物 2	+		45.8
實施例 84	++		94.6
實施例 84 異構物 1	++		74.8
實施例 85	++		102.0
實施例 85 異構物 1	++		93.1
實施例 86	++		85.7
實施例 86 異構物 1	+		43.3
實施例 87	++		
實施例 87 異構物 1	+		13.3
實施例 88	++		97.1
實施例 88 異構物 1	+		74.4
實施例 89	++		71.4
實施例 90	++		83.1
實施例 91	+		39.8
實施例 92	+		35.0
實施例 93	+		45.3
實施例 94	+		16.2

實施例 95	++		97.3
實施例 95 異構物 1	++		91.0
實施例 96	++		91.9
實施例 96 異構物 1	++	88.3	98.5
實施例 96 異構物 2	-		9.7
實施例 97 異構物 1	+		52.8
實施例 97 異構物 2	++		88.2
實施例 98	++		73.4
實施例 99	++		75.3
實施例 100	++		93.7
實施例 101	++		84.4
實施例 102	++		91.7
實施例 102 異構物 1	+		35.4
實施例 102 異構物 2	++	94.0	95.5
實施例 103	++		86.9
實施例 104	++		85.7
實施例 104 異構物 1	+		44.3
實施例 104 異構物 2	++		98.1
實施例 105	++		87.4
實施例 106	++		88.7
實施例 107	++	90.9	97.0
實施例 108	++		55.4
實施例 109	++	94.1	94.0
實施例 109 異構物 1	++		67.0
實施例 109 異構物 2	++	98.4	93.7
實施例 110 異構物 1	++	90.5	
實施例 110 異構物 2	++	96.6	95.0
實施例 111 異構物 1	++		90.9
實施例 111 異構物 2	++		58.9
實施例 112 異構物 1	++		34.7
實施例 112 異構物 2	++	95.2	99.9
實施例 113 異構物 1	++		83.2
實施例 113 異構物 2	++		82.6
實施例 114 異構物 1	-	17.4	
實施例 114 異構物 2	++	66.6	
實施例 115 異構物 1	+		54.7
實施例 115 異構物 2	++	99.3	104.2
實施例 116	++		97.6
實施例 117	++		82.8

實施例 118	++		96.8
實施例 119 異構物 1	++	95.4	
實施例 119 異構物 2	++		56.3
實施例 120 異構物 1	++	91.8	91.5
實施例 120 異構物 2	++	90.6	
實施例 121	+		34.2
實施例 122	++	94.1	95.6
實施例 123	++		97.6
實施例 124	++	95.2	96.8
實施例 125	++	98.3	94.0
實施例 126	++	79.0	80.7
實施例 127	++	86.3	
實施例 128 異構物 1	+	26.1	27.5
實施例 128 異構物 2	-		6.5
實施例 129	+		32.1
實施例 129 異構物 1	+		29.2
實施例 129 異構物 2	+		20.9
實施例 130 異構物 1	++	92.2	
實施例 130 異構物 2	++		87.7
實施例 131	-	6.6	11.3
實施例 132	+		30.4
實施例 133	++	85.8	95.4
實施例 134	++	93.9	96.2
實施例 135	++	88.9	93.8
實施例 136	++	96.4	97.3
實施例 137 異構物 1	++		96.7
實施例 137 異構物 2	++	96.4	95.5
實施例 138	++	95.9	95.4
實施例 139	++	93.8	96.2
實施例 140	++	95.6	97.1
實施例 141	++	90.6	92.2
實施例 142	+	34.4	27.4
實施例 143 異構物 1	++		54.4
實施例 143 異構物 2	++	95.4	
實施例 144 異構物 1	++		90.6
實施例 144 異構物 2	++	95.3	96.6
實施例 145	++	96.5	
實施例 146	++		79.9
實施例 147	++		89.5

實施例 148	++		85.0
實施例 149	++	95.3	
實施例 150	++		92.9
實施例 151	++		77.0
實施例 152	++		79.0
實施例 153	+	27.0	26.6
實施例 154	++		79.0
實施例 155	+		45.6
實施例 156	++		93.8
實施例 157 異構物 1	++	97.4	
實施例 157 異構物 2	++	92.9	90.7
實施例 158	+		23.8
實施例 159	++	98.6	
實施例 160 異構物 1	++		93.5
實施例 160 異構物 2	++	95.9	95.2
實施例 161 異構物 1	++		81.7
實施例 161 異構物 2	+		60.5
實施例 161 異構物 3	++	93.2	89.8
實施例 162	++	96.5	
實施例 163 異構物 1	++		66.8
實施例 163 異構物 2	++	96.9	
實施例 163 異構物 3	#	11.3	
實施例 164	++	95.9	
實施例 165	++		92.9
實施例 166	++		81.8
實施例 167 異構物 1	++	73.7	79.0
實施例 167 異構物 2	++		77.2
實施例 168 異構物 1	++	97.2	
實施例 168 異構物 2	++	95.6	
實施例 169	++	97.0	
實施例 170	++	97.0	
實施例 171 異構物 1	++	95.7	
實施例 171 異構物 2	++	68.6	
實施例 172	++	95.8	
實施例 173 異構物 1	++	96.7	
實施例 173 異構物 2	++	94.5	
實施例 174	+		48.0
實施例 175 異構物 1	++	94.3	93.7
實施例 175 異構物 2	+		25.8

實施例 176	+	54.8
實施例 177	++	77.4
實施例 178	++	77.7
實施例 179	++	79.4
實施例 180	++	85.2
實施例 181	++	101.0
實施例 182	++	79.5
實施例 183	++	88.6
實施例 184	+	65.4
實施例 185	++	98.4
實施例 186 異構物 1	++	64.5
實施例 186 異構物 2	#	33.5
實施例 187 異構物 1	++	98.7
實施例 187 異構物 2	++	46.4
實施例 188 異構物 1	++	77.0
實施例 188 異構物 2	#	31.7
實施例 189 異構物 1	++	95.2
實施例 189 異構物 2	++	90.1
實施例 190	++	76.0
實施例 191 異構物 1	++	98.9
實施例 191 異構物 2	++	69.0
實施例 192	++	70.7
實施例 193 異構物 1	++	95.6
實施例 193 異構物 2	++	94.3
實施例 194	++	89.5
實施例 195	++	96.8
實施例 196 異構物 1	++	101.1
實施例 196 異構物 2	++	98.9
實施例 197 異構物 1	++	90.4
實施例 197 異構物 2	++	82.1
實施例 198	++	88.2
實施例 199	++	90.3
實施例 200 異構物 1	++	96.4
實施例 200 異構物 2	++	73.1
實施例 201 異構物 1	++	93.2
實施例 201 異構物 2	#	27.0
實施例 202	++	95.9
實施例 203 異構物 1	++	88.6
實施例 203 異構物 2	++	93.8

實施例 204 異構物 1	++	97.4
實施例 204 異構物 2	++	99.4
實施例 205	++	98.0
實施例 206 異構物 1	++	90.3
實施例 206 異構物 2	++	85.9
實施例 207 異構物 1	++	89.9
實施例 207 異構物 2	++	89.3
實施例 208 異構物 1	++	76.6
實施例 208 異構物 2	#	38.5
實施例 208 異構物 3	++	64.6
實施例 208 異構物 4	++	29.3
實施例 209	++	88.8
實施例 210	++	96.3
實施例 211	++	93.3
實施例 212 異構物 1	++	96.8
實施例 212 異構物 2	++	82.6
實施例 213	++	79.1
實施例 214	++	94.3
實施例 215	++	72.1
實施例 216	++	92.6
實施例 217	++	88.0
實施例 218 異構物 1	++	97.4
實施例 218 異構物 2	++	60.3
實施例 219	++	92.7
實施例 220	++	85.5
實施例 221	++	94.1
實施例 222	++	87.3
實施例 223 異構物 1	++	94.2
實施例 223 異構物 2	++	97.1
實施例 223 異構物 3	#	27.8
實施例 223 異構物 4	#	52.5
實施例 224	++	97.3
實施例 224 異構物 1	++	100.4
實施例 224 異構物 2	++	95.6
實施例 225	++	96.5
實施例 226	++	90.7
實施例 227 異構物 1	++	95.0
實施例 227 異構物 2	++	60.7
實施例 228	+	30.6
		19.6

實施例 229	++	81.6
實施例 230	++	73.6
實施例 231	++	57.0
實施例 232	++	96.9
實施例 233 異構物 1	++	98.9
實施例 233 異構物 2	++	64.1
實施例 234	++	93.4
實施例 235	++	93.4
實施例 236	++	96.8
實施例 237	++	92.6
實施例 238	++	98.0
實施例 239 異構物 1	++	91.5
實施例 239 異構物 2	++	89.5
實施例 240	++	94.6
實施例 241	++	96.7
實施例 242	++	91.4
實施例 243	++	38.9
實施例 244	++	90.9
實施例 245	++	92.6
實施例 246 異構物 1	++	94.8
實施例 246 異構物 2	++	92.9
實施例 247	++	96.8
實施例 248	++	96.7
實施例 249	++	96.3
實施例 250	++	97.1
實施例 251	++	90.9
實施例 252	++	99.0
實施例 253	++	93.3
實施例 254	++	96.0
實施例 255 異構物 1	++	92.5
實施例 255 異構物 2	++	89.3
實施例 256	++	93.1
實施例 257	++	78.5
實施例 258	++	86.2
實施例 259	++	43.1
實施例 260	++	94.1
實施例 261	++	96.2
實施例 262	++	86.5
實施例 263	++	92.3

實施例 264	++	99.9
實施例 265	++	56.8
實施例 266	++	93.5
實施例 267	++	88.0
實施例 268	++	50.8
實施例 269	++	92.8
實施例 270	++	96.1
實施例 271	++	94.6
實施例 272	++	93.8
實施例 273 異構物 1	++	53.6
實施例 273 異構物 2	#	17.9
實施例 274	++	96.2
實施例 275	++	91.5
實施例 276 異構物 1	++	83.1
實施例 276 異構物 2	#	35.4
實施例 277 異構物 1	++	91.1
實施例 277 異構物 2	++	65.6
實施例 278 異構物 1	++	86.6
實施例 278 異構物 2	++	65.5
實施例 279 異構物 1	#	11.9
實施例 279 異構物 2	++	42.5
實施例 280	++	82.4
實施例 281	++	100.1
實施例 282 異構物 1	++	94.0
實施例 282 異構物 2	++	77.8
實施例 283	++	92.6
實施例 284	++	97.7
實施例 285	++	96.2
實施例 286 異構物 1	++	94.1
實施例 286 異構物 2	++	94.5
實施例 286 異構物 3	++	70.5
實施例 286 異構物 4	#	29.3
實施例 287	++	89.8
實施例 288	++	72.4
實施例 289	++	94.1
實施例 290	++	91.8
實施例 291	++	96.7
實施例 292	++	93.4
實施例 293	++	94.0

實施例 294	++	97.2	
實施例 295	++	91.0	
實施例 296	++	94.3	
實施例 297	++	86.6	
實施例 298	++	96.7	
實施例 299	++	71.7	
實施例 300	++	81.2	
實施例 301	++	86.7	
實施例 302	++	96.1	
實施例 303	++	98.4	
實施例 304	++	94.5	
實施例 305	++	98.7	
實施例 306	++	97.1	
實施例 307	++	96.5	
實施例 308	-	25.0	8.6
實施例 309	++	97.2	
實施例 310	++	77.5	
實施例 311	++	96.7	
實施例 312	++	85.7	
實施例 313	++	96.7	
實施例 314	++	96.5	
實施例 315	++	93.2	
實施例 316	++	88.8	
實施例 317	++	87.5	
實施例 318	++	83.8	
實施例 319	++	93.4	
實施例 320	++	97.5	
實施例 321	++	96.1	
實施例 322	++	96.3	
實施例 323 異構物 1	++	85.9	
實施例 323 異構物 2	++	100.9	
實施例 324	++	94.3	
實施例 325	++	97.1	
實施例 326	++	97.7	
實施例 327	++	97.2	
實施例 328	++	98.8	
實施例 329	++	99.8	
實施例 330	++	97.8	
實施例 331	++	97.1	

實施例 332 異構物 1	++	97.8
實施例 332 異構物 2	#	32.2
實施例 333 異構物 1	++	96.2
實施例 333 異構物 2	#	9.1
實施例 334 異構物 1	++	96.6
實施例 334 異構物 2	#	31.9
實施例 335 異構物 1	++	48.2
實施例 335 異構物 2	++	96.7
實施例 336 異構物 1	++	50.8
實施例 336 異構物 2	++	94.6
實施例 337	++	59.4
實施例 338 異構物 1	++	89.1
實施例 338 異構物 2	#	30.5
實施例 339	++	65.9
實施例 340	++	75.9
實施例 341	++	82.0
實施例 342	++	64.2
實施例 343	++	82.3
實施例 344	++	65.7
實施例 345	++	74.7
實施例 346	++	94.0
實施例 347	++	96.0
實施例 348	++	48.9
實施例 349	++	89.8
實施例 350	++	91.8
實施例 351	++	83.1
實施例 352	++	60.8
實施例 353	++	90.7
實施例 354	++	95.2
實施例 355	++	95.5
實施例 356	++	92.0
實施例 357	++	60.7
實施例 358	++	84.0
實施例 359	++	67.5
實施例 360	++	97.0
實施例 361	++	67.4
實施例 362	++	93.4
實施例 363	++	74.5
實施例 364	++	66.3

實施例 365 異構物 1	++	97.5
實施例 365 異構物 2	++	61.1
實施例 366	++	95.1
實施例 367	++	44.8
實施例 368	++	96.9
實施例 369	++	100.1
實施例 370	++	97.0
實施例 371 異構物 1	++	98.4
實施例 371 異構物 2	++	97.4
實施例 372 異構物 1	++	97.7
實施例 372 異構物 2	++	98.8
實施例 373	++	89.1
實施例 374	++	52.2
實施例 375	++	70.9
實施例 376	++	50.3
實施例 377	++	72.0
實施例 378	++	70.0
實施例 379	++	57.7
實施例 380	++	97.2
實施例 381	++	97.2
實施例 382	++	81.3
實施例 383 異構物 1	++	94.7
實施例 383 異構物 2	++	95.3
實施例 384	++	89.2
實施例 385	++	95.3
實施例 386	++	52.5
實施例 387	++	95.8
實施例 388 異構物 1	++	92.8
實施例 388 異構物 2	++	94.7
實施例 389	++	96.4
實施例 390	++	96.3
實施例 391	++	94.5
實施例 392	++	97.9
實施例 393	++	99.2
實施例 394	++	99.1
實施例 395	++	98.8
實施例 396	++	98.6
實施例 397	++	94.7
實施例 398	++	97.7

實施例 399	++	97.9
實施例 400	++	96.8
實施例 401	++	98.6
實施例 402	++	96.8
實施例 403	++	99.5
實施例 404	++	91.2
實施例 405	++	55.7
實施例 406	++	86.4
實施例 407	++	94.7
實施例 408	++	90.2
實施例 409	++	91.6
實施例 410	++	52.0
實施例 411 異構物 1	++	88.7
實施例 411 異構物 2	++	93.1
實施例 412	++	94.7
實施例 413	++	95.3
實施例 414	++	94.4
實施例 415	++	87.6
實施例 416	++	55.1
實施例 417	++	97.1
實施例 418	++	99.2
實施例 419	++	96.9
實施例 420	++	97.3
實施例 421	++	96.1
實施例 422	++	100.3
實施例 423	++	97.6
實施例 424	++	97.0
實施例 425	++	96.2
實施例 426	++	82.5
實施例 427	++	97.8
實施例 428	++	82.0
實施例 429 異構物 1	++	77.9
實施例 429 異構物 2	#	23.0
實施例 430	++	99.4
實施例 431	++	97.4
實施例 432	++	100.5
實施例 433	++	91.9
實施例 434	++	96.2
實施例 435	++	97.9

實施例 436	++	101.1
實施例 437	++	99.6
實施例 438	++	99.0
實施例 439	++	95.6
實施例 440	++	100.9
實施例 441	++	50.0
實施例 442	++	98.3
實施例 443	++	49.7
實施例 444	++	68.7
實施例 445	++	64.8
實施例 446	++	65.3
實施例 447	++	95.7
實施例 448	++	97.7
實施例 449	++	98.7
實施例 450	++	79.9
實施例 451	++	95.8
實施例 452	++	76.9
實施例 453	++	96.0
實施例 454	++	99.3
實施例 455	++	98.1
實施例 456	++	94.7
實施例 457	++	93.3
實施例 458	++	90.1
實施例 459	++	96.4
實施例 460	++	95.9
實施例 461	++	95.0
實施例 462	++	72.3
實施例 463	++	81.3
實施例 464	++	80.2
實施例 465	++	65.0
實施例 466	++	55.3
實施例 467	++	81.2
實施例 468	++	94.3
實施例 469	++	99.6
實施例 470	++	99.8
實施例 471	++	98.3
實施例 472	++	98.9
實施例 473	++	96.7
實施例 474	++	90.2

實施例 475	++	97.3
實施例 476	++	101.5
實施例 477	++	98.7
實施例 478	++	93.9
實施例 479	++	99.8
實施例 480	++	98.8
實施例 481	++	97.8
實施例 482	++	98.5
實施例 483	++	93.1
實施例 484	++	95.8
實施例 485	++	95.0
實施例 486	++	96.5
實施例 487	++	74.3
實施例 488	++	99.1
實施例 489	++	98.3
實施例 490	++	94.8
實施例 491	++	99.3
實施例 492	++	87.7
實施例 493	++	89.1
實施例 494	++	100.1
實施例 495	++	95.8
實施例 496	++	87.7
實施例 497 異構物 1	++	
實施例 497 異構物 2	++	
實施例 497 異構物 3	#	
實施例 497 異構物 4	++	
實施例 498	++	97.8
實施例 499	++	95.9
實施例 500	++	98.2
實施例 501	++	88.7
實施例 502	++	100.4
實施例 503	++	90.1
實施例 504 異構物 1	++	49.9
實施例 504 異構物 2	++	94.4
實施例 505	++	96.3
實施例 506	++	97.7
實施例 507	++	96.1
實施例 508	++	94.9
實施例 509	++	83.1

實施例 510	++	94.3
實施例 511	++	98.5
實施例 512	++	88.0
實施例 513	++	84.4
實施例 514	++	93.1
實施例 515	++	86.3
實施例 516	++	91.3
實施例 517	++	79.6
實施例 518 異構物 1	++	92.2
實施例 518 異構物 2	++	98.0
實施例 519 異構物 1	++	95.5
實施例 519 異構物 2	++	93.6
實施例 520	++	98.0
實施例 521	++	98.1
實施例 522	++	97.5
實施例 523 異構物 1	++	94.5
實施例 523 異構物 2	++	85.4
實施例 524	++	97.9
實施例 525	++	86.0
實施例 526	++	54.6
實施例 527	++	89.7
實施例 528	++	98.6
實施例 529	++	93.7
實施例 530	++	73.3
實施例 531	++	73.5
實施例 532	++	96.3
實施例 533	++	94.5
實施例 534	++	98.5
實施例 535	++	96.8
實施例 536	++	95.7
實施例 537	++	94.7
實施例 538	++	88.4
實施例 539	++	73.4
實施例 540	++	96.6
實施例 541	++	102.0
實施例 542	++	98.1
實施例 543	++	91.5
實施例 544	++	93.9
實施例 545	++	97.6

實施例 546	++	95.2	
實施例 547	++	92.4	
實施例 548	++	98.9	
實施例 549	++	95.1	
實施例 550	++	99.6	
實施例 551	++	93.9	
實施例 552	++		
實施例 553	++	90.8	
實施例 554	++	93.1	
實施例 555	++	97.3	
實施例 556	++	94.5	
實施例 557	++	93.6	89.7
實施例 558	++	88.1	
實施例 559	++	98.6	
實施例 560	++	97.9	
實施例 561	++	96.7	
實施例 562	++	93.7	
實施例 563	++	96.5	
實施例 564	++	93.9	
實施例 565	++	94.8	
實施例 566	++	100.1	
實施例 567	++	78.3	
實施例 568	++	97.7	
實施例 569	++	97.9	
實施例 570	++	98.5	
實施例 571	++	95.2	
實施例 572	++	99.2	
實施例 573	++	97.6	
實施例 574	++	97.3	
實施例 575	++	97.8	99.9
實施例 576	++	99.0	
實施例 577 異構物 1	++	99.5	
實施例 577 異構物 2	++	94.7	
實施例 578	++	97.7	
實施例 579	++	91.8	
實施例 580	++	53.3	
實施例 581	++	96.4	
實施例 582	++	61.2	
實施例 583	++	100.0	

實施例 584	++	81.6	77.0
實施例 585	++	97.6	
實施例 586	++	98.0	
實施例 587	++	98.7	
實施例 588	++	95.0	
實施例 589	++	101.9	
實施例 590	++	92.3	
實施例 591	++	89.0	
實施例 592	++	96.5	
實施例 593	++	97.4	
實施例 594	++	97.1	
實施例 595	++	90.6	
實施例 596	++	55.2	
實施例 597	++	96.4	
實施例 598	++	97.6	98.3
實施例 599	++	98.6	
實施例 600	++	72.5	
實施例 601	++	89.4	
實施例 602	++	98.6	
實施例 603	++	93.4	
實施例 604	++	72.4	
實施例 605	++	85.8	
實施例 606	++	96.2	
實施例 607	++	78.9	
實施例 608	++	84.7	
實施例 609	++	98.7	
實施例 610	++	97.4	
實施例 611	++	94.7	
實施例 612	++	80.7	
實施例 613	++	53.9	
實施例 614	++	95.4	
實施例 615	++	96.6	
實施例 616	++	96.0	
實施例 617	++	96.4	
實施例 618	++	96.6	
實施例 619	++	95.5	
實施例 620	++	68.7	
實施例 621	++	78.3	
實施例 622	++	102.8	

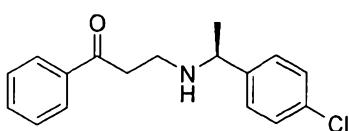
實施例 623	++	102.2
實施例 624	++	104.7
實施例 625	++	103.4
實施例 626	++	94.8
實施例 627	++	97.0
實施例 628	++	95.9
實施例 629	++	97.0
實施例 630	++	94.5
實施例 631	++	65.4
實施例 632	++	94.7
實施例 633	++	90.7
實施例 634	++	94.7
實施例 635	++	96.4
實施例 636	++	93.9
實施例 637	++	96.2
實施例 638	++	96.9
實施例 639	++	96.2
實施例 640	++	96.3
實施例 641	++	94.9
實施例 642	++	96.1
實施例 643	++	96.0
實施例 644	++	95.7
實施例 645	++	94.6
實施例 646	++	97.7
實施例 647	++	95.6
實施例 648	++	69.8
實施例 649 異構物 1	++	72.2
實施例 649 異構物 2	++	56.5
實施例 650	++	94.5
實施例 651	++	98.1
實施例 652	++	94.7
實施例 653	++	95.5
實施例 654 異構物 1	#	18.5
實施例 654 異構物 2	++	81.5
實施例 655	++	96.5
實施例 656	++	95.0
實施例 657	++	95.1
實施例 658	++	92.2
實施例 659	++	95.6

實施例 660	++	87.2
實施例 661	++	90.3
實施例 662	++	99.4
實施例 663	++	94.5
實施例 664	++	99.2
實施例 665	++	96.5

^a ++ 意謂 $IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$, + 意謂 $IC_{50} = 100-1000 \text{ nM}$,

意謂 $IC_{50} > 100 \text{ nM}$, - 意謂 $IC_{50} > 1000 \text{ nM}$ 。

中間物 I



3-[(S)-1-(4-氯-苯基)-乙基胺基]-1-苯基-丙-1-酮

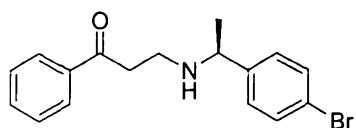
將 NEt_3 (60 mL)、接著 (S) -1-(4-氯-苯基)-乙基胺 (20.5 g) 添加至 3-氯-1-苯基-丙-1-酮 (23.2 g) 於四氫呋喃 (200 mL) 中之溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。接著濃縮溶液，將水 (100 mL) 添加至殘餘物中，且用第三丁基甲基醚萃取所得混合物。將經組合之有機萃取物用水及鹽水洗滌且乾燥 (MgSO_4)。移除溶劑後獲得標題化合物。

產量：38.0 g (定量)

質譜 (ESI⁺)： $m/z = 288/290$ (C1) $[\text{M}+\text{H}]^+$

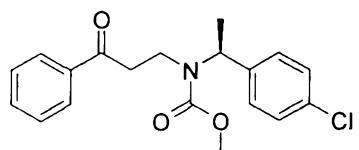
類似於中間物 I 獲得以下化合物：

3-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-1-苯基-丙-1-酮



質譜 (ESI⁺) : m/z = 332/334 (Br) [M+H]⁺

中間物 II



[(S)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-[3-側氨基-3-苯基-丙基]-胺

甲酸甲酯

以使溶液溫度維持於 20°C 與 26°C 之間的速率將溶解於二氯甲烷 (100 mL) 中之氯甲酸甲酯 (15.5 mL) 添加至 3-[(S)-1-(4-氯-苯基)-乙基胺基]-1-苯基-丙-1-酮 (38.0 g) 及 Na₂CO₃ (23.5 g) 於二氯甲烷 (100 mL) 與水 (100 mL) 之混合物中之混合物中。添加完成後，將溶液在周圍溫度下再攪拌 30 分鐘。接著，分離有機相且將水相用二氯甲烷萃取一次。將經組合之有機相用鹽水洗滌且乾燥 (MgSO₄)。接著，添加矽膠 (20 g) 且將所得混合物劇烈攪拌 30 分鐘。將矽膠藉由過濾而分離，用二氯甲烷 (200 mL) 洗滌，且於減壓下濃縮經組合之濾液以得到油狀物。用 iPr₂O (150 mL) 處理該油狀物以使標題化合物沈澱，將該標題化合物藉由過濾而分離，用石油醚 (30 mL) 洗滌且乾燥。濃縮濾液且將殘餘物溶解於石油醚 (60 mL) 中。將攪拌片刻後所

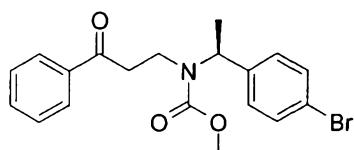
形成之沈澱物藉由過濾而分離，用石油醚（20 mL）洗滌，乾燥且與之前所獲得之沈澱物組合。

產量：38.2 g（理論值之 82%）

質譜（ESI⁺）： $m/z = 346/348$ (C1) $[M+H]^+$

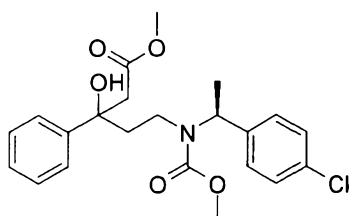
類似於中間物 II 獲得以下化合物：

$[(S)-1-(4\text{-溴}-苯基)-乙基]-(3\text{-側氧基}-3\text{-苯基-丙基})\text{-胺甲酸甲酯}$



質譜（ESI⁺）： $m/z = 390/392$ (Br) $[M+H]^+$

中間物 III



5-{[(S)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-甲氧羰基-氨基}-3-羥基-3-苯基-戊酸甲酯（兩種非鏡像異構物之混合物）

將 Et_2Zn （於己烷中之 1 M，55 mL）逐滴添加至溶解於 1,2-二氯乙烷（30 mL）中之 $[(S)-1-(4\text{-氯}-苯基)-乙基]-(3\text{-側氧基}-3\text{-苯基-丙基})\text{-胺甲酸甲酯}$ （3.80 g）中且在氫氣氣氛下冷卻至 0°C。接著，添加 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ （0.50 g），隨後逐

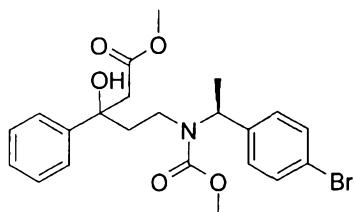
滴添加溶解於 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 中之溴乙酸甲酯 (1.0 mL)。將所得溶液在 0-5°C 下攪拌 1 小時且在周圍溫度下再攪拌 1.5 小時。將溶液傾於冰冷半飽和 NH₄Cl 水溶液 (150 mL) 中。添加二氯甲烷後，經矽藻土過濾混合物，該矽藻土用另一份二氯甲烷萃取。將有機相分離且用水洗滌且乾燥 (MgSO₄)。移除溶劑且藉由矽膠層析 (環己烷/乙酸乙酯 85:15->70:30) 來純化殘餘物以得到呈兩種非鏡像異構物之混合物形式的標題化合物。

產量：4.6 g (定量)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 420/422 (Cl) [M+H]⁺

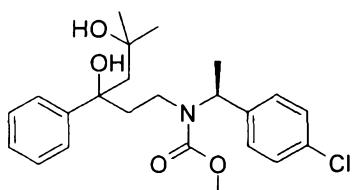
類似於中間物 III 獲得以下化合物：

5-{{[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-甲氧羰基-胺基}-3-羥基-3-苯基-戊酸甲酯 (兩種非鏡像異構物之混合物)}



質譜 (ESI⁺)：m/z = 464/466 (Br) [M+H]⁺

中間物 IV



[(S)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-[3,5-二羟基-5-甲基-3-苯基-己基]-胺甲酸甲酯（兩種非鏡像異構物之混合物）

將用四氫呋喃（3 mL）稀釋之 MeLi（於 Et_2O 中之 1.6 M，5.1 mL）添加至在氮氣氣氛下冷卻至 -75 °C 的 5-{{[(S)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-甲氧羰基-氨基}-3-羥基-3-苯基-戊酸甲酯（來自中間物 III 之產物，1.10 g）於四氫呋喃（8 mL）中之溶液中。將溶液在約 -70 °C 下攪拌 2.5 小時且接著傾於半飽和 NH_4Cl 水溶液（150 mL）中。用乙酸乙酯萃取所得混合物且將經組合之萃取物用鹽水洗滌且乾燥 (MgSO_4)。移除溶劑且藉由矽膠層析（環己烷/乙酸乙酯 85:15->70:30）來純化殘餘物以得到呈兩種非鏡像異構物之混合物形式的標題化合物。

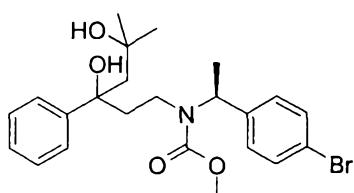
產量：0.62 g（理論值之 56%）

質譜（ESI⁺）： $m/z = 420/422 (\text{Cl}) [\text{M}+\text{H}]^+$

亦可使用 MeMgCl 替代如上文所述之 MeLi 來進行反應。

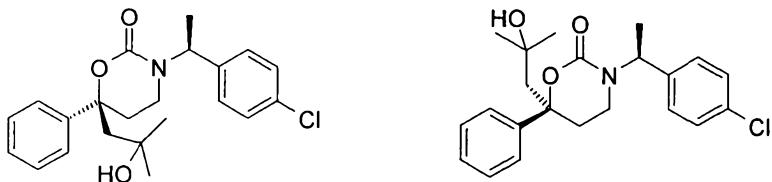
類似於中間物 IV 獲得以下化合物：

[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-[3,5-二羟基-5-甲基-3-苯基-己基]-胺甲酸甲酯（兩種非鏡像異構物之混合物）



質譜 (ESI⁺) : m/z = 464/466 (Br) [M+H]⁺

中間物 V



3-[*(S*)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-*(S*)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氫氮雜環己烷-2-酮及3-[*(S*)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-*(R*)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氫氮雜環己烷-2-酮

在氬氣氣氛下將 NaH (於礦物油中之 60%，0.15 g) 添加至 [*(S*)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-(*3,5*-二羥基-5-甲基-3-苯基-己基)-胺甲酸甲酯 (來自中間物 IV 之產物，0.60 g) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中。將所得混合物在回流溫度下攪拌 2.5 小時。接著，添加 NH₄Cl 水溶液且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 且濃縮。藉由矽膠層析 (環己烷/乙酸乙酯 60:40->0:100) 來純化殘餘物以得到兩種分離之標題化合物。

3-[*(S*)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-*(S*)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氫氮雜環己烷-2-酮：產量：40 mg (理論值之 7%)

質譜 (ESI⁺) : m/z = 388/390 (Cl) [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.80 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.01 (s, 2H), 2.08 (td, *J* = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.37-2.51 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 5.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H)。

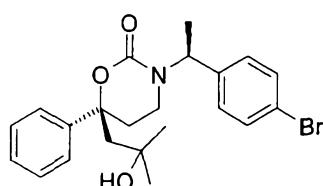
3-[(S)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-(R)-6-(2-羟基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮杂環己烷-2-酮：產量：93 mg (理論值之 17%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 388/390 (Cl) [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.81 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.03 (s, 2H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 5.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 4H)。

類似於中間物 V 獲得以下化合物：

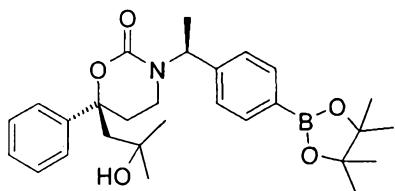
3-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-(S)-6-(2-羟基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮杂環己烷-2-酮



該化合物係藉由如上文所述進行層析將[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-(3,5-二羥基-5-甲基-3-苯基-己基)-胺甲酸甲酯與3-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-(R)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-

苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮之混合物（兩種非鏡像異構物之混合物）拆分成純非鏡像異構物而獲得。

中間物 VI



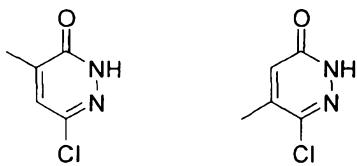
(S)-6-(2-羥 基 -2- 甲 基 -丙 基)-6- 苯 基
-3-{(S)-1-[4-(4,4,5,5-四 甲 基 -[1,3,2]二 氧 雜 環 戊 硼 烷 -2- 基)-
苯 基]-乙 基 }-[1,3] 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 }

將裝有攪拌棒、 $3\text{-}[(S)\text{-}1\text{-}(4\text{-溴-苯基})\text{-乙基}]\text{-}(S)\text{-}6\text{-}(2\text{-羥基-2-甲基-丙基})\text{-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮}$ (4.00 g)、雙(頻哪醇根基)二硼 (3.05 g)、 $1,1'\text{-雙(二苯基膦基)二茂鐵}$ (0.25 g)、KOAc (3.18 g) 及二甲亞碸 (30 mL) 之燒瓶用氬氣充氣 15 分鐘。接著，添加 $[1,1'\text{-雙(二苯基膦基)二茂鐵}]\text{-二氯鈀(II)二氯甲烷錯合物}$ (0.38 g) 且將所得混合物加熱至 90°C 且在此溫度下攪拌隔夜。冷卻至周圍溫度後，添加乙酸乙酯 (150 mL) 且將混合物用水 ($3 \times 50 \text{ mL}$) 及鹽水 (50 mL) 洗滌且乾燥 (MgSO_4)。於減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析 (環己烷/乙酸乙酯 33:66->0:100) 來純化殘餘物以得到呈無色固體狀之標題化合物。

產量：3.50 mg (理論值之 79%)

質譜 (ESI⁺)： $m/z = 480 [\text{M}+\text{H}]^+$

中間物 VII



6-氯-4-甲基-2H-噁唑-3-酮及 6-氯-5-甲基-2H-噁唑-3-酮

將 3,6-二氯-4-甲基噁唑 (6.60 g) 於 3.3 M NaOH 水溶液 (66 mL) 中之懸浮液在回流溫度下攪拌 2 小時。移除加熱浴且添加 50% 乙酸水溶液 (25 mL)。將水溶液調整至 pH 值 6 且將其後所形成之沈澱物藉由過濾而分離且用少許水洗滌。藉由矽膠層析 (環己烷/乙酸乙酯 90:10->0:100) 來純化沈澱物以得到兩種分離之標題化合物。

6-氯-4-甲基-2H-噁唑-3-酮：產量：2.70 g (理論值之 46%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 145/147 (Cl) [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 7.44 (不完全拆分 q, J = 1.3 Hz, 1H), 13.03 (寬 s, 1H)。

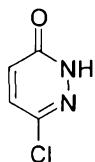
6-氯-5-甲基-2H-噁唑-3-酮：產量：1.90 g (理論值之 32%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 145/147 (Cl) [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 6.91 (不完全拆分 q, J = 1.3 Hz, 1H), 13.02 (寬 s, 1H)。

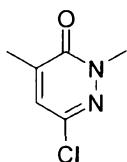
類似於中間物 VII 獲得以下化合物：

6-氯-2H-噁啡-3-酮



質譜 (ESI⁺)：m/z = 131/133 (C1) [M+H]⁺

中間物 VIII



6-氯-2,4-二甲基-2H-噁啡-3-酮

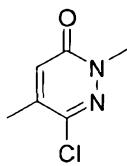
將碘代甲烷 (1.3 mL) 添加至 6-氯-4-甲基-2H-噁啡-3-酮 (2.70 g) 及 K₂CO₃ (3.40 g) 於二甲基甲醯胺 (27 mL) 中之混合物中。將所得混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。接著，添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。將經組合之有機萃取物用水及鹽水洗滌且乾燥 (MgSO₄)。移除溶劑後，獲得呈固體狀之標題化合物。

產量：2.97 g (理論值之 100%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 159/161 (C1) [M+H]⁺

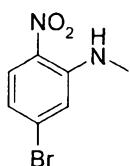
類似於中間物 VIII 獲得以下化合物：

6-氯-2,5-二甲基-2H-噁啡-3-酮



質譜 (ESI⁺) : m/z = 159/161 (C1) [M+H]⁺

中間物 IX



(5-溴-2-硝基-苯基)-甲基-胺

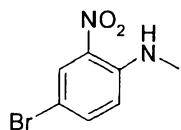
將甲胺（於四氫呋喃中之 2 M，11.4 mL）添加至 4-溴-2-氟-1-硝基-苯（2.50 g）及 K₂CO₃（1.90 g）於二甲基甲醯胺（40 mL）中之混合物中。將所得混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。接著，於減壓下濃縮混合物且添加二氯甲烷。將所得混合物用 0.5 M HCl 水溶液及鹽水洗滌且乾燥 (MgSO₄)。移除溶劑以得到呈固體狀之產物。

產量：2.60 g (理論值之 99%)

質譜 (ESI⁺) : m/z = 231/233 (Br) [M+H]⁺

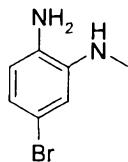
類似於中間物 IX 獲得以下化合物：

(4-溴-2-硝基-苯基)-甲基-胺



質譜 (ESI⁺) : m/z = 231/233 (Br) [M+H]⁺

中間物 X



4-溴-2-甲基胺基-苯胺

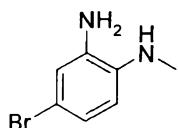
將 (5-溴-2-硝基-苯基)-甲基-胺 (2.60 g) 及阮尼鎳 (Raney nickel) (0.25 g) 於四氫呋喃 (100 mL) 中之混合物在室溫下於氬氣氣氛 (50 psi) 下震盪隔夜。接著，藉由過濾分離催化劑且於減壓下濃縮濾液以得到呈棕色油狀之粗標題化合物，其未經進一步純化而使用。

產量：2.20 g (理論值之 97%)

質譜 (ESI⁺) : m/z = 201/203 (Br) [M+H]⁺

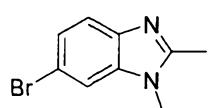
類似於中間物 X 獲得以下化合物：

5-溴-2-甲基胺基-苯胺



質譜 (ESI⁺) : m/z = 201/203 (Br) [M+H]⁺

中間物 XI



6-溴-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑

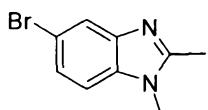
將 4-溴-2-甲基胺基-苯胺 (1.10 g) 於乙酸 (15 mL) 中之溶液在 130°C 下攪拌 2 小時。冷卻至周圍溫度後，於減壓下濃縮溶液且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將所得溶液用 10% K₂CO₃ 水溶液及鹽水洗滌且乾燥 (MgSO₄)。移除溶劑且藉由矽膠層析 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 99:1:0.1->9:1:0.1) 來純化剩餘物以得到呈固體狀之標題化合物。

產量：0.58 g (理論值之 47%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 225/227 (Br) [M+H]⁺

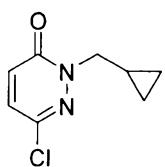
類似於中間物 XI 獲得以下化合物：

5-溴-1,2-二甲基-1H-苯并咪唑



質譜 (ESI⁺)：m/z = 225/227 (Br) [M+H]⁺

中間物 XII

6-氯-2-環丙基甲基-2H-嗒啉-3-酮

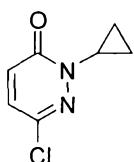
將環丙基甲基溴 (0.82 mL) 添加至 6-氯-2H-嗒啉-3-

酮 (1.0 g) 及 K_2CO_3 (2.10 g) 於二甲基甲醯胺 (10 mL) 中之混合物中。將所得混合物在 60°C 下攪拌隔夜。接著，添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。將經組合之有機萃取物用水及鹽水洗滌且乾燥 ($MgSO_4$)。移除溶劑後，藉由矽膠層析 ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 99:1:0.1) 來純化殘餘物以得到呈油狀之標題化合物。

產量：0.85 g (理論值之 60%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 185/187 (C1) [M+H]⁺

中間物 XIII



6-氯-2-環丙基-2H-噁啡-3-酮

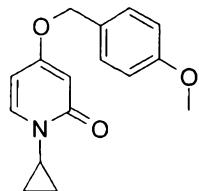
將裝有攪拌棒、6-氯-2H-噁啡-3-酮 (0.15 g)、環丙基硼酸 (0.30 g)、吡啶 (0.75 mL)、三乙胺 (0.8 mL) 及四氫呋喃 (5 mL) 之微波適用容器用氮氣充氣 5 分鐘。接著，添加 $Cu(OAc)_2$ (0.42 g) 且將混合物在微波爐中於 140°C 微波照射下攪拌 10 分鐘。接著，蒸發溶劑且添加水。用乙酸乙酯萃取所得混合物且用水及 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌經組合之有機萃取物。乾燥 ($MgSO_4$) 且移除溶劑後，藉由矽膠層析 ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 99:1:0.1->9:1:0.1) 來純化殘餘物以得到標題化合物。

產量：35 mg (理論值之 18%)

質譜 (ESI⁺) : m/z = 171/173 (C1) [M+H]⁺

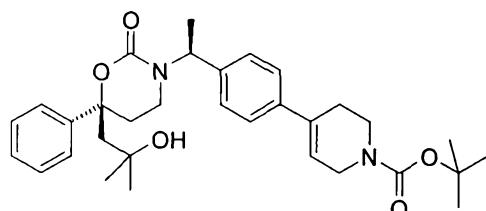
類似於中間物 XIII 獲得以下化合物：

1-環丙基-4-(4-甲氧基-苯氧基)-1H-吡啶-2-酮



質譜 (ESI⁺) : m/z = 272 [M+H]⁺

中間物 XIV



4-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氨基-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯

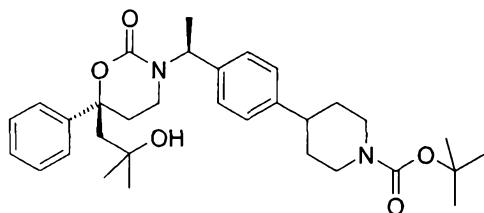
在氫氣氣氛下將二甲基甲醯胺 (5 mL) 添加至裝有攪拌棒、3-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮 (0.30 g)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氫雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯 (0.22 g)、K₂CO₃ (0.29 g) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鉑(II) (57 mg) 之燒瓶中。將所得混合物在 80°C 下攪拌隔夜。冷卻至周圍溫度後，添加水且用

乙酸乙酯萃取所得混合物。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$) 且濃縮。藉由矽膠層析 (環己烷/乙酸乙酯 40:60->0:100) 來純化殘餘物以得到標題化合物。

產量：0.35 g (理論值之 93%)

質譜 (ESI $^+$)：m/z = 535 [M+H] $^+$

中間物 XV



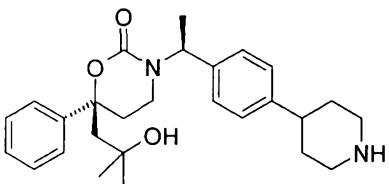
4-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氨基-6-苯基-[1,3]氫氮雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將 4-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氨基-6-苯基-[1,3]氫氮雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯 (0.34 g) 及 10% 鈀/碳 (60 mg) 於甲醇 (10 mL) 中之混合物在氫氣氣氛 (50 psi) 中震盪 4 小時。接著，藉由過濾分離催化劑且濃縮濾液以得到標題化合物。

產量：0.30 g (理論值之 88%)

質譜 (ESI $^+$)：m/z = 537 [M+H] $^+$

中間物 XVI

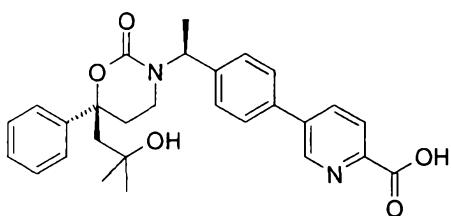


(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-3-[(S)-1-(4-哌啶
-4-基-苯基)-乙基]-[1,3]氫氮雜環己烷-2-酮

將三氟乙酸（0.40 mL）添加至 4-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氧基-6-苯基-[1,3]氫氮雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯（0.29 g）於二氯甲烷（10 mL）中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜。接著，添加更多二氯甲烷且使用飽和 NaHCO₃ 水溶液中和溶液。將有機相分離，用水洗滌且乾燥（MgSO₄）。於減壓下移除溶劑以得到標題化合物。

產量：0.22 g（理論值之 93%）

中間物 XVII



5-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氧基-6-
苯基-[1,3]氫氮雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-甲酸

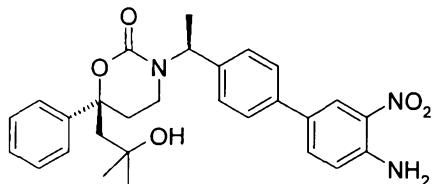
將 2 M Na₂CO₃ 水溶液（1.3 mL）添加至 (S)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-[(S)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二
氫雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基]-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮

(0.60 g) 及 5-溴-吡啶-2-甲酸甲酯 (0.41 g) 於二甲基甲醯胺 (4 mL) 中之溶液中。將所得混合物用氫氣充氣 10 分鐘，隨後添加 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鉑(II)二氯甲烷錯合物 (61 mg)。將混合物加熱至 100°C 且在此溫度下攪拌隔夜。冷卻至周圍溫度後，將混合物用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水萃取。將水性萃取物組合，使用檸檬酸酸化 (pH 值約 5-6) 且用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (約 10:1) 萃取。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥 (MgSO_4)。移除溶劑且藉由矽膠層析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2->50:50) 來純化殘餘物以得到呈樹脂狀固體之標題化合物。

產量：0.44 g (理論值之 73%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 475 [M+H]⁺

中間物 XVIII



3-[(S)-1-(4'-氨基-3'-硝基-聯苯-4-基)-乙基]-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮

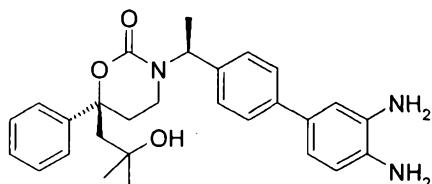
將裝有攪拌棒、3-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮 (1.00 g)、2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜環戊硼烷-2-基)-苯基胺 (0.92 g) 及 2 M Na_2CO_3 水溶液 (2.3 mL) 之燒瓶用氫氣充氣 15 分鐘。接著，添加 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-

二氯鉑(II)二氯甲烷錯合物 (57 mg) 且將混合物在 100°C 下攪拌隔夜。冷卻至周圍溫度後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$) 且濃縮。藉由矽膠層析 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 98:2->80:20) 來純化殘餘物以得到呈油狀之標題化合物，使用乙酸乙酯與 iPr_2O (約 10:1) 之混合物使其結晶。

產量：0.53 g (理論值之 93%)

質譜 (ESI $^+$)：m/z = 490 [M+H] $^+$

中間物 XIX



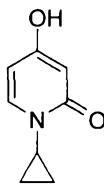
3-[(S)-1-(3',4'-二胺基-聯苯-4-基)-乙基]-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮

將 3-[(S)-1-(4'-胺基-3'-硝基-聯苯-4-基)-乙基]-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮 (0.50 g) 及 10%鉑/碳 (0.10 g) 於甲醇 (10 mL) 與四氫呋喃 (10 mL) 之混合物中之混合物在室溫下於氫氣氣氛 (3 巴) 中震盪 3.5 小時。接著，藉由過濾分離催化劑且於減壓下濃縮濾液以得到呈油狀之標題化合物。

產量：0.46 g (理論值之 97%)

質譜 (ESI $^+$)：m/z = 460 [M+H] $^+$

中間物 XX



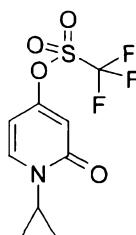
1-環丙基-4-羥基-1H-吡啶-2-酮

將三氟乙酸（1 mL）添加至裝有攪拌棒及 1-環丙基-4-(4-甲氧基-苄氧基)-1H-吡啶-2-酮（0.17 g）之燒瓶中且在冰/EtOH 溶中冷卻。將所得混合物在冷卻下攪拌 1.5 小時且在周圍溫度下再攪拌 4.5 小時。接著，於減壓下濃縮溶液且將殘餘物用第三丁基甲基醚濕磨且乾燥以得到呈固體狀之標題化合物。

產量：0.10 g（定量）

質譜（ESI⁺）： $m/z = 152 [M+H]^+$

中間物 XXI



三氟-甲烷磺酸 1-環丙基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-4-基酯

將三氟甲烷磺酸酐（0.12 mL）添加至裝有攪拌棒、1-環丙基-4-羥基-1H-吡啶-2-酮（0.10 g）、NEt₃（0.24 mL）及二氯甲烷（8 mL）之燒瓶中且在冰/EtOH 溶中冷卻。將所得

混合物在冷卻下攪拌 2 小時且在周圍溫度下再攪拌 2 小時。接著，將溶液用二氯甲烷稀釋且相繼用水、 NaHCO_3 水溶液及水洗滌。乾燥 (MgSO_4) 有機溶液，移除溶劑，且藉由矽膠層析 (二氯甲烷/甲醇 99:1->90:10) 來純化殘餘物以得到呈樹脂狀固體之標題化合物。

產量：0.07 g (理論值之 36%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 284 [M+H]⁺

中間物 XXII



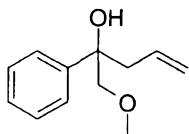
5-溴-1-環丙基甲基-1H-吡啶-2-酮

在室溫下將 KO^tBu (0.68 g) 添加至 5-溴-1H-吡啶-2-酮 (1.00 g) 於四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中。攪拌 30 分鐘後，將環丙基甲基溴 (0.77 mL) 及二甲基甲醯胺 (3 mL) 添加至懸浮液中且將所得混合物溫至 70°C。將混合物在 70 °C 下攪拌 2 小時後，反應完成。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋且用水 (2×20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌。接著，乾燥 (MgSO_4) 溶液且移除溶劑以得到呈無色油狀之標題化合物。

產量：1.18 g (理論值之 90%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 228/230 (Br) [M+H]⁺

中間物 XXIII



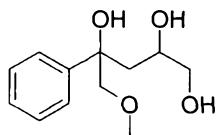
1-甲氧基-2-苯基-戊-4-烯-2-醇

在室溫下將溶解於四氫呋喃(50 mL)中之2-甲氧基-1-苯基-乙酮(5.00 g)添加至於四氫呋喃(21 mL)中之2 M氯化烯丙基鎂中。將溶液在室溫下攪拌3小時且接著添加10% NH₄Cl水溶液(50 mL)。用第三丁基甲基醚(3 × 50 mL)萃取所得混合物且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌經組合之萃取物。蒸發溶劑以得到呈無色油狀之標題化合物。

產量：6.40 g (定量)

質譜(ESI⁺)：m/z = 175 [M+H-H₂O]⁺

中間物 XXIV



5-甲氧基-4-苯基-戊烷-1,2,4-三醇

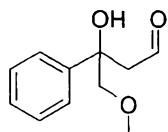
將OsO₄(於水中之4%，2 mL；或者，可使用K₂OsO₄)、接著N-甲基-嗎福林-N-氧化物(5.20 g)添加至於冰浴中冷卻的1-甲氧基-2-苯基-戊-4-烯-2-醇(1.10 g)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中。移除冷卻浴且將溶液在室溫下攪拌隔夜。接著，添加10% Na₂S₂O₅水溶液(10 mL)且將所得混合物

在室溫下再攪拌 1.5 小時。於減壓下移除有機溶劑後，用乙酸乙酯萃取剩餘混合物。將經組合之萃取物用鹽水洗滌且乾燥 ($MgSO_4$)。蒸發溶劑以得到優良純度（約 95%）之標題化合物。

產量：1.20 g (理論值之 96%)

質譜 (ESI⁻)：m/z = 225 [M-H]⁻

中間物 XXV

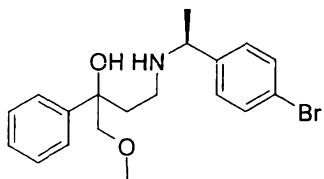


3-羥基-4-甲氧基-3-苯基-丁醛

將 $NaIO_4$ (5.20 g) 添加至於冰浴中冷卻的 5-甲氧基-4-苯基-戊烷-1,2,4-三醇 (1.10 g)、二氯甲烷 (10 mL) 及水 (5 mL) 之混合物中。在冷卻浴中溫至周圍溫度的同時劇烈攪拌混合物，且在此溫度下進一步攪拌隔夜。接著，添加水 (20 mL) 及二氯甲烷 (50 mL)，分離有機層，且用二氯甲烷 (2×25 mL) 萃取水層。將經組合之有機相用水洗滌且乾燥 ($MgSO_4$)。移除溶劑後，得到標題化合物，其直接經受下一反應步驟 (二醇斷裂)。

產量：0.94 g (定量)

中間物 XXVI



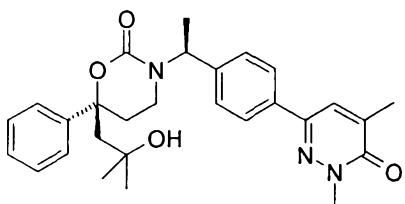
4-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-1-甲氧基-2-苯基-丁-2-醇

在約 10-15°C 下將 (S)-1-(4-溴-苯基)-乙基胺 (0.93 g)、NaB(OAc)₃ (0.98 g) 及乙酸 (0.27 mL) 以特定順序添加至 3-羥基-4-甲氧基-3-苯基-丁醛 (0.90 g) 於四氫呋喃 (20 mL) 中之溶液中。移除冷卻浴且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。接著，添加水 (50 mL) 及 1 M NaOH 水溶液 (20 mL) 且將所得混合物再攪拌 30 分鐘。用乙酸乙酯萃取混合物且用水及鹽水洗滌經組合之萃取物。乾燥 (MgSO₄) 後，移除溶劑以得到標題化合物，其未經進一步純化而經受後續反應步驟。

產量：1.80 g (定量)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 378/380 (Br) [M+H]⁺

實施例 666



3-{(S)-1-[4-(1,5-二甲基-6-側氨基-1,6-二氫-2H-噁啡-3-基)-苯基]-乙基}-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]

氧氮雜環己烷-2-酮

將 2 M Na_2CO_3 水溶液 (0.31 mL) 添加至 (*S*)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-3-[(*S*)-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)苯基)乙基]-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮 (0.15 g) 及 6-氯-2,4-二甲基-2H-噁啡-3-酮 (75 mg) 於二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之溶液中。將所得混合物用氮氣充氣 10 分鐘，隨後添加 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鉑(II) (15 mg)。將混合物加熱至 100°C 且在此溫度下攪拌隔夜。冷卻至周圍溫度後，添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將經組合之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4) 且濃縮。藉由矽膠層析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2->80:20) 來純化殘餘物以得到標題化合物。

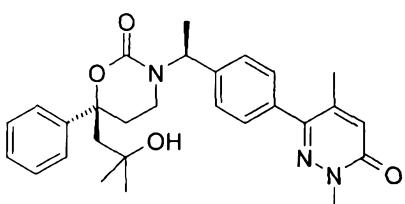
產量：0.10 g (理論值之 67%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 476 [M+H]⁺

類似於實施例 666 獲得以下化合物：

實施例 667

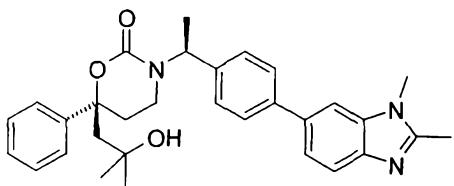
3-{(*S*)-1-[4-(1,4-二甲基-6-側氨基-1,6-二氫-噁啡-3-基)-苯基]-乙基}-(*S*)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮



質譜 (ESI⁺) : m/z = 476 [M+H]⁺

實施例 668

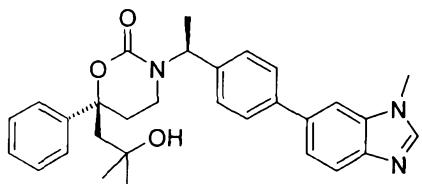
3-{(S)-1-[4-(2,3-二甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-苯基]-乙基}-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮



質譜 (ESI⁺) : m/z = 498 [M+H]⁺

實施例 669

(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-{(S)-1-[4-(3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-苯基]-乙基}-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮

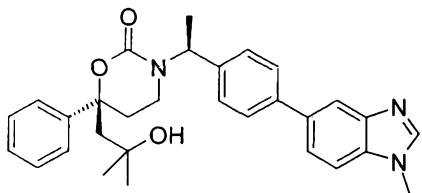


質譜 (ESI⁺) : m/z = 484 [M+H]⁺

實施例 670

(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-{(S)-1-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯基]-乙基}-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮

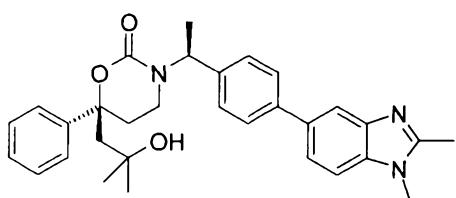
200911796



質譜 (ESI⁺) : m/z = 484 [M+H]⁺

實施例 671

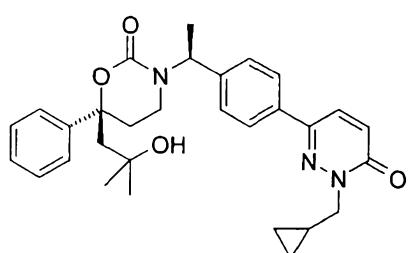
3-{(S)-1-[4-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-苯基]-乙基}-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮



質譜 (ESI⁺) : m/z = 498 [M+H]⁺

實施例 672

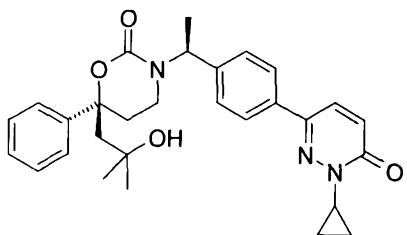
3-{(S)-1-[4-(1-環丙基甲基-6-側氨基-1,6-二氫-噁啡-3-基)-苯基]-乙基}-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮



質譜 (ESI⁺) : m/z = 502 [M+H]⁺

實施例 673

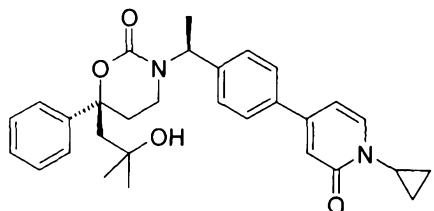
3-<{(S)-1-[4-(1-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫-噁唑-3-基)-苯基]-乙基}-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧化雜環己烷-2-酮



質譜 (ESI⁺) : m/z = 488 [M+H]⁺

實施例 674

3-<{(S)-1-[4-(1-環丙基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-4-基)-苯基]-乙基}-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧化雜環己烷-2-酮

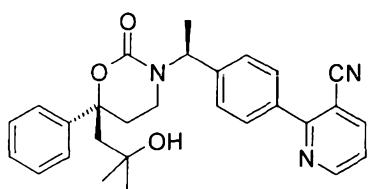


質譜 (ESI⁺) : m/z = 487 [M+H]⁺

實施例 675

2-(4-<{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氧基-6-苯基-[1,3]氧化雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基)-菸鹼腈

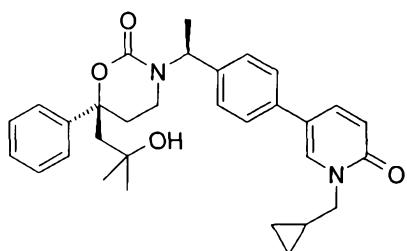
200911796



質譜 (ESI⁻) : m/z = 500 [M+HCOO]⁻

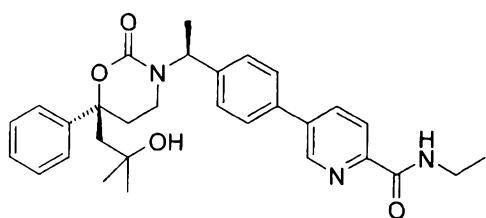
實施例 676

3-{{(S)-1-[4-(1-環丙基甲基-6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧化氮雜環己烷-2-酮



質譜 (ESI⁺) : m/z = 501 [M+H]⁺

實施例 677



5-{{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氨基-6-苯基-[1,3]氧化氮雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基}-吡啶-2-甲酸乙基醯胺

在室溫下將 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘四氟硼酸鹽 (75 mg) 添加至 5-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氧基-6-苯基-[1,3]氫氮雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-甲酸 (0.10 g) 及二異丙基乙基胺 (50 μL) 於二甲基甲醯胺 (1 mL) 中之溶液中。將所得溶液攪拌 25 分鐘，隨後添加二乙胺 (於水中之 70%，50 μL)。將溶液在室溫下攪拌隔夜且接著於減壓下濃縮。藉由逆相 HPLC (MeCN/H₂O) 純化粗產物以得到呈泡沫狀固體之標題化合物。

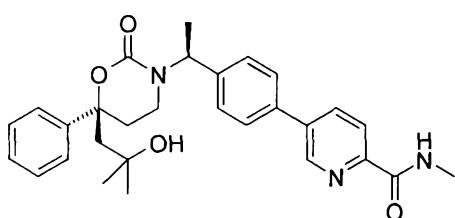
產量：25 mg (理論值之 24%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 502 [M+H]⁺

類似於實施例 677 獲得以下化合物：

實施例 678

5-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氧基-6-苯基-[1,3]氫氮雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-甲酸甲基醯胺

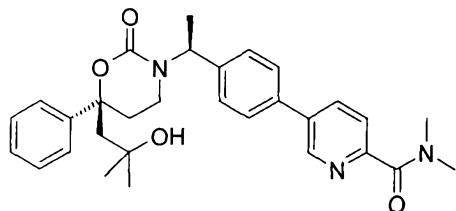


質譜 (ESI⁺)：m/z = 488 [M+H]⁺

實施例 679

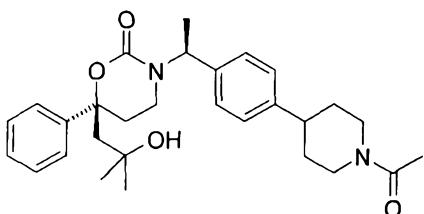
(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氧基-6-苯

基-[1,3]氧氮雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-甲酸二甲基醯胺



質譜 (ESI⁺) : m/z = 502 [M+H]⁺

實施例 680



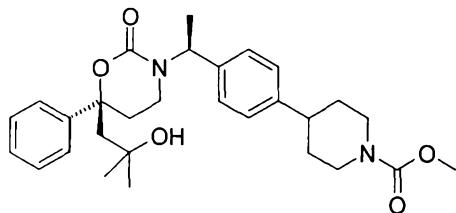
3-{(S)-1-[4-(1-乙醯基-哌啶-4-基)-苯基]-乙基}-[S]-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮

在室溫下將三乙胺 (0.10 mL)、乙酸酐 (50 μL) 及 4-二甲基胺基吡啶 (5 mg) 連續添加至溶解於四氫呋喃 (5 mL) 中之 (S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-3-[(S)-1-(4-哌啶-4-基-苯基)-乙基]-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮 (0.12 g) 中。將溶液在室溫下攪拌 4 小時且接著用乙酸乙酯稀釋。將所得溶液用飽和 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌且乾燥 (Na₂SO₄)。移除溶劑後，藉由矽膠層析 (CH₂Cl₂/MeOH 98:2->90:10) 來純化殘餘物以得到呈無色泡沫狀固體之標題化合物。

產量：80 mg (理論值之 61%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 479 [M+H]⁺

實施例 681



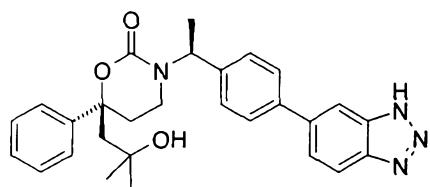
4-(4-{(S)-1-[(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-側氧基-6-苯基-[1,3]氧化氮雜環己烷-3-基]-乙基}-苯基)-哌啶-1-甲酸甲酯

在室溫下將三乙胺 (0.10 mL) 及氯甲酸甲酯 (24 μL) 連續添加至溶解於二氯甲烷 (5 mL) 中之 (S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-3-[(S)-1-(4-哌啶-4-基-苯基)-乙基]-[1,3] 氧氮雜環己烷-2-酮 (0.12 g) 中。將所得溶液在室溫下攪拌隔夜且接著用二氯甲烷稀釋。將所得溶液用水及鹽水洗滌且乾燥 (Na₂SO₄)。移除溶劑後，藉由矽膠層析 (CH₂Cl₂/MeOH 99:1->90:10) 來純化殘餘物以得到呈泡沫狀固體之標題化合物。

產量：100 mg (理論值之 70%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 495 [M+H]⁺

實施例 682



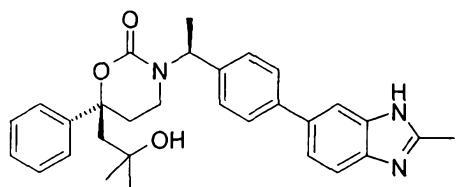
3-{(S)-1-[4-(3H-苯并三唑-5-基)-苯基]-乙基}-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮

將 NaNO₂ (0.16 g) 於水 (2 mL) 中之溶液逐滴添加至 3-[(S)-1-(3',4'-二胺基-聯苯-4-基)-乙基]-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮 (0.43 g) 於乙酸 (10 mL) 中之冰冷溶液中。將所得混合物在冷卻下攪拌 2 小時且在室溫下再攪拌 1 小時。接著，添加水 (100 mL) 且用乙酸乙酯萃取所得混合物。將經組合之有機萃取物用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌且乾燥 (Na₂SO₄)。移除溶劑且藉由矽膠層析 (乙酸乙酯/MeOH 98:2->80:20) 來純化殘餘物以得到呈泡沫狀固體之標題化合物。

產量：0.30 g (理論值之 69%)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 471 [M+H]⁺

實施例 683



(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-3-{(S)-1-[4-(2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-苯基]-乙基}-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮

將溶解於乙酸 (2 mL) 中之 3-[(S)-1-(3',4'-二胺基-聯苯-4-基)-乙基]-(S)-6-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-苯基-[1,3] 氧氮雜環己烷-2-酮 (120 mg) 在 150°C 微波照射下攪拌 30 分鐘。冷卻至周圍溫度後，於減壓下濃縮混合物且藉由逆相 HPLC (MeCN/H₂O) 純化殘餘物以得到標題化合物。

產量：77 mg（理論值之 61%）

質譜 (ESI⁺) : m/z = 484 [M+H]⁺

實施例 684 及 685



3-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-(R)-6-甲氧基甲基-6-苯基-[1,3]氧氮杂环己烷-2-酮及 3-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-(S)-6-甲氧基甲基-6-苯基-[1,3]氧氮杂环己烷-2-酮

將三光氣 (157 mg) 添加至 4-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基
胺基]-1-甲氧基-2-苯基-丁-2-醇 (1:1 非鏡像異構物混合物，
200 mg) 及 Et₂NiPr₂ (91 μL) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之冰
冷溶液中。將所得溶液在冷卻下攪拌 2 小時且在室溫下攪
拌隔夜。接著，於減壓下濃縮溶液且藉由逆相 HPLC
(MeCN/H₂O/NH₃) 純化殘餘物以得到呈獨立溶離份形式之
標題化合物。

實施例 685：3-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-(R)-6-甲氧基
甲基-6-苯基-[1,3]氮雜環己烷-2-酮

產量：45 mg (理論值之 21%)

質譜 (ESI⁺) : m/z = 404 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.19 (td, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.49 (d, AB 信號之 B 部分, J = 10.6 Hz, 1H), 3.53 (d, AB 信號之 A 部分, J = 10.6 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.80 (dm, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (dm, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 5H)。

實施例 685：3-[(S)-1-(4-溴-苯基)-乙基]-(S)-6-甲氧基甲基-6-苯基-[1,3]氫氮雜環己烷-2-酮

產量：45 mg (理論值之 21%)

質譜 (ESI⁺) : m/z = 404 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.48 (d, AB 信號之 B 部分, J = 10.6 Hz, 1H), 3.55 (d, AB 信號之 A 部分, J = 10.6 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (dm, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.45 (m, 5H), 7.53 (dm, J = 8.4 Hz, 2H)。

生物測試實施例 3

用偵測由人肝微粒體自皮質固酮 (cortisterone) 產生之皮質醇的 HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence, 均相時差式螢光) 技術 (cisbio international, France) 測定測試化合物對 11β-HSD1 之試管內抑制。簡言

之，將化合物在 37°C 下於含有 NADPH (200 μM) 及皮質酮 (80 nM) 之 Tris 緩衝液 (20 mM tris, 5 mM EDTA, pH 6.0) 中培育 1 小時。接著用競爭性免疫檢定偵測反應中所產生之皮質醇，該免疫檢定涉及兩種 HTRF 結合物：與 XL665 連接之皮質醇及用銷穴狀化合物標記之抗皮質醇抗體。偵測反應之培育時段典型地為 2 小時。藉由讀取孔之時差式螢光 (Ex 320/75 nm; Em 615/8.5 nm 及 665/7.5 nm) 來測定皮質醇之量。接著計算兩種發射信號之比率 (Em665 × 10000/Em615)。各檢定含有使用替代化合物之媒劑對照組的培育以作為非抑制皮質醇產生之對照組 (100% CTL; 「高值」) 以及使用甘珀酸之培育以作為完全抑制酶及皮質醇背景之對照組 (0% CTL; 「低值」)。各檢定亦含有皮質醇之校準曲線以將螢光數據轉換成皮質醇濃度。

生物測試 3 之生物檢定結果表

實施例	IC ₅₀ (nM)	實施例	IC ₅₀ (nM)	實施例	IC ₅₀ (nM)
666	++	673	++	680	++
667	+	674	++	681	++
668	++	675	+	682	+
669	++	676	++	684	+
670	++	677	++	685	+
671	++	678	++		
672	++	679	++		

^a ++ 意謂 IC₅₀ □ 100 nM, + 意謂 IC₅₀ = 100-1000 nM,
意謂 IC₅₀ > 100 nM, - 意謂 IC₅₀ > 1000 nM。

本發明之化合物適用於改善或治療降低皮質醇含量可有效治療疾病病況之病症或疾病。因此，本發明之化合物

可用於治療或預防糖尿病、肥胖、代謝症候群症狀、葡萄糖耐受不良、高血糖症、高血壓、高脂質血症、胰島素抵抗、心血管疾病、血脂異常、動脈粥樣硬化、脂肪營養不良、骨質疏鬆症、青光眼、庫欣氏症候群、艾迪森氏病、與糖皮質激素療法相關之內臟脂肪型肥胖、抑鬱、焦慮、阿茲海默氏病（Alzheimer's disease）、癡呆、認知衰退（包括年齡相關之認知衰退）、多囊性卵巢症候群、不孕症及性腺高能症。另外，該等化合物調節免疫系統之 B 細胞及 T 細胞之功能且由此可用於治療諸如結核病、麻瘋病及牛皮癬之疾病。其亦可用於促進創口癒合，尤其在糖尿病患者中。

與 11β -HSD1 活性相關之額外疾病或病症包括選自由以下各病組成之群的彼等疾病或病症：脂質失調、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、低 HDL 含量、高 LDL 含量、血管再狹窄、胰腺炎、腹型肥胖、神經退化性疾病、視網膜病、腎病、神經病、糖尿病、冠心病、中風、周邊血管疾病、庫欣氏症候群、高胰島素血症、病毒性疾病及 X 症候群。

因此，本發明之醫藥組合物可替代地或除式 I 化合物以外包含式 I 化合物之醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之前藥或醫藥活性代謝物及一或多種醫藥學上可接受之載劑。或者，本發明之醫藥組合物可包含式 I、式 Ia-I 之化合物或其醫藥用鹽作為該醫藥組合物中之唯一醫藥活性劑。所揭示之 11β -HSD1 抑制劑可單獨使用或在與一或多種用

於治療糖尿病、血脂異常、心血管疾病、高血壓、肥胖、癌症或青光眼之額外藥劑之組合療法中使用。

本發明之組合物為 11β -HSD1 抑制劑。該等組合物含有針對 11β -HSD1 之平均抑制常數 (IC_{50}) 低於約 1,000 nM、較佳低於約 100 nM、更佳低於約 50 nM、甚至更佳低於約 5 nM 及最佳低於約 1 nM 的化合物。

本發明包括一種治療或改善有需要之個體的 11β -HSD1 介導之病症的治療方法，其包含將有效量之式 I 化合物或其鏡像異構物、非鏡像異構物或醫藥學上可接受之鹽或其組合物投予有需要之個體。如本文所用之「治療」包括治療性治療與預防性治療。治療性治療包括減少與疾病或病狀相關之症狀及/或增加患有該疾病或病症之個體的壽命。預防性治療包括在處於發展疾病或病狀之危險下之個體中延緩該疾病或病狀發作或在處於發展疾病或病狀之危險下之個體中減少個體將接著發展該疾病或病狀的可能性。

本發明之一具體實例包括在與一或多種用於治療糖尿病、血脂異常、心血管疾病、高血壓、肥胖、癌症或青光眼之額外藥劑之組合療法中投予式 I 之 11β -HSD1 抑制性化合物或其組合物。用於治療糖尿病之藥劑包括胰島素，諸如 Humulin®(Eli Lilly)、Lantus®(Sanofi Aventis)、Novolin (Novo Nordisk) 及 Exubera®(Pfizer)；PPAR γ 促效劑，諸如 Avandia®(順丁烯二酸羅格列酮 (rosiglitazone maleate)，GSK) 及 Actos®(鹽酸吡格列酮 (pioglitazone hydrochloride)，Takeda/Eli Lilly)；磺醯脲，諸如 Amaryl®

(格列美脲 (glimepiride) , Sanofi Aventis) 、 Diabeta® (格列本脲 (glyburide) , Sanofi Aventis) 、 Micronase®/Glynase® (格列本脲 , Pfizer) 及 Glucotrol®/Glucotrol XL®(格列吡咁 (glipizide) , Pfizer)；美格替耐 (meglitinide) , 諸如 Prandin®/NovoNorm® (諾和隆 (repaglinide) , Novo Nordisk) 、 Starlix® (那格列奈 (nateglinide) , Novartis) 及 Glufast® (米格列奈 (mitiglinide) , Takeda) ；雙胍，諸如 Glucophage®/Glucophage XR® (鹽酸二甲雙胍 (metformin HCl) , Bristol Myers Squibb) 及 Glumetza (鹽酸二甲雙胍 , Depomed) ；四氫噻唑二酮；支鏈澱粉類似物、GLP-1 類似物；DPP-IV 抑制劑；PTB-1B 抑制劑；蛋白激酶抑制劑 (包括 AMP 活化蛋白激酶抑制劑) ；升糖素拮抗劑、肝糖合成酶激酶-3 β 抑制劑；葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑；肝糖磷酸化酶抑制劑；鈉葡萄糖共轉運體抑制劑；及 α -葡萄糖苷酶抑制劑，諸如 Precose®/Glucobay®/Prandase®/Glucor® (糖祿 (acarbose) , Bayer) 及 Glyset® (米格列醇 (miglitol) , Pfizer)。用於治療血脂異常及心血管疾病之藥劑包括斯達汀 (statin) 、纖維酸酯 (fibrate) 及依澤替米貝 (ezetimibe)。用於治療高血壓之藥劑包括 α -阻斷劑、 β -阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑、雙重 ACE 及中性肽鏈內切酶 (NEP) 抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑 (ARB) 、醛固酮合成酶抑制劑、醛固酮受體拮抗劑或內皮素受體拮抗劑。用於治療肥胖之藥劑包括羅氏

鮮 (orlistat)、苯丁胺 (phentermine)、諾美婷 (sibutramine) 及利莫那班 (rimonabant)。

本發明之一具體實例包括在與一或多種其他 11β -HSD1 抑制劑（該等抑制劑亦為式 I 化合物抑或不同類/種之化合物）或與組合產品之組合療法中投予式 I 之 11β -HSD1 抑制性化合物或其組合物，該等組合產品為諸如 Avandamet®(鹽酸二甲雙胍與順丁烯二酸羅格列酮，GSK)、Avandaryl® (格列美脲與順丁烯二酸羅格列酮，GSK)、Metaglip® (格列吡咗與鹽酸二甲雙胍，Bristol Myers Squibb) 及 Glucovance® (格列本脲與鹽酸二甲雙胍，Bristol Myers Squibb)。

本發明之化合物可以多種經口及非經腸劑型製備及投予。因此，本發明之化合物可藉由注射投予，亦即，靜脈內、肌肉內、皮內、皮下、十二指腸內或腹膜內。另外，本發明之化合物可經鼻內或經皮投予。熟習此項技術者將顯而易見，以下劑型可包含本發明化合物或本發明化合物之相應醫藥學上可接受之鹽作為活性成份。

對於自本發明之化合物製備醫藥組合物而言，醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體。固體形式製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁膠劑、栓劑及可分散顆粒。固體載劑可為一或多種亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封材料之物質。在散劑中，載劑為與細粉狀活性成份混合之細粉狀固體。

在錠劑中，活性成份與具有必要黏合特性之載劑以合適比例混合且壓製成所要形狀及尺寸。

散劑及錠劑較佳含有約 1%至約 70%之活性成份。合適之載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其類似物。錠劑、散劑、扁膠劑、口含劑、速融條、膠囊及丸劑可用作適合於經口投藥之含有活性成份的固體劑型。

對於製備栓劑而言，首先使諸如脂肪酸甘油酯混合物或可可脂之低熔點蠟熔融且將活性成份均勻分散於其中，如藉由攪拌。接著將熔融之均質混合物傾於適宜尺寸之模具中，使之冷卻且從而凝固。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液、保留灌腸劑及乳液，例如水或水-丙二醇溶液。對於非經腸注射而言，液體製劑可以於聚乙二醇水溶液中之溶液形式調配。

適合於經口投藥之水溶液可藉由將活性成份溶解於水中且必要時添加合適之著色劑、香料、穩定劑及增稠劑來製備。用於經口投藥之水性懸浮液可藉由將細粉狀活性成份與諸如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉之黏性物質及其他熟知之懸浮劑一起分散於水中來製備。

醫藥組合物較佳呈單位劑型。在該形式中，組合物細分成含有適當量之活性成份的單位劑量。單位劑型可為封裝製劑，該包裝含有離散量之（例如）於小瓶或安瓿中之

錠劑、散劑及膠囊。又，單位劑型本身可為錠劑、扁膠劑、膠囊或口含劑，或其可為適當量之呈封裝形式之此等劑型中之任一者。

單位劑量製劑中活性成份之量可自約 0.1 mg 至約 1000.0 mg、較佳自約 0.1 mg 至約 100 mg 變化或調整。然而，劑量可視患者需求、治療中之病狀之嚴重性及使用中之化合物而變。特定情況之適當劑量的確定處於此項技術內。又，必要時，醫藥組合物可含有其他相容治療劑。

在治療性治療中或作為 11β -HSD1 抑制劑或細胞中皮質醇產生之抑制劑之使用方法，活性成份較佳以如上文所揭示之固體劑型經口投予，其量為每個日劑量約 0.1 mg 至約 100 mg，其中該劑量每日投予一次或一次以上。

本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案皆以引用的方式併入本文中，其引用程度就如同各個別公開案或專利申請案特定及個別地指定為已以引用的方式併入一般。當然，本文中所述之實施例及具體實例僅為達成說明之目的，且應瞭解，本發明在不脫離隨附申請專利範圍之適當範疇或公正含義之情況下易作修改、變更及改變。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

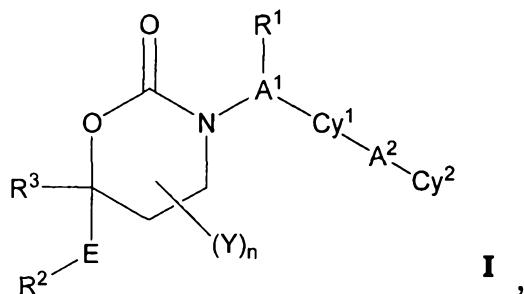
本發明係關於式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Il)之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物，該等物質適用於治療性治療哺乳動物之與 11β -HSD1之調節或抑制相關之疾病。本發明進一步關於該等新穎化合物之醫藥組合物及其用於減少或控制細胞中之皮質醇產生或抑制細胞中皮質酮轉化成皮質醇之方法。

六、英文發明摘要：

This invention relates to novel compounds of the Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih); (Ii); (Ij), (Ik), (Il) pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions thereof, which are useful for the therapeutic treatment of diseases associated with the modulation or inhibition of 11β -HSD1 in mammals. The invention further relates to pharmaceutical compositions of the novel compounds and methods for their use in the reduction or control of the production of cortisol in a cell or the inhibition of the conversion of cortisone to cortisol in a cell.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



其中：

R^1 為 (a) 不存在或 (b) 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炫基、(C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷氧基、或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氨基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S^- 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 。

$R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、雜
 環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1-C_3) 伸烷基、氧與 Cy^1 連
 接之 CH_2CH_2O 、或羧基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基且視情
 況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、
 碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6)
 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、羥基 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_4-C_7) 環烷基
 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、鹵基 (C_2-C_6) 烯基、羥基 (C_2-C_6) 烯基、
 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_2-C_4) 炔基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、
 鹵基 (C_3-C_6) 環烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_1-C_6) 烷
 氧基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、鹵基 (C_1-C_6)
 烷氧基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷氧基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、
 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_3-C_6) 環烷硫基、 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、
 鹵基 (C_1-C_6) 烷硫基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷硫基、鹵基 (C_4-C_7) 環
 烷基烷硫基、 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、
 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、鹵基
 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、
 (C_1-C_6) 烷礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷礦醯基、 (C_4-C_7) 環烷基烷
 礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷礦醯基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷礦醯基、鹵
 基 (C_4-C_7) 環烷基烷礦醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、二 (C_1-C_6) 烷
 基胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷
 氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧羧基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6)

烷基氨基羧基、二(C_1-C_6)烷基氨基羧基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基氨基羧基、雜環基羧基、(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、齒基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基、側氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基羧基、(C_3-C_6)環烷基羧基、(C_3-C_6)環烷基氨基羧基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)烷基}氨基羧基、二(C_3-C_6)環烷基氨基羧基、(C_3-C_6)環烷基氨基磺醯基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)烷基}氨基磺醯基、二(C_3-C_6)環烷基氨基磺醯基、氰基(C_1-C_6)烷基、氨基羧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基羧基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基氨基羧基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基氨基羧基(C_1-C_6)烷基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)烷基}氨基羧基(C_1-C_6)烷基及二(C_3-C_6)環烷基氨基羧基(C_1-C_6)烷基；

A^2 為 (a) 鍵結、O、S 或 NR^4 ；或 (b) (C_1-C_3)伸烷基或(C_1-C_2)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

Cy^2 為 (a) 氢或 (b) 芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、

氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羟基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、羟基(C₃-C₆)环烷基、(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、卤基(C₂-C₆)烯基、羟基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₃-C₆)环烷基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₄-C₇)环烷基烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₃-C₆)环烷氧基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)环烷硫基、(C₄-C₇)环烷基烷硫基、卤基(C₁-C₆)烷硫基、卤基(C₃-C₆)环烷硫基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷亚磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、(C₁-C₆)烷磺酰基、(C₃-C₆)环烷磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基、杂环基羰基、(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、

雜芳基、側氧基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基 胺基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基羧基、(C_3-C_6)環烷基羧基、(C_3-C_6)環烷基胺基羧基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)烷基}胺基羧基、二(C_3-C_6)環烷基胺基羧基、(C_3-C_6)環烷基胺基磺醯基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)烷基}胺基磺醯基、二(C_3-C_6)環烷基胺基磺醯基、氨基(C_1-C_6)烷基、氨基羧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基羧基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基羧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基胺基羧基(C_1-C_6)烷基、{(C_3-C_6)環烷基}{(C_1-C_6)烷基}胺基羧基(C_1-C_6)烷基及二(C_3-C_6)環烷基胺基羧基(C_1-C_6)烷基。

在一方面中，由 Cy^2 表示之該雜環基為除視情況經取代之四氫噻唑-2,4-二酮基之外者；

Y 為(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或側氧基；

n 為 0、1 或 2；

E 為 (a) 鍵結或 (b) (C_1-C_3)伸烷基或 O 與 R^2 連接之(C_1-C_2)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

R^2 為(C_1-C_6)烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氯、溴、碘、氟基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基

(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₃-C₆)环烷基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₄-C₇)环烷基烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₃-C₆)环烷氧基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)环烷硫基、(C₄-C₇)环烷基烷硫基、卤基(C₁-C₆)烷硫基、卤基(C₃-C₆)环烷硫基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、(C₁-C₆)烷磺酰基、(C₃-C₆)环烷磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羧基、二(C₁-C₆)烷基氨基羧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羧基、杂环基羧基、(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、杂芳基、侧氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、

烷 氧 基 、 (C₁-C₆) 烷 基 羰 基 、 (C₃-C₆) 環 烷 基 羰 基 、 (C₃-C₆) 環
烷 基 胺 基 羰 基 、 { (C₃-C₆) 環 烷 基 } { (C₁-C₆) 烷 基 } 胺 基 羰 基 、
二 (C₃-C₆) 環 烷 基 胺 基 羰 基 、 (C₃-C₆) 環 烷 基 胺 基 磺 鹼 基 、
{ (C₃-C₆) 環 烷 基 } { (C₁-C₆) 烷 基 } 胺 基 磺 鹼 基 、 二 (C₃-C₆) 環 烷
基 胺 基 磺 鹼 基 、 氰 基 (C₁-C₆) 烷 基 、 胺 基 羰 基 (C₁-C₆) 烷 基 、
(C₁-C₆) 烷 基 胺 基 羰 基 (C₁-C₆) 烷 基 、 二 (C₁-C₆) 烷 基 胺 基 羰 基
(C₁-C₆) 烷 基 、 (C₃-C₆) 環 烷 基 胺 基 羰 基 (C₁-C₆) 烷 基 、 { (C₃-C₆)
環 烷 基 } { (C₁-C₆) 烷 基 } 胺 基 羰 基 (C₁-C₆) 烷 基 及 二 (C₃-C₆) 環
烷 基 胺 基 羰 基 (C₁-C₆) 烷 基 ；

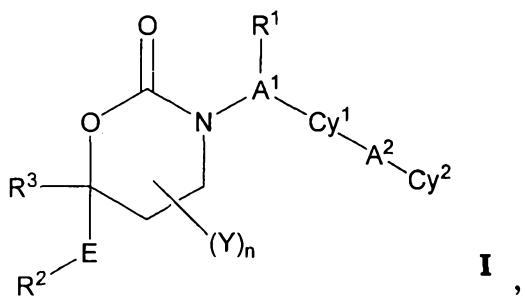
R³ 係 選 自 (C₁-C₆) 烷 基 、 (C₂-C₆) 烯 基 、 (C₂-C₆) 炔 基 、
(C₃-C₅) 環 烷 基 (C₁-C₄) 烷 基 、 (C₁-C₃) 烷 氧 基 (C₁-C₃) 烷 氧 基 、
或 (C₁-C₃) 烷 氧 基 (C₁-C₃) 烷 基 且 視 情 況 經 至 多 四 個 獨 立 地 選
自 以 下 者 之 基 團 取 代：氟、氰 基 、側 氧 基 、 R⁴ 、 R⁴O- 、 (R⁴)₂N- 、
R⁴O₂C- 、 R⁴C(=O)O- 、 R⁴S 、 R⁴S(=O)- 、 R⁴S(=O)₂- 、
R⁴C(=O)NR⁴- 、 (R⁴)₂NC(=O)- 、 (R⁴)₂NC(=O)O- 、
(R⁴)₂NC(=O)NR⁴- 、 R⁴OC(=O)NR⁴- 、 (R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴- 、
(R⁴O)₂P(=O)O- 、 (R⁴O)₂P(=O)NR⁴- 、 R⁴OS(=O)₂NR⁴- 、
(R⁴)₂NS(=O)₂O- 、 (R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴- 、 R⁴S(=O)₂NR⁴- 、
R⁴S(=O)₂NHC(=O)- 、 R⁴S(=O)₂NHC(=O)O- 、
R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴- 、 R⁴OS(=O)₂NHC(=O)- 、
R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O- 、 R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴- 、
(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)- 、 (R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O- 、
(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴- 、 R⁴C(=O)NHS(=O)₂- 、
R⁴C(=O)NHS(=O)₂O- 、 R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴- 、

$R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 螺
 環烷基；雜環基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、鹵素
 或側氧基取代）、雜芳基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷
 基、烷氨基、烷硫基、烷基礦醯基、鹵素、三氟甲基、二
 烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-單烷基取代的
 鹼胺基、 N,N -二烷基取代的鈿胺基、或側氧基取代）、芳
 基胺基（其繼而可視情況經烷基、烷氨基、烷硫基、烷基
 矿醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、
 $CONH_2$ 、N-單烷基取代的鈿胺基及 N,N -二烷基取代的鈿胺
 基取代）及雜芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、
 烷氨基、烷硫基、烷基礦醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基
 胨基、硝基、氰基、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-單烷基取代的鈿胺
 基、 N,N -二烷基取代的鈿胺基、或側氧基取代）；且

R^4 係獨立地選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、
 胨基(C_1-C_6)烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)
 烷基胺基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基及(C_1-C_6)烷氨基
 (C_1-C_6) 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構
 物。

2. 一種式(I)化合物



其中：

R^1 為 (a) 不存在或 (b) 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炫基、(C_1-C_3) 烷 氧 基 (C_1-C_3) 烷 氧 基 、或 (C_1-C_3) 烷 氧 基 (C_1-C_3) 烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側 氧 基 、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S^- 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 雜環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1-C_3) 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 、或羧基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基且視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_2-C_6) 烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_6) 環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_3-C_6) 環烷硫基、 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、 (C_1-C_6) 烷礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷礦醯基、 (C_4-C_7) 環烷基烷礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、二(C_1-C_6)烷基胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基(C_1-C_6)烷基胺基、鹵基(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基羧基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) 烷基胺基羧基、二(C_1-C_6)烷基胺基羧基、 (C_1-C_3) 烷基胺基(C_1-C_6)烷基、 (C_1-C_3) 烷基胺基羧基、雜環基羧基、 (C_1-C_6) 烷基胺基礦醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、 (C_1-C_6) 烷基

羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基
磺醯基氨基、(C₁-C₆)烷基磺醯基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)
烷氧羧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基
(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、
側氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、
二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基 氨基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)
烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基
及(C₁-C₆)烷基羧基；

A²為(a)鍵結、O、S或NR⁴；或(b)(C₁-C₃)伸烷基
或(C₁-C₂)伸烷氧基，其各自視情況經1至4個獨立地選自
甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

Cy²為(a)氫或(b)芳基、雜芳基、環烷基或雜環基
且視情況經1至4個獨立地選自以下者之基團取代：氟、
氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、(C₁-C₆)烷
基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羟基(C₃-C₆)環烷基、
(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羟基
(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵
基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷
基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷
基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)
環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)
環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、
鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞磺醯基、(C₃-C₆)環
烷亞磺醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞磺醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞

磺醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞磺醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞磺醯基、(C_1-C_6)烷磺醯基、(C_3-C_6)環烷磺醯基、(C_4-C_7)環烷基烷磺醯基、鹵基(C_1-C_6)烷磺醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷磺醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷磺醯基、(C_1-C_6)烷基胺基、二(C_1-C_6)烷基胺基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基胺基羰基、二(C_1-C_6)烷基胺基羰基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基、雜環磺醯基、(C_1-C_6)烷基羰基胺基、(C_1-C_6)烷基羰基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基磺醯基胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羰基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基、側氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基 胺基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羰基；

Y 為 (C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或側氧基；

n 為 0、1 或 2；

E 為 (a) 鍵結或 (b) (C_1-C_3)伸烷基或 O 與 R^2 連接之(C_1-C_2)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

R^2 為 (C_1-C_6)烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、

溴、碘、氟基、硝基、胺基、羟基、羧基、(C₁-C₆)烷基、
 羟基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、羟基(C₃-C₆)环烷基、
 (C₄-C₇)环烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、卤基(C₂-C₆)烯基、羟基
 (C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤
 基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₃-C₆)环烷基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷
 基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₄-C₇)环烷基烷氧
 基、卤基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₃-C₆)环烷氧基、卤基(C₄-C₇)
 环烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)环烷硫基、(C₄-C₇)
 环烷基烷硫基、卤基(C₁-C₆)烷硫基、卤基(C₃-C₆)环烷硫基、
 卤基(C₄-C₇)环烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环
 烷亚磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷亚
 磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷
 亚磺酰基、(C₁-C₆)烷磺酰基、(C₃-C₆)环烷磺酰基、(C₄-C₇)
 环烷基烷磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷
 磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、
 二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、卤基
 (C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、
 H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、
 (C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基、杂环基羰基、(C₁-C₆)
 烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、
 (C₁-C₆)烷基羰基氨基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基(C₁-C₆)烷基、
 (C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基(C₁-C₆)烷
 基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)
 烷基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、

雜芳基、側氧基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基 胺基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羧基；

R^3 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_3-C_5) 環烷基(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_3) 烷氧基(C_1-C_3) 烷氧基、或(C_1-C_3) 烷氧基(C_1-C_3) 烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氧基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 $R^4C(=O)O^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、螺環烷基；雜環基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、鹵素或側氧基取代）、雜芳基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷

基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）、芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基及 N,N-二烷基取代的醯胺基取代）及雜芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）；且

R⁴ 級獨立地選自 H、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

3.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R¹ 為 (a) 不存在或 (b) 級選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷氧基、或(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氰基、側氧基、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、

$\text{R}^4\text{OS(=O)}_2\text{NR}^4$ - 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS(=O)}_2\text{O}$ - 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS(=O)}_2\text{NR}^4$ - 、
 $\text{R}^4\text{S(=O)}_2\text{NR}^4$ - 、 $\text{R}^4\text{S(=O)}_2\text{NHC(=O)}$ - 、 $\text{R}^4\text{S(=O)}_2\text{NHC(=O)O}$ - 、
 $\text{R}^4\text{S(=O)}_2\text{NHC(=O)NR}^4$ - 、 $\text{R}^4\text{OS(=O)}_2\text{NHC(=O)}$ - 、
 $\text{R}^4\text{OS(=O)}_2\text{NHC(=O)O}$ - 、 $\text{R}^4\text{OS(=O)}_2\text{NHC(=O)NR}^4$ - 、
 $(\text{R}^4)_2\text{NS(=O)}_2\text{NHC(=O)}$ - 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS(=O)}_2\text{NHC(=O)O}$ - 、
 $(\text{R}^4)_2\text{NS(=O)}_2\text{NHC(=O)NR}^4$ - 、 $\text{R}^4\text{C(=O)NHS(=O)}_2$ - 、
 $\text{R}^4\text{C(=O)NHS(=O)}_2\text{O}$ - 、 $\text{R}^4\text{C(=O)NHS(=O)}_2\text{NR}^4$ - 、
 $\text{R}^4\text{OC(=O)NHS(=O)}_2$ - 、 $\text{R}^4\text{OC(=O)NHS(=O)}_2\text{O}$ - 、
 $\text{R}^4\text{OC(=O)NHS(=O)}_2\text{NR}^4$ - 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC(=O)NHS(=O)}_2$ - 、
 $(\text{R}^4)_2\text{NC(=O)NHS(=O)}_2\text{O}$ - 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC(=O)NHS(=O)}_2\text{NR}^4$ - 、 雜
 環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1-C_3) 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 、或 羥基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基且視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、羥基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基、羥基($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基、($\text{C}_4\text{-}\text{C}_7$)環烷基烷基、($\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$)烯基、鹵基($\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$)烯基、羥基($\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$)烯基、($\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$)炔基、($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基($\text{C}_2\text{-}\text{C}_4$)炔基、鹵基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、鹵基($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基、鹵基($\text{C}_4\text{-}\text{C}_7$)環烷基烷基、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基氧基、($\text{C}_4\text{-}\text{C}_7$)環烷基烷基氧基、鹵基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、鹵基($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基氧基、鹵基($\text{C}_4\text{-}\text{C}_7$)環烷基烷基氧基、($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基硫基、($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基硫基、($\text{C}_4\text{-}\text{C}_7$)環烷基烷基硫基、鹵基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基硫基、鹵基($\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$)環烷基硫基、鹵基($\text{C}_4\text{-}\text{C}_7$)環

烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基氨基羧基、(C₁-C₆)烷基氨基羧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羧基、雜環基羧基、(C₁-C₆)烷基氨基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基氨基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羧基胺基、(C₁-C₆)烷基羧基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基羧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、側氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基 胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羧基；

A²為(a)鍵結、O、S或NR⁴；或(b)(C₁-C₃)伸烷基或(C₁-C₂)伸烷氧基，其各自視情況經1至4個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

Cy²為(a)氫或(b)芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經1至4個獨立地選自以下者之基團取代：氟、

氯、溴、碘、氟基、硝基、氨基、羟基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、羟基(C₃-C₆)环烷基、(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、卤基(C₂-C₆)烯基、羟基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₃-C₆)环烷基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₄-C₇)环烷基烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₃-C₆)环烷氧基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)环烷硫基、(C₄-C₇)环烷基烷硫基、卤基(C₁-C₆)烷硫基、卤基(C₃-C₆)环烷硫基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷亚磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、(C₁-C₆)烷磺酰基、(C₃-C₆)环烷磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基氨基羧基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羧基、二(C₁-C₆)烷基氨基羧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羧基、杂环基羧基、(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基羧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、

雜芳基、側氧基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基 胺基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羧基；

Y 為 (C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或側氧基；

n 為 0、1 或 2；

E 為 (a) 鍵結或 (b) (C_1-C_3)伸烷基或 O 與 R^2 連接之 (C_1-C_2)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

R^2 為 (C_1-C_6)烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹼基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹼基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹼基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)環烷礦醯基、(C_4-C_7)

環烷基烷磺醯基、鹵基(C_1-C_6)烷磺醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷
磺醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷磺醯基、(C_1-C_6)烷基胺基、
二(C_1-C_6)烷基胺基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基
(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、
 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基胺基羰基、二(C_1-C_6)烷基胺基羰基、
(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C_1-C_6)
烷基胺基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基、雜環磺醯基、
(C_1-C_6)烷基羰基胺基、(C_1-C_6)烷基羰基胺基(C_1-C_6)烷基、
(C_1-C_6)烷基磺醯基胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基胺基(C_1-C_6)烷
基、(C_1-C_6)烷氧羰基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)
烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、
雜芳基、側氧基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)
烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基 胺基(C_2-C_6)烷氧基、
(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)
烷氧基及(C_1-C_6)烷基羰基；

R^3 係選自(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、
(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷氧基或(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基且
視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯
基、側氧基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、
 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、
 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、
 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、
 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、

$\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、
 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、
 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、
 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、
 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、
 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、
 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、
 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 雜
 環基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基或側氧基取代）、
 雜芳基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 CONH_2 、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）、芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 CONH_2 、N-單烷基取代的醯胺基及N,N-二烷基取代的醯胺基取代）及雜
 芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 CONH_2 、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）；且

R^4 係獨立地選自 H、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基、鹵基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、
 胺基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基胺基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、二($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)
 烷基胺基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基、羥基($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷基及($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)烷氧基
 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R^1 為不存在或係選自 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷氧基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氨基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、雜環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1-C_3) 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 、或羥基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基，其各

自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基胺基羰基、二(C₁-C₆)烷基胺基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、

雜芳基及側氧基；

A^2 為 (a) 鍵結、O、S 或 NR^4 ；或 (b) (C_1-C_3) 伸烷基、 (C_1-C_2) 伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

Cy^2 為 (a) 氢；或 (b) 芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、羥基 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_2-C_4) 炔基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷氧基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_3-C_6) 環烷硫基、 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、鹵基 (C_1-C_6) 烷硫基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷硫基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、 (C_1-C_6) 烷礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷礦醯基、 (C_4-C_7) 環烷基烷礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷礦醯基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷礦醯基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷礦醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧羧基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) 烷基胺基羧基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基羧基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基胺基羧基、雜環基羧基、 (C_1-C_6)

烷基氨基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基及側氧基；

Y 為 (C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或側氧基；

n 為 0、1 或 2；

E 為 (a) 鍵結或 (b) (C_1-C_3)伸烷基、O 與 R^2 連接之 (C_1-C_2)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

R^2 為 (C_1-C_6)烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞磺醯基、(C_3-C_6)環烷亞磺醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞磺醯基、鹵基(C_1-C_6)烷亞磺醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞磺醯基、鹵基(C_4-C_7)

環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)環烷礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、(C_1-C_6)烷基胺基、二(C_1-C_6)烷基胺基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基氨基羰基、二(C_1-C_6)烷基氨基羰基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基氨基羰基、雜環基羰基、(C_1-C_6)烷基氨基礦醯基、二(C_1-C_6)烷基氨基礦醯基、雜環礦醯基、(C_1-C_6)烷基羰基胺基、(C_1-C_6)烷基羰基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基礦醯基胺基、(C_1-C_6)烷基礦醯基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羰基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基或側氨基；

R^3 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炫基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷氧基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氨基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、

$(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、
 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、
 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 雜環基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基或側氧基取代）、雜芳基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）、芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-單烷基取代的醯胺基及N,N-二烷基取代的醯胺基取代）及雜芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基或側氧基取代）；且

R^4 級獨立地選自 H、 (C_1-C_6) 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、胺基(C_1-C_6)烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基及(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

5. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R^1 為 (a) 不存在或 (b) 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炫基、(C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷氧基、或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氧基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、雜環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1) 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 、或羰基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、羥基

(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基
(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基
(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、
(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、
鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環
烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環
烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、
鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環
烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞
礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷
亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)
環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷
礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、
二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基
(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、
H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基胺基羰基、二(C₁-C₆)烷基胺基羰基、
(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C₁-C₆)
烷基胺基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、
(C₁-C₆)烷基羰基胺基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基(C₁-C₆)烷基、
(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基(C₁-C₆)烷
基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)
烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、
側氧基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、
二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基 胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)

烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羧基；或若取代處於 A^1 之間位或對位，則取代基亦可包括視情況經取代之環烷基、視情況經取代之鹵環烷基或視情況經取代之雜芳基。

A^2 為 (a) 鍵結、O、S 或 NR^4 ；或 (b) (C_1-C_3)伸烷基或(C_1-C_2)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氨基之基團取代；

Cy^2 處於 A_1 之間位或對位且為 (a) 氢或 (b) 芳基、雜芳基、環烷基 吡咯啶、吡咯啶-2-酮、1-甲基吡咯啶-2-酮、哌啶、哌啶-2-酮、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶、1,2-二氫-2-側氨基吡啶、1,4-二氫-4-側氨基吡啶、哌啶-2-酮、3,4,5,6-四氫-4-側氨基嘧啶、3,4-二氫-4-側氨基嘧啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、四氫硫代哌喃、異噁唑啶、1,3-二氫戊環 (dioxolane)、1,3-二硫戊環 (dithiolane)、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,3-二噻烷 (dithiane)、1,4-二噻烷、噁唑啶-2-酮、咪唑啶-2-酮、咪唑啶-2,4-二酮、四氫嘧啶-2(1H)-酮、嗎福林、N-甲基嗎福林、嗎福林-3-酮、1,3-氧化雜環己烷 (oxazinan)-2-酮、硫代嗎福林、硫代嗎福林 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻噁唑 1,1-二氧化物、四氫-2H-1,2-噻吩 1,1-二氧化物、六氫-1,2,6-噻二嗪 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻二嗪 1,1-二氧化物 異四氫噻唑 1,1-二氧化物、6-側氨基-1,6-二氫噁唑-3-基、6-側氨基-1,6-二氫噁唑-4-基、5-側氨基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基及 5-側氨基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基，其視情況經 1

至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、羥基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷基胺基羰基、二(C₁-C₆)烷基胺基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)

烷 氧 基 、 雜 芳 基 、 側 氧 基 、 胺 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 (C_1-C_6) 烷 基
胺 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 二 (C_1-C_6) 烷 基 胺 基 (C_1-C_6) 烷 基 胺 基
(C_2-C_6) 烷 氧 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 胺 基 (C_2-C_6) 烷 氧 基 、 二 (C_1-C_6)
烷 基 胺 基 (C_2-C_6) 烷 氧 基 及 (C_1-C_6) 烷 基 羥 基 ；

Y 為 (C_1-C_6) 烷 基 、 鹵 基 (C_1-C_6) 烷 基 或 側 氧 基 ；

n 為 0 、 1 或 2 ；

E 為 (a) 鍵 結 或 (b) (C_1-C_3) 伸 烷 基 或 O 與 R^2 連 接 之
(C_1-C_2) 伸 烷 氧 基 , 其 各 自 視 情 況 經 1 至 4 個 獨 立 地 選 自 甲
基 、 乙 基 、 三 氟 甲 基 或 側 氧 基 之 基 團 取 代 ；

R^2 為 (C_1-C_6) 烷 基 、 芳 基 、 雜 芳 基 、 環 烷 基 或 雜 環 基 且
視 情 況 經 至 多 4 個 獨 立 地 選 自 以 下 者 之 基 團 取 代 : 氟 、 氯 、
溴 、 碘 、 氰 基 、 硝 基 、 胺 基 、 羅 基 、 羥 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 、
羥 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 (C_3-C_6) 環 烷 基 、 羥 基 (C_3-C_6) 環 烷 基 、
(C_4-C_7) 環 烷 基 烷 基 、 (C_2-C_6) 烯 基 、 鹵 基 (C_2-C_6) 烯 基 、 羥 基
(C_2-C_6) 烯 基 、 (C_2-C_6) 烷 基 、 (C_3-C_6) 環 烷 基 (C_2-C_4) 烷 基 、 鹵
基 (C_1-C_6) 烷 基 、 鹵 基 (C_3-C_6) 環 烷 基 、 鹵 基 (C_4-C_7) 環 烷 基 烷
基 、 (C_1-C_6) 烷 氧 基 、 (C_3-C_6) 環 烷 氧 基 、 (C_4-C_7) 環 烷 基 烷 氧
基 、 鹵 基 (C_1-C_6) 烷 氧 基 、 鹵 基 (C_3-C_6) 環 烷 氧 基 、 鹵 基 (C_4-C_7)
環 烷 基 烷 氧 基 、 (C_1-C_6) 烷 硫 基 、 (C_3-C_6) 環 烷 硫 基 、 (C_4-C_7)
環 烷 基 烷 硫 基 、 鹵 基 (C_1-C_6) 烷 硫 基 、 鹵 基 (C_3-C_6) 環 烷 硫 基 、
鵝 基 (C_4-C_7) 環 烷 基 烷 硫 基 、 (C_1-C_6) 烷 亞 磺 鹼 基 、 (C_3-C_6) 環
烷 亞 磺 鹼 基 、 (C_4-C_7) 環 烷 基 烷 亞 磺 鹼 基 、 鹵 基 (C_1-C_6) 烷 亞
磺 鹼 基 、 鹵 基 (C_3-C_6) 環 烷 亞 磺 鹼 基 、 鹵 基 (C_4-C_7) 環 烷 基 烷
亞 磺 鹼 基 、 (C_1-C_6) 烷 磺 鹼 基 、 (C_3-C_6) 環 烷 磺 鹼 基 、 (C_4-C_7)

環烷基烷磺醯基、鹵基(C_1-C_6)烷磺醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷
 磺醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷磺醯基、(C_1-C_6)烷基氨基、
 二(C_1-C_6)烷基氨基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基
 (C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、
 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基氨基羰基、二(C_1-C_6)烷基氨基羰基、
 (C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基氨基羰基、雜環基羰基、(C_1-C_6)
 烷基氨基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、
 (C_1-C_6)烷基羰基氨基、(C_1-C_6)烷基羰基氨基(C_1-C_6)烷基、
 (C_1-C_6)烷基磺醯基氨基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基(C_1-C_6)烷基、
 (C_1-C_6)烷氧羰基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)
 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、
 雜芳基、側氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)
 烷基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基 氨基(C_2-C_6)烷氧基、
 (C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)
 烷氧基及(C_1-C_6)烷基羰基；

R^3 係選自(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、
 (C_3-C_5)環烷基(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷氧基、
 或(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基且視情況經至多四個獨立地選
 自以下者之基團取代：氟、氯基、側氧基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、
 $R^4O_2C^-$ 、 $R^4C(=O)O^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、
 $R^4C(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、
 $(R^4)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、
 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、

$R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、
 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、
 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、
 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、
 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、
 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 螺

環烷基；雜環基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、鹵素或側氧基取代）、雜芳基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氨基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）、芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、烷氨基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基及N,N-二烷基取代的醯胺基取代）及雜芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氨基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）；且

R^4 係獨立地選自 H、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)烷氨基

(C₁-C₆)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

6.如申請專利範圍第2項之化合物，其中A¹為鍵結。

7.如申請專利範圍第2項之化合物，其中A¹為(C₁-C₃)伸烷基。

8.如申請專利範圍第7項之化合物，其中A¹為亞甲基。

9.如申請專利範圍第2項之化合物，其中R¹為(C₁-C₆)烷基。

10.如申請專利範圍第9項之化合物，其中R¹為甲基或乙基。

11.如申請專利範圍第10項之化合物，其中R¹為未經取代之甲基或乙基。

12.如申請專利範圍第2項之化合物，其中Cy¹為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。

13.如申請專利範圍第2項之化合物，其中Cy¹為視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基。

14.如申請專利範圍第12項之化合物，其中Cy¹為視情況經取代之苯基。

15.如申請專利範圍第14項之化合物，其中Cy¹經氟或溴取代。

16.如申請專利範圍第14項之化合物，其中A²為鍵結且Cy²為氫。

17.如申請專利範圍第14項之化合物，其中A²為鍵結

且 Cy² 為環丙基。

18.如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 A² 為鍵結且 Cy² 為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。

19.如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 A² 為鍵結且 Cy² 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基。

20.如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 Cy² 為視情況經取代之苯基。

21.如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 Cy² 經 1 至 4 個獨立地選自氯或氟之基團取代。

22.如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 Cy² 為二氟苯基。

23.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R³ 為羥基 (C₂-C₄) 烷基。

24.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R³ 為二羥基 (C₃-C₄) 烷基。

25.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R³ 為 ω-H₂NCO(C₁-C₃) 烷基。

26.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R³ 為 (C₁-C₂) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基。

27.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R³ 為 H₂NSO₂O(C₂-C₄) 烷基。

28.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R³ 為 H₂NSO₂NH(C₂-C₄) 烷基。

29.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R³ 為側氧基。

(C₂-C₄)烷基。

30.如申請專利範圍第2項之化合物，其中R³為
MeC(=O)NH(C₂-C₄)烷基。

31.如申請專利範圍第2項之化合物，其中R³為2-羥基
-2-甲基丙基。

32.如申請專利範圍第2項之化合物，其中R³為2-(4-
嗎福林基)乙基。

33.如申請專利範圍第2項之化合物，其中R³為
MeSO₂NH(C₂-C₄)烷基。

34.如申請專利範圍第2項之化合物，其中R³為
MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂-。

35.如申請專利範圍第2項之化合物，其中R³為視情況
經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基或環烷基。

36.如申請專利範圍第35項之化合物，其中R²為視情
況經取代之苯基、視情況經取代之噻吩基或視情況經取代
之吡啶基。

37.如申請專利範圍第36項之化合物，其中R²為視情
況經取代之苯基。

38.如申請專利範圍第37項之化合物，其中R²為氟苯
基。

39.如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之化合
物，其中：

R¹不存在或為甲基或乙基；

A¹為鍵結或CH₂；當R¹存在時為CH；

Cy^1 為苯基、環己基、吡啶基、N-側氧基-吡啶基、噻唑基或嘧啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、甲基、三氟甲基、羥基、甲氧基、甲氧羰基、羧基、乙氧羰基甲氧基及 2-羥基-2-甲基丙氧基；

A^2 為鍵結、O 或 OCH_2CO ；

Cy^2 為 (a) 氢；或 (b) 苯基、噻吩基、吡啶基、N-側氧基-吡啶基、環丙基、哌啶基或哌嗪基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、羥基、甲氧基、羥甲基、甲氧羰基、氨基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、(2-甲氧基乙基)氨基羰基、乙醯基氨基甲基、甲基磺醯基、甲基磺醯基氨基、甲基胺基磺醯基、異丙基胺基磺醯基、二甲基胺基磺醯基、吡咯啶-1-磺醯基、甲基磺醯基氨基甲基或四唑基；

n 為 0；

E 為鍵結或 CH_2 ；

R^2 為苯基或吡啶基，其各自視情況經一個選自鹵基、甲基、甲硫基或(4-嗎福林基)甲基之基團取代；且

R^3 為甲基、乙基、丙基、乙烯基或烯丙基，其各自視情況經至多兩個獨立地選自以下者之基團取代：甲基、 HO^- 、 MeO^- 、 H_2N^- 、 $MeC(=O)NH^-$ 、 $MeS(=O)_2NH^-$ 、 $H_2NC(=O)^-$ 、 $MeNHC(=O)^-$ 、 HO_2C^- 、 $(HO)_2P(=O)O^-$ 、 $H_2NS(=O)_2O^-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH^-$ 、 $MeNHC(=O)NH^-$ 、 $MeNHC(=O)O^-$ 、氰基、 HO_2C^- 、 $HOCH_2CH_2NH^-$ 、4-嗎福林基、 $HOCH_2C(=O)NH^-$ 、 $H_2NCH_2C(=O)NH^-$ 、 $EtNHC(=O)NH^-$ 、

$\text{MeOC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{NC}\equiv\text{N})\text{NH}-$ 、或側氨基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

40.如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中：

R^1 不存在或為甲基或乙基；

A^1 為鍵結、 CH_2 、 CH_2CH_2 ，或當 R^1 存在時為 CH ；

Cy^1 為苯基、環丙基、環己基、吡咯啶基、吡啶基、N-側氨基-吡啶基、噻唑基或嘧啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、甲基、三氟甲基、羥基、甲氧基、甲氧羰基、羧基、乙氧羰基甲氧基、2-羥基-2-甲基丙氧基、氰基、二氟甲氧基、第三丁氧羰基、羥基、羥甲基、2-羥乙基、2-羥基-2-丙基、甲氧基甲基、甲基礦醯基及甲基礦醯基胺基；

A^2 為鍵結、 O 、 OCH_2CO 或 $\text{C}=\text{O}$ ；

Cy^2 為 (a) 氢或 (b) 苯基、噻吩基、吡啶基、N-側氨基-吡啶基、環丙基、哌啶基、哌嗪基、嗎福林基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、S,S-二側氨基噻吩基、2-側氨基-1,2-二氫吡啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：鹵基、羥基、甲氧基、羥甲基、甲氧羰基、氨基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、(2-甲氧基乙基)氨基羰基、乙醯基氨基甲基、甲基礦醯基、甲基礦醯基氨基、甲基胺基礦醯基、異丙基胺基礦醯基、二甲基胺基礦醯基、吡咯啶-1-礦醯基、甲基礦醯基胺

基甲基、四唑基、甲基、三氟甲基、乙醯基、2-羥乙基及
1-胺基乙基；

n 為 0；

E 為鍵結或 CH_2 ；

R^2 為苯基、噻吩基、吡啶基或異丙基，其各自視情況
經鹵基、甲基、甲硫基或(4-嗎福林基)甲基取代；且

R^3 為甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、烯丙基或乙
氧基乙基，其各自視情況經至多兩個獨立地選自以下者之
基團取代：甲基、 HO^- 、 MeO^- 、 H_2N^- 、 $\text{MeC}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、
 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NH}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})^-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})^-$ 、 HO_2C^- 、
 $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})\text{O}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{O}^-$ 、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NH}^-$ 、
 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{O}^-$ 、側氨基、氰基、 HO_2C^- 、
 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}^-$ 、4-嗎福林基、 $\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、
 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、 $\text{EtNHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{MeOC}(=\text{O})\text{NH}^-$ 、
 $\text{MeNHC}(=\text{NC}\equiv\text{N})\text{NH}^-$ 、 Me^- 、 MeS^- 、 MeSO_2^- 、 $\text{MeSO}_2\text{N}(\text{Me})^-$ 、
 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})^-$ 、咪唑基胺基；、咪唑基、四唑基、
 H_2NCONH^- 、 H_2NCO_2^- 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$ 、 MeNH^- 、 Me_2N^- 及
 MeCONMe ；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構
物。

41.如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合
物，其中：

R^1 不存在或為甲基或乙基；

A^1 為鍵結、 CH_2 或 CH_2CH_2 或當 R^1 存在時為 CH ；

Cy^1 為苯基、環丙基、環己基、吡咯啶基、吡啶基、N-側氧基-吡啶基、噻唑基、哌啶基或嘧啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：齒基、甲基、三氟甲基、羥基、甲氨基、甲氧羰基、羧基、乙氧羰基甲氨基、2-羥基-2-甲基丙氨基、氰基、二氟甲氨基、第三丁氨基、羥基、羥甲基、2-羥乙基、2-羥基-2-丙基、甲氨基甲基、甲基磺醯基、甲基磺醯基胺基及苄氨基；

A^2 為鍵結、 CH_2 、O、 OCH_2CO 或 $C=O$ ；

Cy^2 為 (a) 氢或 (b) 苯基、噻吩基、吡啶基、N-側氧基-吡啶基、環丙基、哌啶基、哌嗪基、嗎福林基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、S,S-二側氧基噻吩基、2-側氨基-1,2-二氫吡啶基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：齒基、羥基、甲氨基、羥甲基、甲氧羰基、氨基、氨基甲基、胺甲醯基、甲基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、(2-甲氨基乙基)氨基羰基、乙醯基氨基甲基、甲基磺醯基、甲基磺醯基氨基、甲基氨基磺醯基、異丙基氨基磺醯基、二甲基氨基磺醯基、吡咯啶-1-磺醯基、甲基磺醯基氨基甲基、四唑基、甲基、三氟甲基、乙醯基、2-羥乙基及 1-氨基乙基；

n 為 0；

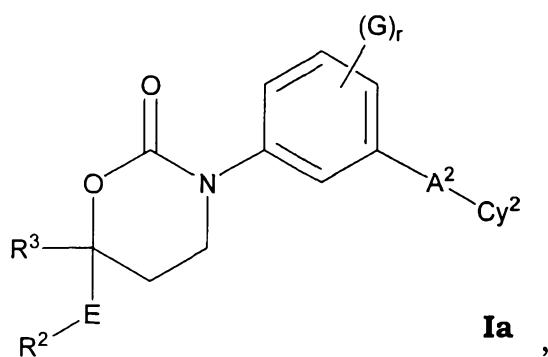
E 為鍵結或 CH_2 ；

R^2 為苯基、噻吩基、吡啶基、第三丁基或異丙基，其各自視情況經齒基、甲基、甲硫基、羥甲基或(4-嗎福林基)甲基取代；且

R^3 為甲基、乙基、丙基、丁基、乙烯基、烯丙基或乙
氧基乙基，其各自視情況經至多兩個獨立地選自以下者之
基團取代：甲基、 HO^- 、 MeO^- 、 H_2N^- 、 $MeC(=O)NH^-$ 、
 $MeS(=O)_2NH^-$ 、 $H_2NC(=O)^-$ 、 $MeNHC(=O)^-$ 、 HO_2C^- 、
 $(HO)_2P(=O)O^-$ 、 $H_2NS(=O)_2O^-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH^-$ 、
 $MeNHC(=O)NH^-$ 、 $MeNHC(=O)O^-$ 、側氧基、氰基、 HO_2C^- 、
 $HOCH_2CH_2NH^-$ 、4-嗎福林基、 $HOCH_2C(=O)NH^-$ 、
 $H_2NCH_2C(=O)NH^-$ 、 $EtNHC(=O)NH$ 、 $MeOC(=O)NH^-$ 、
 $MeNHC(=NC \equiv N)NH^-$ 、 Me^- 、 MeS^- 、 $MeSO_2^-$ 、 $MeSO_2N(Me)^-$ 、
 $MeS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、咪唑基胺基、咪唑基、四唑基、螺環
丙基、 FCH_2CH_2NH 、1-吡咯啶基、3-氟-1-吡咯啶基、3-側
氧基-1-哌啶基、1-四氫吖喫基、1,1-二側氧基-2-異四氫噁
唑基、2-側氧基-1-吡咯啶基、 H_2NCONH^- 、 $H_2NCO_2^-$ 、
 $HOCH_2CH_2O^-$ 、 $MeNH^-$ 、 Me_2N^- 及 $MeCONMe$ ；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構
物。

42.如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之化
合物，其中該化合物具有式(Ia)：



其中：

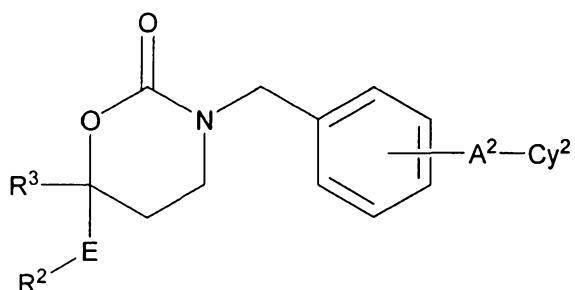
r 為 0、1、2、3 或 4；且

G 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、(C_1-C_6)烷基胺基、二(C_1-C_6)烷基胺基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基胺基羰基、二(C_1-C_6)烷基胺基羰基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C_1-C_6)烷基羰基胺基、(C_1-C_6)烷基羰基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基礦醯基胺基、(C_1-C_6)

烷基磺醯基胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羰基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、卤基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羟基(C_1-C_6)烷氧基及雜芳基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

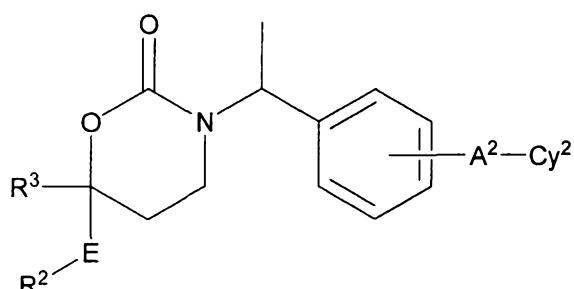
43.如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ib)：



Ib ,

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

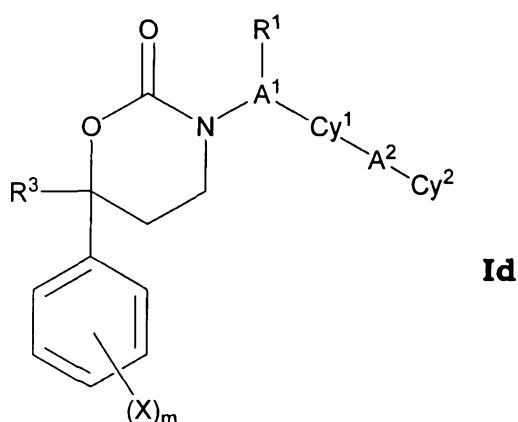
44.如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ic)：



Ic ,

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

45.如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (Id)：



其中：

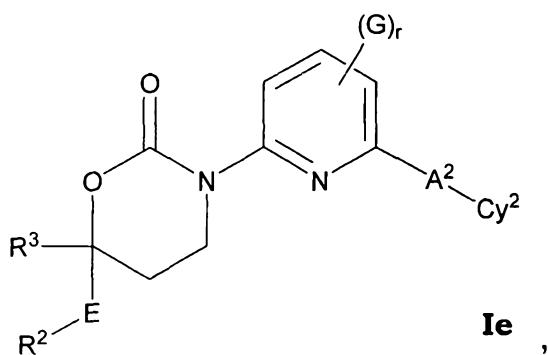
m 為 0、1、2、3 或 4；且

X 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、羥基 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_2-C_6) 烯基、鹵基 (C_2-C_6) 烯基、羥基 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_2-C_4) 炔基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷氧基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_3-C_6) 環烷硫基、 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、鹵基 (C_1-C_6) 烷硫基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷硫基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、 (C_1-C_6) 烷

亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基、雜環基羰基、(C₁-C₆)烷基氨基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基氨基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羰基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

46.如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ie)：



其中：

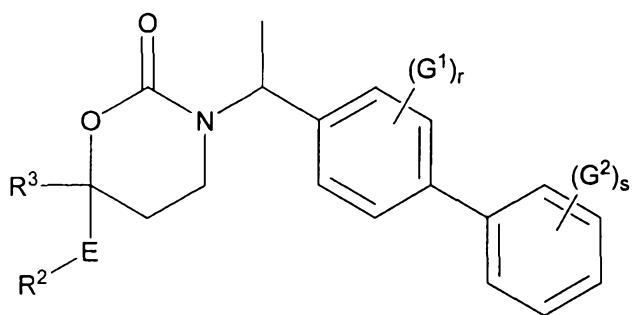
r 為 0、1、2、3 或 4；且

G 種獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、
羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷
基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、
鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)
環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、
鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、
(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環
烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)
環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵
基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷
亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯
基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、
鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)
環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯
基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、
(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)

烷 氧 基 、 鹼 基 (C_1-C_6) 烷 氧 基 (C_1-C_6) 烷 氧 基 、 (C_1-C_6) 烷 氧 羸 基 、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 羸 基 、 二 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 羸 基 、 (C_1-C_3) 烷 氧 基 (C_1-C_3) 烷 基 肽 基 羸 基 、 雜 環 基 羸 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 磺 醚 基 、 二 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 磺 醚 基 、 雜 環 磺 醚 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 羸 基 肽 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 羸 基 肽 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 磺 醚 基 肽 基 、 (C_1-C_6) 烷 氧 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 鹼 基 (C_1-C_6) 烷 氧 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 羥 基 (C_1-C_6) 烷 氧 基 、 雜 芳 基 、 肽 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 二 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 (C_1-C_6) 烷 基 、 肽 基 (C_2-C_6) 烷 氧 基 、 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 (C_2-C_6) 烷 氧 基 、 二 (C_1-C_6) 烷 基 肽 基 (C_2-C_6) 烷 氧 基 及 (C_1-C_6) 烷 基 羸 基 ；

或 其 醫 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 、 鏡 像 異 構 物 或 非 鏡 像 異 構 物 。

47. 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 至 第 5 項 中 任 一 項 之 化 合 物 ， 其 中 該 化 合 物 具 有 式 (If) :



If ,

其 中 :

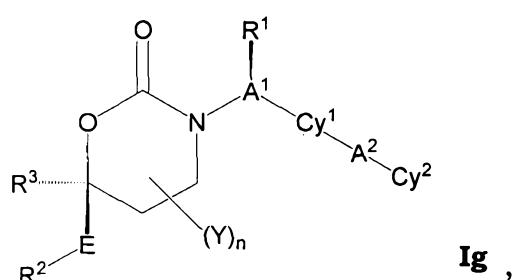
r 及 s 獨立地為 0、1、2、3 或 4；

G¹ 及 G² 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基胺基羧基、二(C₁-C₆)烷基胺基羧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基胺基羧基、雜環基羧基、(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羧基胺基、(C₁-C₆)烷基羧基胺基、(C₁-C₆)烷基羧基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧

基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羧基；

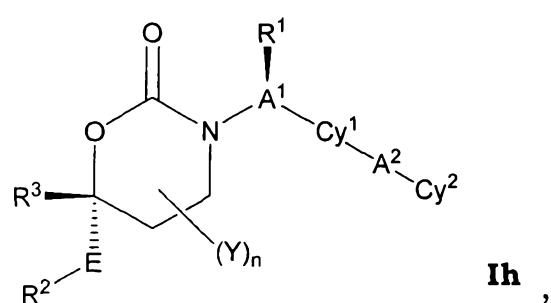
或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

48.如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ig)：



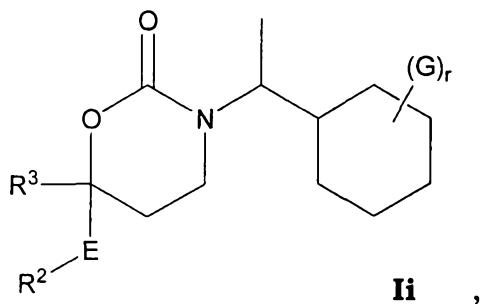
或其醫藥學上可接受之鹽。

49.如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ih)：



或其醫藥學上可接受之鹽。

50. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (Ii)：



其中：

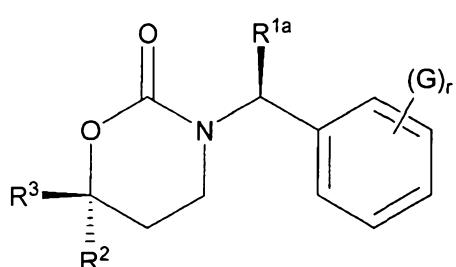
r 為 0、1、2、3 或 4；且

G 係獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)

環烷磺醯基、(C₄-C₇)環烷基烷磺醯基、鹵基(C₁-C₆)烷磺醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷磺醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷磺醯基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基、雜環基羰基、(C₁-C₆)烷基氨基磺醯基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羧基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

51.如申請專利範圍第1項至第5項中任一項之化合物，其中該化合物具有式(Ij)：



Ij，其中：

R^{1a} 為甲基或乙基；

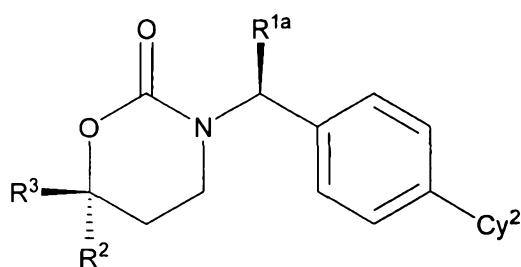
r 為 0、1、2、3 或 4；且

各 G 級獨立地選自氯、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、羥基 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_2-C_6) 烯基、鹵基 (C_2-C_6) 烯基、羥基 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_2-C_4) 炔基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷氧基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_3-C_6) 環烷硫基、 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、鹵基 (C_1-C_6) 烷硫基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷硫基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷亞礦醯基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷亞礦醯基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷亞礦醯基、 (C_1-C_6) 烷礦醯基、 (C_3-C_6) 環烷礦醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷礦醯基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷礦醯基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷礦醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 (C_1-C_6) 烷基胺基羰基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基羰基、 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基胺基羰基、雜環基羰基、 (C_1-C_6) 烷基胺基礦醯基、二 (C_1-C_6) 烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、 (C_1-C_6) 烷基羰基胺基、 (C_1-C_6)

烷基羧基氨基 (C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基磺醯基氨基、(C_1-C_6) 烷基磺醯基氨基 (C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷氧羧基 (C_1-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、卤基 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷氧基、杂芳基、胺基 (C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基、胺基 (C_2-C_6) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷基氨基 (C_2-C_6) 烷氧基、二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_2-C_6) 烷氧基及 (C_1-C_6) 烷基羧基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

52. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中該化合物具有式 (Ik)：



Ik，其中：

R^{1a} 為甲基或乙基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

53. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中：

R^3 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷氧基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基且

經一至四個獨立地選自以下者之基團取代：氟基、側氨基、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4SO_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 及 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 及 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ ；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

54. 一種化合物，其係選自由以下者組成之群：

6-甲基-6-苯基-3-間甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4-氯苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2-氯苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(3-氯苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-6-苯基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(3-溴苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-甲基-3,6-二苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-环己基-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(2'-氯联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(4'-甲磺醯基-联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-[1,3]氧氮杂环己烷-2-酮；

3'-(6-甲基-2-侧氨基-6-苯基-[1,3]氧氮杂环己烷-3-基)-联苯-2-甲腈；

N-异丙基-3'-(6-甲基-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)联苯-4-磺酰胺；

N,N-二甲基-3'-(6-甲基-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)联苯-3-磺酰胺；

6-甲基-3-(2'-(甲基磺酰基)联苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-甲基-6-苯基-3-(4'-(吡咯啶-1-基磺酰基)联苯-3-基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3'-(6-甲基-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)联苯-3-甲腈；

N-(2-甲氧基乙基)-3'-(6-甲基-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)联苯-3-甲酰胺；

N-((3'-(6-甲基-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)联苯-4-基)甲基)甲磺酰胺；

6-甲基-6-苯基-3-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(2'-甲氧基联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(2',6'-二氯联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(2',4'-二氯联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(3'-氯联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(3'-氟联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(2',5'-二氯联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(3',5'-二氯联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(4'-氟联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(S)-3-(4'-氟联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-3-(4'-氟联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

N-(3'-(6-甲基-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己基-3-基)联苯-3-基)甲磺酰胺；

N-甲基-3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷
-3-基)聯苯-3-磺醯胺；

N-甲基-3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷
-3-基)聯苯-3-甲醯胺；

3-(3'-氨基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷
-2-酮；

6-甲基-6-苯基-3-(3-(吡啶-4-基)苯基)-1,3-氧氮雜環己
烷-2-酮；

3-(3'-甲氨基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己
烷-2-酮；

3-(2'-(羥甲基)聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環
己烷-2-酮；

6-甲基-6-苯基-3-(3-(噻吩-2-基)苯基)-1,3-氧氮雜環己
烷-2-酮；

3-(2'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷
-2-酮；

3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)聯
苯-3-羧酸甲酯；

3-(3'-(羥甲基)聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環
己烷-2-酮；

6-甲基-3-(3'-(甲基磺醯基)聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮
雜環己烷-2-酮；

N-((3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-
基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺；

N,N-二甲基-3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)聯苯-4-甲醯胺；

3-(4'-羥基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)聯苯-4-甲醯胺；

N-(3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)聯苯-2-基)甲磺醯胺；

3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)聯苯-4-羧酸甲酯；

N-甲基-3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)聯苯-4-磺醯胺；

3-(4'-(羥甲基)聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(3'-(1H-四唑-5-基)聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

2-(3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙醯胺；

(6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-(3-氯苯基)-6-甲基-3-(6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2-(3-氯苯基)嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2-(3-氯苯基)嘧啶-4-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4-(3-氯苯基)嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4-(2,4-二氯苯基)嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4-(2,6-二氯苯基)嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4-(3-氯苯基)嘧啶-2-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(3-溴苯基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-
氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-
氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙
基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙
基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2'-氯-4'-氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧
氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',6'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧
氮雜環己烷-2-酮；

2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧
氮雜環己烷-6-基)乙酸；

3-(3-溴苄基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2-溴苄基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4-溴苄基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(3-溴苯基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷
-2-酮；

6-(2-胺基乙基)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧
氮雜環己烷-2-酮；

2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧
氮雜環己烷-6-基)乙醯胺；

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-

氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(聯苯-3-基)-6-(3-氯苯基)-6-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-(吡啶-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-3-(3-苯氧基苯基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-甲基-6-苯基-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-6-苯基-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-甲基-6-苯基-3-((R)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-6-苯基-3-((R)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-

氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)-6-鄰甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)-6-鄰甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)-6-間甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)-6-間甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)-6-對甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)-6-對甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(3-羥基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-甲基-6-(4-(甲硫基)苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

2-(3-((S)-1-((S)-6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酸乙酯；

(S)-6-甲基-6-(4-(嗎福林基甲基)苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(3-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-甲基-3-((S)-1-(3-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙氧基)

苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(4',6-二氟联苯-3-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(S)-3-(4',6-二氟联苯-3-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-3-(4',6-二氟联苯-3-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

N-(2-(3-(2',4'-二氟联苯-3-基)-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙基)乙酰胺；

N-(2-(3-(2',4'-二氟联苯-3-基)-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙基)甲磺酰胺；

3-(2'-氯-4',6-二氟联苯-3-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(2'-氯-4',6-二氟联苯-3-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧

氯雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-(2-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-(2-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-(2-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-(2',4',6-三氟聯苯-3-基)
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-(2-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-(2',4',6-三氟聯苯-3-基)
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羟乙基)
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-

羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-6-乙烯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-6-乙烯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-6-(羥甲基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-6-(羥甲基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙

基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-6-苯基-3-(4-苯基噻唑-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-環丙基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧

氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯；

(R)-3-((S)-1-(4-環丙基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-2-(4-氟苯基)-6-(6-(2-羥乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)吡啶1-氧化物；

4-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(5-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(5-溴吡啶-2-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

2-(4-氟苯基)-6-(6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)吡啶1-氧化物；

(S)-2-(4-氟苯基)-6-(6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)吡啶1-氧化物；

(R)-2-(4-氟苯基)-6-(6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)吡啶1-氧化物；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-{1-[5-(2,4-二氟苯基)-吡啶-2-基]-乙基}-6-(4-氟苯基)-[1,3]氧氮雜環己烷-2-酮；

2-(2,4-二氟苯基)-6-(6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-2-側氧

基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -3- 基) 吡 呪 1- 氧 化 物 ；

3-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-6-(2-胺基乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(5-氯-6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氧基丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙基)-3-甲基脲；

4-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-2-側氧基-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)乙基)苯甲酸；

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙

基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((S)-2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((R)-2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺；

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-N-甲基丙醯胺；

N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)乙醯胺；

甲基基甲酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯；

(6S)-6-(2-(胺基磺醯基胺基)乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

胺磺酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯；及

二氫磷酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

55. 一種化合物，其係選自由以下者組成之群：

6-甲基-6-苯基-3-間甲苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2-氯苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(3-溴苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2'-氯聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-[1,3]氧氮雜環己烷-3-基)-聯苯-2-甲腈；

3'-(6-甲基-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)聯苯-3-甲腈；

6-甲基-6-苯基-3-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2'-甲氨基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',6'-二氯聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(3'-氯聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(3'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',5'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環

己烷-2-酮；

3-(3',5'-二氟联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环

己烷-2-酮；

3-(4'-氟联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(3'-甲氧基联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-甲基-6-苯基-3-(3-(噻吩-2-基)苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(2'-氟联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(4'-羟基联苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

2-(3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氨基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙酰胺；

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羟丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-(3-氯苯基)-6-甲基-3-(6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(3-溴苯基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(2',4'-二氟联苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮杂

環己烷-2-酮；

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2'-氯-4'-氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',6'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2-溴苄基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(3-溴苯基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-(2-胺基乙基)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙醯胺；

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(聯苯-3-基)-6-(3-氯苯基)-6-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-(吡啶-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-3-(3-苯氧基苯基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-6-苯基-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-3-(1-苯基乙基)-6-鄰甲苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-3-(1-苯基乙基)-6-間甲苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-3-(1-苯基乙基)-6-對甲苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(3-羥基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-甲基-6-(4-(甲硫基)苯基)-3-(1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-(1-苯基乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

N-(2-(3-(2',4'-二氟联苯-3-基)-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙基)乙酰胺；

N-(2-(3-(2',4'-二氟联苯-3-基)-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙基)甲磺酰胺；

3-(2'-氯-4',6-二氟联苯-3-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(2'-氯-4',6-二氟联苯-3-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-(2-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-(2',4',6-三氟联苯-3-基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-(2-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-(2',4',6-三氟联苯-3-基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-6-乙烯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-(4-氟苯基)-6-(羟甲基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-环己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-环己基乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(1-(4-環丙基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-
氫氮雜環己烷-2-酮；

4-(1-(6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氫基-1,3-氫氮雜環己
烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯；

3-(1-(4-環丙基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙
基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮；

2-(4-氟苯基)-6-(6-(2-羥乙基)-2-側氫基-6-苯基-1,3-氫
氮雜環己烷-3-基)吡啶1-氧化物；

4-(1-(6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氫基-1,3-氫氮雜
環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯；

6-烯丙基-3-(1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氫氮雜
環己烷-2-酮；

3-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥
乙基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮；

6-(2-胺基乙基)-3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-
氟苯基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮；

3-(5-氯-6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥
乙基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥
丙基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥
丙基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥
丙基)-1,3-氫氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側
氧基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥
基-2-甲基丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-甲
氧基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

1-(2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-
側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-甲基脲；

3-(1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-
氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-((R)-2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯
基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺；

3-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-N-甲基丙醯胺；

N-(2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-
側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)乙醯胺；

甲基胺甲酸 2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟
苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯；

6-(2-(胺基磺醯基胺基)乙基)-3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)
乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

胺磺酸 2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯
基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯；

二氫磷酸 2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酯；

2-胺基-N-(2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)乙醯胺；

4-(1-(6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苄醯胺；

6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-(羥甲基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

4-(1-(6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)-N-甲基苄醯胺；

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((1-苯基哌啶-4-基)甲基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-4-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-4-甲基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-烯丙基-3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(2-羟丙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

6-(2,3-二羟丙基)-3-(1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(2-羟丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羟丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

2-(3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙酸；

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮；

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酸；

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(2-
羥乙基胺基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

N-(2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-
側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)-2-羥基乙醯胺；

2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基胺甲酸甲酯；

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-嗎
福林基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

1-(2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-
側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-乙基脲；

2-氰基-1-(2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟
苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-甲基脲；

3-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側
氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-N-(甲基磺醯基)丙醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構
物。

56. 一種化合物，其係選自由以下者組成之群：

3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-4-甲
基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(噁吩

-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

N-(3-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺
6-(3-羥丙基)-3-苯乙基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮
3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-(2-苯基環丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-對甲苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-羥基苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

6-(2-羥乙基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

4-(1-(6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲腈

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-(羥甲基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

6-烯丙基-3-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

3-(1-環己基乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-
氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-(2-羥乙基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(3-羥丙基)-3-(1-(4-(甲氧基甲基)苯基)乙基)-6-苯基
-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧氮
雜環己烷-2-酮

6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙
基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-
氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥丙基)-1,3-
氧氮雜環己烷-2-酮

6-烯丙基-3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環
己烷-2-酮

6-(2-羥乙基)-6-苯基-3-(1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙
基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙
基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-異丙
基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(6-(3-羥丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-
基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

N-(2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺
6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-(1-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-(1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-(1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-(1-(4-(噻吩-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-嗎啉基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噻吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
3-(3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙腈
3-(1-(4-溴苯基)丙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(3-羥丙基)-3-(1-(4-(6-側氧基-1,6-二氫呪啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

3-(4-(1-(6-(3-羥丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)呪啶1-氧化物

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-(1-(4-(呪啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-6-丙基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

N-(4-(1-(6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)甲磺醯胺

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

6-(3-羥丙基)-3-(1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(6-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-(1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)丙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-溴苯基)丙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(3-(1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-(1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

2-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙腈

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-(哌啶-1-羧基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6- 烯丙基 -3-(1-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥基-3-甲基丁基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(4-(5-乙醯基噻吩-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙醯胺

3-(1-(4-(5-(1-胺基乙基)噻吩-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)丙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(4-(5-(1-羥乙基)噻吩-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(4-溴苯基)丙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

6-(3-胺基丙基)-3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲基胺基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-(1-(4-(1,1-二侧氧基-六氢-1,2-噻吩-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基丁基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲硫基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

1-(2-(3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙基)脲

胺甲酸 2-(3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙酯

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-3-(甲基胺基)丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

6-(2-(2H-四唑-5-基)乙基)-3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

N-(2-(3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙基)-N-甲基乙磺胺

N-(3-(3-(1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-2-侧氧基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙基)甲磺酰胺

1-(3-(3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙基)脲

胺甲酸 3-(3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙酯

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(3-(二甲基胺基)-2-羟丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

6-(2-(2-氨基-1H-咪唑-1-基)乙基)-3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

1-(3-(3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙基)-3-甲基脲

1-(3-(3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)-2-羟丙基)脲

N-(3-(3-(1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)-2-羟丙基)甲磺酰胺

N-(3-(3-(1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)-2-羟丙基)-N-甲基甲磺酰胺

3-(1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-(1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(3-羥丙基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(4-氟苯基)-3-(1-(3-氟苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(4-氟苯基)-3-(1-(2-氟苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(2,3-二羥丙基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(3-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-(6-(4-氟苯基)-3-(1-(3-氟苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-(6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

6-烯丙基-3-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-(1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-烯丙基-3-(1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基
-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(2-侧氧基-6-苯基)-3-(1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙酰胺

3-(2-侧氧基-6-苯基)-3-(1-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙酰胺

3-(1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(6-(4-氟苯基)-2-侧氧基)-3-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙酰胺

3-(4-(1-(6-(3-氨基-3-侧氧基丙基)-2-侧氧基-6-苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-3-基)乙基)吡啶1-氧化物

N-(2-(6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙基)甲磺酰胺

6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-(3-(1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-2-侧氧基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈

3-(3-(1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氨基
-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-(1-(4-(5-甲氧基吡啶-3-
基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-(5-氯吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-
羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

N-(2-(2-側氨基-6-苯基-3-(1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙
基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺

6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-(1-(4-(甲基磺醯基)苯基)
乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥
丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

二氫磷酸 3-(3-(1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯
基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酯

6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-(1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)
苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(1-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙
基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(3-羥丙基)-3-(1-(4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫吡啶
-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

N-(3-(6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-側氨基
-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

3-(3-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧
氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-(6-(4-氟苯基)-3-(1-(4-氟苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-(3-(1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

N-(2-(3-(1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺

N-(3-(3-(1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

57. 一種化合物，其係選自由以下者組成之群：

(R)-6-甲基-6-苯基-3-間甲苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2-氯苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(3-溴苯基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2'-氯聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3'-(6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)聯苯-2-甲腈；

(R)-3'-(6-甲基-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-

基)聯苯-3-甲腈；

(R)-6-甲基-6-苯基-3-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2'-甲氧基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2',6'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(3'-氯聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(3'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2',5'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(3',5'-二氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(4'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(4'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(4'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(3'-甲氧基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜

環己烷-2-酮；

(R)-6-甲基-6-苯基-3-(3-(噻吩-2-基)苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2'-氟聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(4'-羥基聯苯-3-基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(6-(2-氯-4-氯苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氯苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

2-(3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙醯胺；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-((R)-2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-((S)-2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-(3-氯苯基)-6-甲基-3-(6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-(3-溴苯基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-

氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(2'-氯-4'-氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(2',6'-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2-溴苄基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(3-溴苯基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-(2-胺基乙基)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙醯胺；

(S)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-((R)-2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-((S)-2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(聯苯-3-基)-6-(3-氯苯基)-6-甲基-1,3-氧氮雜環

己烷-2-酮；

(R)-3-(2',4'-二氟联苯-3-基)-6-甲基-6-(吡啶-2-基)-1,3-
氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-6-甲基-3-(3-苯氧基苯基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己
烷-2-酮；

(R)-6-甲基-6-苯基-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮杂环己
烷-2-酮；

(S)-6-甲基-6-苯基-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮杂环己
烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-
氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-
氧氮杂环己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-
氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-
氧氮杂环己烷-2-酮；

(R)-6-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)-6-邻甲苯基-1,3-氧氮杂
环己烷-2-酮；

(R)-6-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)-6-间甲苯基-1,3-氧氮杂
环己烷-2-酮；

(R)-6-甲基-3-((S)-1-苯基乙基)-6-对甲苯基-1,3-氧氮杂
环己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(3-羟基苯基)乙基)-6-甲基-6-苯基-1,3-氧

氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-甲基-6-(4-(甲硫基)苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-N-(2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)乙醯胺；

(S)-N-(2-(3-(2',4'-二氟聯苯-3-基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺；

(6S)-3-(2'-氯-4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(6S)-3-(2'-氯-4',6-二氟聯苯-3-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-(4-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-(2-氟苯基)-3-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙

基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(6S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-(2',4',6-三氟聯苯-3-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(6S)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-(2',4',6-三氟聯苯-3-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯

基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-6-乙烯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-苯基乙基)-6-乙烯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(羥甲基)-3-((S)-1-苯基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-羥乙基)-6-苯基-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(6-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-環丙基苯基)乙基)-6-(4-氟苯

基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

4-((S)-1-((R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯；

(R)-3-((S)-1-(4-環丙基苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

4-((S)-1-((R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲酸甲酯；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-(2-胺基乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-(5-氯-6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基)-6-(2-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-((S)-2-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯

基)-6-((R)-2-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；
(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-側氧基丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；
(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；
(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；
1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-甲基脲；
(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；
(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((S)-2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；
(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-((R)-2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；
3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)丙醯胺；
3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)-N-甲基丙醯胺；
N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)乙醯胺；
甲基胺甲酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯；
(6S)-6-(2-(胺基磺醯基胺基)乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟

聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

胺磺酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯；及

二氫磷酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙酯；

2-胺基-N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-6-基)乙基)乙醯胺；

4-((S)-1-((R)-6-烯丙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)苄醯胺；

(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(羥甲基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

4-((S)-1-((R)-6-烯丙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧化氮雜環己烷-3-基)乙基)-N-甲基苄醯胺；

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((1-苯基哌啶-4-基)甲基)-1,3-氧化氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-苯

基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(S)-6- 烯 丙 基 -3-((S)-1-(4'- 氟 聯 苯 -4- 基)乙 基)-6-(噻 吩 -2- 基)-1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(R)-6- 烯 丙 基 -3-((S)-1-(4'- 氟 聯 苯 -4- 基)乙 基)-6-(噻 吩 -2- 基)-1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(4S,6S)-6- 烯 丙 基 -3-((S)-1-(4- 溴 苯 基)乙 基)-6-(4- 氟 苯 基)-4- 甲 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(4R,6R)-6- 烯 丙 基 -3-((S)-1-(4- 溴 苯 基)乙 基)-6-(4- 氟 苯 基)-4- 甲 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(4R,6S)-6- 烯 丙 基 -3-((S)-1-(4- 溴 苯 基)乙 基)-6-(4- 氟 苯 基)-4- 甲 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(4S,6R)-6- 烯 丙 基 -3-((S)-1-(4- 溴 苯 基)乙 基)-6-(4- 氟 苯 基)-4- 甲 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(R)-3-((S)-1-(4'- 氟 聯 苯 -4- 基)乙 基)-6-(3- 羥 丙 基)-6- 苯 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(4S,6S)-3-((S)-1-(4- 溴 苯 基)乙 基)-6-(4- 氟 苯 基)-6-(2- 羥 乙 基)-4- 甲 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(4R,6S)-3-((S)-1-(4- 溴 苯 基)乙 基)-6-(4- 氟 苯 基)-6-(2- 羥 乙 基)-4- 甲 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(S)-3-((S)-1-(2',4'- 二 氟 聯 苯 -4- 基)乙 基)-6-(2- 羥 乙 基)-6- 苯 基 -1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(S)-6- 烯 丙 基 -3-((S)-1-(2',4'- 二 氟 聯 苯 -4- 基)乙 基)-6-(噻 吩 -2- 基)-1,3- 氧 氮 雜 環 己 烷 -2- 酮 ；

(R)-6- 烯 丙 基 -3-((S)-1-(2',4'- 二 氟 聯 苯 -4- 基)乙

基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(6R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-((R)-2-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(6S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-((R)-2-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(6R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-((S)-2-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(6S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-((S)-2-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-((S)-2,3-二羥丙基)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-6-((R)-2,3-二羥丙基)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-((R)-2-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-((S)-2-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙

基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙腈；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-((S)-2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-((R)-2,3-二羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙酸；

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-(二甲基胺基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酸；

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(2-羥乙基胺基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)-2-羥基乙醯胺；

2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基胺甲酸甲酯；

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-嗎福林基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮；

1-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-乙基脲；

2-氰基-1-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)-3-甲基脲；

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-N-(甲基磺醯基)丙醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

58. 一種化合物，其係選自由以下者組成之群：

3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-4-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-4-甲基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(塞吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

N-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)甲磺醯胺

6-(3-羥丙基)-3-苯乙基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(3-羥丙基)-3-苯乙基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-異丙基-1,3-

氧氮雜環己烷-2-酮

3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-異丙基-1,3-

氧氮雜環己烷-2-酮

6-(3-羟丙基)-6-苯基-3-(2-苯基環丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-(3-羟丙基)-6-苯基-3-(2-苯基環丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-對甲苯基乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-羟基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-6-(2-羟乙基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-(2-羟乙基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

4-((S)-1-((R)-6-烯丙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯甲腈

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4-(羟甲基)苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-苯

基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷 -2- 酮

(R)-6-烯丙基 -3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷 -2- 酮

(S)-6-烯丙基 -3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷 -2- 酮

(S)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-((R)-2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷 -2- 酮

(S)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-((S)-2,3-二羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷 -2- 酮

(R)-3-((S)-1-(4-(2-羟乙基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮

(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(甲氧基甲基)苯基)乙基)-6-苯基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮

3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-異丙基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮

3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-異丙基 -1,3- 氧氮雜環己烷 -2- 酮

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷 -2- 酮

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷 -2- 酮

(R)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙

基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(6S)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-6-(2-羟乙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-6-((R)-2,3-二羟丙基)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-6-((S)-2,3-二羟丙基)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羟乙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羟乙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((R)-6-(3-羟丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

N-(2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺

(R)-6-(3-羟丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-(3-羟丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-異

丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-異

丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥丙基)-6-異

丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)

苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-甲基-1,3,4-

(噁二唑-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-3-((S)-1-(4-(噻吩-2-基)苯基)

乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-嗎福林基苯基)

乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噻

吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噻

吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙腈

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-(4-((S)-1-((R)-6-(3-羥丙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧

氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)吡啶1-氧化物

3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2,3-二羥丙基)-6-異丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(6S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-((S)-2-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-((R)-2-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-苯基-6-丙基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

N-(4-((S)-1-((S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-2-側氧基

-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)甲磺醯胺

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲基磺醯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥乙基)-6-(噁吩-2-基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)丙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-((S)-2,3-二羥丙基)-6-

苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-((R)-2,3-二羟丙基)-6-
苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-((R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氧
基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙酰胺

(R)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙
基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯
基)-2-侧氧基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙腈

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(哌啶-1-羰基)
苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)苯基)
乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-
羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(2-氟苯基)-6-(3-
羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(2-氟苯基)-6-(3-
羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(3-氟苯基)-6-(3-
羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-6-(3-羟基-3-甲基
丁基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4-(5-乙酰基噻吩-2-基)苯基)乙基)-6-(3-

羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基
-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

(6R)-3-((1S)-1-(4-(5-(1-氨基乙基)噻吩-2-基)苯基)乙
基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-
羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)丙基)-6-(3-羥丙
基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(6R)-3-((1S)-1-(4-(5-(1-羥乙基)噻吩-2-基)苯基)乙
基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-((R)-2,3-二羥丙
基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(4-溴苯基)丙基)-6-((S)-2,3-二羥丙
基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-(3-氨基丙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙
基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯
基)-6-(2-(甲基胺基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-烯丙基-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(3-(三氟甲
基)-1H-吡唑-1-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(1,1-二側
氨基-六氫-1,2-噻吩-2-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥基-3-

甲基丁基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)丙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(甲硫基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

1-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氨基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙基)脲

胺甲酸 2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氨基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙酯

(6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟基-3-(甲基氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(S)-6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-6-(2-(2H-四唑-5-基)乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氨基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)乙基)-N-甲基乙酰胺

N-(3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟联苯-4-基)乙基)-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙基)甲磺酰胺

1-(3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-侧氨基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙基)脲

胺 甲 酸 3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酯
 (6S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-(二甲基胺基)-2-羥丙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
 (S)-6-(2-(2-胺基-1H-咪唑-1-基)乙基)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮
 1-(3-((R)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)-3-甲基脲
 1-(3-((S)-3-((S)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2-羥丙基)脲
 N-((R)-3-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2-羥丙基)甲礦醯胺
 N-((S)-3-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2-羥丙基)甲礦醯胺
 N-((R)-3-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2-羥丙基)-N-甲基甲礦醯胺
 N-((S)-3-((S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2-羥丙基)-N-甲基甲礦醯胺
 (R)-3-((R)-1-(2',4'-二氟聯苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(S)-3-((R)-1-(2',4'-二氟联苯-4-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羟乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(S)-6-(3-羟丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(2-氟苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-6-(3-羟丙基)-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(S)-6-((S)-2,3-二羟丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(S)-6-((R)-2,3-二羟丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

(6R)-6-(2,3-二羟丙基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-2-酮

3-((R)-3-((S)-1-(4-氯苯基)乙基)-2-侧氨基-6-苯基-1,3-氧氮杂环己烷-6-基)丙酰胺

3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(3-氟苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4-(1H-吡唑-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-烯丙基-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((R)-2-側氧基-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-((R)-2-側氧基-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

(S)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((R)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-3-((S)-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-((S)-1-((R)-6-(3-胺基-3-側氨基丙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-3-基)乙基)苯基)吡啶-1-氧化物

N-((S)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-側氨基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺
(R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)-2,2-二甲基丙腈

3-((R)-3-((S)-1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4-(5-氯吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

N-((S)-2-側氨基-6-苯基-3-((S)-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)甲磺醯胺

(S)-6-(4-氟苯基)-6-(2-羥乙基)-3-((S)-1-(4-(甲基磺醯基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

二氫磷酸 3-((R)-3-((S)-1-(4'-氟聯苯-4-基)乙基)-2-側氨基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙酯

(R)-6-(4-氟苯基)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙基)-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-3-((S)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基)乙基)-6-(3-羥丙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

(R)-6-(3-羥丙基)-3-((S)-1-(4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙基)-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-2-酮

N-(3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

3-((R)-3-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-2-側氧基-6-苯基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-((R)-6-(4-氟苯基)-3-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

3-((R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙醯胺

N-(2-((S)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)乙基)甲磺醯胺

N-(3-((R)-3-((S)-1-環己基乙基)-6-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,3-氧氮雜環己烷-6-基)丙基)甲磺醯胺

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

59. 一種如申請專利範圍第1項至第52項及第54項至第58項中任一項之化合物之用途，其用於製造治療患有與 11β -HSD1之活性或表現相關之疾病之個體的醫藥品。

60. 一種如申請專利範圍第1項至第52項及第54項至第58項中任一項之化合物之用途，其用於製造抑制有需要之哺乳動物中之 11β -HSD1活性的醫藥品。

61. 如申請專利範圍第 59 項及第 60 項之用途，其中：

R^1 為 (a) 不存在或 (b) 係選自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烯基、(C_2-C_6) 炫基、(C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷氧基、或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氧基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、雜環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1) 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 、或羥基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6) 烷

基、羥基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基
 烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、
 (C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、
 鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、
 (C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環
 烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)
 環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵
 基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷
 亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯
 基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、
 鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)
 環烷礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷礦醯
 基、鹵基(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、
 (C_1-C_6)烷基胺基、二(C_1-C_6)烷基胺基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)
 烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羧
 基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基胺基羧基、二(C_1-C_6)烷
 基胺基羧基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基胺基羧基、雜環基
 羧基、(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基礦醯基、
 雜環礦醯基、(C_1-C_6)烷基羧基胺基、(C_1-C_6)烷基羧基胺基
 (C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基礦醯基胺基、(C_1-C_6)烷基礦醯基
 胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧羧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)
 烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基
 (C_1-C_6)烷氧基、側氧基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺
 基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、胺基(C_2-C_6)

烷氧基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羧基；或若取代處於 A¹ 之間位或對位，則取代基亦可包括視情況經取代之環烷基、視情況經取代之齒環烷基或視情況經取代之雜芳基；

A² 為 (a) 鍵結、O、S 或 NR⁴；或 (b) (C₁-C₃)伸烷基或(C₁-C₂)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氨基之基團取代；

Cy² 處於 A₁ 之間位或對位且為 (a) 氢或 (b) 芳基、雜芳基、環烷基、吡咯啶、吡咯啶-2-酮、1-甲基吡咯啶-2-酮、哌啶、哌啶-2-酮、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶、1,2-二氫-2-側氨基吡啶、1,4-二氫-4-側氨基吡啶、哌啶-2-酮、3,4,5,6-四氫-4-側氨基嘧啶、3,4-二氫-4-側氨基嘧啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、四氫硫代哌喃、異噁唑啶、1,3-二氫戊環、1,3-二硫戊環、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,3-二噻烷、1,4-二噻烷、噁唑啶-2-酮、咪唑啶-2-酮、咪唑啶-2,4-二酮、四氫嘧啶-2(1H)-酮、嗎福林、N-甲基嗎福林、嗎福林-3-酮、1,3-二氫雜環己烷-2-酮、硫代嗎福林、硫代嗎福林 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻噁唑 1,1-二氧化物、四氫-2H-1,2-噻吩 1,1-二氧化物、六氫-1,2,6-噻二噁 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻二噁 1,1-二氧化物、異四氫噻噁 1,1-二氧化物、6-側氨基-1,6-二氫噁唑-3-基、6-側氨基-1,6-二氫噁唑-4-基、5-側氨基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三噁-3-基及 5-側氨基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基，其視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、

氰基、硝基、氨基、羟基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、羟基(C₃-C₆)环烷基、(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、卤基(C₂-C₆)烯基、羟基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₃-C₆)环烷基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₄-C₇)环烷基烷氧基、卤基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₃-C₆)环烷氧基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)环烷硫基、(C₄-C₇)环烷基烷硫基、卤基(C₁-C₆)烷硫基、卤基(C₃-C₆)环烷硫基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷亚磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、(C₁-C₆)烷磺酰基、(C₃-C₆)环烷磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基、杂环基羰基、(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、杂芳基、

側氨基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羧基；

Y 為 (C_1-C_6)烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或側氨基；

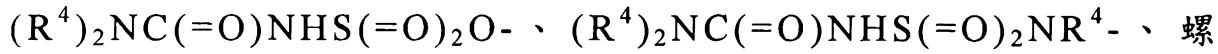
n 為 0、1 或 2；

E 為 (a) 鍵結或 (b) (C_1-C_3)伸烷基或 O 與 R^2 連接之 (C_1-C_2)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氨基之基團取代；

R^2 為 (C_1-C_6)烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)環烷礦醯基、(C_4-C_7)

環烷基烷磺醯基、鹵基(C_1-C_6)烷磺醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷
 磺醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷磺醯基、(C_1-C_6)烷基胺基、
 二(C_1-C_6)烷基胺基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基
 (C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、
 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基胺基羰基、二(C_1-C_6)烷基胺基羰基、
 (C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C_1-C_6)
 烷基胺基磺醯基、二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基、雜環磺醯基、
 (C_1-C_6)烷基羰基胺基、(C_1-C_6)烷基羰基胺基(C_1-C_6)烷基、
 (C_1-C_6)烷基磺醯基胺基、(C_1-C_6)烷基磺醯基胺基(C_1-C_6)烷
 基、(C_1-C_6)烷氧羰基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)
 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、
 雜芳基、側氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)
 烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、
 (C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)
 烷氧基及(C_1-C_6)烷基羰基；

R^3 係選自(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、
 (C_3-C_5)環烷基(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷氧基、
 或(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基且視情況經至多四個獨立地選
 自以下者之基團取代：氟、氯基、側氧基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、
 $R^4O_2C^-$ 、 $R^4C(=O)O^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、
 $R^4C(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、
 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、
 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、



螺環烷基；雜環基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、鹵素或側氧基取代）、雜芳基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氨基、烷硫基、烷基礦醯基、鹵素、三氟甲基、二

烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）、芳

基胺基（其繼而可視情況經烷基、烷氨基、烷硫基、烷基礦醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、

CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基及N,N-二烷基取代的醯胺基取代）及雜芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、

烷氨基、烷硫基、烷基礦醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基胺基、硝基、氰基、CO₂H、CONH₂、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）；且

R⁴係獨立地選自H、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、

胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)

烷基胺基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)烷氨基

(C₁-C₆)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

62.一種醫藥組合物，其包含：i) 醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑；及 ii) 如申請專利範圍第 1 項至第 52 項及第 54 項至第 58 項中任一項之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

63.如申請專利範圍第 62 項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於治療患有與 11 β -HSD1 之活性或表現相關之疾病的個體。

64.如申請專利範圍第 62 項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用於抑制有需要之哺乳動物中之 11 β -HSD1 活性。

65.如申請專利範圍第 63 項及第 64 項之醫藥組合物，其中：

R¹ 為 (a) 不存在或 (b) 係選自(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷氧基、或(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氰基、側氨基、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-、

$R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、
 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、
 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、
 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、
 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、
 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 雜
 環基、雜芳基、芳基胺基及雜芳基胺基；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1) 伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 、或羧基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_2-C_6) 烯基、鹵基 (C_2-C_6) 烯基、羥基 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_3-C_6) 環烷基 (C_2-C_4) 炔基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、鹵基 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷氧基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_3-C_6) 環烷硫基、 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、鹵基 (C_1-C_6) 烷硫基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷硫基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷硫基、 (C_1-C_6) 烷亞磺醯基、 (C_3-C_6) 環烷亞磺醯基、 (C_4-C_7) 環烷基烷亞磺醯基、鹵基 (C_1-C_6) 烷亞磺醯基、鹵基 (C_3-C_6) 環烷亞磺醯基、鹵基 (C_4-C_7) 環烷基烷亞磺醯基、 (C_1-C_6) 烷磺醯基、 (C_3-C_6)

環烷磺醯基、(C₄-C₇)環烷基烷磺醯基、鹵基(C₁-C₆)烷磺醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷磺醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷磺醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基胺基羰基、二(C₁-C₆)烷基胺基羰基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基胺基羰基、雜環基羰基、(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基、二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基、雜環磺醯基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基、(C₁-C₆)烷基羰基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、側氨基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羰基；或若取代處於 A¹ 之間位或對位，則取代基亦可包括視情況經取代之環烷基、視情況經取代之鹵環烷基或視情況經取代之雜芳基；

A^2 為 (a) 鍵結、O、S 或 NR^4 ；或 (b) (C_1-C_3)伸烷基或(C_1-C_2)伸烷氧基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

Cy^2 處於 A_1 之間位或對位且為 (a) 氢或 (b) 芳基、雜芳基、環烷基、吡咯啶、吡咯啶-2-酮、1-甲基吡咯啶-2-酮、哌啶、哌啶-2-酮、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶、1,2-二氫-2-側氨基吡啶、1,4-二氫-4-側氨基

基吡啶、哌啶-2-酮、3,4,5,6-四氫-4-側氧基嘧啶、3,4-二氫-4-側氧基嘧啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、四氫硫代哌喃、異噁唑啶、1,3-二氫戊環、1,3-二硫戊環、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,3-二噻烷、1,4-二噻烷、噁唑啶-2-酮、咪唑啶-2-酮、咪唑啶-2,4-二酮、四氫嘧啶-2(1H)-酮、嗎福林、N-甲基嗎福林、嗎福林-3-酮、1,3-二氫雜環己烷-2-酮、硫代嗎福林、硫代嗎福林 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻噁唑 1,1-二氧化物、四氫-2H-1,2-噻吩 1,1-二氧化物、六氫-1,2,6-噻二啡 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻二唑 1,1-二氧化物、異四氫噻唑 1,1-二氧化物、6-側氧基-1,6-二氫噁唑-3-基、6-側氧基-1,6-二氫噁唑-4-基、5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基及 5-側氧基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基，其視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)環烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基

(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基胺基羥基、二(C₁-C₆)烷基胺基羥基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基胺基羥基、雜環基羥基、(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、二(C₁-C₆)烷基胺基礦醯基、雜環礦醯基、(C₁-C₆)烷基羥基胺基、(C₁-C₆)烷基羥基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基、(C₁-C₆)烷基礦醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羥基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷氧基、雜芳基、側氧基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₂-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羥基；

Y 為(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基或側氧基；

n 為 0、1 或 2；

E 為(a)鍵結或(b)(C₁-C₃)伸烷基或O與R²連接之(C₁-C₂)伸烷氧基，其各自視情況經1至4個獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基或側氧基之基團取代；

R² 為(C₁-C₆)烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基且視情況經至多4個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、

溴、碘、氰基、硝基、胺基、羟基、羧基、(C₁-C₆)烷基、
 羟基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、羟基(C₃-C₆)环烷基、
 (C₄-C₇)环烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、卤基(C₂-C₆)烯基、羟基
 (C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₂-C₄)炔基、卤
 基(C₁-C₆)烷基、卤基(C₃-C₆)环烷基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷
 基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、(C₄-C₇)环烷基烷氧
 基、卤基(C₁-C₆)烷氧基、卤基(C₃-C₆)环烷氧基、卤基(C₄-C₇)
 环烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)环烷硫基、(C₄-C₇)
 环烷基烷硫基、卤基(C₁-C₆)烷硫基、卤基(C₃-C₆)环烷硫基、
 卤基(C₄-C₇)环烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亚磺酰基、(C₃-C₆)环
 烷亚磺酰基、(C₄-C₇)环烷基烷亚磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷亚
 磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷亚磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷
 亚磺酰基、(C₁-C₆)烷磺酰基、(C₃-C₆)环烷磺酰基、(C₄-C₇)
 环烷基烷磺酰基、卤基(C₁-C₆)烷磺酰基、卤基(C₃-C₆)环烷
 磺酰基、卤基(C₄-C₇)环烷基烷磺酰基、(C₁-C₆)烷基氨基、
 二(C₁-C₆)烷基氨基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、卤基
 (C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、H₂NCO、
 H₂NSO₂、(C₁-C₆)烷基氨基羰基、二(C₁-C₆)烷基氨基羰基、
 (C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羰基、杂环基羰基、(C₁-C₆)
 烷基氨基磺酰基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺酰基、杂环磺酰基、
 (C₁-C₆)烷基羰基氨基、(C₁-C₆)烷基羰基氨基(C₁-C₆)烷基、
 (C₁-C₆)烷基磺酰基氨基、(C₁-C₆)烷基磺酰基氨基(C₁-C₆)烷
 基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)
 烷基、卤基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷氧基、

雜芳基、側氧基、胺基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_1-C_6)烷基、胺基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基胺基(C_2-C_6)烷氧基及(C_1-C_6)烷基羰基；

R^3 係選自(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_5)環烷基(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷氧基、或(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷基且視情況經至多四個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯基、側氧基、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 $R^4C(=O)O^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、螺旋環烷基；雜環基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、鹵素或側氧基取代）、雜芳基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷

基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基氨基、硝基、氰基、 CO_2H 、 CONH_2 、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）、芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基氨基、硝基、氰基、 CO_2H 、 CONH_2 、N-單烷基取代的醯胺基及N,N-二烷基取代的醯胺基取代）及雜芳基胺基（其繼而可視情況經烷基、鹵烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵素、三氟甲基、二烷基氨基、硝基、氰基、 CO_2H 、 CONH_2 、N-單烷基取代的醯胺基、N,N-二烷基取代的醯胺基、或側氧基取代）；且

R^4 級獨立地選自 H、(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物。

66. 一種醫藥組合物，其包含：i) 醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑；及 ii) 如申請專利範圍第 1 項至第 52 項及第 54 項至第 58 項中任一項之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物或非鏡像異構物；

其限制條件為若 (a) A¹ 為鍵結或伸烷基，(b) Cy¹ 為(C₃-C₇)環烷基、芳基或雜芳基，且 (c) E 為鍵結，則 R² 不為視情況經鹵素或羥基取代之 3,4-二烷氧基苯基、或視情況經鹵素取代之 3,4-二環烷氧基苯基或視情況經鹵素取代

之 3,4-二烷氧基烷氧基苯基。

67. 如申請專利範圍第 62 項或第 66 項之醫藥組合物：

n 為 0；

A^1 為 (a) 鍵結，或 (b) (C_1)伸烷基、氧與 Cy^1 連接之 CH_2CH_2O 、或羰基碳與 Cy^1 連接之 $CH_2C(=O)$ ；

Cy^1 為芳基、雜芳基、單環環烷基或單環雜環基，其各自視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、羥基、羧基、(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_3-C_6)環烷基、(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_2-C_6)烯基、鹵基(C_2-C_6)烯基、羥基(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_6)環烷基(C_2-C_4)炔基、鹵基(C_1-C_6)烷基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_3-C_6)環烷氧基、(C_4-C_7)環烷基烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_3-C_6)環烷氧基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_3-C_6)環烷硫基、(C_4-C_7)環烷基烷硫基、鹵基(C_1-C_6)烷硫基、鹵基(C_3-C_6)環烷硫基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷硫基、(C_1-C_6)烷亞礦醯基、(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷亞礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷亞礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷亞礦醯基、(C_1-C_6)烷礦醯基、(C_3-C_6)環烷礦醯基、(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、鹵基(C_1-C_6)烷礦醯基、鹵基(C_3-C_6)環烷礦醯基、鹵基(C_4-C_7)環烷基烷礦醯基、(C_1-C_6)烷基氨基、二(C_1-C_6)烷基氨基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、鹵基(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧羰基、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1-C_6)烷基氨基羰基、二(C_1-C_6)烷

基氨基羧基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基氨基羧基、雜環基
羧基、(C₁-C₆)烷基氨基磺醯基、二(C₁-C₆)烷基氨基磺醯基、
雜環磺醯基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基、(C₁-C₆)烷基羧基氨基
(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基氨基、(C₁-C₆)烷基磺醯基
氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羧基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)
烷氧基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、羥基
(C₁-C₆)烷氧基、側氨基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基
(C₁-C₆)烷基、二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₂-C₆)
烷氧基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₂-C₆)烷氧基、二(C₁-C₆)烷基氨基
(C₂-C₆)烷氧基及(C₁-C₆)烷基羧基；或若取代處於 A¹ 之間
位或對位，則取代基亦可包括視情況經取代之環烷基、視
情況經取代之鹵環烷基或視情況經取代之雜芳基；

Cy² 處於 A₁ 之間位或對位且為 (a) 氢或 (b) 芳基、
雜芳基、環烷基、吡咯啶、吡咯啶-2-酮、1-甲基吡咯啶-2-
酮、哌啶、哌啶-2-酮、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、1-(2,2,2-
三氟乙基)哌啶、1,2-二氫-2-側氨基吡啶、1,4-二氫-4-側氨基
吡啶、哌啶-2-酮、3,4,5,6-四氫-4-側氨基嘧啶、3,4-二氫-
4-側氨基嘧啶、四氫呋喃、四氫哌喃、四氫噻吩、四氫硫
代哌喃、異噁唑啶、1,3-二氫戊環、1,3-二硫戊環、1,3-二
噁烷、1,4-二噁烷、1,3-二噻烷、1,4-二噻烷、噁唑啶-2-酮、
咪唑啶-2-酮、咪唑啶-2,4-二酮、四氫嘧啶-2(1H)-酮、嗎福
林、N-甲基嗎福林、嗎福林-3-酮、1,3-二氫雜環己烷-2-酮、
硫代嗎福林、硫代嗎福林 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻噁唑
1,1-二氧化物、四氫-2H-1,2-噻吩 1,1-二氧化物、六氫-1,2,6-

噻二啡 1,1-二氧化物、四氫-1,2,5-噻二唑 1,1-二氧化物、異四氫噻唑 1,1-二氧化物、6-側氧基-1,6-二氫嗒啡-3-基、6-側氧基-1,6-二氫嗒啡-4-基、5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基及 5-側氧基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基，其視情況經 1 至 4 個獨立地選自以下者之基團取代：氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、胺基、羥基、羧基、(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)環烷基、羥基(C₃-C₆)環烷基、(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₂-C₆)烯基、鹵基(C₂-C₆)烯基、羥基(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)環烷基(C₂-C₄)炔基、鹵基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₃-C₆)環烷基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)環烷氧基、(C₄-C₇)環烷基烷氧基、鹵基(C₁-C₆)烷氧基、鹵基(C₃-C₆)環烷氧基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷氧基、(C₁-C₆)烷硫基、(C₃-C₆)環烷硫基、(C₄-C₇)環烷基烷硫基、鹵基(C₁-C₆)烷硫基、鹵基(C₃-C₆)環烷硫基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷硫基、(C₁-C₆)烷亞礦醯基、(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷亞礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷亞礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷亞礦醯基、(C₁-C₆)烷礦醯基、(C₃-C₆)環烷礦醯基、(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、鹵基(C₁-C₆)烷礦醯基、鹵基(C₃-C₆)環烷礦醯基、鹵基(C₄-C₇)環烷基烷礦醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、二(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₃)烷基(C₁-C₆)烷基胺基、(C₁-C₃)烷基(C₁-C₆)烷基胺基、雜環基羧基、(C₁-C₆)烷基胺基礦醯

基、二(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C_1-C_6)烷基
羧基氨基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基
磺醯基氨基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)
烷氧羧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、鹵基
(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基、
側氨基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、
二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)
烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基
及(C_1-C_6)烷基羧基。

十一、圖式：

無

基、二(C_1-C_6)烷基氨基磺醯基、雜環磺醯基、(C_1-C_6)烷基
羧基氨基、(C_1-C_6)烷基羧基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基
磺醯基氨基、(C_1-C_6)烷基磺醯基氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)
烷氧羧基(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、齒基
(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、羥基(C_1-C_6)烷氧基、雜芳基、
側氧基、氨基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、
二(C_1-C_6)烷基氨基(C_1-C_6)烷基、氨基(C_2-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)
烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基、二(C_1-C_6)烷基氨基(C_2-C_6)烷氧基
及(C_1-C_6)烷基羧基。

十一、圖式：

無

200911796

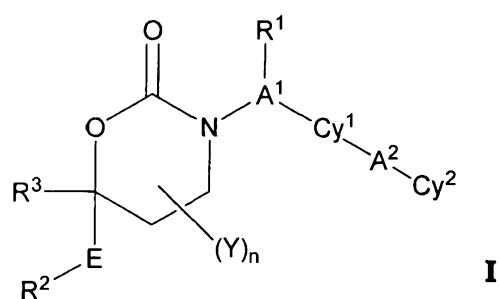
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I